



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**TESIS. OPTIMIZACIÓN EN LA SÍNTESIS DE SULFATIAZOL MEDIANTE DISEÑO
FACTORIAL.**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

Yísel Fabiola Rivera Trujillo.



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor:** Elvira Santos Santos

VOCAL: **Profesor:** Sara Suárez Torres

SECRETARIO: **Profesor:** Evangelina Camacho Frías

1er. SUPLENTE: **Profesor:** Elizabeth Reyes López

2do. SUPLENTE: **Profesor:** Eva Florencia Lejarazo Gómez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: Laboratorio 223 de posgrado y laboratorio anexo 2f de licenciatura.

ASESOR DEL TEMA: Elvira Santos Santos.

SUPERVISOR TÉCNICO: Eva Florencia Lejarazo Gómez.

SUSTENTANTE: Yissel Fabiola Rivera Trujillo.

PROYECTO PATROCINADO POR DGAPA-PAPIME

No DE PROYECTO: PE210215

CONTENIDO

1. Índice de figuras.....	7
2. Índice de tablas	10
3. Abreviaturas.....	12
4. Glosario	14
5. Objetivos	15
6. Resumen.....	16
7. Introducción.....	19
7.1. Historia de las sulfas.....	20
7.2. Sulfatiazol.....	21
7.3. Mecanismo de reacción de sulfatiazol.....	23
7.4. Química verde.....	26
7.5. Fuentes de energía.....	27
7.5.1. Fuente térmica	28
7.5.2. Fuente ultrasonido	28
7.5.3. Fuente microondas	29
7.6. Diseño Factorial	31
8. Material y Métodos.....	36
8.1. 1° paso de reacción: Síntesis de N-acetilsulfatiazol mediante sustitución nucleofílica aromática	37

8.1.1.	<i>Fuente térmica, diseño factorial fraccionado</i>	
	2^{3-1}	37
8.1.2.	<i>Fuente ultrasonido, diseño factorial fraccionado</i>	
	2^{3-1}	41
8.1.3.	<i>Fuente microondas, diseño factorial fraccionado</i>	
	$2^{4.1}$	45
8.1.4.	<i>Análisis cuantitativo</i>	49
8.2.	<i>2° Pasp de reacción: Hidrólisis alcalina de</i>	
	<i>N-acetilsulfatiazol</i>	50
8.2.1.	<i>Fuente térmica diseño factorial fraccionado</i>	
	2^{3-1}	50
8.2.2.	<i>Fuente ultrasonido diseño factorial fraccionado</i>	
	2^{3-1}	53
8.2.3.	<i>Fuente microondas, diseño factorial fraccionado</i>	
	2^{4-1}	56
8.2.4.	<i>Análisis cuantitativo</i>	59
9.	<i>Resultados y discusión</i>	60
9.1.	<i>Diseño factorial</i>	61
9.2.	<i>Análisis cromatográfico</i>	61
9.3.	<i>Curva de calibración de N-acetilsulfatiazol</i>	63
9.4.	<i>Síntesis de N-acetilsulfatiazol, mediante sustitución</i>	
	<i>nucleofílica aromática</i>	63

9.4.1.	<i>Fuente térmica</i>	63
9.4.2.	<i>Fuente ultrasonido</i>	67
9.4.3.	<i>Fuente microondas</i>	71
9.5.	<i>Hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol</i>	76
9.5.1.	<i>Fuente térmica</i>	77
9.5.2.	<i>Fuente ultrasonido</i>	80
9.5.3.	<i>Fuente microondas</i>	83
10.	<i>Conclusión</i>	89
11.	<i>Anexo 1</i>	91
12.	<i>Anexo 2</i>	93
13.	<i>Anexo 3</i>	94
14.	<i>Anexo 4</i>	96
15.	<i>Bibliografía</i>	98

1. ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Reducción de Prontosil Rubidum	21
Figura 2. Ciclo de Walden de las reacciones en las que intervienen ácidos málicos (+) y (-)	23
Figura 3. Activación de 2-aminotiazol por efecto de la piridina	24
Figura 4. Mecanismo de reacción de N-acetilsulfatiazol	24
Figura 5. Reacción de hidrólisis alcalina del N-acetilsulfatiazol	25
Figura 6. Proceso de sonicación	29
Figura 7. Efecto de los cambios en los niveles de energía del reactivo y del estado de transición sobre la velocidad de reacción	30
Figura 8. Matriz de diseño factorial 2^2 , 2^3 y 2^4	32
Figura 9. Matriz para diseño factorial fraccionado 2^{3-1} , generador $I=ABC$ y $-I=-ABC$	34
Diagrama 1. Procedimiento de síntesis de N-acetilsulfatiazol, fuente térmica	39
Figura 10. Diagrama de fuente térmica a reflujo	40
Diagrama 2. Procedimiento de síntesis de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido	43
Figura 11. Diagrama de fuente ultrasonido	44

Diagrama 3. Procedimiento de síntesis de N-acetilsulfatiazol, fuente microondas	47
Figura 12. Diagrama de fuente microondas.....	48
Diagrama 4. Procedimiento para la hidrólisis de N-cetilsulfatiazol, fuente térmica	52
Diagrama 5. Procedimiento para la hidrólisis de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido	55
Diagrama 6. Procedimiento para la hidrólisis de N-acetilsulfatiazol, fuente microondas	58
Cromatograma 1. Experimento 2 de microondas	62
Gráfica 1. Rendimiento de la síntesis N-acetilsulfatiazol, fuente térmica	65
Gráfica 2. Diagrama de Pareto de efectos significativos con $\alpha=0.05\%$, de fuente térmica	66
Gráfica 3. Rendimiento en porcentaje de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido	69
Gráfica 4. Diagrama de Pareto de efecto significativos con $\alpha=0.05\%$, de fuente ultrasonido	70
Gráfica 5. Rendimiento en porcentaje de síntesis de N-acetilsulfatiazol, fuente microondas	73
Gráfica 6. Diagrama de Pareto de efectos significativos con $\alpha=0.05\%$, de fuente microondas para síntesis de N-acetilsulfatiazol	74

Cromatograma 2. Experimento 1 de microondas en hidrólisis alcalina	76
Gráfica 7. Rendimiento en porcentaje de sulfatiazol, mediante fuente térmica	78
Gráfica 8. Diagrama de Pareto de los efectos significativos con $\alpha=0.05\%$, fuente térmica	79
Gráfica 9. Rendimiento en porcentaje de sulfatiazol, fuente ultrasonido.....	81
Gráfica 10. Diagrama de Pareto de los efectos significativos con $\alpha=0.05\%$, fuente ultrasonido	82
Gráfica 11. Rendimiento en porcentaje sulfatiazol, fuente microondas	86
Gráfica 12. Diagrama de Pareto de los efectos significativos con $\alpha=0.05\%$, fuente microondas	87
Gráfica 13. Curva de calibración de N-acetilsulfatiazol	92

2. ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1.1 Condiciones de optimización de N-acetilsulfatiazol	17
Tabla 1.2 Condiciones de optimización de hidrólisis alcalina de sulfatiazol	18
Tabla 2. Diseño de tratamiento 2^{3-1} para calentamiento directo	37
Tabla 2.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria, fuente térmica.	38
Tabla 3. Diseño de tratamiento 2^{3-1} utilizando la fuente de ultrasonido	41
Tabla 3.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria fuente ultrasonido	42
Tabla 4. Diseño de tratamiento 2^{4-1} para microondas	45
Tabla 4.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria fuente microondas	46
Tabla 5. Condiciones Cromatográficas de Análisis de muestras	49
Tabla 6. Diseño de tratamiento 2^{3-1} , en hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, fuente térmica	50
Tabla 6.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria fuente térmica	51
Tabla 7. Diseño de tratamiento 2^{3-1} , en hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido	53

Tabla 7.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria, fuente ultrasonido	54
Tabla 8. Diseño de tratamiento 2^{4-1} , para hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, Fuente microondas	56
Tabla 8.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria, fuente microondas	57
Tabla 9. Condiciones cromatográficas de análisis de muestras	59
Tabla 10. Resultados de experimentos en porcentaje de N-acetilsulfatiazol, fuente térmica	63
Tabla 11. Resultados de experimentos en porcentaje de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido	67
Tabla 12. Resultados de experimentos en porcentaje de N-acetilsulfatiazol, fuente microondas	71
Tabla 13. Resultado de rendimientos en porcentaje de sulfatiazol, fuente térmica	77
Tabla 14. Resultados de rendimientos en porcentaje de sulfatiazol, fuente ultrasonido	80
Tabla 15. Resultados de rendimientos en porcentaje de sulfatiazol, fuente microondas	84
Tabla 16. Curva de calibración de N-acetilsulfatiazol	94

3. ABREVIATURAS.

+1: Nivel alto

°C: Grados Celsius.

-1: Nivel bajo.

ACN: Acetonitrilo.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

Ag₂O: Óxido de plata (II).

atm: Atmosferas.

CaCl₂: Cloruro de calcio.

CH₂Cl₂: Diclorometano.

Cl: Cloruro.

comp: Proceso de compresión durante la sonicación.

DMF: Dimetilformamida.

exp: Proceso de expansión durante la sonicación.

g: Gramos.

h: Horas.

H₂O: Agua

HPLC: Cromatografía de Líquidos de Alta Eficiencia, por sus siglas en ingles.

Hz: Hertz (s⁻¹)

K: Variables controlables.

LMR: Límite máximo de residuos.

min: Minutos.

MiniTAB 17: Programa estadístico para el tratamiento de datos mediante diseño factorial fraccionado.

mL: mililitros.

mmol: milimoles.

N: Nitrógeno

NaOH: Hidróxido de sodio.

O: Óxígeno.

p: Disminución de experimentos

PABA: *para*-aminobenzóico.

PCl₅: Pentacloruro de fósforo.

s: Segundos.

S_NAr: Sustitución nucleofílica aromática.

TFA: Ácido trifloroacético

UV-VIS: longitud de onda de ultravioleta-visible.

w: watts.

μL: microlitros.

4. GLOSARIO.

ALEATORIZACIÓN: ES LA CREACIÓN DE UNA POBLACIÓN DE EXPERIMENTOS QUE SE REALIZAN CON UN ARREGLO ELEGIDO AL AZAR PARA LOS EXPERIMENTOS REALES.

DISEÑO EXPERIMENTAL: ES EL ARREGLO DE LAS UNIDADES EXPERIMENTALES UTILIZANDO EL ERROR EXPERIMENTAL, PARA CONTROLAR EL ACOMODO LOS TRATAMIENTOS.

ERROR EXPERIMENTAL: DESCRIBE LAS VARIACIONES ENTRE LAS UNIDADES EXPERIMENTALES TRATADAS DE MANERA IDÉNTICA E INDEPENDIENTE.

EXPERIMENTO: CONJUNTO DE CIRCUNSTANCIAS PARTICULARES, BAJO UN PROTOCOLO ESPECÍFICO PARA OBSERVAR Y EVALUAR LAS IMPLICACIONES DE LAS OBSERVACIONES RESULTANTES.

RÉPLICA: REPETICIÓN INDEPENDIENTE DEL EXPERIMENTO BÁSICO.

TRATAMIENTOS: CONJUNTO DE CIRCUNSTANCIAS CREADAS PARA EL EXPERIMENTO.

Variable: Todas aquellas características, propiedades o cualidades que presenta un fenómeno que cambia, cuyo efecto puede ser medido o evaluado.

Interacción: Relación o influencia entre dos o más tratamientos.

Generador: Modelo a seguir en el diseño factorial fraccionado.

5. OBJETIVOS:

Optimizar la síntesis de N-acetilsulfatiazol con diferentes fuentes de energía (térmica, ultrasonido, microondas a 750 W y 1250 W), para implementar las condiciones de laboratorio de química orgánica III en el plan de estudios para químicos, en la facultad de química.

Optimizar la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol con diferentes fuentes de energía (térmica, ultrasonido, microondas a 750 W y 1250 W), para implementar las condiciones de laboratorio de química orgánica III en el plan de estudios para químicos, en la facultad de química.

6. RESUMEN.

Las “sulfas” son un tipo de antibióticos utilizados por largo tiempo que revolucionaron la farmacología en sus inicios. La síntesis de sulfatiazol se realiza mediante dos reacciones: la primera es una sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) utilizando como materia prima cloruro de N-acetilbencensulfanililo y 2-aminotiazol, para posteriormente realizar una hidrólisis alcalina.

Uno de los objetivos de la química verde es la reducción de los residuos, lo cual se puede reducir mediante la optimización.

Una de las técnicas que se pueden utilizar para la optimización es mediante métodos de diseño de experimentos, un ejemplo de ellos es el diseño factorial fraccionado, en el cual se determinan las variables que impactan de manera significativa la optimización. Las variables a considerar en este trabajo, son las moles de la materia prima, el tiempo de reacción y la fuente de energía (ultrasonido, energía térmica y microondas a 1250 watts y 750 watts).

Utilizando el software estadístico MiniTAB 17, el cual permite generar diseños de experimentos y en este caso el diseño factorial fraccionado de manera aleatoria. Se fijaron los niveles alto y bajo de las variables considerando: la cantidad de cloruro de N-acetilbencensulfanililo (4.3 mmol; 3.4 mmol), 5 mmol de piridina seca, 3 mL de diclorometano seco y la cantidad de 2-aminotiazol (4.7 mmol; 3.8 mmol), se colocaron en las diferentes fuentes de energía: térmica (2 h, 1 h.) ultrasonido (2 h; 1 h.) y microondas de 1250 watts y 700 watts (360 s; 120 s.)

Posteriormente se determinó cuantitativamente mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Eficiencia (HPLC) la cantidad de N-acetilsulfatiazol formado.

La segunda parte de la síntesis de sulfatiazol, es la hidrólisis alcalina del N-acetilsulfatiazol, en el cual se consideran como variables la cantidad de N-acetilsulfatiazol (0.41 mmol; 0.17 mmol), la concentración de NaOH (40%; 10%), y las

fuentes de energía: térmica (2 h; 1 h), ultrasonido (1 h; 0.5 h) y microondas de 1250 watts y 700 watts (90 s; 30 s). Posteriormente se determinó cuantitativamente, mediante HPLC la cantidad de sulfatiazol formado.

Las condiciones óptimas se establecieron con el objetivo de mejorar las condiciones de laboratorio, realizadas en el laboratorio de Química Orgánica III, de la Facultad de Química. En la tabla 1 se muestran las condiciones establecidas para el primer paso de la reacción.

Fuente	Cloruro de N-acetilsulfanililo. (mmol)	2-aminotiazol (mmol)	Tiempo (min)
Térmica	5.16	5	90
Ultrasonido	5	5	90
Microondas a 750 watts	3.83	5	7
Microondas a 1250 watts	3.83	5	7

Tabla 1.1 Condiciones óptimas para la síntesis de N-acetilsulfatiazol.

En la tabla 1.2 se encuentran contenido las condiciones óptimas para la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol.

Fuente	N-acetilsulfatiazol (mmol)	NaOH (%m/v)	Tiempo (min)
Térmica.	2.4	30	45
Ultrasonido.	4.1	30	60
Microondas a 750 watts.	5.6	15	0.45
Microondas a 1250 watts.	9.33	30	0.45

Tabla 1.2 Condiciones óptimas para la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol.

7. INTRODUCCIÓN.

7.1 HISTORIA DE LAS SULFAMIDAS.

Las sulfamidas y las penicilinas fueron de los primeros agentes antimicrobianos, cabe destacar que el uso de las sulfamidas se remonta en el año 1908, sin embargo no fue hasta el año 1930 [Pérez Teijón, 2013], que se le dio un uso quimioterapéutico. Este hecho desencadenó una revolución quimioterapéutica al observar y comprobar que las sulfamidas generaban un antagonismo metabólico en las bacterias [Guzmán Bernardo, 2001], esto permitió determinar los mecanismos de acción de diferentes medicamentos.

Una de las características importantes para la selección de los antibióticos, desde el punto de vista farmacológico, es que sean selectivos, es decir que el efecto sea sobre el microorganismo y no afecte al hospedero, es por esta razón que las sulfamidas tuvieron un mayor impacto en la industria farmacéutica.

Las sulfamidas tienen como mecanismo de acción el antagonismo de la ácido fólico sintetiza, enzima que está encargada de realizar la transformación de ácido *para*-amino benzoico (PABA) a ácido fólico. Las sulfamidas generan una competitividad en el sitio activo de la enzima ácido fólico sintetasa, por lo que se genera una disminución en la síntesis de ácido fólico, por consiguiente se detiene la síntesis de bases nitrogenadas, afectando la síntesis de ADN y la disminución de la multiplicación de los microorganismos que generan la infección en el hospedero. Cabe destacar que los mamíferos carecen de esta enzima, por lo que no hay efectos secundarios que los afecten.

El medicamento que se comercializó como agente terapéutico fue el *Prontosil Rubrum*, en el cual se comprobó que se reduce *in vivo* por la azo-reductasa (enzima presente en los mamíferos), formando el producto activo que es la sulfanilamida. La transformación del *prontosil* debido a la azo-reductasa está representada en la figura 1.

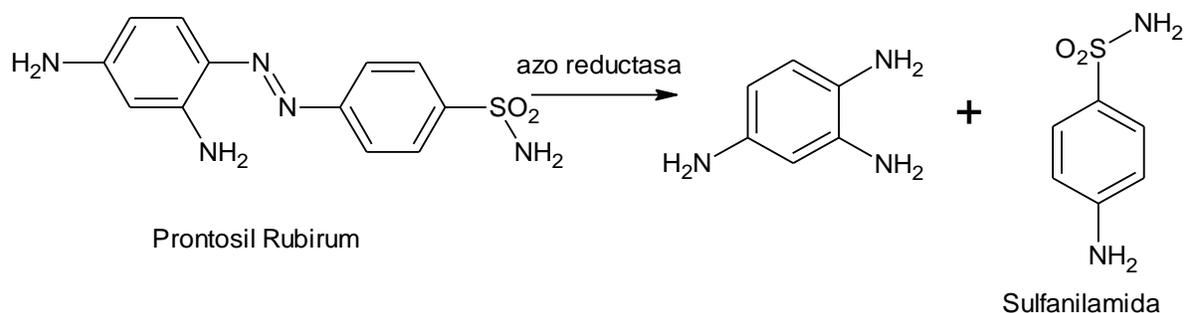


Figura 1. Reducción del *Prontosil Rubrum*.

La estructura principal de las sulfamidas es la *p*-aminobencensulfonamida. Sin embargo en la actualidad a partir del descubrimiento de las sulfamidas se ha modificado la estructura y han surgido nuevos fármacos con otras propiedades farmacológicas, como lo son los leprostaticos (sulfonas), los diuréticos (sulfonamidas heterocíclicas, bencenodisulfonamidas, tiacidas), los hipoglucemiantes (sulfomilureas), los antimalaricos (cloroguanida, cicloguanilo), los antitifoideos (propiluracilo, metimizol), entre otros, por lo cual la optimización en la síntesis de las sulfamidas es relevante en la industria farmacéutica.

7.2 SULFATIAZOL.

En la actualidad, podemos encontrar diferentes productos que contienen sulfatiazol. Su uso es principalmente veterinario, ya que hay al menos 31 medicamentos de uso veterinario que contienen sulfatiazol o su sal [Sani.com.ar, 2016], de manera tópica en uso humano y en combinación con trimetoprim permite el tratamiento contra infecciones urinarias, oftalmológicas, intestinales, entre otras [Pastor Navarro, 2011].

Existen diferentes medicamentos como lo es “3 Sulfas” el cual se recomienda para el uso de bovinos, aves, caninos y felinos, este medicamento consta de una mezcla de sulfamidas (el Sulfatiazol, la sulfametazina y la sulfadiazina) [Adler, 2016]

El uso de 3 diferentes sulfamidas evita la precipitación de estas y por consiguiente evita el daño renal, esto se debe a la presencia de diferentes puntos de solubilidad sin comprometer el efecto terapéutico, por lo que la combinación de las 3 sulfas generan un efecto sinérgico.

En cada uno de estos medicamentos indica que no se administre el producto 5 días antes del sacrificio de los animales destinados al consumo humano [Sucoll-3, 2016]. Esto se debe a que se han determinado los límites máximos de residuos (LMR) con el fin de proteger a la salud humana, lo que se define como “*el contenido de residuos resultante de la utilización de un medicamento veterinario legalmente autorizado en la Unión Europea y considerado como admisible desde el punto de vista de la seguridad del consumidor en un producto alimenticio*”. [Agencia Española, 2014]

El sulfatiazol se combina con diferentes sustancias para el alivio de algunos síntomas como lo es:

Antibiótico. (combinación de sulfas)

Antidiarreico (combinación de neomicinas, sulfas y astringentes)

Polvo oftálmico (para conjuntivitis e infecciones oftálmicas, combinación con tetraciclinas).

7.3 MECANISMO DE REACCIÓN DEL SULFATIAZOL.

La síntesis de sulfatiazol se realiza mediante una sustitución nucleofílica aromática.

Esta reacción se descubrió en 1896 por el químico alemán Paul Walden encontrando que en los ácidos (+) y (-) málicos, enantioméricamente puros, al tratarlos con PCl_5 se sustituía el hidroxilo (OH) por el cloruro (Cl), sin embargo al tratarlos con Ag_2O se sustituía el cloruro por un hidroxilo [McMurry, 2016], en la figura 2 se encuentra la reacción descrita por Walden.

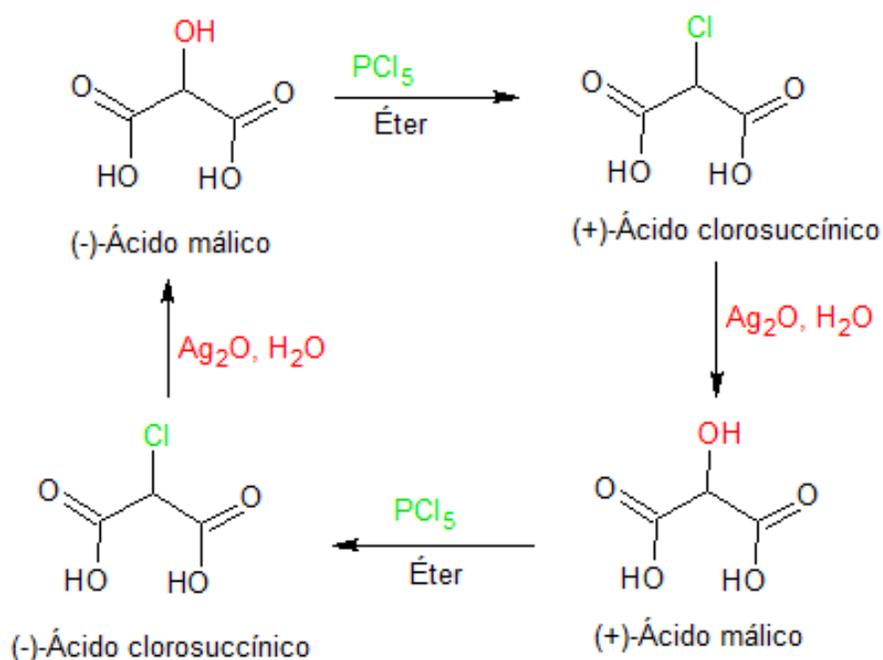


Figura 2. Ciclo de Walden de las reacciones en las que intervienen ácidos málicos (+) y (-).

Lo que podemos concluir es que la sustitución nucleofílica es una reacción que involucra la sustitución de un halogenuro (grupo saliente) de alquilo por una especie con un par de electrones no compartido, como lo serían los compuestos que tienen en sus estructuras elementos electronegativos como lo son el oxígeno (O) y el nitrógeno (N) principalmente [Anon, 2017].

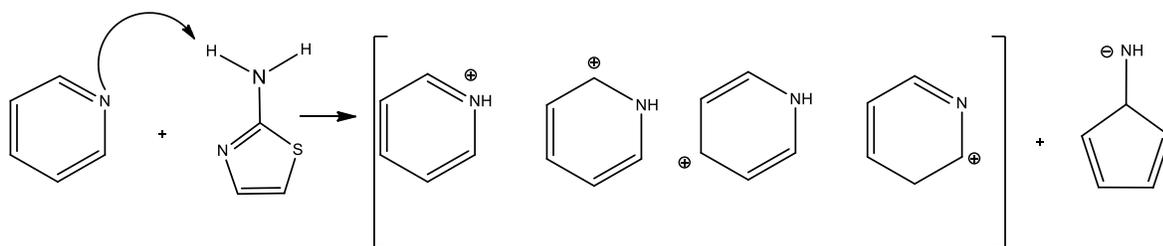


Figura 3. Activación del 2-aminotiazol por efecto de la piridina.

En la figura 4 se puede observar el mecanismo de reacción de la síntesis de N-acetilsulfatiazol en el que se realiza la sustitución nucleofílica aromática, después que se ha activado el 2-aminotiazol, por efecto de la piridina.

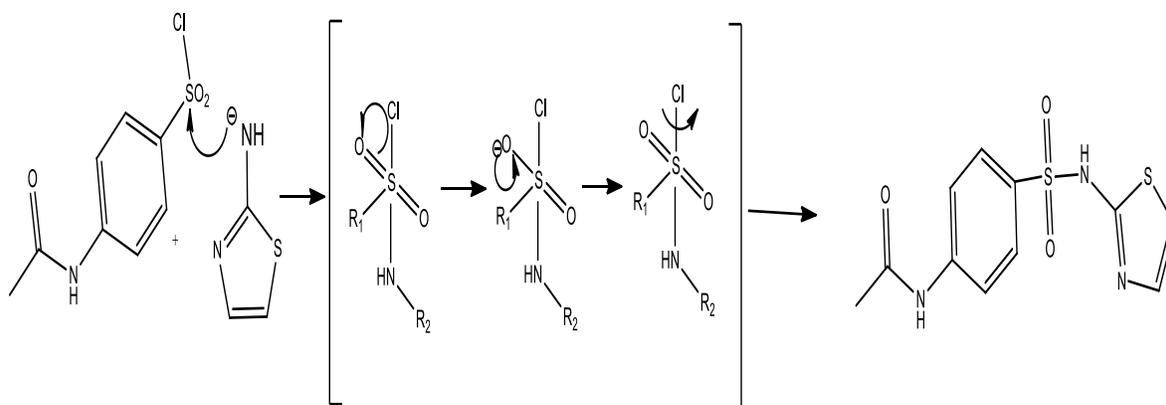


Figura 4. Mecanismo de reacción de la síntesis de N-acetilsulfatiazol.

En la síntesis de N-acetilsulfatiazol un paso fundamental que interviene en la reacción es el catalizador, la piridina cumple esta función de la activación del 2-aminotiazol como se muestra en la figura 3.

Como materia prima se utiliza el cloruro de N-acetilsulfanililo, el cual reacciona con el 2-aminotiazol, utilizando como catalizador la piridina, el efecto que tiene la piridina es un facilitador de la sustracción del protón, del grupo amina del 2-aminotiazol [Ege S., 2017].

En esta reacción es importante la protección de grupo amina del cloruro de N-acetilbencensulfanililo, ya que este grupo amina puede reaccionar con otra molécula de cloruro de N-acetilbencensulfanililo, lo que generaría la disminución del rendimiento y un aumento en las impurezas en el producto formado. Es por esta razón que se utiliza el cloruro de N-acetilbencensulfanililo.

El segundo paso de la síntesis de sulfatiazol es el paso de la hidrólisis alcalina, con el objetivo de romper el acetilo que fungió como protector del nitrógeno del cloruro de N-acetilsulfanililo. Como podemos observar en la figura 5 la hidrólisis de manera detallada.

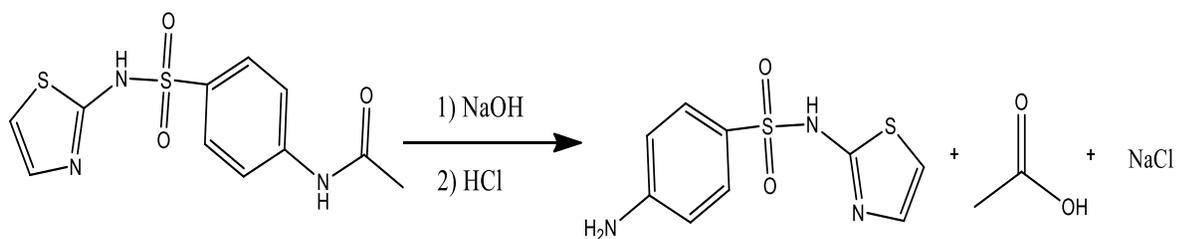


Figura 5. Reacción de hidrólisis alcalina del N-acetilsulfatiazol.

7.4 QUÍMICA VERDE.

La química verde es el desarrollo, diseño y aplicación de productos químicos y procesos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas [McMurry, 2012].

En la gestión ambiental integral de los productos y residuos químicos se pueden establecer las siguientes etapas en orden de dificultad:

- 1) Disposición.
- 2) Tratamiento.
- 3) Reciclaje (reuso y recuperación).
- 4) Reducción desde el origen (buenas prácticas de producción, cambio de producto, sustitución de reactivos y modificación tecnológica).

Por lo antes expuesto es importante considerar que los procesos que se pueden aplicar en la enseñanza experimental, con mayor prioridad será la reducción desde el origen, considerando que una estrategia adecuada para lograrlo es la optimización de los procesos químicos para el logro de la mayor eficiencia posible del experimento y así lograr la generación cero de todos los residuos (sólidos, líquidos o gaseosos) transitando al mismo tiempo a la realización de la Química Verde (a través del logro de uno o más de los doce principios en que se basa la misma), [Paul T., 1998].

1. Evitar los residuos (insumos no empleados, fluidos reactivos gastados)
2. Maximizar la incorporación de todos los materiales del proceso en el producto acabado.
3. Usar y generar sustancias que posean poca o ninguna toxicidad.
4. Preservar la eficacia funcional, mientras se reduce la toxicidad.
5. Minimizar las sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separación).
6. Minimizar los insumos de energía (procesos a presión y temperaturas ambientes).

7. Preferir materiales renovables frente a los no renovables.
8. Evitar derivaciones innecesarias (grupos de bloqueo, pasos de protección y desprotección)
9. Preferir reactivos catalíticos frente a reactivos estequiométricos.
10. Diseñar los productos para su descomposición natural tras el uso.
11. Vigilancia y control “desde dentro del proceso” para evitar la formación de sustancias peligrosas.
12. Seleccionar los procesos y las sustancias para minimizar el potencial de siniestralidad.

7.5 FUENTES DE ENERGÍA.

Cabe destacar que como parte de la química verde está la reducción de la cantidad de energía que se utiliza durante la reacción, por lo que se determinó como variable la fuente de energía, debido que esta variable permitirá observar cuál de las diferentes fuentes de energía es la óptima para utilizar en la síntesis de sulfatiazol.

Dentro de cualquier reacción, es importante alcanzar la energía de activación, la cual se puede alcanzar aplicando la energía necesaria para que la reacción suceda.

En la actualidad hay diferentes fuentes de energía, como lo son el calentamiento directo, ultrasonido o microondas. A continuación se describirán las diferentes fuentes de energía que están disponibles en el laboratorio en la Facultad de Química y que se utilizaron durante el desarrollo de la optimización de la síntesis de sulfatiazol.

7.5.1 FUENTE TÉRMICA.

El calentamiento directo genera que aumente la energía térmica de la sustancia, es decir aumenta la energía cinética de las moléculas. Esta es una de las fuentes de energía más utilizada y con mayor antigüedad. El calentamiento directo aumenta la energía de la reacción mediante convección y conducción, por lo que el área y la conductividad térmica del material impactaran en el tiempo de calentamiento.

En este tipo de calentamiento es necesario controlar diferentes variables, como lo son el tipo de material a utilizar, la superficie de contacto con la parrilla, la velocidad de calentamiento de la parrilla, entre otras. [Hopp V., 2005]

7.5.2 FUENTE ULTRASONIDO.

El fundamento de la síntesis con ultrasonido en un sistema, es por efectos mecánicos y químicos a causa de la cavitación, es decir, el colapso de las burbujas que se producen debido a las ondas de ultrasonido, en este sistema se pueden encontrar 3 regiones en las que se producen diferentes fenómenos: el primero de ellos es en el interior de la burbuja, donde se encuentran vapores del disolvente o algún reactivo volátil. En ciertas condiciones de temperatura y presión altas, sufren rupturas homolíticas en sus enlaces, dando lugar a especies muy reactivas de tipo radical. Otra región es la interfase burbuja-masa líquida, y el líquido que rodea la burbuja, las ondas expansivas producidas por la colisión entre las burbujas pueden romper la estructura del disolvente, lo que genera la solvatación de las especies reactivas, afectando la reactividad [Calbido Miranda, 2000]. En la figura 6 podemos observar la formación de las burbujas durante el

proceso de sonicación dependiendo del disolvente se pueden llegar a temperaturas de 5000°C y presiones de 1000 atm.

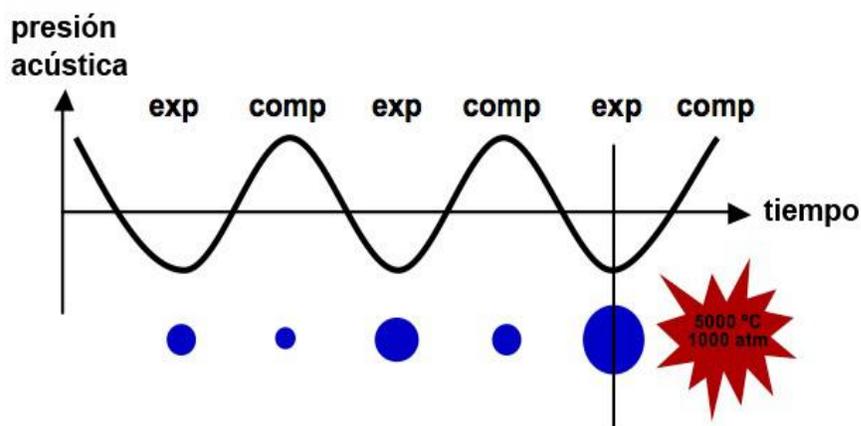


Figura 6. Sonicación, exp: proceso de expansión, comp: proceso de compresión durante una onda sonora.

7.5.3 FUENTE MICROONDAS.

En el calentamiento con microondas encontramos el “calentamiento molecular” en el cual la energía se transfiere directamente a las especies reactivas, por lo que el gasto energético así como el tiempo disminuyen considerablemente, llevando reacciones a minutos, lo que en un sistema convencional es de horas, en la figura 7 se encuentran representada la reacción, con respecto a la energía de Gibbs en comparación del método tradicional contra el método de microondas. Esto se debe a que el calentamiento es por irradiación, por lo que el material y el área no son tan significativos en el calentamiento, sin embargo, el disolvente o los reactivos son importantes ya que se genera el

calentamiento dieléctrico, en el cual las moléculas absorben la energía de microondas y la convierten en energía cinética en las moléculas.

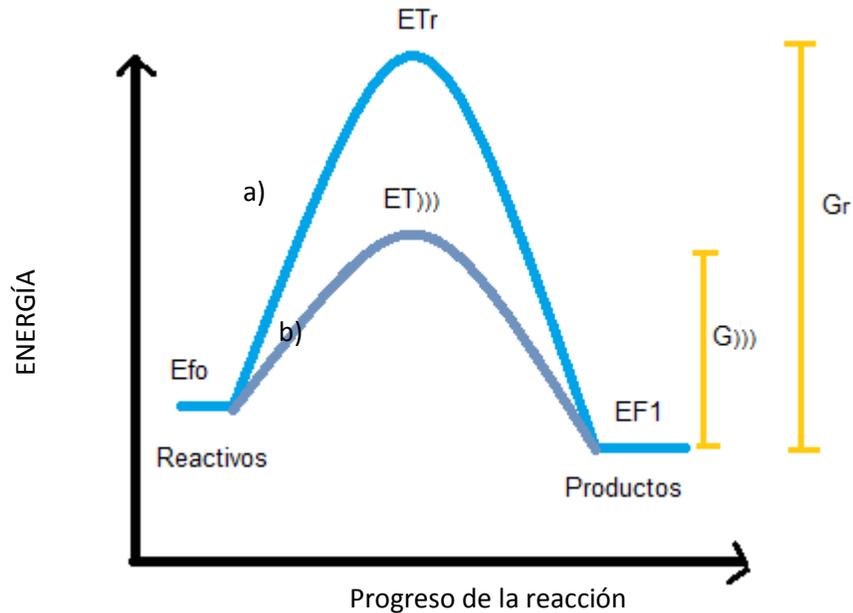


Figura 7. Efecto de los cambios en los niveles de energía del reactivo y del estado de transición sobre la velocidad de reacción. Efo: Energía basal, ETr: Energía de transición de reflujo, ET))) : energía de transición de microondas, EF1: Energía de Productos, G))) : Energía libre de Gibbs de microondas, Gr: Energía libre de Gibbs de reflujo. a) Energía de transición de reflujo, b) energías de transición de microondas.

Esto se debe a que las moléculas se alinean al campo eléctrico, generado por la onda electromagnética [Carballido Rebredo M.], la alineación genera fricción entre las moléculas y por consiguiente el calentamiento. Las microondas generan excitaciones en la rotación molecular, es decir el movimiento de las moléculas con respecto al plano, estas rotaciones pueden ser de traslación, rotación y vibración [Barrow G. 2002].

7.6 DISEÑO FACTORIAL.

La optimización tiene como objetivo obtener productos de alta calidad, llegando a ellos a través de la modificación de una o más de sus características, las cuales generan una respuesta que se identifica con “Y”. Los factores que impactan en la respuesta se identifican con $X_1, X_2, \dots; X_k$, sin embargo deben de ser variables controlables.

Un principio en el que se puede realizar la optimización de la síntesis de compuestos, es la utilización de métodos estadísticos que nos permiten analizar de manera precisa cada una de las variables.

El diseño factorial 2^k es un diseño experimental que permite observar la influencia sobre una respuesta de diferentes variables o factores al mismo tiempo. Este método nos permite generar experimentos que sean más eficientes, esto se debe a que cada observación/ experimento proporciona información acerca de todos los factores a estudiar, así como el efecto que tienen de manera independiente o sus interacciones [Montgomery, 2002].

La respuesta de los factores que producen los experimentos u observaciones se les considera como independientes y las interacciones son considerados como no independientes.

En el diseño factorial se considera a las variables controlables (k) en dos niveles, el nivel alto que corresponde a la simbología de +1 y el nivel bajo como -1, a partir de la cual se hacen todas las posibles combinaciones con las variables controlables, este método permite obtener una matriz.

La matriz genera las condiciones experimentales a realizar. En la figura 8 podemos observar la matriz de los diseños de experimentos 2^2 , 2^3 y 2^4 .

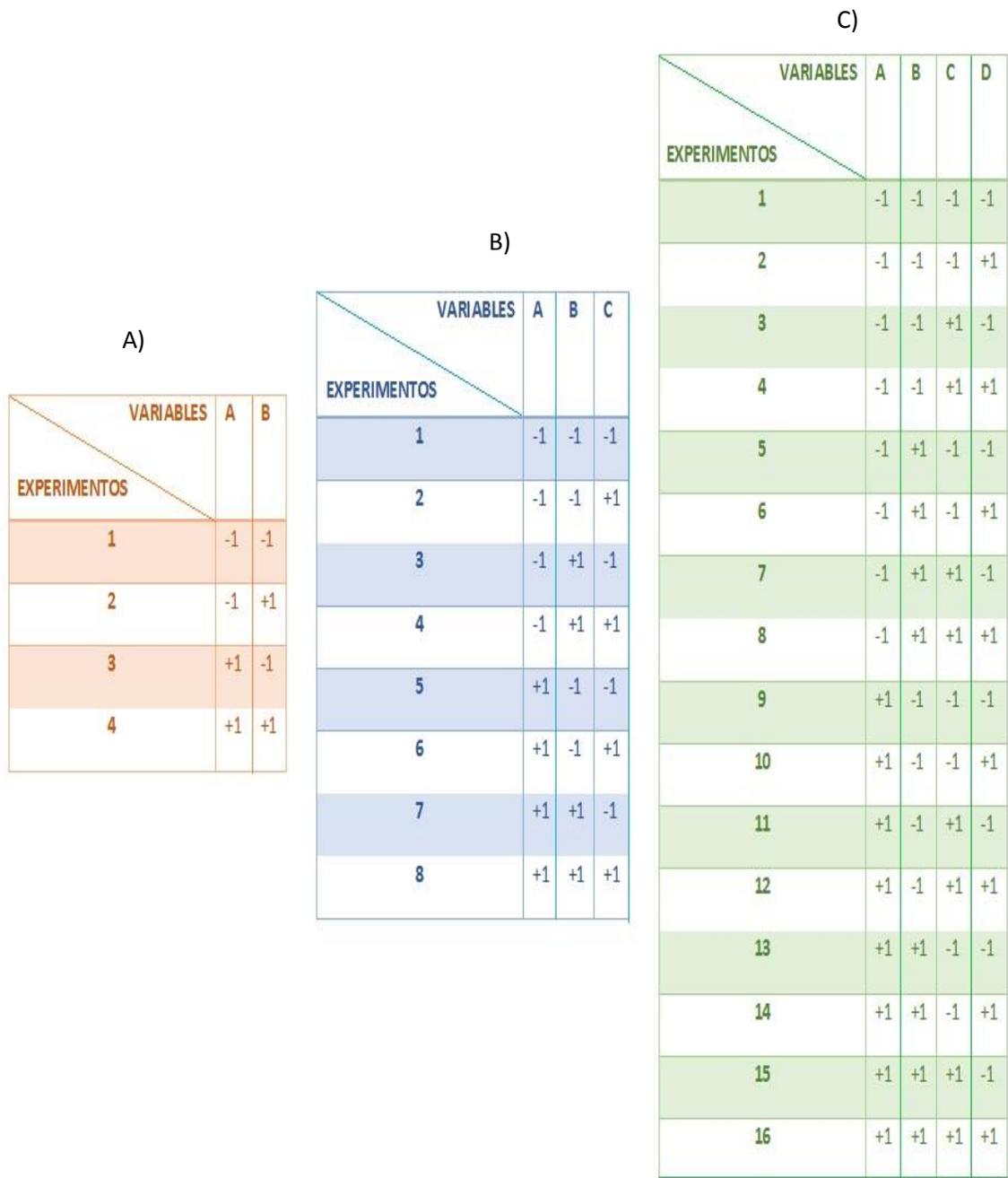


Figura 8. A) Matriz de diseño factorial 2^2 , B) Matriz de diseño factorial 2^3
 C) Matriz de diseño factorial 2^4

Como se puede observar en la figura 7, el inconveniente de esta metodología es el número de experimentos a realizar, debido a que aumenta exponencialmente con respecto al número de variables. Es decir, si se consideran 3 variables y 3 réplicas, el número de experimentos a realizar es de 48, por lo tanto, los costos, el tiempo y la cantidad de residuos generados aumenta de manera exponencial.

Sin embargo, se han diseñado metodologías que nos permiten observar la influencia de las variables disminuyendo el número de experimentos, como lo es el diseño factorial fraccionado, por consiguiente hay una disminución en el tiempo y costos durante la experimentación.

El inconveniente de esta metodología es la pérdida de cierta información, como son los efectos de las interacciones de menor orden en el experimento. Sin embargo, se ha observado que en la mayoría de los experimentos no tienen impacto este tipo de interacciones, por lo que el diseño factorial fraccionado, es una metodología eficiente para observar las variables significativas, durante un experimento [Kuehl R. 2003].

En el diseño factorial fraccionado (2^{k-p}) se realiza un tratamiento de los datos similar al diseño factorial 2^k , solo se considera un factor menos (p), generando la disminución del número de experimentos [Castillo Pérez, 2014]. En la figura 9 está representada un diseño 2^{3-1} , sin embargo hay dos posibles diseños a utilizar, en el cual el primer diseño se le denomina I=ABC y el segundo bloque se le denomina I=-ABC.

Combinaciones de tratamientos		A	B	C	AB	AC	BC	ABC
1)	a	+	-	-	-	-	+	+
	b	-	+	-	-	+	-	+
	c	-	-	+	+	-	-	+
	abc	+	+	+	+	+	+	+
2)	ab	+	+	-	+	-	-	-
	ac	+	-	+	-	+	-	-
	bc	-	+	+	-	-	+	-
	(I)	-	-	-	+	+	+	-

Figura 9. Matriz para diseño factorial 2^{3-1} , para el generador 1) I=ABC, 2) I=-ABC

Los efectos principales y los efectos de las interacciones de dos factores, se estiman de acuerdo a las siguientes formulas.

$$l_A = \frac{1}{2}(a - b - c + abc) \quad l_{BC} = \frac{1}{2}(a - b - c + abc)$$

$$l_B = \frac{1}{2}(-a + b - c + abc) \quad l_{AC} = \frac{1}{2}(-a + b - c + abc)$$

$$l_C = \frac{1}{2}(-a - b + c + abc) \quad l_{AB} = \frac{1}{2}(-a - b + c + abc)$$

Cabe destacar que el efecto de la interacción BC es igual que el efecto principal A, con signo contrario, por lo que se denomina que A es alias de BC, es a partir de este concepto se considera que las interacciones dobles están confundidas.

$$l_A = l_{BC}, \quad l_B = l_{AC} \quad \text{y} \quad l_C = l_{AB}$$

Posteriormente se debe de considerar el nivel de resolución, el cual depende de lo que se desea estudiar:

Resolución III ningún efecto principal es confundido con otro efecto principal, pero los efectos principales son confundidos con las interacciones dobles. Esta resolución es utilizada en diseños 2^{3-1} .

Resolución IV el efecto principal y las interacciones dobles no se confunden entre sí, pero la interacción doble si se puede confundir con las otras interacciones. Esta resolución es utilizada en diseños 2^{4-1} .

Resolución V el efecto principal y las interacciones dobles no se confunde entre sí, pero la interacción triple se confunde con las otras interacciones [Arnau, Grass, 1996]. Esta resolución es utilizada en diseños 2^{5-1} .

8. MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1 1° PASO DE REACCIÓN: SÍNTESIS DE N-ACETILSULFATIAZOL MEDIANTE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (S_NA).

8.1.1 FUENTE TÉRMICA. Diseño factorial fraccionado 2³⁻¹.

En la tabla 2 se muestran las variables a considerar, y los niveles alto y bajo, para el desarrollo del diseño factorial fraccionado, las condiciones fueron establecidas a partir de las condiciones reportadas en el libro “Química combinatoria. Una metodología para la enseñanza experimental” [Santos 2007], posteriormente se consideraron los niveles en un exceso y una deficiencia de las materias primas, es decir en la cantidad de cloruro de N-acetilbencensulfanililo y 2-aminotiazol.

Variable	Unidades	Nivel Alto (+1)	Nivel Bajo (-1)
Cloruro de N-acetilbencensulfanililo.	mmol	4.3	3.4
2-aminotiazol	mmol	4.7	3.8
Tiempo	minutos	120	60

Tabla 2. Diseño de tratamiento 2³⁻¹ para fuente térmica.

En la tabla 2.1 podemos observar las condiciones de síntesis de N-acetilsulfatiazol para un sistema 2^{4-1} , utilizando 3 réplicas de manera aleatoria.

VARIABLE	A	B	C
EXPERIMENTO	SULFONILO (mmol)	AMINA (mmol)	TIEMPO (min)
1	4.3	3.8	60
2	4.3	3.8	60
3	4.3	4.7	120
4	3.4	3.8	120
5	4.3	4.7	120
6	4.3	3.8	60
7	3.4	4.7	60
8	4.3	4.7	120
9	3.4	4.7	60
10	3.4	3.8	120
11	3.4	4.7	60
12	3.4	3.8	120

Tabla 2.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria para fuente térmica.

A continuación se muestra un diagrama de la síntesis de N-acetilsulfatiazol, además del tratamiento de los residuos.

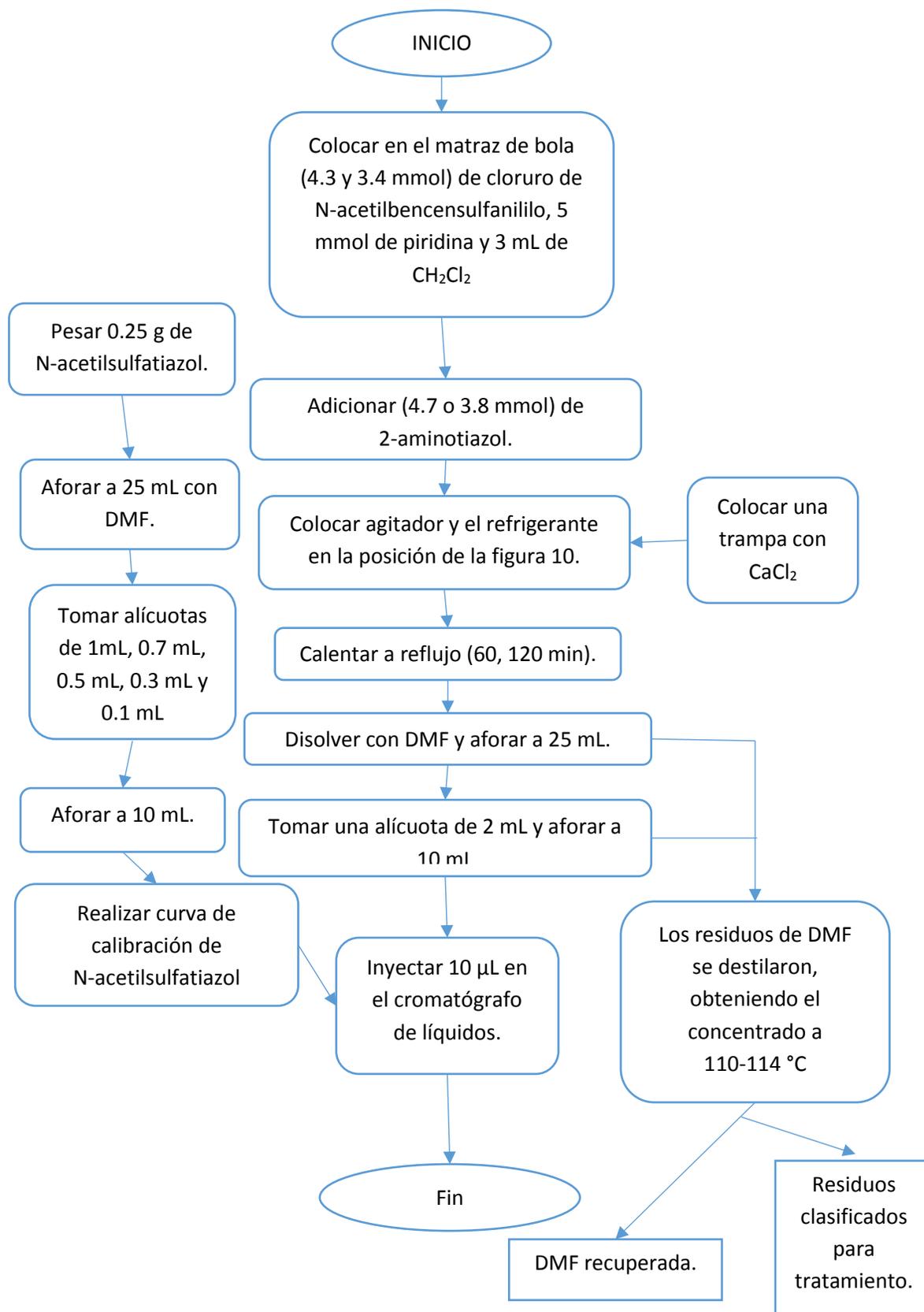


Diagrama 1. Procedimiento para la síntesis de N-acetilsulfatiazol, fuente térmica.

A continuación en la figura 10 se muestra la colocación del material para realizar la reacción, utilizando como fuente de energía térmica.

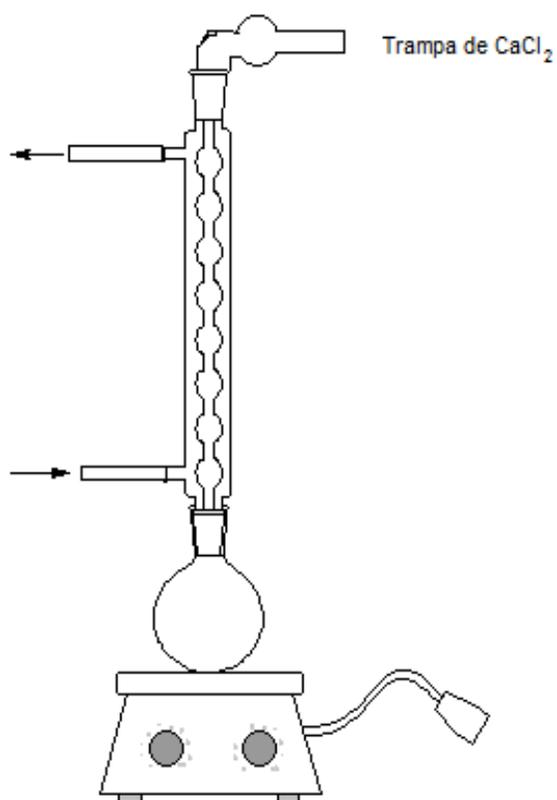


Figura 10. Diagrama de fuente térmica a reflujo.

8.1.2 FUENTE ULTRASONIDO. Diseño factorial fraccionado 2^{3-1} .

A continuación se muestra las variables a considerar, así como los niveles alto y bajo, para el desarrollo del diseño factorial fraccionado.

Variable	Unidades	Nivel Alto (+1)	Nivel Bajo (-1)
Cloruro de N-acetilbencensulfanililo.	mmol	4.3	3.4
2-aminotiazol	mmol	4.7	3.8
Tiempo	minutos	120	60

Tabla 3. Diseño de tratamiento 2^{2-1} , para la fuente de ultrasonido.

En la siguiente tabla podemos observar las condiciones de síntesis de N-acetilsulfatiazol para un sistema 2^{4-1} , utilizando 3 réplicas de manera aleatoria.

VARIABLE	A	B	C
EXPERIMENTO	SULFONILO (mmol)	AMINA (mmol)	TIEMPO (min)
1	4.3	3.8	60
2	4.3	3.8	60
3	4.3	4.7	120
4	3.4	3.8	120
5	4.3	4.7	120
6	4.3	3.8	60
7	3.4	4.7	60
8	4.3	4.7	120
9	3.4	4.7	60
10	3.4	3.8	120
11	3.4	4.7	60
12	3.4	3.8	120

Tabla 3.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria para fuente ultrasonido.

A continuación se muestra un diagrama de la síntesis de N-acetilsulfatiazol, además del tratamiento de los residuos.

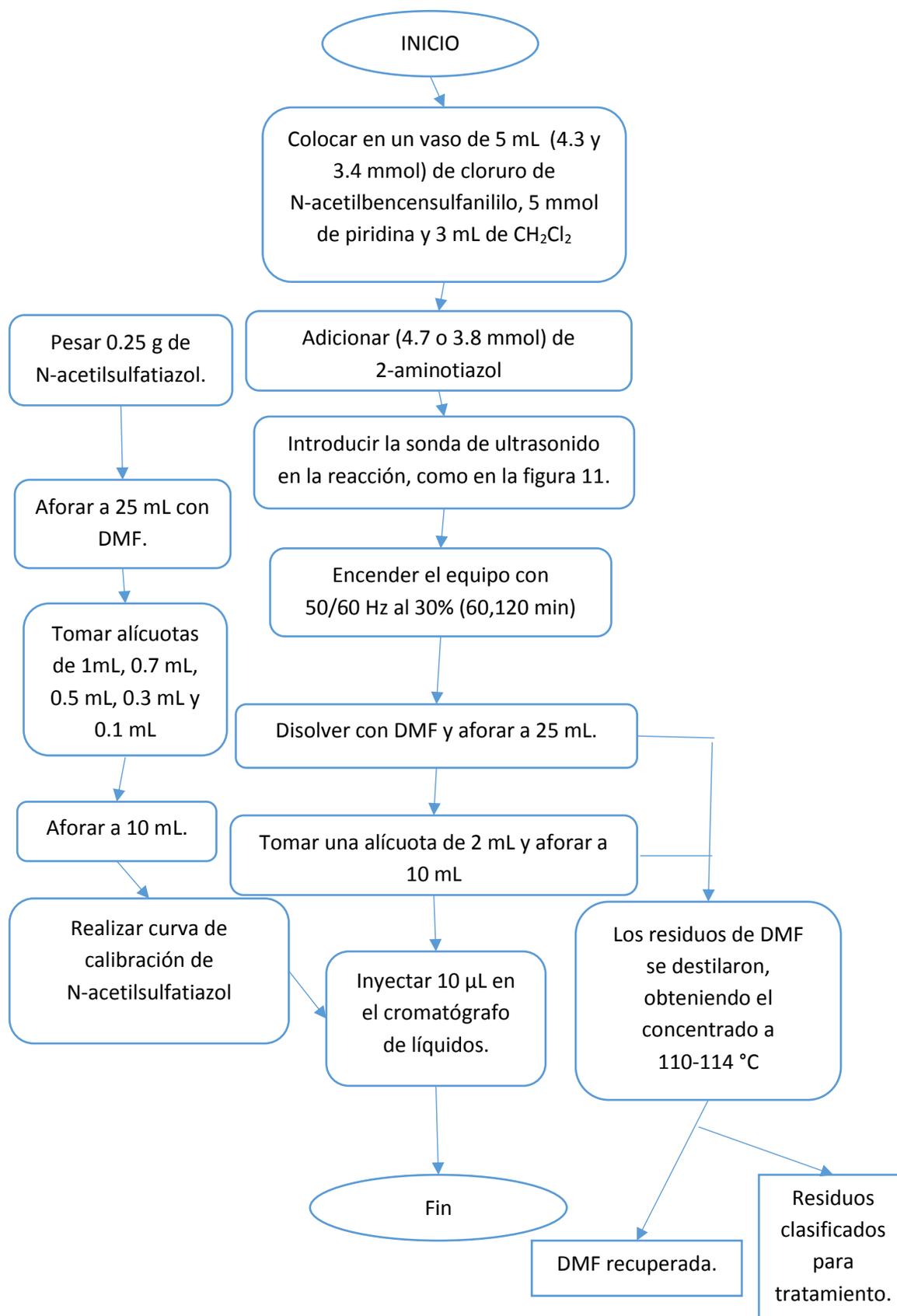


Diagrama 2. Procedimiento para la síntesis de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido.

A continuación en la figura 11 se muestra la colocación del material para realizar la reacción, utilizando como fuente de energía el ultrasonido.

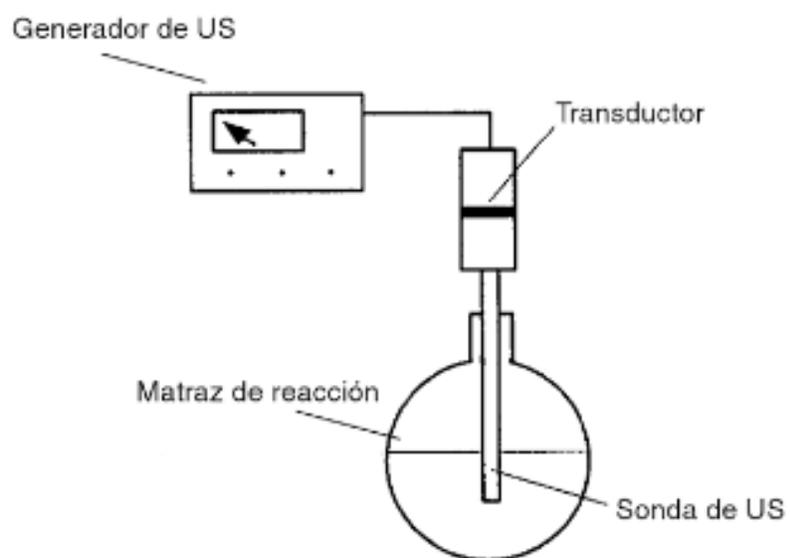


Figura 11. Diagrama para fuente ultrasonido.

8.1.3 FUENTE MICROONDAS. Diseño factorial fraccionado 2^{4-1} .

A continuación se muestra las variables a considerar, así como los niveles alto y bajo, para el desarrollo del diseño factorial fraccionado.

Variable	Unidades	Nivel Alto (+1)	Nivel Bajo (-1)
Cloruro de N-acetilbencensulfanilo	mmol	4.3	3.4
2-aminotiazol	mmol	4.7	3.8
Tiempo	segundos	360	240
Potencia	watts	1250	700

Tabla 4. Diseño de tratamiento 2^{4-1} para microondas.

En la tabla 4.1 se observan las condiciones de síntesis de N-acetilsulfatiazol para un sistema 2^{4-1} , con 3 réplicas de manera aleatoria.

VARIABLE	A	B	C	D
EXPERIMENTO	SULFONILO (mmol)	AMINA (mmol)	TIEMPO (s)	POTENCIA. (watts)
1	3.4	3.8	240	750
2	3.4	4.7	240	1250
3	3.4	4.7	240	1250
4	4.3	4.7	360	1250
5	3.4	3.8	360	1250
6	3.4	3.8	360	1250
7	3.4	4.7	360	750
8	4.3	3.8	360	750
9	3.4	3.8	240	750
10	4.3	3.8	240	1250
11	4.3	4.7	240	750
12	3.4	3.8	240	750
13	3.4	4.7	360	750
14	4.3	3.8	360	750
15	4.3	4.7	360	1250
16	3.4	4.7	240	1250
17	4.3	3.8	240	1250
18	4.3	4.7	240	750
19	4.3	3.8	360	750
20	4.3	3.8	240	1250
21	4.3	4.7	240	750
22	4.3	4.7	360	1250
23	3.4	4.7	360	750
24	3.4	3.8	360	1250

Tabla 4.1 Diseño de experimentos para fuente microondas.

A continuación se muestra un diagrama de la síntesis de N-acetilsulfatiazol, además del tratamiento de los residuos.

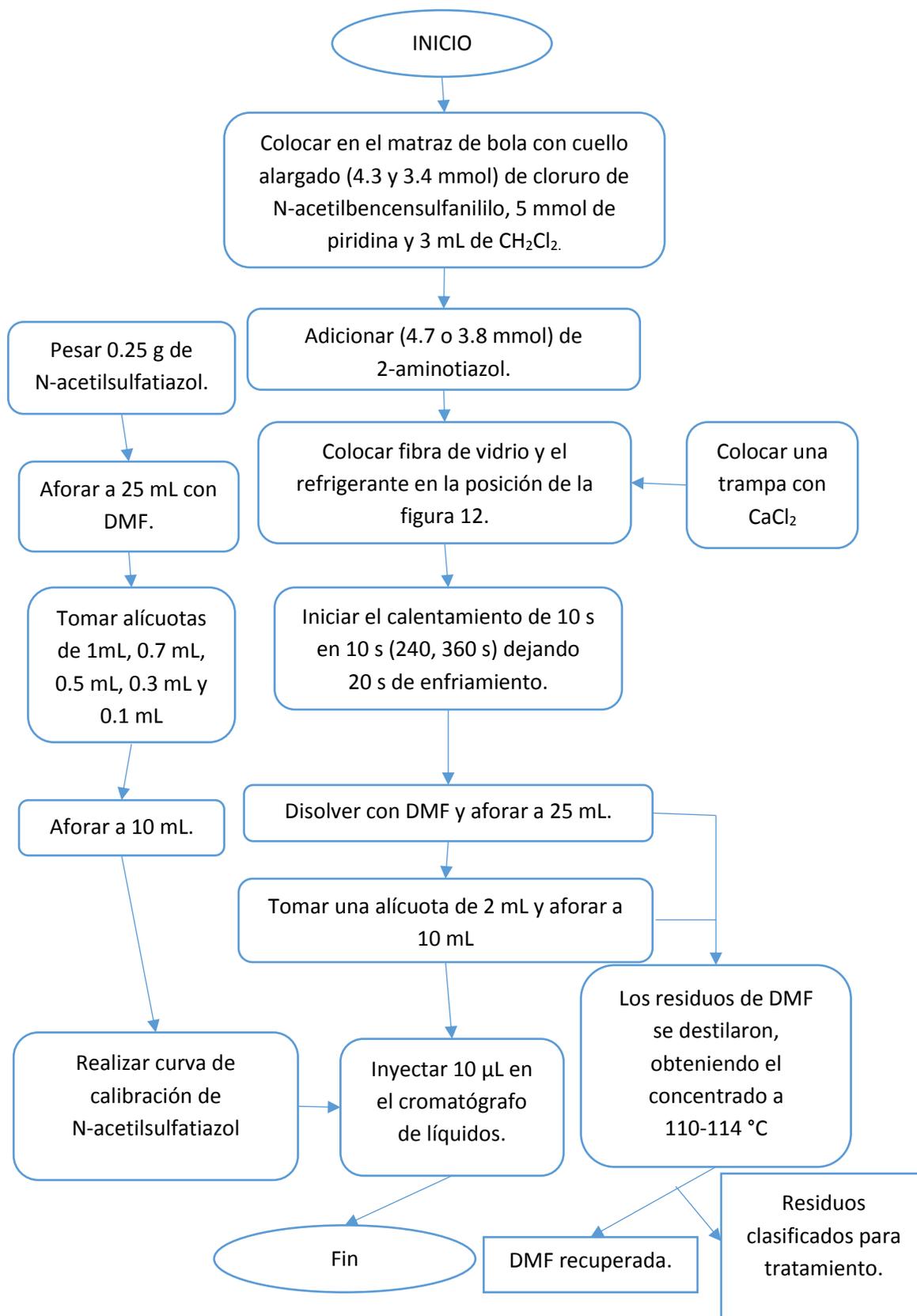


Diagrama 3. Procedimiento para la síntesis de N-acetilsulfatiazol, fuente microondas.

En un matraz de bola de 5 mL con el cuello alargado, se coloca el refrigerante y fibra de vidrio en el interior para evitar la proyección del producto. Como se observa en la figura 12 [Sánchez M. 2013].

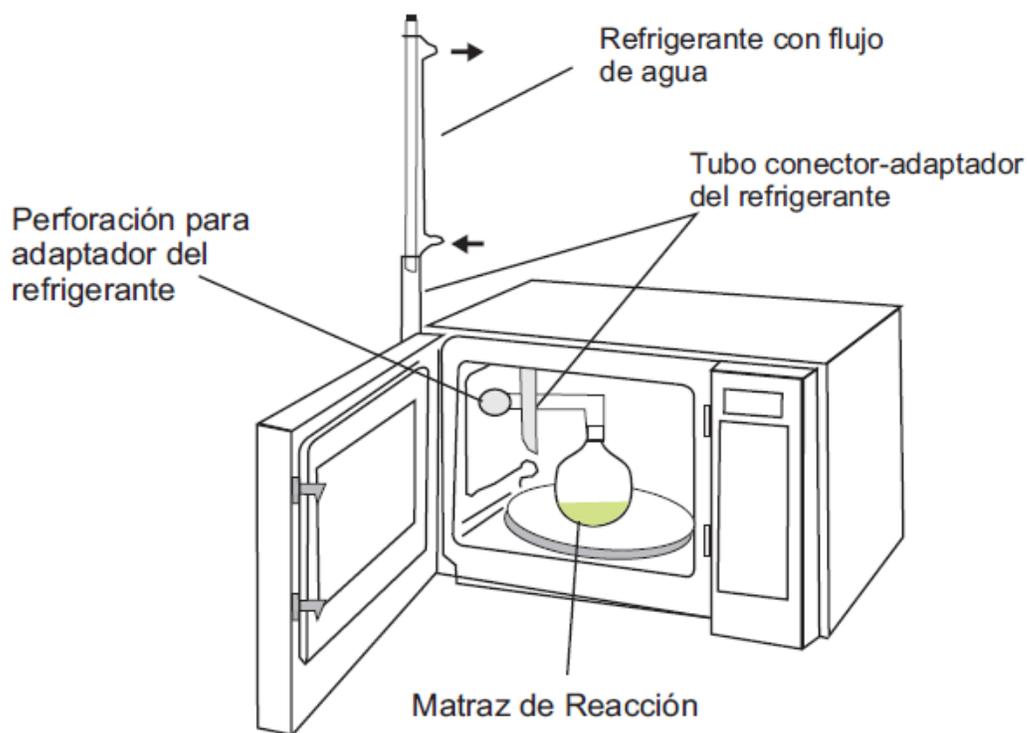


Figura 12. Diagrama de fuente microondas.

8.1.4 ANÁLISIS CUANTITATIVO.

Se analizó mediante HPLC utilizando una columna C₁₈ Varian (4.5x250 mm, 5-micron), como fase Acetonitrilo: Agua/Acido Trifluoroacetico al 0.1% (ACN: H₂O/TFA) con el siguiente gradiente, el flujo de 0.5 mL/min. [Pozos K, 2004]

Intervalo de tiempo	Disolventes	Proporción
0-5 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	20:80
5-5.5 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	30:70
5.5-7 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	60:40
7-8.8 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	50:50
8.8-10 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	30:70
10-10.5 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	20:80
10.5-18 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	15:85

Tabla 5. Condiciones Cromatográficas de Análisis de muestras.

Se cuantificó N-acetilsulfatiazol con un cromatógrafo de líquidos Varian bomba 9012; Detector UV-VIS Varian 9050. a 254 nm.

La curva de calibración que se preparó a partir de N-acetilsulfatiazol sintetizado, el cual se purificó mediante recristalización con acetona, se verificó la pureza del N-acetilsulfatiazol analizándolo mediante HPLC, en el mismo sistema en el que se analizaron las muestras con una pureza del 99%.

Posteriormente se pesó 0.25 g de N-acetilsulfatiazol purificado, el cual se aforó a 25 mL con DMF, posteriormente se tomaron alícuotas de 0.1 mL, 0.3 mL, 0.5 mL, 0.7 mL y 1 mL las cuales se aforaron a 10 mL con DMF y se inyectaron 10 µL en el cromatógrafo de líquidos.

8.2 2° PASO DE REACCIÓN: HIDRÓLISIS ALCALINA DE N-ACETILSULFATIAZOL.

8.2.1 FUENTE TÉRMICA. Diseño factorial fraccionado 2^{3-1} .

A continuación se muestran las variables a considerar, así como los niveles que se han fijado, para el desarrollo del diseño factorial fraccionado.

Variables	Unidades	Nivel alto	Nivel bajo
N-acetilsulfatiazol	(mmol)	0.41	0.17
NaOH	(% m/v)	40	10
Tiempo de reacción	Min	120	60

Tabla 6. Diseño de tratamiento 2^{3-1} , en hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, fuente térmica.

En la siguiente tabla podemos observar las condiciones de hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol para un sistema 2^{4-1} , utilizando 3 réplicas de manera aleatoria.

VARIABLE	A	B	C
EXPERIMENTO	N-acetilsulfatiazol (mmol)	NaOH (%m/v)	TIEMPO (min)
1	0.41	10	60
2	0.41	10	60
3	0.41	40	120
4	0.17	10	120
5	0.41	40	120
6	0.41	10	60
7	0.17	40	60
8	0.41	40	120
9	0.17	40	60
10	0.17	10	120
11	0.17	40	60
12	0.17	10	120

Tabla 6.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria fuente térmica.

A continuación se muestra un diagrama de la síntesis de N-acetilsulfatiazol, además el tratamiento de los residuos.

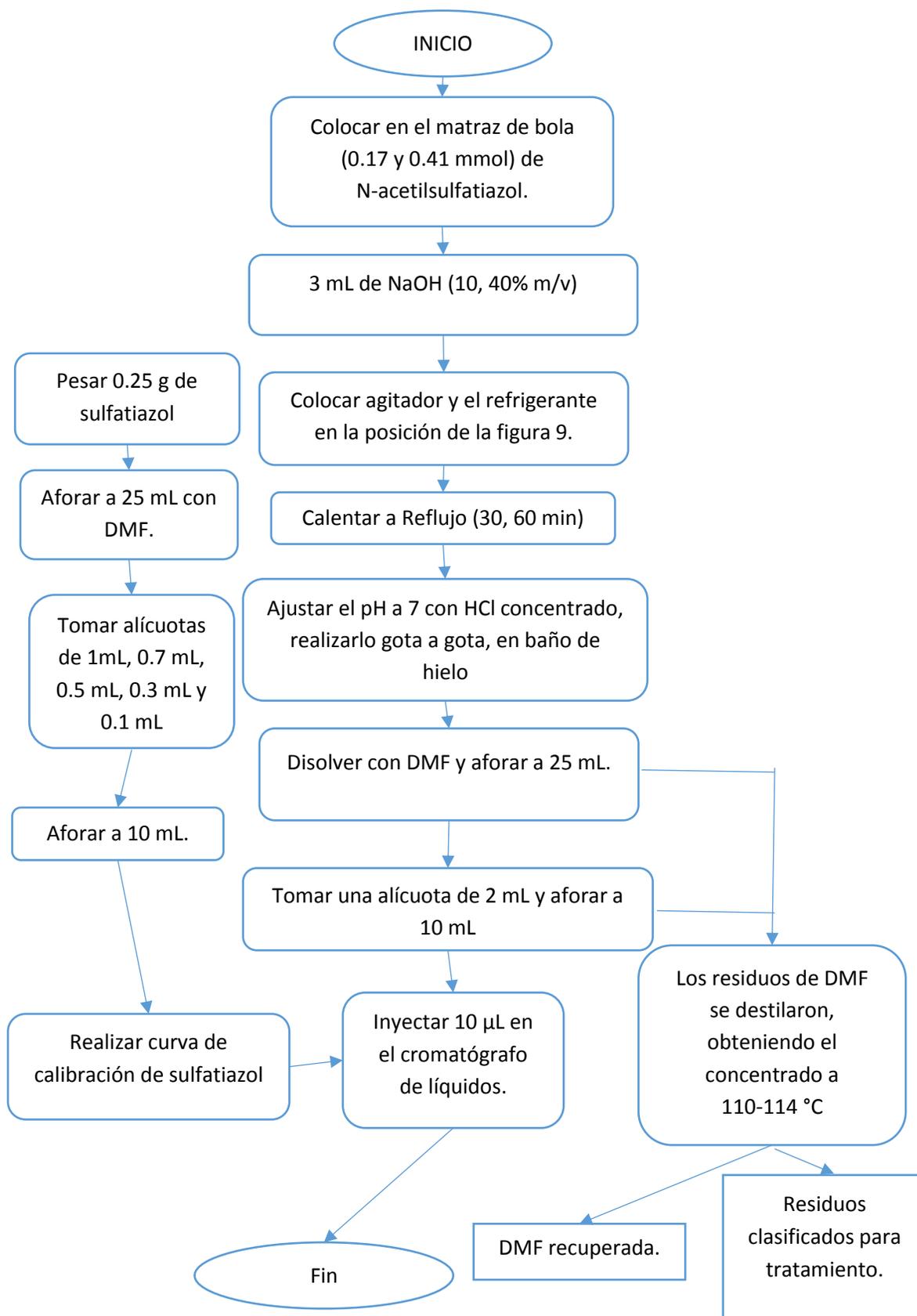


Diagrama 4. Procedimiento para la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, fuente térmica.

8.2.2 FUENTE ULTRASONIDO. Diseño factorial fraccionado 2^{3-1} en hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol.

A continuación se muestran las variables a considerar, así como los niveles alto y bajo, para el desarrollo del diseño factorial fraccionado.

Variables	Unidades	Nivel alto	Nivel bajo
N-acetilsulfatiazol	(mmol)	0.41	0.17
NaOH	(% m/v)	40	10
Tiempo de reacción	min	60	30

Tabla 7. Diseño de tratamiento 2^{3-1} hidrólisis alcalina, fuente ultrasonido.

En la siguiente tabla podemos observar las condiciones de hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol para un sistema 2^{4-1} , utilizando 3 réplicas de manera aleatoria.

VARIABLE	A	B	C
EXPERIMENTO	N-acetilsulfatiazol (mmol)	NaOH (%m/v)	TIEMPO (min)
1	0.41	10	30
2	0.41	10	30
3	0.41	40	60
4	0.17	10	60
5	0.41	40	60
6	0.41	10	30
7	0.17	40	30
8	0.41	40	60
9	0.17	40	30
10	0.17	10	60
11	0.17	40	30
12	0.17	10	60

Tabla 7.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria, fuente ultrasonido.

A continuación se muestra un diagrama que representa el proceso de hidrólisis de N-acetilsulfatiazol, así mismo como el tratamiento de residuos.

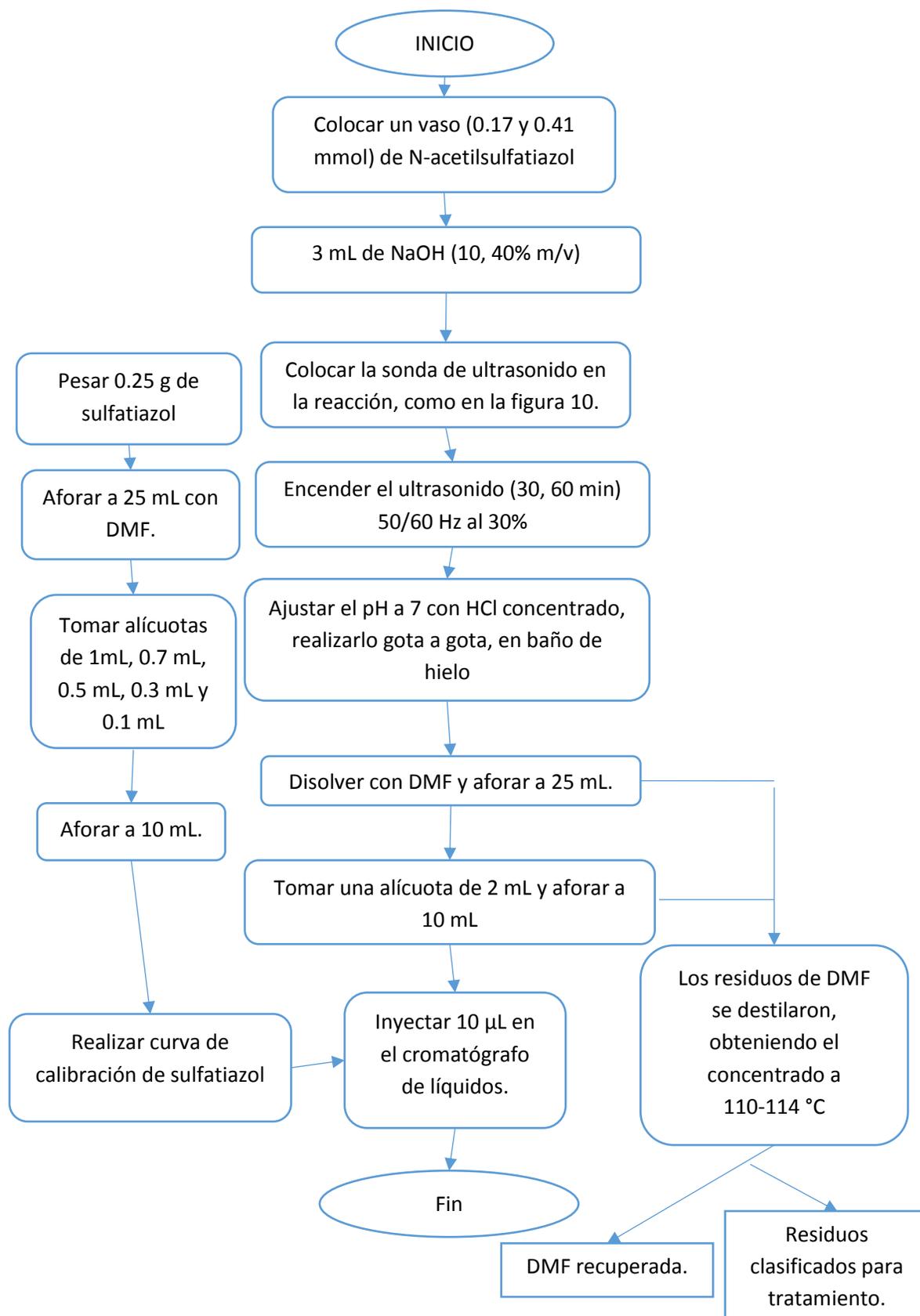


Diagrama 5. Procedimiento para la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido.

8.2.3 FUENTE MICROONDAS. Diseño factorial fraccionado 2^{4-1} en hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol.

A continuación se muestran las variables a considerar, así como los niveles alto y bajo, para el desarrollo del diseño factorial fraccionado.

Variable	Unidades	Nivel Alto (+1)	Nivel Bajo (-1)
N-acetilsulfatiazol	mmol	0.41	0.17
NaOH	% m/v	40	10
Tiempo	segundos	90	30
Potencia	watts	1250	700

Tabla 8. Diseño de tratamiento 2^{4-1} hidrólisis alcalina, fuente microondas.

En la tabla 8.1 podemos observar las condiciones de hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol a partir de un sistema 2^{4-1} , utilizando 3 réplicas de manera aleatoria.

VARIABLE	A	B	C	D
EXPERIMENTO	N-acetilsulfatiazol (mmol)	NaOH (%m/v)	TIEMPO (s)	POTENCIA. (watts)
1	0.17	10	240	750
2	0.17	40	240	1250
3	0.17	40	240	1250
4	0.41	40	360	1250
5	0.17	10	360	1250
6	0.17	10	360	1250
7	0.17	40	360	750
8	0.41	10	360	750
9	0.17	10	240	750
10	0.41	10	240	1250
11	0.41	40	240	750
12	0.17	10	240	750
13	0.17	40	360	750
14	0.41	10	360	750
15	0.41	40	360	1250
16	0.17	40	240	1250
17	0.41	10	240	1250
18	0.41	40	240	750
19	0.41	10	360	750
20	0.41	10	240	1250
21	0.41	40	240	750
22	0.41	40	360	1250
23	0.17	40	360	750
24	0.17	10	360	1250

Tabla 8.1 Diseño de experimentos de manera aleatoria fuente microondas.

A continuación se muestra el diagrama de la hidrólisis de N-acetilsulfatiazol, además del tratamiento de los residuos.

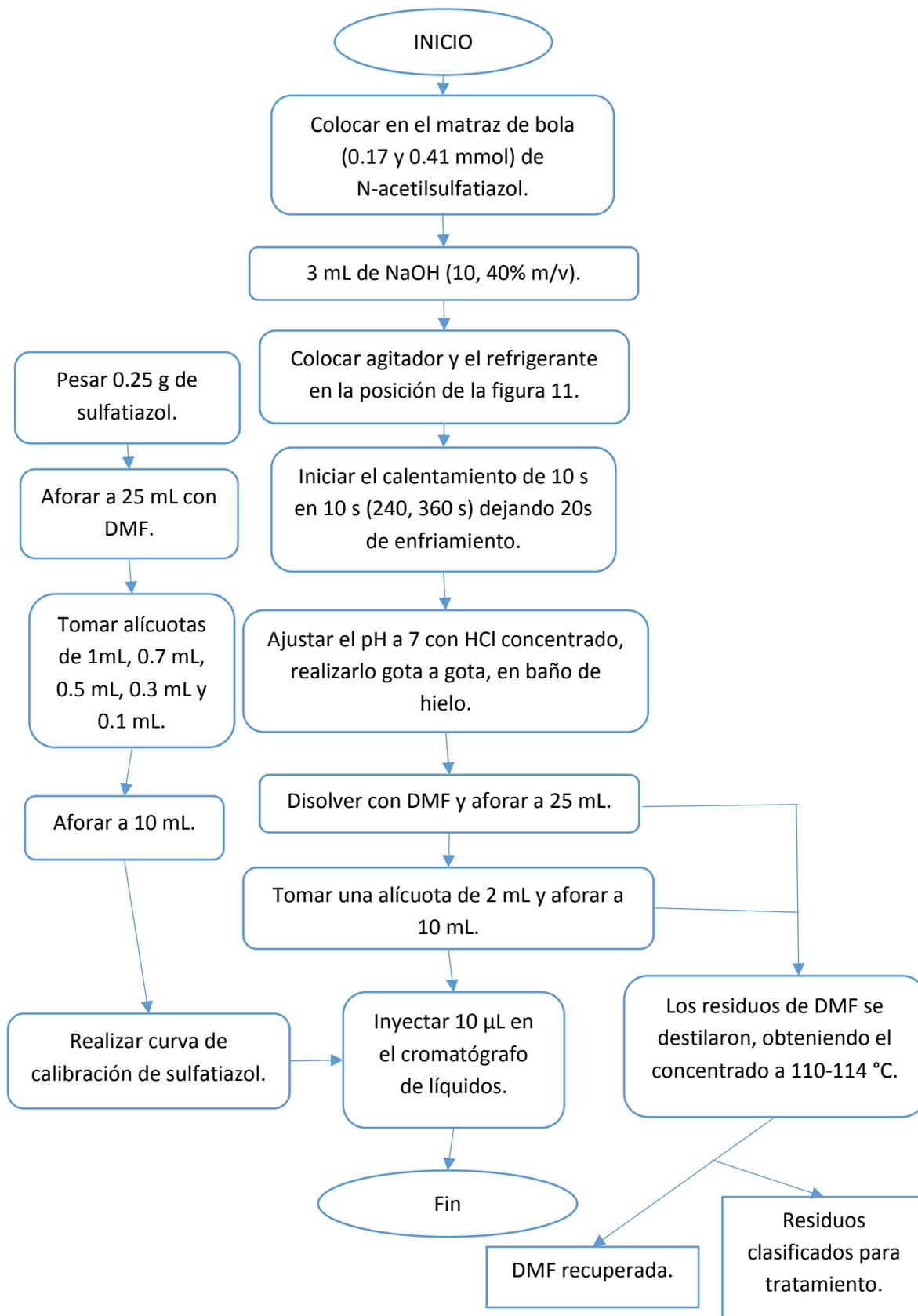


Diagrama 6. Procedimiento para la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, fuente microondas.

8.2.4 ANÁLISIS CUANTITATIVO.

El análisis fue mediante HPLC utilizando una columna C₁₈ Varian (4.5x250 mm, 5-micron), como fase Acetonitrilo: agua/ácido trifluoroacético al 0.1% en el siguiente gradiente, en un flujo de 0.5 mL/min.

Intervalo de tiempo	Disolventes	Proporción
0-5 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	20:80
5-5.5 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	30:70
5.5-7 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	60:40
7-8.8 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	50:50
8.8-10 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	30:70
10-10.5 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	20:80
10.5-18 min	ACN: H ₂ O/TFA (0.1%)	15:85

Tabla 9. Condiciones cromatográficas de análisis de muestras.

Se cuantificó sulfatiazol con un cromatógrafo de líquidos Varian bomba 9012; Detector UV-VIS Varian 9050. a 254 nm., el sulfatiazol fue adquirido en la Farmacia París, se verificó la pureza mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC) mismo sistema en el que se analizaron las muestras, obteniendo una pureza del 98.2 %

El tratamiento de los datos fue a través del programa MiniTAB 17.

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

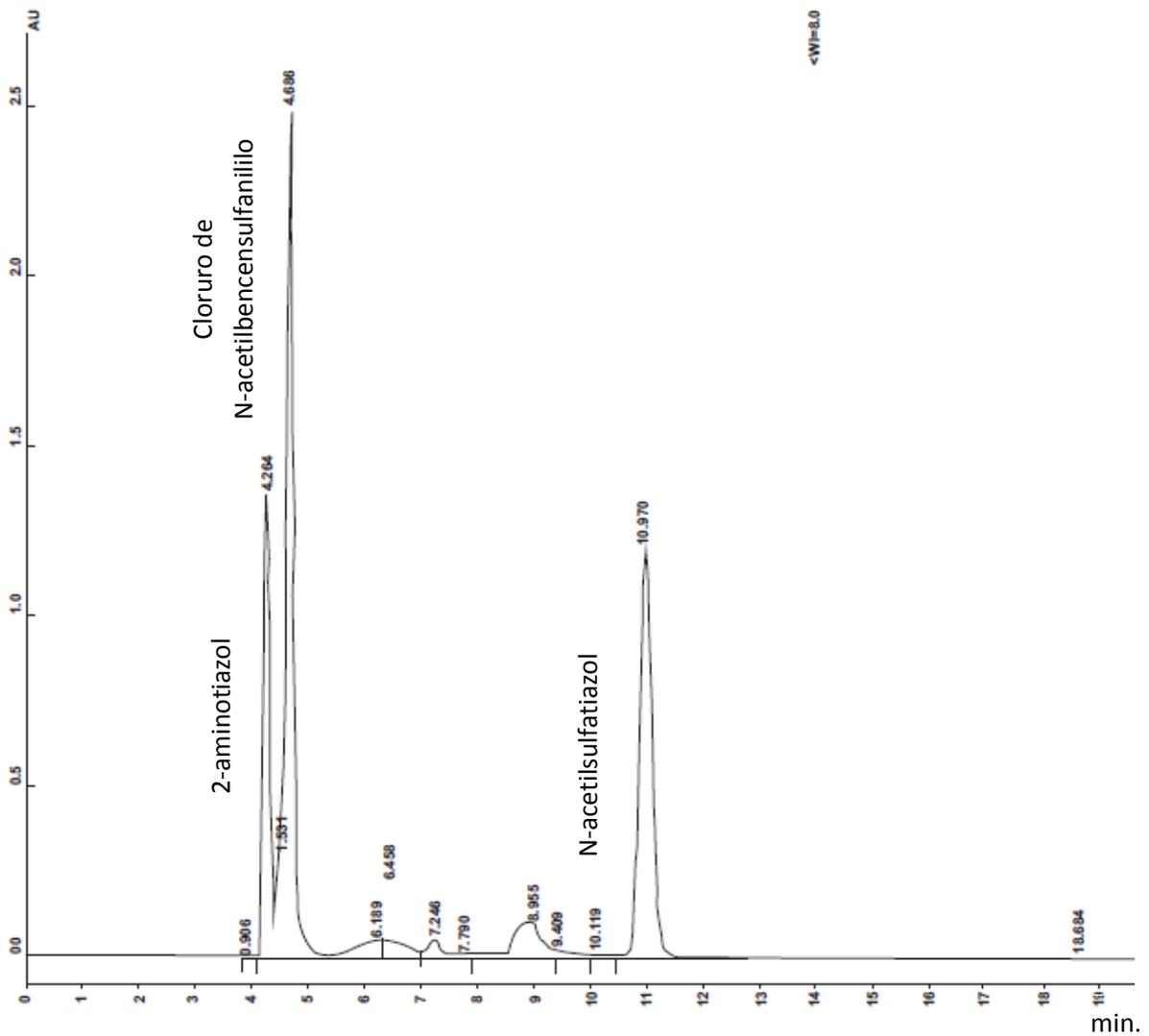
9.1 DISEÑO FACTORIAL FRACCIONADO.

La experimentación utilizando el diseño factorial es un método efectivo para poder observar las variables que impactan de manera significativa el rendimiento de las reacciones, sin embargo se tomó la decisión del diseño factorial fraccionado, ya que nos permite realizar los experimentos y disminuir en gran medida la cantidad de residuos.

Una de las limitantes durante el desarrollo de los experimentos fue el análisis mediante HPLC, debido a que solo se podrían analizar por una cierta cantidad de muestras, para el trabajo de laboratorio es más eficiente y práctico realizar la metodología por diseño factorial fraccionado.

9.2 ANÁLISIS CROMATOFRÁFICO.

Como parte de la experimentación se buscaron las condiciones cromatográficas óptimas, en las que se observaron los picos de los diferentes compuestos de la reacción, es decir que no se traslaparan los picos. En el cromatograma 1 se puede observar el experimento 1, con fuente de energía microondas, en el cual se muestran los diferentes picos de las materias primas y el producto obtenido.



Cromatograma 1. Experimento 2 de microondas 1° pico de izquierda a derecha 2-aminotiazol (tiempo de retención: 4.264), 2° pico cloruro de N-acetilbencensulfonililo (tiempo de retención: 4.686) y 3° pico N-acetilsulfatiazol (tiempo de retención: 10.970).

9.3 CURVA DE CALIBRACIÓN DE N-ACETILSULFATIAZOL.

Se prepararon soluciones para construir la curva de calibración, se inyectaron en el HPLC y se obtuvo la ecuación que relaciona la cantidad de N-acetilsulfatiazol con respecto al área del pico en el HPLC. El tratamiento de los datos de la curva de calibración se encuentra en el **Anexo 1**.

Posteriormente se determinó el rendimiento de la reacción mediante una curva de calibración, los algoritmos de cálculo del rendimiento de la reacción se encuentran en el **anexo 2**.

9.4 SÍNTESIS DE N-ACETILSULFATIAZOL MEDIANTE SUSTITUCIÓN NÚCLEOFÍLICA AROMÁTICA (S_NAr).

9.4.1 FUENTE TÉRMICA.

	A		B		C		Réplica			Promedio
	Cloruro de N-acetilsulfatiazol (mmol)		2-aminotiazol (mmol)		Tiempo (s)		% de N-acetilsulfatiazol			
							1	2	3	
A	4.3	+1	3.8	-1	60	-1	49.65	50.31	52.47	50.81
b	3.4	-1	4.7	+1	60	-1	15.66	41.43	36.62	31.24
c	3.4	-1	3.8	-1	120	+1	21.80	42.98	37.00	33.93
abc	4.3	+1	4.7	+1	120	+1	59.89	61.15	65.30	62.11

Tabla 10. Resultados de experimentos en fuente térmica.

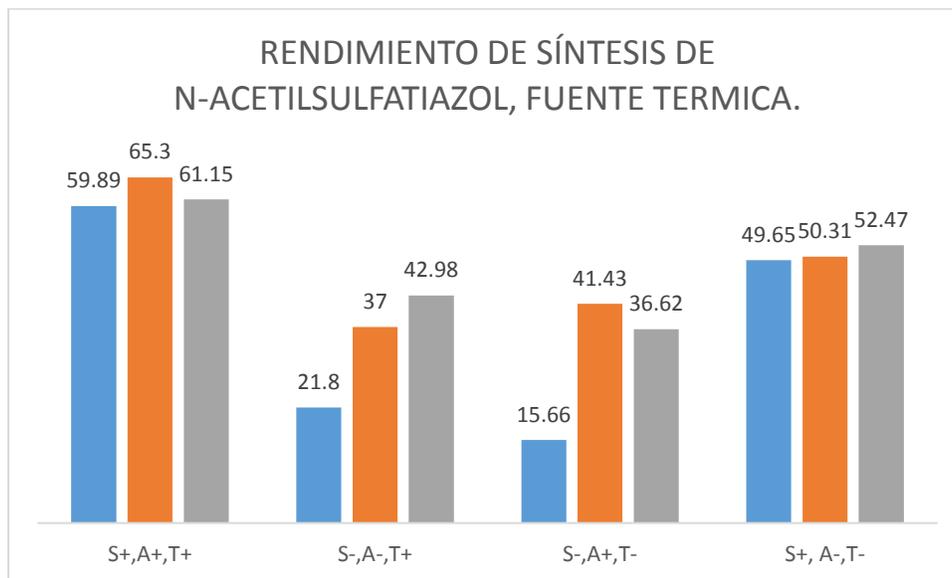
Utilizando el software MiniTAB 17 se obtuvo la siguiente ecuación:

$$\text{Rendimiento} = -88.5 + 26.53 \text{ Sulfonilo} + 4.79 \text{ tiazol} + 0.1166 \text{ tiempo}$$

Al realizar el diseño experimental podemos observar que el efecto de la cantidad de cloruro de N-acetilbencensulfanililo es importante esto se puede deber a que el cloruro de N-acetilsulfanililo es el reactivo que contiene al grupo saliente (cloruro) el cual es necesario que se encuentre en un arreglo espacial adecuado para que ocurra la formación del estado de transición.

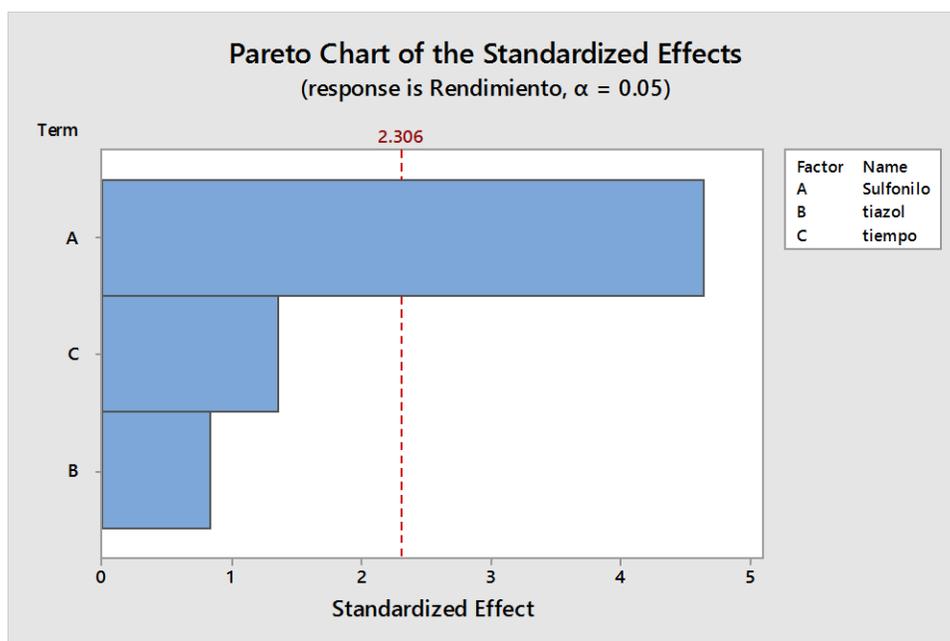
Al analizar la ecuación que nos describe el comportamiento de la síntesis se puede observar que el coeficiente del cloruro de sulfanililo es el que afecta en mayor proporción los valores del rendimiento, por lo que el aumento en la cantidad de cloruro de sulfanililo es importante para optimización.

El algoritmo de cálculo para la obtención de la ecuación se encuentra en el **anexo 3**.



GRÁFICA 1. Rendimiento en porcentaje de N-acetilsulfatiazol, fuente térmica. S: Cloruro de N-acetilbencensulfanililo, A: 2-aminotiazol, T: Tiempo, +: Nivel Alto y -: Nivel bajo.

En la formación de N-acetilsulfatiazol con energía térmica a reflujo en la gráfica 1, podemos observar en primera instancia que las condiciones en las que el cloruro de N-acetilbencensulfanililo, 2-aminotiazol y tiempo en niveles altos (S+, A+, T+), se encuentran los rendimientos más altos, en segundo lugar el experimento en el que la cantidad de cloruro de N-acetilbencensulfanililo está en nivel alto (S+, A-, T-), por lo que podríamos describir que las cantidades altas de N-acetilbencensulfanililo impacta de manera significativa en el rendimiento de la reacción.



GRÁFICA 2. Diagrama de Pareto de efectos significativos con $\alpha=0.05\%$, fuente térmica, A: Cloruro de N-acetilbencilsulfanililo, B: 2-aminotiazol y C: Tiempo.

La gráfica 2 es un diagrama de Pareto en cual se representa gráficamente que el cloruro de N-acetilbencensulfanililo, es el factor que estadísticamente afecta el rendimiento, corroborando el efecto de éste en la reacción.

En la optimización de la reacción mediante la ecuación que describe la reacción, se realiza una extrapolación llevando el rendimiento al 100%, para posteriormente obtener los valores de las variables, el algoritmo de cálculo está contenido en el **anexo 4**.

Para las condiciones de laboratorio de química orgánica III, lo apropiado es que los tiempos no sean mayores de 2 horas, por lo que considera a 1.5 h. de reacción, 5 mmol de 2-aminotiazol y 5.16 mmol de cloruro de N-acetilbencensulfanililo.

Al realizar la optimización podemos observar que hay un ligero exceso de la cantidad de cloruro de N-acetilbencensulfanililo, con el objetivo de optimizar la síntesis de N-acetilsulfatiazol con energía térmica a reflujo.

9.4.2 FUENTE ULTRASONIDO.

Los experimentos realizados en ultrasonido en la reacción de síntesis, están representados en porcentaje de N-acetilsulfatiazol presente en la muestra, estos resultados están contenidos en la tabla 11. El algoritmo de cálculo se encuentra en el **anexo 2**.

	A Cloruro de N- acetilbencen- sulfanililo. (mmol)		B 2- aminotiazol (mmol)		C Tiempo (min)		Réplica			Promedio
							1	2	3	
a	4.3	+1	3.8	-1	60	-1	53.41	55.86	64.62	57.96
b	3.4	-1	4.7	+1	60	-1	36.48	40.74	35.24	37.49
c	3.4	-1	3.8	-1	120	+1	27.89	32.87	39.59	33.45
abc	4.3	+1	4.7	+1	120	+1	63.47	57.11	75.22	65.27

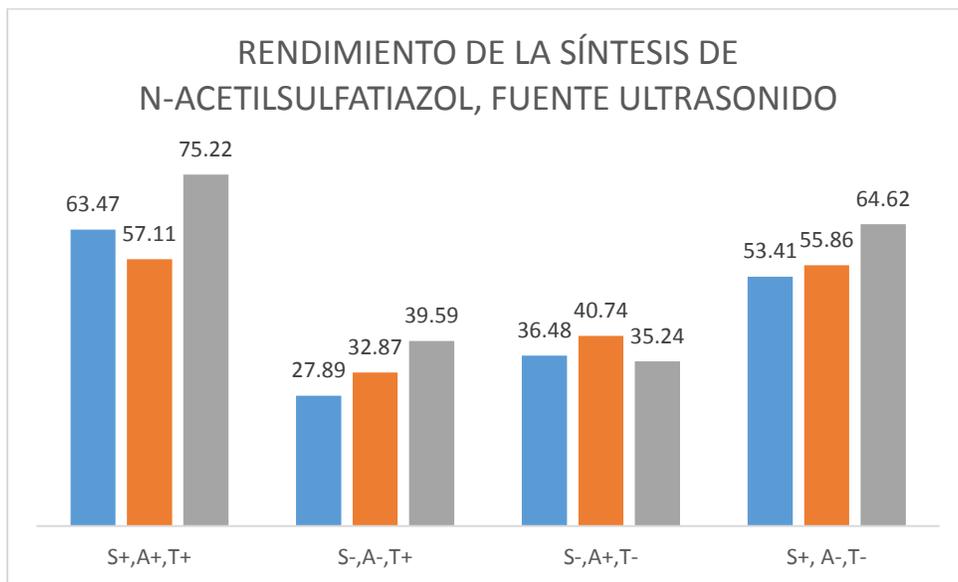
Tabla 11. Resultados de experimentos, fuente ultrasonido.

Utilizando el software MiniTAB 17 se obtuvo la siguiente ecuación:

$$\text{Rendimiento US} = -92.5 + 29.05 \text{ Sulfonilo} + 6.30 \text{ tiazol} + 0.0272 \text{ tiempo}$$

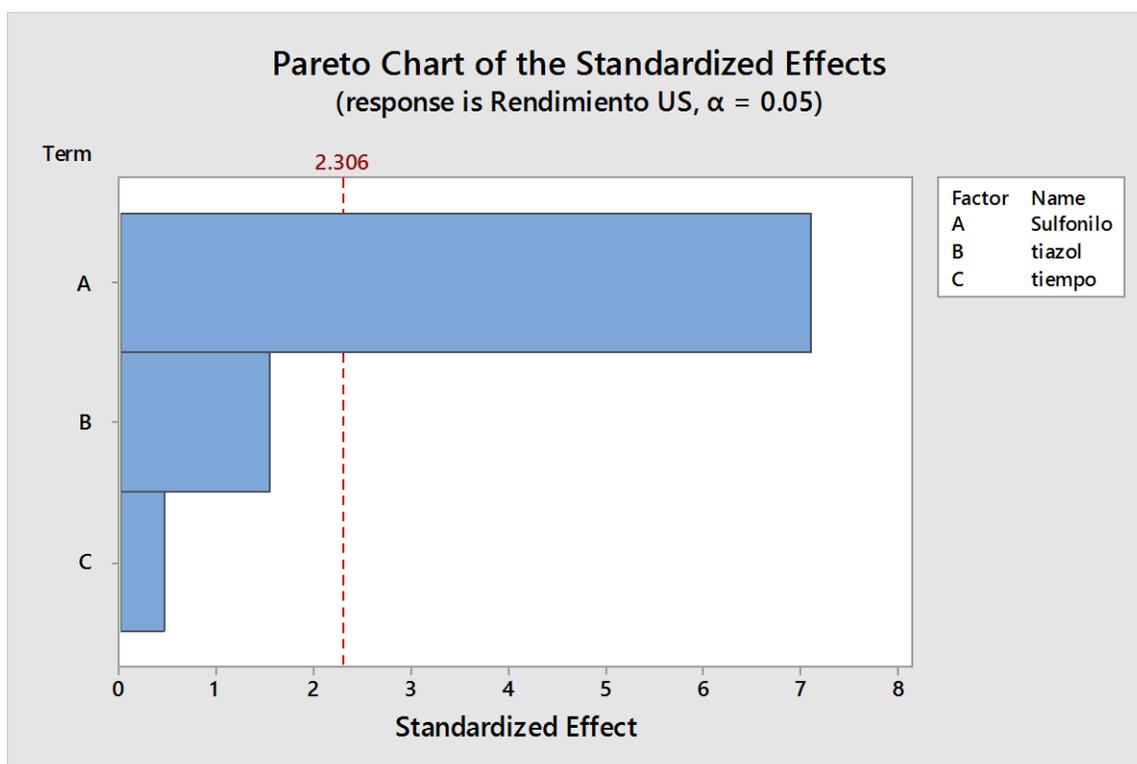
El algoritmo de cálculo para la obtención de la ecuación se encuentra en el **anexo 3**.

En la ecuación que describe a la reacción, podemos observar que hay un efecto mayor del 2-aminotiazol en comparación con las otras fuentes, ya que el coeficiente de este factor es de 6.30, esto se puede deber a que el ultrasonido es una fuente de energía que provoca una mayor vibración de las moléculas, por lo que esta fuente favorece la reacción, debido a que aumenta la probabilidad de choques efectivos, e influye tanto a las moléculas de cloruro de N-acetilbencensulfanililo y las moléculas de 2-aminotiazol, por lo que aumenta el rendimiento por efecto de ambos reactivos. Cabe destacar que el rendimiento observado en la gráfica 3 es el de mayor rendimiento del 75%.



Gráfica 3. Rendimiento en porcentaje de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido. S: Cloruro de N-acetilbencensulfanililo, A: 2-aminotiazol, T: Tiempo, +: Nivel Alto y -: Nivel bajo.

Al igual que en la fuente térmica, en la gráfica 3 podemos observar el mismo comportamiento, en el que el rendimiento aumenta cuando las cantidades de cloruro de N-acetilbencensulfanililo son en el nivel alto.



Gráfica 4. Diagrama de Pareto de efecto significativos con $\alpha=0.05\%$ de fuente ultrasonido, A: Cloruro de N-acetilbencensulfanililo, B: 2-aminotiazol y C: Tiempo.

En la gráfica 4, el diagrama de Pareto nos representa los factores que impactan de manera significativa el rendimiento de la reacción, en el caso del 2-aminotiazol podemos observar que es el segundo factor que afecta la reacción, sin embargo no lo suficiente para poder concluir como un factor que sea estadísticamente significativo.

Para realizar la optimización de la reacción mediante la ecuación que la describe, se realizó una extrapolación llevando el rendimiento al 100%, para obtener los valores de las variables, el algoritmo de cálculo se encuentra en el **anexo 4**.

Para las condiciones de laboratorio de química orgánica III, lo apropiado es que los tiempos no sean mayores de 2 horas, por lo que se considera a 1.5hr de reacción, 5 mmol de 2 aminotiazol y 5 mmol de cloruro de N-acetilbencensulfanililo.

9.4.3 FUENTE MICROONDAS.

Los experimentos realizados en microondas en la reacción de síntesis de N-acetilsulfatiazol, están representados en porcentaje de N-acetilsulfatiazol presente en la muestra. Estos resultados están contenidos en la tabla 12. El algoritmo de cálculo del rendimiento de la reacción se encuentra en el **anexo 2**.

	A Cloruro de N-acetilbencensulfanililo (mmol)		B 2-aminotiazol (mmol)		C Tiempo (s)		D Potencia (watts)		Replica (% de N-acetilsulfatiazol)			Promedio
									1	2	3	
I	3.4	-1	3.8	-1	240	-1	750	-1	13.20	30.84	35.32	26.45
AB	4.3	+1	4.7	+1	240	-1	750	-1	50.79	58.52	43.34	50.88
AC	4.3	+1	3.8	-1	360	+1	750	-1	59.24	46.48	53.95	53.22
AD	4.3	+1	3.8	-1	240	-1	1250	+1	45.97	53.64	51.23	50.28
BD	3.4	-1	4.7	+1	240	-1	1250	+1	18.94	15.69	44.80	26.48
BC	3.4	-1	4.7	+1	360	+1	750	-1	32.65	37.77	45.68	38.70
CD	3.4	-1	3.8	-1	360	+1	1250	+1	32.31	33.75	33.77	33.28
ABCD	4.3	+1	4.7	+1	360	+1	1250	+1	51.00	53.54	50.45	51.66

TABLA 12. Resultados de experimentos, fuente microondas.

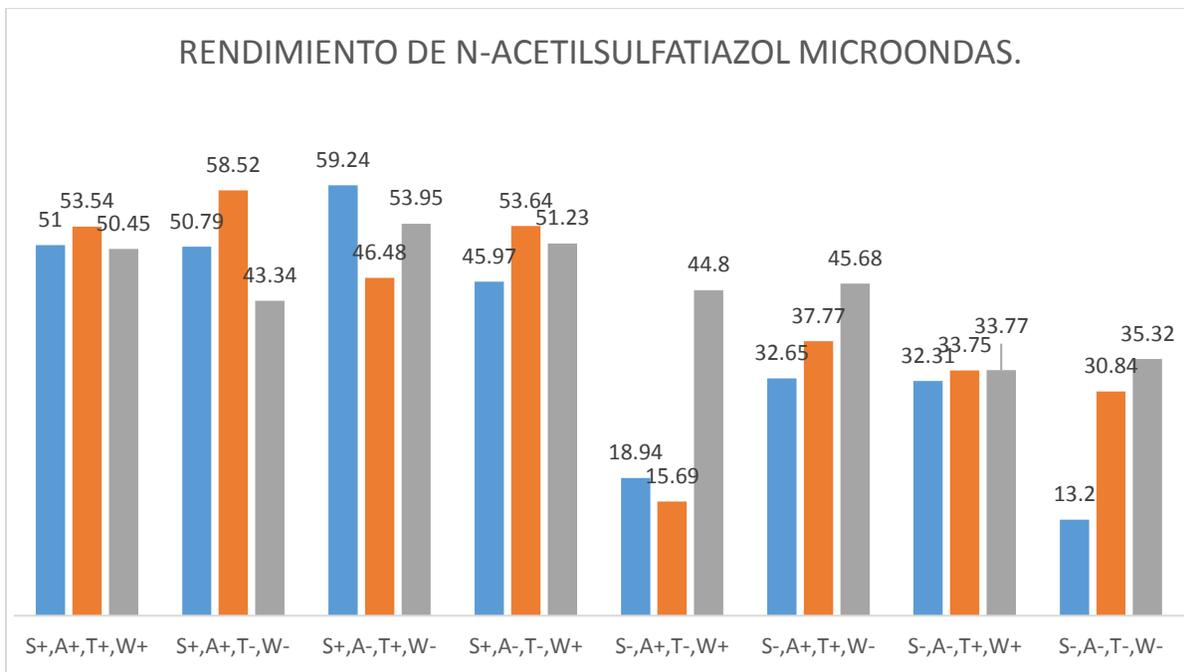
En la fuente de microondas podemos ver que el efecto del cloruro de N-acetilbencensulfanililo es el mayor, al igual que en fuente de energía térmica y ultrasonido, esto se puede deber a que la formación del estado de transición, en el cual el nitrógeno del 2-aminotiazol se une al azufre del cloruro de N-acetilbencensulfanililo. Se ha observado que el calentamiento con microondas genera el “efecto microondas” en el cual hay un calentamiento rápido disminuyendo así la energía de activación que generalmente ocasiona un mayor rendimiento.

Utilizando el software MiniTAB 17 se obtuvo la siguiente ecuación que describe la influencia de las variables:

$$\text{Rendimiento} \left(\begin{array}{|c|} \hline \text{---} \\ \text{---} \\ \hline \end{array} \right) = -145 + 45.6 \text{ Sulfonilo} + 4.9 \text{ tiazol} + 0.234 \text{ tiempo} \\ + 0.0031 \text{ Potencia} - 1.27 \text{ Sulfonilo} * \text{tiazol} - 0.0508 \text{ Sulfonilo} * \text{tiempo} \\ - 0.0012 \text{ Sulfonilo} * \text{Potencia}$$

El algoritmo de cálculo para la obtención de la ecuación se encuentra en el **anexo 3**.

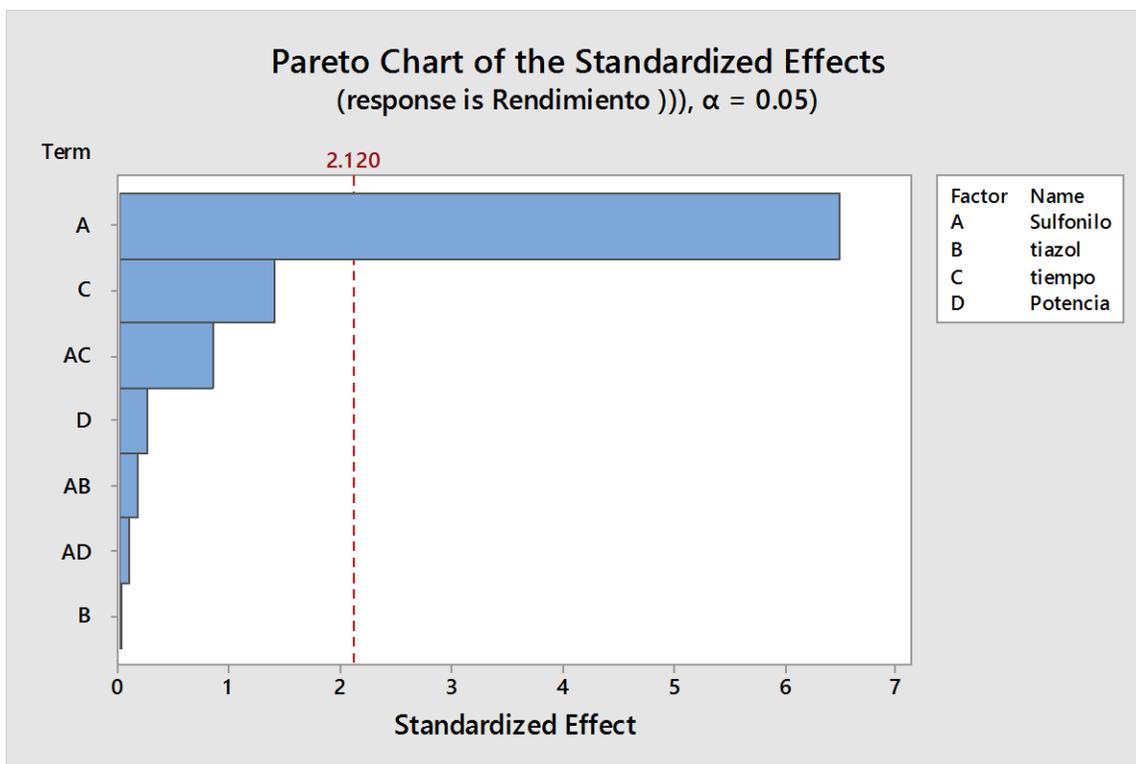
En la ecuación de la reacción podemos observar que el coeficiente del cloruro de N-acetilbencensulfanililo es el más alto de las diferentes fuentes de energía, esto probablemente se deba al efecto microondas antes mencionado.



Gráfica 5. Rendimiento en porcentaje de N-acetilsulfatiazol, fuente microondas. S: Cloruro de N-acetilbencensulfanililo, A: 2-aminotiazol, T: Tiempo, W: Potencia +: Nivel Alto y -: Nivel bajo.

En la gráfica 5 podemos observar que tanto en microondas con 750 watts y 1250 watts hay un aumento en el rendimiento por los niveles altos del cloruro de N-acetilbencensulfanililo, esto se debe a que es el cloruro de N-acetilbencensulfanililo el compuesto que contiene el grupo saliente.

En el caso de la potencia de 750 watts el efecto del tiempo en mayor el rendimiento al observar la gráfica 6, en comparación con el microondas a potencia de 1250 watts el tiempo no impacta considerablemente en el rendimiento.



Gráfica 6. Diagrama de Pareto de efectos significativos con $\alpha=0.05\%$ de fuente microondas.

En la gráfica 6 se puede observar que la cantidad de cloruro de N-acetilbencensulfanililo es la variable que afecta de manera significativa el rendimiento de reacción, confirmando que es la variable que impacta.

Para realizar la optimización de la reacción mediante la ecuación que la describe, se realiza una extrapolación llevando el rendimiento al 100%, obteniendo los valores de las variables, el algoritmo de cálculo se encuentra en el **anexo 4**.

Para las condiciones de laboratorio consideramos 420 s de reacción, 5 mmol de 2-aminotiazol y 3.83 mmol de cloruro de N-acetilbencensulfanililo a 750 watts.

En el caso de potencia de 1250 watts con 420 s de reacción, 5 mmol de 2-aminotiazol y 3.83 mmol de cloruro de N-acetilbencensulfanililo.

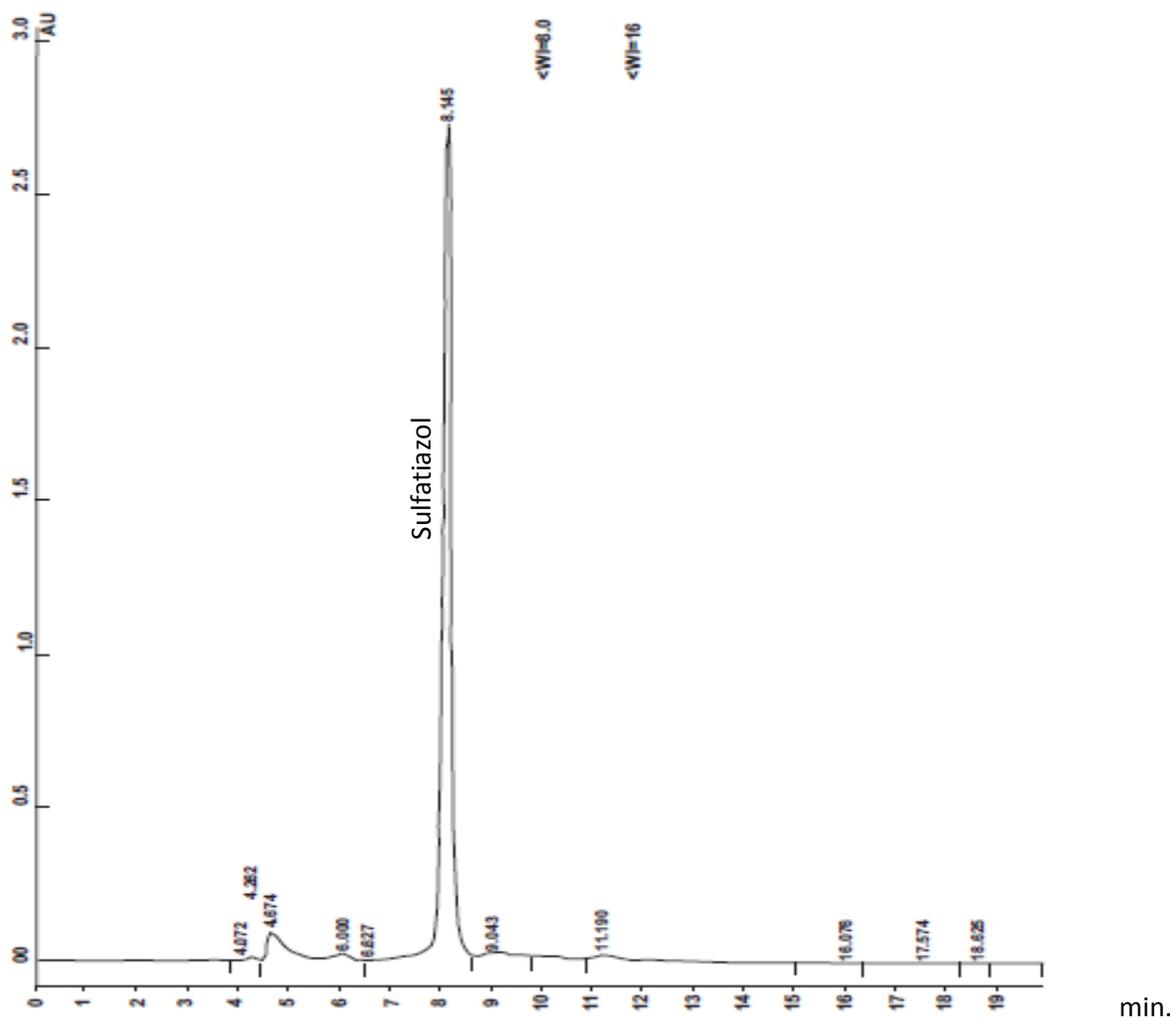
De manera general la optimización se puede observar que la síntesis de N-acetilsulfatiazol se logró desde el diseño experimental, debido a que los rendimientos son alrededor del 50%. Que en comparación con los resultado obtenidos en laboratorio de la Facultad de Química, en la materia de química orgánica III, obtuvieron rendimientos promedio de 35%, cabe destacar que en la literatura se reportan rendimientos promedio del 42% [Boyle J. 2012].

En futuras investigaciones se buscará la eliminación del catalizador piridina, debido sus riesgos para la salud, así como su alto impacto al ambiente, se probará la eficiencia en la síntesis de N-acetilsulfatiazol con carbonato de potasio K_2CO_3 .

Otra variable que se analizará será el tipo de disolvente, durante este trabajo el disolvente utilizado fue el diclorometano, sin embargo al ser un compuesto con cloro el impacto ambiental es mayor, por lo que se buscará la eliminación de este disolvente sustituyéndolo con acetonitrilo, además que debido a que el diclorometano tiene un punto de ebullición bajo, consideramos que el rendimiento se vio limitada por el disolvente.

9.5 HIDRÓLISIS ALCALINA DE N-ACETILSULFATIAZOL.

A CONTINUACIÓN SE MUESTRA UN CROMATOGRAMA DEL EXPERIMENTO 1 DE MICROONDAS EN LA REACCIÓN DE HIDRÓLISIS.



CROMATOGRAMA 2. EXPERIMENTO 1 DE MICROONDAS EN HIDRÓLISIS ALCALINA. 1° PICO SULFATIAZOL (TIEMPO DE RETENCIÓN 8.145 MIN.)

9.5.1 FUENTE TÉRMICA.

Los resultados de los experimentos realizados mediante fuente térmica, en la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, se obtuvieron el porcentaje de sulfatiazol presente en la muestra, estos resultados se encuentran en la tabla 15, el algoritmo de cálculo se encuentra en el **anexo 2**.

	A N- ACETILSULFATIAZO L (MMOL)		B NAOH (%M/V)		C TIEMPO (s)		RÉPLICA (% SULFATIAZOL)			PROMEDIO
							1	2	3	
A	0.41	+1	10	-1	60	-1	99.83	99.67	82.37	93.96
B	0.17	-1	40	+1	60	-1	96.85	77.79	94.93	89.86
C	0.17	-1	10	-1	120	+1	83.66	75.10	75.45	78.07
ABC	0.41	+1	40	+1	120	+1	87.07	75.59	73.00	78.55

Tabla 13. Resultado de rendimientos en porcentaje sulfatiazol, fuente térmica.

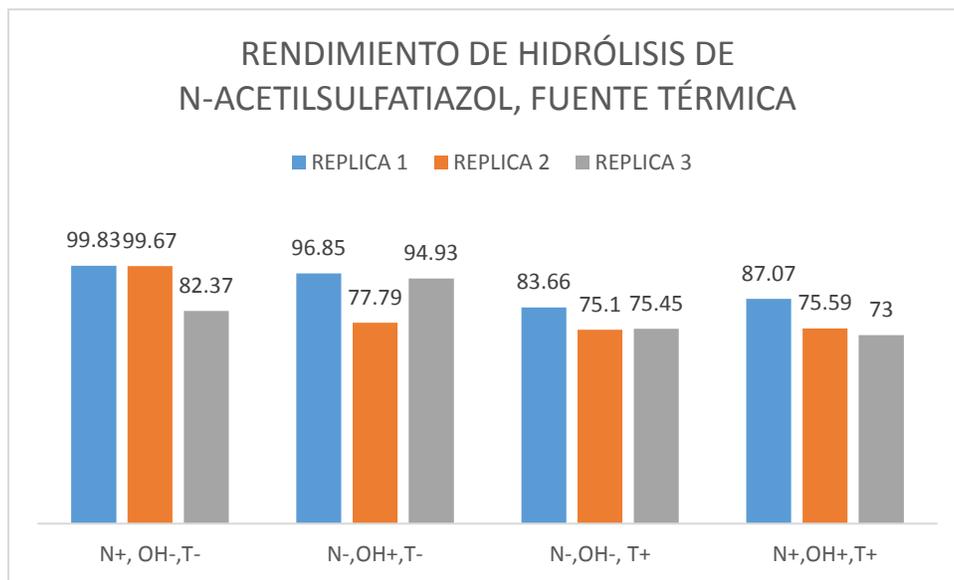
Se introdujo el rendimiento en el programa miniTAB 17 y se obtuvo la siguiente ecuación que describe el proceso:

$$\text{Rendimiento} = 104.2 + 9.5 \text{ N-acetilsulfatiazol} - 0.060 \text{ NaOH} - 0.2266 \text{ Tiempo}$$

El algoritmo de cálculo para la obtención de la ecuación se encuentra en el **anexo 3**.

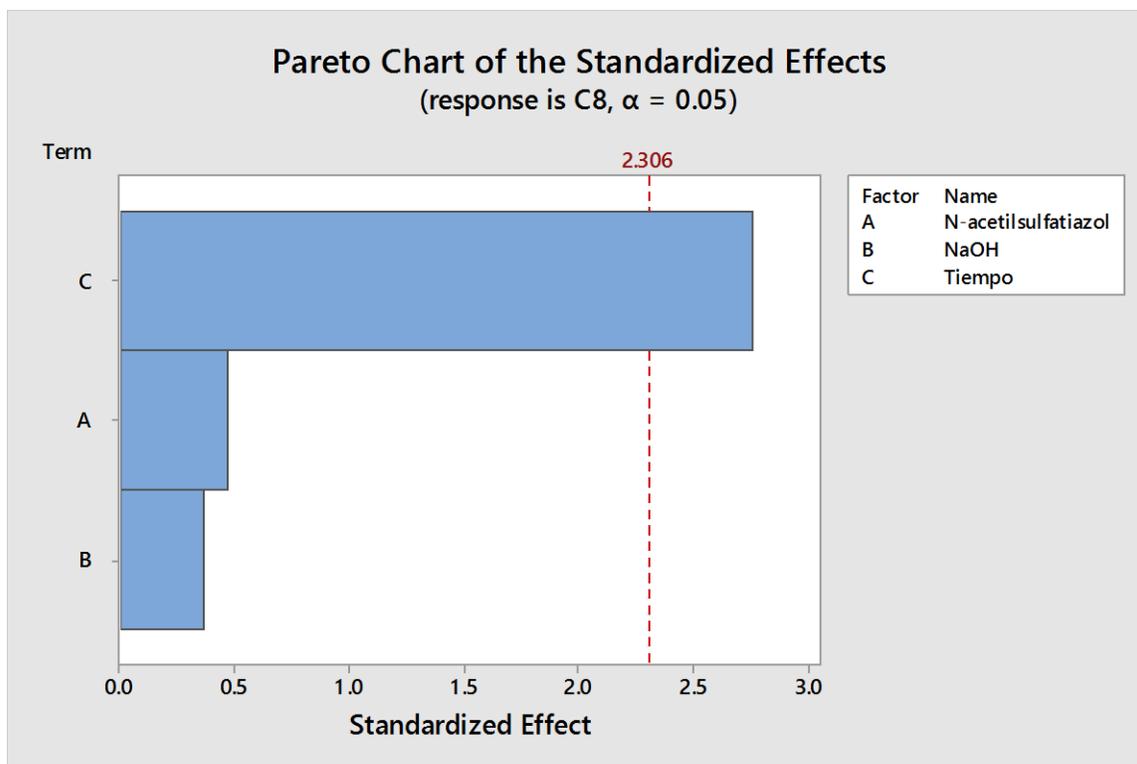
En la ecuación que describe la reacción podemos observar que es la cantidad de N-acetilsulfatiazol tiene el mayor coeficiente, lo cual es consistente ya que es la molécula que se hidroliza, sin embargo la concentración de NaOH tiene un coeficiente negativo,

por lo que es conveniente utilizar las concentraciones menores de 40%, además que el tiempo tiene un coeficiente negativo, lo cual nos indicaría que a mayor tiempo menor rendimiento, es decir que la reacción es reversible.



Gráfica 7. Rendimiento en porcentaje de sulfatiazol, fuente térmica, N: N-acetilsulfatiazol, OH: NaOH, T: Tiempo, +: Nivel alto y -: Nivel bajo.

En el caso de la fuente térmica podemos observar en la gráfica 7 que influye el tiempo de manera negativa, ya que en los niveles altos en el tiempo hay una disminución en el rendimiento, esto se puede corroborar en la ecuación que describe la reacción, ya que es en el coeficiente del tiempo que hay un signo negativo, es decir que el aumentar el tiempo afecta negativamente el rendimiento de nuestra reacción, por lo que se busca que las reacciones sean de tiempos cortos.



Gráfica 8. Diagrama de Pareto de los efectos significativos con $\alpha=0.005\%$ fuente térmica, A: N-acetilsulfatiazol, B: NaOH y C: Tiempo.

Para la fuente térmica, el tiempo es la variable que impacta de manera significativa el rendimiento, esto se puede corroborar en la gráfica 8, confirmando que la reacción es reversible.

Para realizar la optimización de la reacción mediante la ecuación que la describe se realiza una extrapolación llevando el rendimiento al 100%, obtienen los valores de las variables, el algoritmo de cálculo se encuentra en el **anexo 4**.

Para las condiciones de laboratorio escalamos la reacción de escala micro a escala semi-micro, considerando a 45 min de reacción, 2.4 mmol de N-acetilsulfatiazol y NaOH al 30 %.

9.5.2 FUENTE ULTRASONIDO.

Los resultados de los experimentos realizados mediante ultrasonido en la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, se expresan en porcentaje de sulfatiazol presente en la muestra, estos resultados están contenidos en la tabla 14, el algoritmo de cálculo se encuentra en el **anexo 2**.

	A		B		C		Réplicas			Promedio
	N-acetilsulfatiazol (mmol)		NaOH (%m/v)		Tiempo (min)		(% de sulfatiazol)			
							1	2	3	
a	0.41	+1	10	-1	30	-1	99.95	99.18	96.65	98.59
b	0.17	-1	40	+1	30	-1	99.01	99.15	99.82	99.33
c	0.17	-1	10	-1	60	+1	96.54	99.80	99.66	98.67
abc	0.41	+1	40	+1	60	+1	99.68	99.41	99.98	99.69

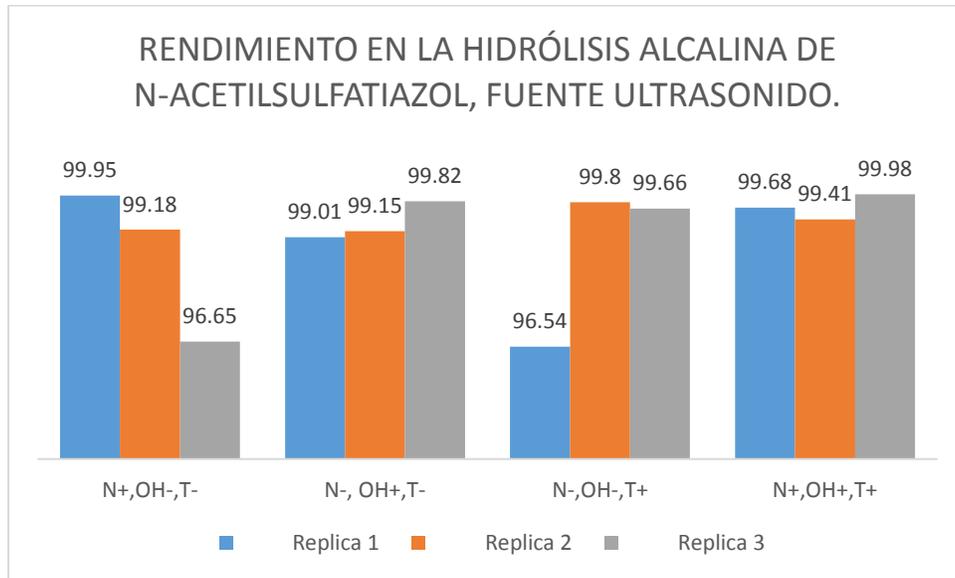
Tabla 14. Resultados de experimentos en porcentaje de sulfatiazol, fuente ultrasonido.

Se introdujo el rendimiento en el programa miniTAB 17 y se obtuvo la siguiente ecuación que describe el proceso:

$$\text{Rendimiento} = 97.83 + 0.60 \text{ N-acetilsulfatiazol} + 0.0293 \text{ NaOH} + 0.0073 \text{ Tiempo}$$

El algoritmo de cálculo para la obtención de la ecuación se encuentra en el **anexo 3**.

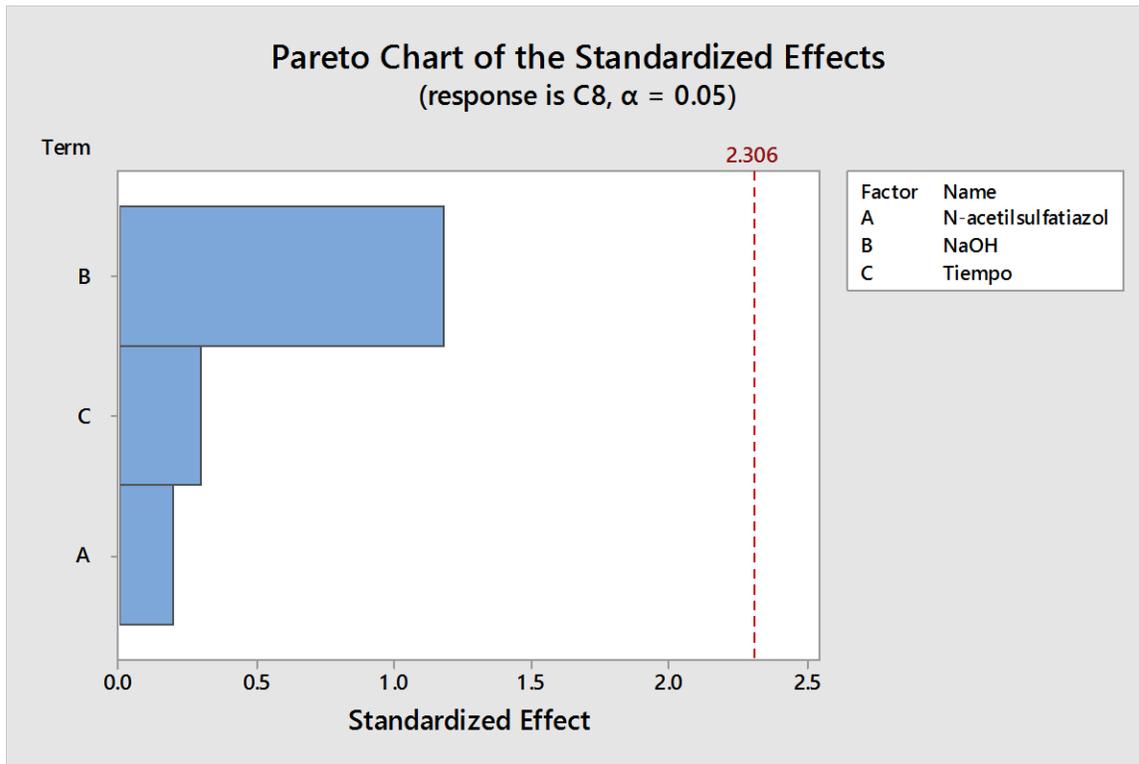
En la ecuación que describe la reacción, el coeficiente del N-acetilsulfatiazol es bajo, y el valor de la ordenada al origen es muy grande por lo que se describiría que los resultados obtenidos no permiten obtener un adecuado análisis variable-respuesta.



Gráfica 9. Rendimiento en porcentaje de sulfatiazol, fuente ultrasonido. N: N-acetilsulfatiazol, OH: NaOH, T: Tiempo, +: Nivel alto y -: Nivel bajo.

Si consideramos que una reacción se puede representar mediante una gráfica simogdea, en la cual hay un periodo, en el que aunque se aumente las condiciones, ya no hay una respuesta lineal, ya que se obtienen los rendimientos cercanos al 100%, en estos experimento lo podemos observar ya que los rendimientos en las reacciones son alrededor de 99%, en la gráfica 10 se puede observar que no hay variables que afecten de manera significativa la reacción, y por consiguiente las ecuación que se obtiene mediante el programa Minitab 17 no describe el comportamiento de la reacción, por lo que no se puede realizar un análisis mediante la ecuación.

Cabe destacar que las condiciones que se establecen para realizar el trabajo experimental, se consideraron de acuerdo a los valores ya establecidos, considerando que un rendimiento de 99% es adecuado para la hidrólisis alcalina.



Gráfica 10. Diagrama de Pareto del efecto en la hidrólisis de N-acetilsulfatiazol, fuente ultrasonido, A: N-acetilsulfatiazol, B: NaOH y C: Tiempo.

En el caso de la fuente de ultrasonido, no pudimos observar que las variables afectaran de manera significativa el rendimiento de la reacción, la posible causa es que las condiciones en las que seleccionamos los niveles de las variables, sobrepasaron las condiciones en la que la cinética de la reacción es lineal.

Debido a que con las condiciones que se fijaron para la reacción, se obtuvieron rendimientos mayores al 95%, se considera que son las condiciones adecuadas para el laboratorio de química orgánica III, sin embargo para fines didácticos se escala de micro a escala semi-micro, por lo que las condiciones son: 4.1 mmol de N-acetilsulfatiazol, NaOH al 40% m/v y 60 minutos de reacción.

9.5.3 FUENTE MICROONDAS

Los resultados de los experimentos realizados mediante fuente microondas, en la hidrólisis alcalina de N-acetilsulfatiazol, se obtuvieron el porcentaje de sulfatiazol presente en la muestra, estos resultados los podemos observar en la tabla 22, el algoritmo de cálculo en el **anexo 2**.

	A N-acetilsulfiazol (mmol)		B NaOH (%m/v)		C Tiempo (s)		D Potencia (watts)		Replicas (% de sulfatiazol)			Promedio
	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	
I	0.17	-1	10	-1	30	-1	750	-1	93.59	90.41	99.19	94.40
AB	0.41	+1	40	+1	30	-1	750	-1	99.43	99.80	99.97	99.73
AC	0.41	+1	10	-1	90	+1	750	-1	80.49	98.27	78.88	85.88
AD	0.41	+1	10	-1	30	-1	1250	+1	95.05	92.82	99.42	95.76
BD	0.17	-1	40	+1	30	-1	1250	+1	99.96	99.73	97.38	99.02
BC	0.17	-1	40	+1	90	+1	750	-1	99.51	85.27	68.51	84.43
CD	0.17	-1	10	-1	90	+1	1250	+1	99.11	92.59	94.82	95.51
ABCD	0.41	+1	40	+1	90	+1	1250	+1	94.82	95.46	98.90	96.39

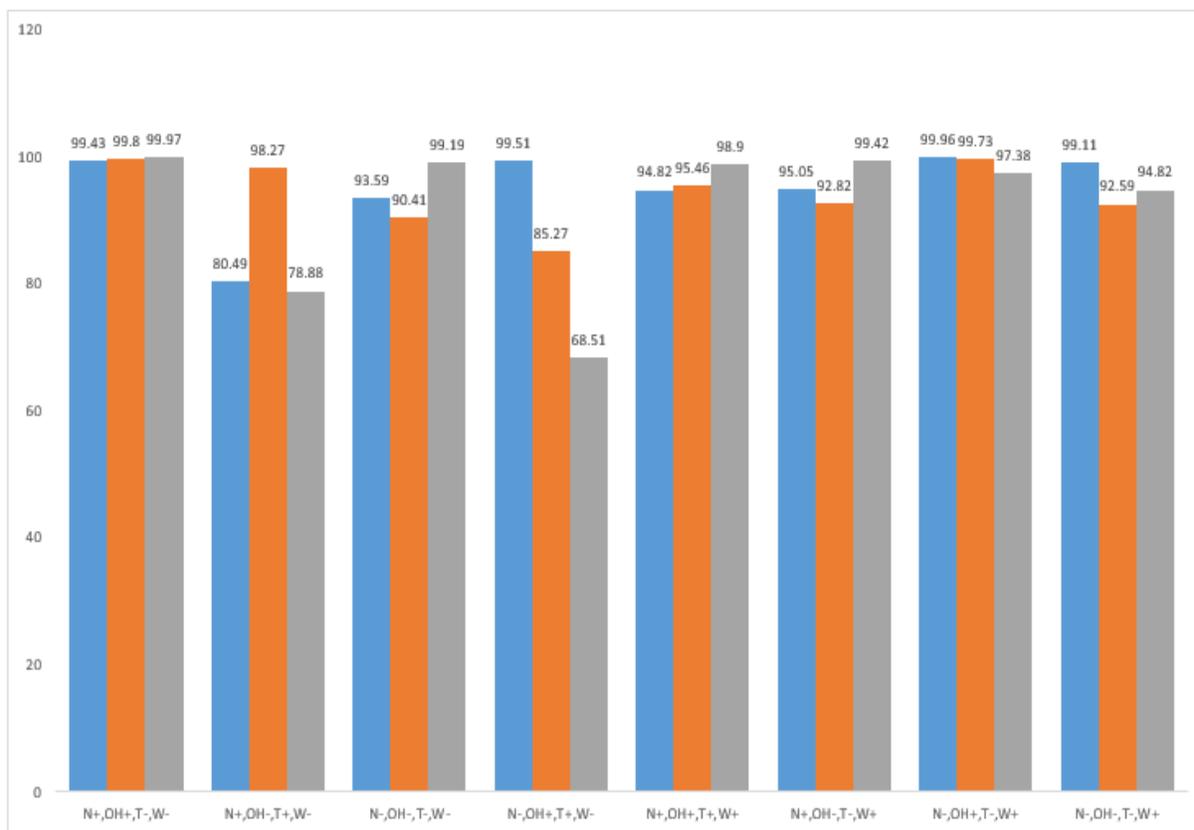
Tabla 15. Resultados de experimentos en porcentaje de sulfatiazol, fuente microondas.

Se introdujeron los rendimientos en el programa miniTAB 17 y se obtuvo la siguiente ecuación que describe el proceso:

$$\begin{aligned} \text{Rendimiento} = & 86.5 + 3.6 \text{ N-acetilsulfatiazol} - 0.359 \text{ NaOH} - 0.116 \text{ Tiempo} \\ & + 0.0220 \text{ Potencia} + 1.477 \text{ N-acetilsulfatiazol*NaOH} + 0.021 \text{ N-} \\ & \text{acetilsulfatiazol*Tiempo} - 0.0368 \text{ N-acetilsulfatiazol*Potencia} \end{aligned}$$

El algoritmo de cálculo para la obtención de la ecuación se encuentra en el **anexo 3**.

En la ecuación que describe la reacción, en esta ecuación hay 3 interacciones, por ser un diseño factorial fraccionado, estas interacciones no serán consideradas ya que están confundidas, lo que se considerarán son los efectos principales, el coeficiente de la concentración de NaOH es negativa, por lo que se buscarán como parte de la optimización, valores menores al 40%, al igual que el tiempo, al tener un coeficiente negativo.

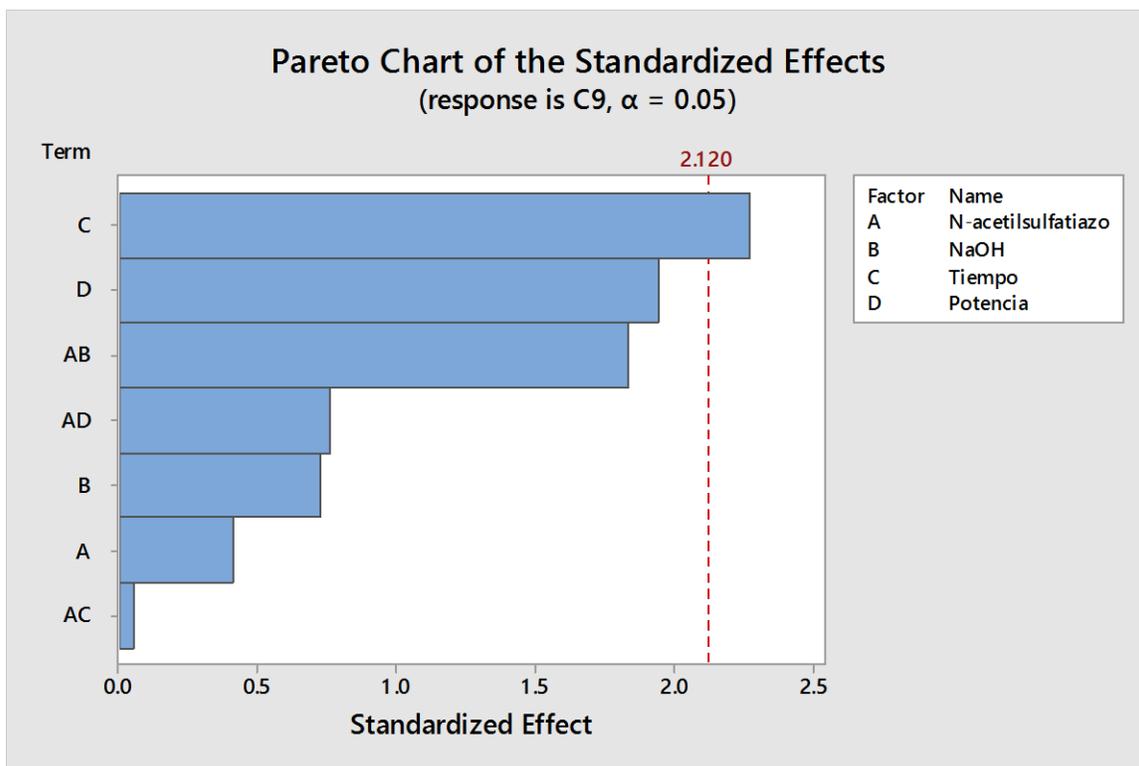


GRAFICA11. Rendimiento en porcentaje de sulfatiazol, fuente microondas.
 N: N-acetilsulfatiazol, OH: NaOH, T: Tiempo, W: Potencia, +: Nivel alto
 y -: Nivel bajo.

Con la potencia de 750 watts en la gráfica 11 se observa que las condiciones de mayor rendimiento son en donde la cantidad de NaOH es alta, esto se debe a que esta fuente genera movimiento de estiramiento en las moléculas, ocasionando que el hidroxilo ataque con mayor eficiencia el carbonilo del N-acetilsulfatiazol, haciendo que el rendimiento aumente en comparación con los experimentos que tiene NaOH en el nivel bajo. Cabe destacar que durante la experimentación el calentamiento que ocurre de manera natural por el movimiento de las moléculas que se alinean al campo magnético generado durante el calentamiento con microondas, se alcanzaban temperaturas altas en poco tiempo, por lo que el enfriamiento durante el tiempo de reacción provocó un impacto en los rendimientos, motivo por el cual se puede observar la dispersión en los datos.

Como futuras modificaciones se implementará un método en el cual se pueda disminuir el calentamiento de horno de microondas, evitando así la dispersión de los datos.

Con el microondas de 1250 watts de potencia, podemos observar el mismo comportamiento en que el microondas de 750 watts, en el que la cantidad de NaOH, en el nivel alto se obtienen rendimientos mayores en comparación con los experimentos en el nivel bajo, sin embargo se puede observar que hay un fenómeno en el cual hay mayor rendimiento en las condiciones de tiempo en el nivel bajo, esto se puede deber a que todas las reacciones son reversibles, por lo que el efecto del tiempo ocasiona que haya reversión, y por consiguiente la disminución del rendimiento.



GRÁFICA 12. Diagrama de Pareto del efecto significativo con $\alpha=0.005\%$, fuente microondas. A: N-acetilsulfatiazol, B: NaOH, C: Tiempo, D: Potencia.

Al analizar el diagrama de Pareto podemos observar que es el tiempo el que afecta de manera significativa el rendimiento de la reacción, si observamos la ecuación que

describe el proceso de hidrólisis, el coeficiente del tiempo es negativo, por lo que se busca tener tiempos bajos, por lo que se tomó el tiempo óptimo 45 s.

Para realizar la optimización de la reacción mediante la ecuación que la describe, se realiza la extrapolación llevando el rendimiento al 100%, obteniendo los valores de las variables, el algoritmo de cálculo se encuentra en el **anexo 4**.

Para las condiciones de laboratorio de química orgánica III, se considera la reacción de escala micro a escala semi-micro, 5.6 mmol de N-acetilsulfatiazol y NaOH al 15% a 750 watts, durante 45 segundos.

Y para la potencia de 1250 watts se considera 45 s de reacción, 9.3 mmol de N-acetilsulfatiazol y NaOH al 30%.

10. CONCLUSIONES.

1. El objetivo de este trabajo se cumplió, ya que se logró mejorar el rendimiento en la síntesis de sulfatiazol, en el cual el primer paso de la reacción, es el paso primordial que afecta el rendimiento en la síntesis de sulfatiazol.
2. El diseño factorial fraccionado es una herramienta útil para optimizar las condiciones de reacción, sin embargo como herramienta tiene limitaciones, por lo que el planteamiento de la experimentación es primordial para la correcta aplicación del método.
3. El diseño de experimentos nos permitió en primera instancia optimizar la síntesis de N-acetilsulfatiazol, desde el diseño experimental aumentando un 10% con respecto a la técnica utilizada con anterioridad, en el laboratorio.
4. De las cuatro fuentes de energía utilizadas en el primer paso de la metodología para la síntesis de sulfatiazol, es decir en la formación del N-acetilsulfatiazol, la fuente de energía que impactó de manera significativa el rendimiento fue en la fuente de ultrasonido con un rendimiento del 75.2%.
5. De manera general podemos observar que el exceso de cloruro de N-acetilbencensulfanililo favorece el rendimiento de la reacción independientemente de la fuente de energía.
6. Para disminuir el impacto ambiental están estudiando nuevas modificaciones en la metodología, como el cambio de diclorometano por acetonitrilo.
7. Una variable a modificar en futuras investigaciones es el catalizador, sustituyendo la piridina por carbonato de potasio, reportado en la literatura.
8. Con respecto a la hidrolisis se puede observar que hay un efecto significativo al aumentar el tiempo en las reacciones, sin embargo la concentración de la NaOH es una variable a considerar que afecta de manera significativa el rendimiento.

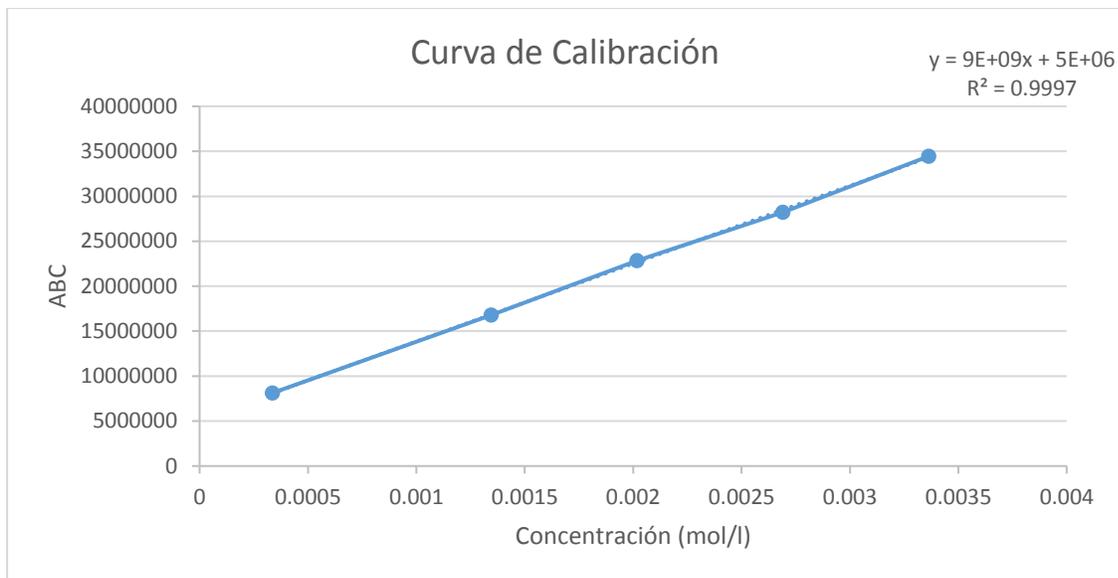
11. ANEXO 1.

ALGORITMO DE CÁLCULO EN LA CURVA DE CALIBRACIÓN.

En este primer paso de la reacción se determinó el rendimiento siguiendo la formación del producto, es decir la formación de N-acetilsulfatiazol, a partir del cual se obtuvo la ecuación de concentración con respecto al área.

MASA (g)	0.2499	AFORO (L)	0.025
Concentración inicial	0.03363392		
Alícuota	concentración (mol/L)	Área	
0.1	0.00033634	8124923	
0.3	0.00134536	16801844	
0.5	0.00201803	22832066	
0.7	0.00269071	28223042	
0.9	0.00336339	34447104	

Tabla 15. Curva de calibración de N-acetilsulfatiazol.



Gráfica 13. Curva de calibración de N-acetilsulfatiazol, Concentración (M) contra Área bajo la curva.

Algoritmo de cálculo para la interpolación

$$x = \frac{y - b}{m}$$

Concentración de la muestra (x)

Intersección en el eje y de la curva de calibración (b)

Área de la muestra (y)

Pendiente de la curva de calibración (m)

Ejemplo de cálculo con experimento 1 de microondas.

Área: 8328719

$$x = \frac{8328719 - 5197813.05}{8657098138} = 0.00036166$$

12. ANEXO 2

ALGORITMO DE CÁLCULO DE RENDIMIENTO.

$$\%rendimiento = \left(\frac{C * pm_{MP} * FD * 100}{pm_{NS} * m_{MP}} \right)$$

MASA DE MATERIA PRIMA (m_{MP}):

PESO MOLECULAR DE N-ACETILSULFATIAZOL (pm_{NS}) 297.2 g/mol

PESO MOLECULAR DE MATERIA PRIMA (pm_{MP}) 2-aminotiazol 100.14 g/mol; Cloruro de N-acetilbencensulfanililo 233.67 g/mol.

CONCENTRACIÓN DE A MUESTRA (C)

$$\text{FACTOR DE DILUCIÓN (FD)} FD = \frac{Vol.final * Vol.inicial}{Alicuota} = \frac{0.01l * 0.025l}{.002l} = 0.125l$$

Ejemplo de cálculo de % de rendimiento de experimento 1 con microondas.

Masa de materia prima (g): 0.037

$$\% Rendimiento = \frac{\left(0.0003616 \frac{mol}{l}\right) \left(\frac{100.14g}{mol}\right) (0.125l)(100\%)}{\left(\frac{297.2g}{mol}\right) (0.037g)} = 13.2\%$$

13. ANEXO 3.

ALGORITMO DE CÁLCULO PARA OBTENER ECUACIÓN QUE DESCRIBE EL PROCESO.

Ejemplo de cálculo utilizando los resultados de síntesis de N-acetilsulfatiazol a reflujo.

	A		B		C		Réplica			Promedio
	Cloruro de N-acetilsulfatiazol (mmol)		2-aminotiazol (mmol)		Tiempo (s)		% de N-acetilsulfatiazol			
							1	2	3	
A	4.3	+1	3.8	-1	60	-1	49.65	50.31	52.47	50.81
b	3.4	-1	4.7	+1	60	-1	15.66	41.43	36.62	31.24
c	3.4	-1	3.8	-1	120	+1	21.80	42.98	37.00	33.93
abc	4.3	+1	4.7	+1	120	+1	59.89	61.15	65.30	62.11

Tabla 10. Resultados de experimentos en fuente térmica.

Contraste

$$C_A = +\text{RENDIMIENTO}_A - \text{RENDIMIENTO}_B - \text{RENDIMIENTO}_C + \text{RENDIMIENTO}_{ABC}$$

$$C_B = -\text{RENDIMIENTO}_A + \text{RENDIMIENTO}_B - \text{RENDIMIENTO}_C + \text{RENDIMIENTO}_{ABC}$$

$$C_C = -\text{RENDIMIENTO}_A - \text{RENDIMIENTO}_B + \text{RENDIMIENTO}_C + \text{RENDIMIENTO}_{ABC}$$

$$C_A = 50.81 - 31.24 - 33.93 + 62.11 = 47.74$$

$$C_B = -50.81 + 31.24 - 33.93 + 62.11 = 8.61$$

$$C_C = -50.81 - 31.24 + 33.93 + 62.11 = 13.99$$

EFFECTO

$$E = \frac{\text{CONTRASTE}}{2}$$

$$E_A = \frac{47.74}{2} = 23.87$$

$$E_B = \frac{8.61}{2} = 4.31$$

$$E_C = \frac{13.99}{2} = 6.99$$

14. ANEXO 4

ALGORITMO DE CÁLCULO DE CONDICIONES ÓPTIMAS.

Ejemplo de cálculo de rendimiento al 100% en reflujo, reacción de síntesis de N-acetilsulfatiazol.

Tiempo: 90 min

Moles de 2-aminotiazol: 10 mmol

Lo primero que se debe de realizar es cambiar el valor al código con la siguiente fórmula.

$$\text{COD} = \frac{\text{VALOR REAL} - \text{PROMEDIO DE NIVELES.}}{\left(\frac{\text{VALOR}_{\text{MAX}} - \text{VALOR}_{\text{MIN}}}{2}\right)}$$

TIEMPO.

$$\text{COD} = \frac{90 - \left(\frac{60 + 120}{2}\right)}{\left(\frac{120 - 60}{2}\right)} = 0$$

MOLES

$$\text{COD} = \frac{10 - \left(\frac{3.8 + 4.7}{2}\right)}{\left(\frac{4.7 - 3.8}{2}\right)} = 23.22$$

SUSTITUIMOS LOS CÓDIGOS EN LA ECUACIÓN, CON EL RENDIMIENTO DEL 100%.

Rendimiento = -88.5 + 26.53 Sulfonilo + 4.79 tiazol + 0.1166 tiempo

$$100\% = -88.5 + 26.53\text{SUL} + 4.79(23.22) + 0.1166(0)$$

$$\text{SUL} = \frac{100 + 88.5 - 111.23}{26.53} = 2.91$$

PASAMOS EL CÓDIGO DE SULFATIAZOL A VALOR REAL CON LA SIGUIENTE FORMULA.

$$\text{VALOR REAL} = \text{CODIGO} * \frac{\text{VALOR}_{\text{MAX}} - \text{VALOR}_{\text{MIN}}}{2} + \text{PROMEDIO DE NIVELES.}$$

$$\text{VALOR REAL} = 2.91 * \left(\frac{4.3-3.4}{2}\right) + \left(\frac{4.3+3.4}{2}\right) = 5.16 \text{ MMOL.}$$

15. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Pérez Teijón, C. (2013). Las patentes de sulfamidas y penicilinas en los primeros años del franquismo (1939-1963). Doctorado. Universidad Complutense de Madrid.
- 2) Guzmán Bernardo, F. (2001). Estudio analítico de sulfamidas, compuestos asociados y productos de degradación mediante nuevos métodos de separación. Doctoral. Universidad de Castilla-La Mancha.
- 3) Sani.com.ar. (2016). Vademecum Veterinario Sani - Bienvenido. [online] Available at: <http://www.sani.com.ar/> [Accessed 10 Nov. 2016].
- 4) Pastor Navarro, N. (2011). Síntesis de inmunoreactivos para la determinación de sulfonamidas y tetraciclinas en alimentos. Doctorado. Universidad Politécnica de Valencia.
- 5) Adler. (n.d.). 3 Sulfas. [online] Available at: http://www.avicultura.com.mx/avicultura/home/productos-interior.asp?cve_prod=1-1076-178 [Accessed 10 Nov. 2016].
- 6) (Aves), S. (2016). Sulcoll-3® (Aves) - Collins. [online] Collins. Available at: <http://www.collinsdivisionveterinaria.com/producto/sulcoll-3-aves> [Accessed 10 Nov. 2016].
- 7) Agencia española de consumo, seguridad alimentaria y nutrición. (2014). *Memoria AECOSAN 2014*. [online] Available at: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/publicaciones/memoria_anual/Memoria_AECOSAN_2014.pdf [Accessed 10 Nov. 2016].
- 8) McMurry, J. (2012). Química Orgánica. 8th ed. México: CENGAGE Learning.

- 9) Anon, (2017). [online] Available at: <http://depa.fquim.unam.mx/~fercor/RESUMENSN.pdf> [Accessed 1 Mar. 2017].
- 10) Ege, S. (2017). Química Orgánica. Estructura y Reactividad Tomo 2.. 3rd ed. Barcelona: Reverté, pp.1078,1079.
- 11) Paul T. Anastas y John C. Warner, (1998). Green Chemistry: Theory and Practice, New York: Oxford University Press, pp 30
- 12) Hopp, V. (2005). Fundamentos de tecnología química para formación profesional. 2nd ed. España: Reverté.
- 13) Cabildo Miranda, P. and Cornago Ramírez, P. (2000). Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental. UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- 14) Carballido Rebredo, M. (n.d.). Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: Haloarenos, Fulenos, Triclopírrolidonas, Azoles y Flavonoides. modelado de espectros absorción electrónica de Flavonoides. 1st ed. Compostela: Universidad de Santiago de Compostela.
- 15) Barrow, G. (2002). Química física,. 4th ed. España: Reverté, pp.87,88.
- 16) Montgomery, Douglas C.(2002) Probabilidad y estadística aplicadas a la ingeniería / México : Limusa.
- 17) Kuehl, R. (2003). Diseño de experimentos. Principios estadísticos para el diseño y análisis de investigaciones. 2nd ed. México: Thomson Learning, pp.232-236; 255. 392.
- 18) Castillo Pérez, A. (2014). Metodologías de optimización. Licenciatura. UNAM, Facultad de ciencias.
- 19) Santos S., E., Suárez T., S. and Membrillo G., A. (2007). Química Combinatoria. Una metodología para la enseñanza experimental. 1st ed. México: Facultad de Química, pp.100-149.

- 20) Sánchez Mendoza, M., Vázquez Sánchez, A., García Manrique, C. and Ávila Zárrega, J. (2013). Reducción de nitrocompuestos utilizando el sistema Pd/H₂N-NH₂/Mw. Elsevier, [online] 24(3), pp.327-350. Available at: <http://www.elsevier.es/en-revista-educacion-quimica-78-articulo-reduccion-nitrocompuestos-utilizando-el-sistema-S0187893X13724856> [Accessed 3 Ene . 2017].
- 21) Pozo K., J., Manquian T., N., Neira C., M. and Mansilla T., R. (2004). Evaluación de un método de análisis de residuos de sulfamidas, en miel, por cromatografía líquida de alto rendimiento. *Agro sur*, 32(2), pp.87-93.
- 22) Boyle, J., Otty, S. and Sarojini, V. (2012). A Safer and Convenient Synthesis of Sulfathiazolw for Undergraduate Organic and Medicinal Chemistry Classes. *Journal Of Chemical Education*, 89, pp.141-143.
- 23) Smit and Williams, (1998). Introduction to the principles of Drug design and action, 3^o Edition, pp101-275.