

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



ESTUDIO DEL

(2- (BIS- (N-ACETILSULFANILIL) AMINO) TIAZOL
Y DE LA 3- (N-ACETILSULFANILIL)
-2- (N-ACETILSULFANILILIMINO) -4-TIAZOLINA

TESIS

EN OPCION AL GRADO ACADEMICO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS
ESPECIALIDAD EN QUIMICA ORGANICA

PRESENTA:

MIRIAM ESTHER MONTANTE LEAL

MONTERREY, N. L.

FEBRERO DE 1992

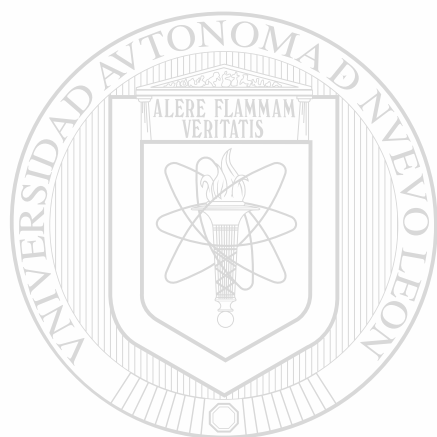
ESTUDIO DEL

(2- (BIS- (N-ACETILSULFANILIL) AMINO) TIAZOL

Y DE LA 3- (N-ACETILSULFANILIL)

-2-(N-ACETILSULFANILINO) -4-TIAZOLINA

M. E. M. L.



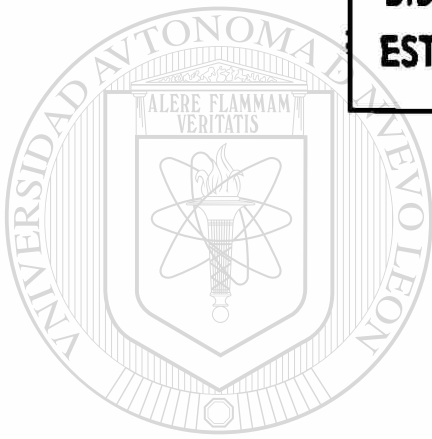
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**BIBLIOTECA, DIVISION
ESTUDIOS SUPERIORES**



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

EN OCIÓN AL CURSO ACADÉMICO DE

MAESTRÍA EN CIENCIAS

ESPECIALIDAD EN QUÍMICA ORGÁNICA

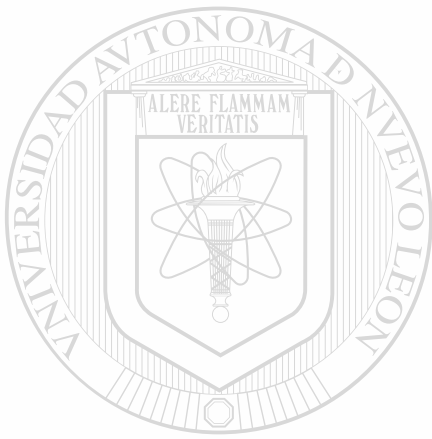
TEMA:

MONTAJE DE UN MONITOREO DE UN

MONTERREY, N. L.

FEBRERO DE 1992

TM
90341
.58
MG



UANL

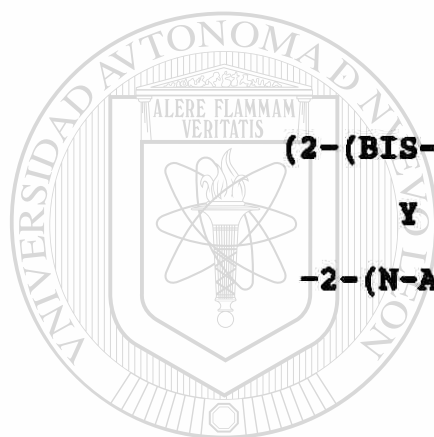
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**



**ESTUDIO DEL
(2-(BIS-(N-ACETILSULFANILIL) AMINO) TIAZOL
Y DE LA 3-(N-ACETILSULFANILIL)
-2-(N-ACETILSULFANILILIMINO)-4-TIAZOLINA**

TESIS

EN OPCION AL GRADO ACADEMICO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS
ESPECIALIDAD EN QUIMICA ORGANICA**

PRESENTA

MIRIAM ESTHER MONTANTE LEAL

MONTERREY, N. L.

FEBRERO DE 1992

Monterrey, N.L. a 28 de Febrero de 1992

Q.I. ANDRES CERDA ONOFRE
DIRECTOR DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS QUIMICAS
P R E S E N T E.-

LA TESIS ELABORADA POR LA L.Q.I. MIRIAM ESTHER MONTANTE LEAL
INTITULADA:

"ESTUDIO DEL (2-(BIS-(N-ACETILSULFANILIL)AMINO)TIAZOL Y
DE LA 3-(N-ACETILSULFANILIL)-2-(N-ACETILSULFANILILIMINO)
-4-TIAZOLINA"


HA SIDO ACEPTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OPTAR AL GRADO
ACADEMICO DE: MAESTRO EN CIENCIAS, ESPECIALIDAD: QUIMICA ORGANICA.

EN VIRTUD DE HABER CUMPLIDO INTEGRAMENTE CON EL REGLAMENTO -
DE TESIS VIGENTE.

COMITE DICTAMINADOR DE LA TESIS

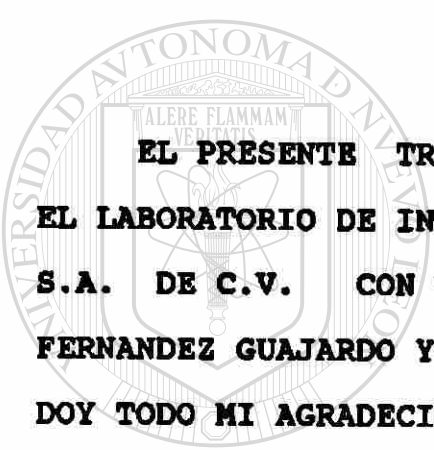

DR. GABRIEL GOJON ZORRILLA
Asesor


DR. LOTHAR KRAUSE SENEWALD
Sinodal


DR. PORFIRIO CABALLERO MATA
Sinodal

Vo. Bo.

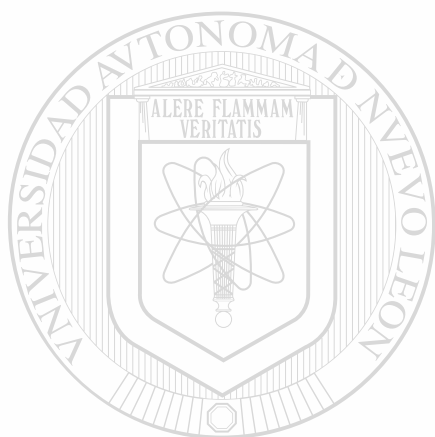

DRA. CORALIA MARTINEZ HINOJOSA
COORDINADOR DE LA MAESTRIA EN QUIMICA ORGANICA



**EL PRESENTE TRABAJO FUE PROPUESTO Y DESARROLLADO EN
EL LABORATORIO DE INVESTIGACION Y DESARROLLO DE REACTIMEX
S.A. DE C.V. CON TODO EL APOYO DE LOS INGENIEROS JORGE
FERNANDEZ GUAJARDO Y DAVID FERNANDEZ GUAJARDO, A QUIENES
DOY TODO MI AGRADECIMIENTO.**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN[®]
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO AL
DR GABRIEL GOJON ZORRILLA POR ASE-
SORAR ESTE PROYECTO.**



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



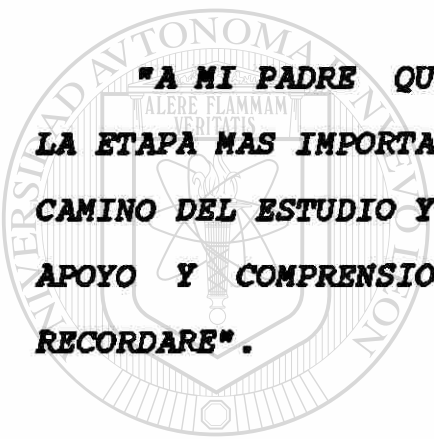
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

AGRADEZCO TAMBIEN A:

PYOSA S.A. DE C.V. Y A CEMMEX S.A. DE C.V.

**POR LAS DETERMINACIONES ANALITICAS REALIZADAS EN SUS
LABORATORIOS Y A LA DRA LETICIA TORRES POR SU SUPERVISION
EN LA DETERMINACION DE LOS PATRONES DE RAYOS "X" EN POLVOS
REALIZADOS EN EL LABORATORIO DE RAYOS "X" DE ESTA
FACULTAD.**

CON TODO CARIÑO



"A MI PADRE QUIEN CON SUS ENSEÑANZAS MATEMATICAS EN LA ETAPA MAS IMPORTANTE DE LA VIDA ME ENSEÑO A QUERER EL CAMINO DEL ESTUDIO Y A MI QUERIDA MAMA POR TODO SU AMOR, APOYO Y COMPRESION QUE TANTO EXTRAÑO Y QUE SIEMPRE RECORDARE".

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

"A CARI EN SU RECUERDO, A RENE QUE ME APOYO DURANTE TODOS MIS ESTUDIOS Y A TINA QUIEN ME HIZO QUERER A LA QUIMICA AUN ANTES DE CONOCERLA".

INDICE

	Pag
INDICE DE TABLAS	X
INDICE DE FIGURAS	XII
ABREVIATURAS	XV
RESUMEN	1
CAPITULO I INTRODUCCION	4
1.1. Antecedentes	5
1.2. Objetivos	23
CAPITULO II OPTIMIZACION DE LA SINTESIS	24
2.1. Experimentos preliminares	28
2.1.1. Bases empleadas	28
2.1.2. Elección del solvente	28
2.1.3. Tiempo de adición del ASC	32
2.1.4. Avance de reacción	32
2.1.5. Velocidad de agitación	34
2.2. Variables del Proceso	35
2.2.1. Relación Molar	35
2.2.2. Temperatura de Reacción	36
2.2.3. Tiempo de Reacción.	36

BIBLIOTECA, DIVISION
ESTUDIOS SUPERIORES

2.3. Parte Experimental	39
2.3.1. Materiales	39
2.3.2. Equipo	40
2.3.3. Técnica de Experimentación	41
2.3.4. Técnica de Aislamiento	42
2.3.5. Experimentación	43
2.3.6. Preparación de la 3-(N-Acetilsulfanilil) 2-(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina (III).	44
2.3.7. Purificación de la 3-(N-Acetilsulfanilil) 2-(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina (III).	45
2.3.8. Síntesis de la N-(4((2-tiazolilamino)sul- fonil)fenil)acetamida(I).	46
2.3.9. Observaciones	48

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
CAPITULO III TECNICAS DE ANALISIS

3.1. Métodos de análisis de las materias primas.	52
3.1.1. 2-aminotiazol	52
3.1.2. Cloruro de p-acetilaminobencensulfonilo	52
3.1.3. Alcohol isopropílico	53
3.2. Métodos de Análisis del producto terminado	54
3.2.1. Determinación de la concentración de la disulfonamida (II ó III) por Cromatografía de Líquidos de Alta Presión	55

3.2.2. Determinación de Humedad	60
3.3. Identificación del producto de reacción	61
3.3.1. Determinación de puntos de fusión	61
3.3.2. Determinación de Carbono, Hidrógeno, Nitrógeno y Azufre	61
3.3.3. Espectro Ultravioleta	61
3.3.4. Espectro Infrarrojo	61
3.3.5. Difracción de rayos "X" en polvos	62
3.3.6. Análisis Termogravimétrico y Análisis Térmico Diferencial	62
CAPITULO IV RESULTADOS	63
4.1. Resultados de Síntesis	64
4.2. Resultados de Análisis	68
4.3. Curvas de Calibración de Cromatografía de Lí- quidos de Alta Presión	74
4.4. Espectros Ultravioleta	77
4.5. Espectros Infrarrojos	79
4.6. Análisis Termogravimétrico y Análisis Térmico Diferencial	90
4.7. Patrones de Difracción de Rayos "X"	111
CAPITULO V DISCUSION Y CONCLUSIONES	113
BIBLIOGRAFIA	130

INDICE DE TABLAS

Número		Pág.
1	Polimorfos del Sulfatiazol	17
2	Variabes en unidades codificadas	27
3	Niveles alto y bajo de cada variable	37
4	Variabes en unidades reales	38
5	Condiciones de reacción y datos de materias primas empleadas en la experimentación	43
6	Rendimientos Experimentos 1-8	64
7	Rendimientos Experimentos 9-14	65
8	Rendimientos Experimentos 15-21	66
9	Calculo de los efectos de las Variables en estudio	67
10	Resultados de análisis de materias primas	68
11	Resultados de análisis experimentos 1-14	71
12	Resultados de análisis experimentos 15-21	72
13	Resultados de análisis de la Disulfonamida forma anhidra y dihidratada	73
	ANALISIS TERMICO SIMULTANEO DISULFONAMIDA DIHIDRATADA	
14	Parámetros y Datos	93

15	Programa de Temperatura	94
16	Corrección línea base	97
17	Evaluación e Integración de Datos DTA	98
18	Resultados Análisis Térmico Diferencial	99
19	Resultados Análisis Termogravimétrico.	101
20	Evaluación de Datos TG	102
	DISULFONAMIDA ANHIDRA	
21	Parámetros, Datos y Programa de Tempera- turas	105
22	Resultados Análisis Térmico Diferencial	109
23	Evaluación e Integración de datos DTA	110
24	Patrones de Rayos "X" de la Disulfo- namida dihidratada.	111
25	Patrones de Rayos "X" de la Disulfo- namida anhidra.	112

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

INDICE DE FIGURAS

Número		Pág.
1	Espectro Ultravioleta común en sulfonamidas	11
2	El enlace puente de hidrógeno en el Sulfatiazol I	18
3	El enlace puente de hidrógeno en el Sulfatiazol II	19
4	El enlace puente de hidrógeno en el Sulfatiazol III	20
5	Sulfaguanidina.H ₂ O	21
6	Curva de Calibración del 2-aminotiazol	69
7	Cromatografía de gases - Alcohol isopropílico	70
CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRESION		
8	Curva de Calibración del 2-(bis-(N-acetil-sulfanilil)amino)tiazol (II).	74
9	Curva de Calibración de N-(4((2-tiazolil-amino)sulfonil)fenil)acetamida(I)	75
10	Curva de Calibración del 2-aminotiazol	76
ESPECTROS ULTRAVIOLETA		
11	Espectro Ultravioleta de la Disulfonamida dihidratada.	77
12	Espectro Ultravioleta de la Disulfonamida	

anhidra. 78

ESPECTROS INFRARROJOS

Espectro Infrarrojo (KBr) de la Disulfonamida dihidratada de:

13	4000 a 400 cm^{-1}	79
14	4000 a 2600 cm^{-1}	80
15	2000 a 400 cm^{-1}	81

Espectro Infrarrojo (KBr) de la Disulfonamida anhidra de:

16	4000 a 400 cm^{-1}	82
17	2000 a 400 cm^{-1}	83

18	Espectro Infrarrojo comparativo Disulfonamida anhidra e hidratada	84
----	---	----

19	Espectro Infrarrojo (DMF) de la disulfonamida dihidratada.	85
----	--	----

20	Espectro Infrarrojo (DMF) de la disulfonamida anhidra.	86
----	--	----

Espectro Infrarrojo (KBr) de la disulfonamida anhidra recristalizada en acetona-agua de:

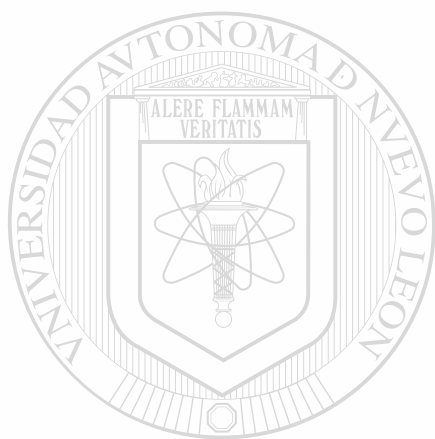
21	4000 a 400 cm^{-1}	87
22	4000 a 2600 cm^{-1}	88
23	2000 a 400 cm^{-1}	89

ANALISIS TERMICO

24	Análisis Termogravimétrico Disulfonamida dihidratada.	90
25	Análisis Térmico Diferencial Disulfonamida dihidratada.	91
26	Análisis Térmico Simultaneo Disulfonamida dihidratada.	92
27	Análisis Térmico Diferencial Disulfonamida dihidratada segmento 1 de calentamiento.	95
28	Análisis Térmico Diferencial Disulfonamida dihidratada segmento 1 cor.	96
29	Análisis Termogravimétrico Disulfonamida dihidratada segmento 1 cor.	100
30	Análisis Térmico Diferencial Disulfonamida anhidra.	103
31	Análisis Térmico Simultaneo Disulfonamida anhidra.	104
32	Análisis Térmico Diferencial Disulfonamida anhidra segmento 1 de calentamiento.	106
33	Análisis Térmico Diferencial Disulfonamida anhidra segmento 2 de enfriamiento.	107
34	Análisis Térmico Diferencial Disulfonamida anhidra segmento 1 cor.	108

Abreviaturas

2-AMT	2-aminotiazol
ASC	Cloruro de p-acetilaminobencensulfonilo
DMSO	Dimetilsulfoxido
DTA	Análisis térmico diferencial
g	Gramo
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Presión
IR	Infrarrojo
ml	mililitro
nm	Nanómetros
N	Normalidad
%N	Por ciento de Nitrógeno
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnético Nuclear
%S	Por ciento de Azufre
TGA	Análisis termogravimétrico
UV	Ultravioleta
v/v	volumen/volumen



RESUMEN
UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

RESUMEN

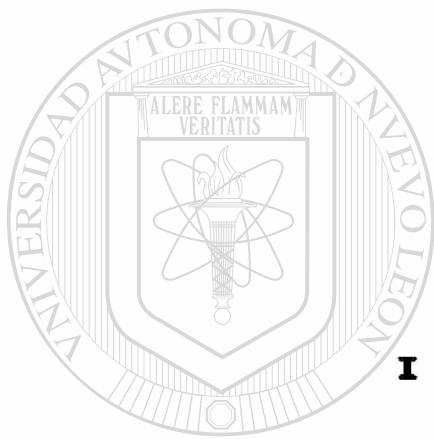
Se determinaron las condiciones de formación de la 3-(N-acetilsulfanilil)-2-(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina (III) y del 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)tiazol (II) y la forma de interconvertir ambos compuestos uno en otro.

Se caracterizó tanto a la 3-(N-acetilsulfanilil)-2-(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina, como al 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)tiazol, determinando su punto de fusión, porcentaje de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre, espectros ultravioleta e infrarrojo, patrones de rayos "X" en polvos y su comportamiento térmico con un análisis termogravimétrico y un análisis térmico diferencial. Se encontró que ambos compuestos poseen igual espectro Ultravioleta en metanol, estando a la forma amido en solución; las diferencias encontradas en el infrarrojo (KBr) de ambos compuestos en estado sólido se debe a que poseen diferente estructura cristalina, obteniéndose el 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)tiazol como dihidrato al ser aislado en medio acuoso y en forma anhidra de solventes anhidros.

Se desarrolló un método de análisis por Cromatografía de Líquidos de Alta Presión para determinar la pureza del 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)tiazol obtenido por síntesis.

Mediante la aplicación de un diseño factorial 2^3 , se optimizó la síntesis del 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)tiazol, obteniéndose un 87% de rendimiento y se desarrolló una técnica para transformarlo en N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida(I). Se logró además una conversión del 95% a la N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida(I) a partir de 2-AMT y ASC en un solo paso y en un solvente barato.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN[®]
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



CAPITULO I

INTRODUCCION

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

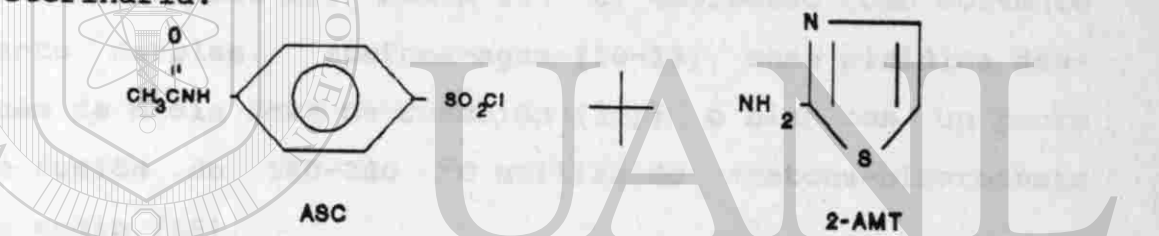
®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

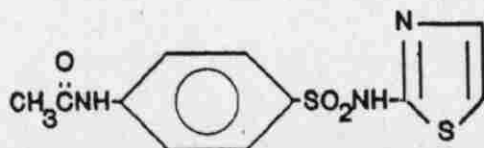
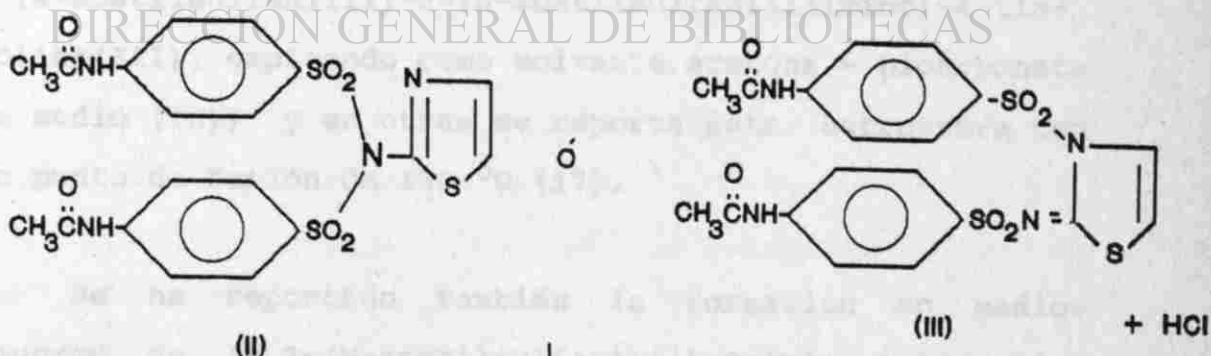
INTRODUCCION

1.1. ANTECEDENTES

La N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida (I), fué sintetizada desde 1941 a partir del cloruro de p-acetilaminobencensulfonilo (ASC) y del 2-aminotiazol (2-AMT) principalmente y es una de las materias primas que pueden ser empleadas en la obtención de la 4-amino-N-2-tiazolilbencensulfonamida (IV). Actualmente esta última sulfonamida es empleada principalmente en el area veterinaria.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



(I)

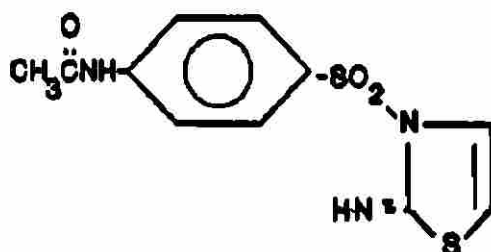
En muchas de las referencias encontradas de esta ruta de síntesis, no se menciona la formación de especies intermedias (1-9), en otras en cambio, se reporta la formación de una disulfonamida; sin embargo, existe confusión en las propiedades y condiciones en que se forma, encontrándose reportadas principalmente dos estructuras distintas para dicha especie.

En algunas de la citas se menciona la formación del 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)thiazol (II), con un punto de fusión desde 129 hasta 133 °C, empleando como solvente tanto mezclas acetona-agua (10-13), como piridina después de media hora de reacción (14); o bien con un punto de fusión de 180-200 °C utilizando acetona-bicarbonato de sodio (15).

En otras referencias se ha propuesto la formación de 3-(N-acetilsulfanilil)-2-(N-acetilsulfanililimino)-4-thiazolina(III), empleando como solvente acetona - bicarbonato de sodio (16); y en otras se reporta esta estructura con un punto de fusión de 130 °C (17).

Se ha reportado también la formación en medios acuosos de la 3-(N-acetilsulfanilil)-2-imino-4-thiazolina (IV), la cual por calentamiento se transforma en la

N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida (I) (18,19) 2

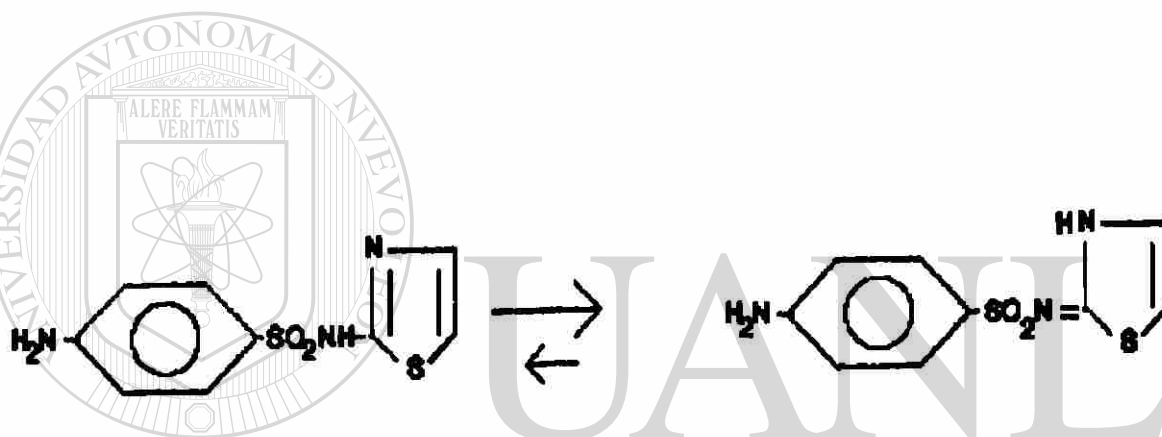


(IV)

Incluso se han encontrado referencias en donde se menciona la existencia de dos formas cristalinas de la 3-(N-acetilsulfanilil)-2-(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina (III), una anhidra con un punto de fusión de 190-240 °C y otra hidratada sin especificar en que proporción (20) o dihidratada con un punto de fusión de 130-135 °C (21).

La tautomería amido-imido en derivados de la sulfanilamida se presenta comúnmente cuando se emplean en su síntesis aminas de compuestos heterocíclicos aromáticos conteniendo nitrógeno en que el grupo amino está en la posición alfa relativa al átomo de nitrógeno del anillo, como es el caso del 2-aminotiazol. Cuando ambos

heteroátomos pueden ser protonados, un equilibrio se establece en solución por una rápida transferencia de protones entre el átomo de nitrógeno dentro del anillo y el nitrógeno exocíclico; la posición del equilibrio depende del tipo de sustituyentes presentes (22, 23). Se ha encontrado que para la 4-amino-N-2-tiazolilbencensulfonamida, el equilibrio tautomérico es desplazado hacia el imido-tautómero (24, 25).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
 DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

amido

imido

La identificación de estos tautómeros (amido o imido) en el estado sólido y en solución ha sido realizada por la combinación de métodos espectroscópicos tales como IR, UV Y RMN, así como con la técnica de rayos "X", o bien comparando sus resultados con los de compuestos similares sintetizados en una estructura única amido o imido (26-31).

La distinción entre los tautómeros en el infrarrojo se basa en el estiramiento simétrico del enlace S-O, el estiramiento del enlace C-S y el valor promedio ponderado del estiramiento simétrico y asimétrico del enlace S-O que se calcula con la siguiente fórmula:

$$((V_{as}^2 + V_s^2)/2)^{1/2}$$

La banda de estiramiento asimétrico del grupo SO₂ usualmente presenta una estructura múltiple con sub-bandas a los lados de la banda principal, la posición de estas es obtenida de la banda principal o de el valor promedio en el caso de dos o más bandas de intensidad comparable (31).

En el estado sólido el estiramiento simétrico del enlace S-O de la forma amido esta entre 1163-1147 cm⁻¹ y el de la forma imido está entre 1140-1124 cm⁻¹. Para el estiramiento del enlace C-S la forma amido esta entre 1092-1088 cm⁻¹ y la de la forma imido entre 1090-1075 cm⁻¹, y para el estiramiento ponderado S-O la forma amido se encuentra en el intervalo 1252-1230 cm⁻¹ y la forma imido entre 1229-1184 cm⁻¹.

Para determinar el tautómero que predomina en

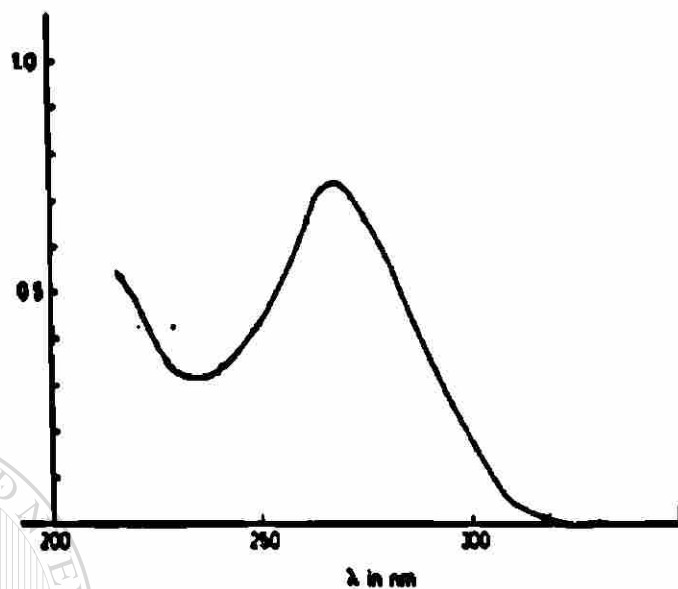
solución se corren los espectros infrarrojos en diferentes solventes, tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido. En dimetilsulfóxido (DMSO) el estiramiento simétrico del enlace S-O para el grupo amido se encuentra entre 1160-1150 cm^{-1} y para el grupo imido entre 1142-1135 cm^{-1} .

Se han encontrado numerosas referencias de sulfonamidas en donde del análisis de sus espectros infrarrojos fue posible deducir la forma tautomérica en que se encuentran y que ha sido confirmado por la determinación de la estructura con rayos "X"; así por ejemplo, para la sulfadiazina, sulfadimetoxina y sulfadimidina, se confirma la forma amido tanto en estado sólido como en solución; para el sulfatiazol la forma imido, y en el caso sulfametoxipiridazina y sulfapiridina la forma imido en estado sólido y amido en solución. ®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

En la región ultravioleta, el máximo de absorción empleando metanol como solvente fue determinado para un gran número de sulfonamidas, encontrándose que la forma amido se caracteriza por un máximo de absorción cercano a 265 nm y la forma imido por tres máximos a 240, 265, y 310 nm, como se muestra en la figura No 1; los resultados son de nuevo confirmados por rayos "X".

Forma Amido



Forma Imido

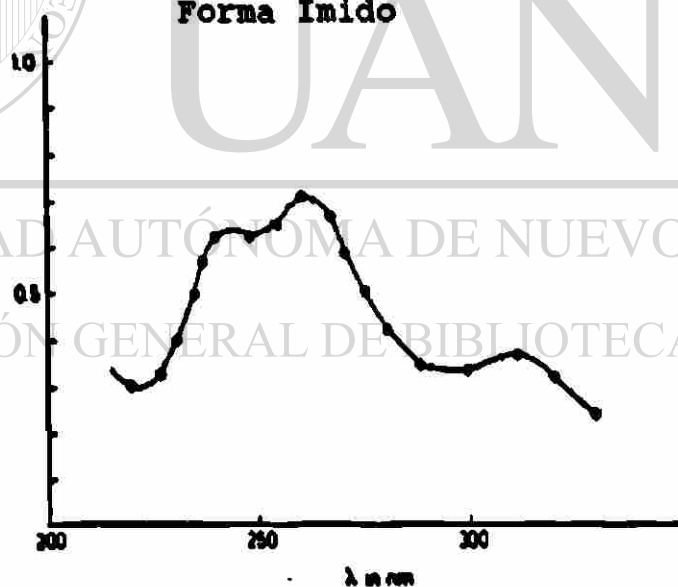
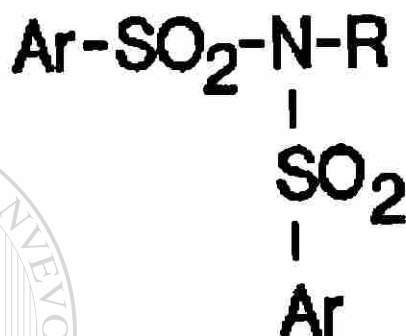


Figura No 1

Espectro ultravioleta común en sulfonamidas

Una reacción lateral en la síntesis de sulfonamidas es la formación de disulfonamidas de fórmula general $(\text{RSO}_2)_2\text{NR}$, especialmente si se usa un exceso de el cloruro de sulfonilo (32,33); aunque también se ha reportado su formación con una relación 1:1 (34).



Son pocas las referencias encontradas sobre la preparación y propiedades de las disulfonamidas (32). En

la región infrarroja, la banda más característica que presentan las disulfonamidas es el estiramiento simétrico ($1155\text{-}1170\text{cm}^{-1}$) y asimétrico ($1350\text{-}1385\text{cm}^{-1}$) del grupo SO_2 ; la frecuencia del estiramiento asimétrico está desplazada a menores longitudes de onda $20\text{-}30\text{ cm}^{-1}$ con respecto a la banda presentada por sulfonamidas. Cuando los espectros son corridos en solución (CCl_4 o CS_2) en lugar del estado sólido (KBr), presentan un desplazamiento hipsocrómico de $10\text{-}20\text{ cm}^{-1}$ arriba del intervalo normal $1322\text{-}1334\text{ cm}^{-1}$ para el estiramiento

asimétrico del grupo SO_2 común en N-alquilsulfonamidas; esta menor diferencia ha sido explicada como consecuencia de una fuerte asociación de las sulfonamidas monosustituidas en solución (enlaces de hidrógeno diméricos). Dado que en las disulfonamidas no existen enlaces N-H, el desplazamiento hipsocrómico observado es debido a factores específicos del grupo sulfonamida, probablemente se deba al carácter electroatractivo del grupo sulfonilo que es reforzado por el grupo sulfonamido adyacente (32).

En la síntesis de un compuesto el medio del cual se aísla es de gran importancia, un cambio en el solvente afecta la posición del equilibrio imido-amido ya que los tautómeros son solvatados en diferente extensión; sin embargo la misma forma tautomérica puede seguir predominando y un cambio del solvente provoca solamente el aislamiento de una diferente forma cristalina.

En la familia de las sulfonamidas, existen numerosas referencias de compuestos que poseen varias estructuras cristalinas originadas por el diferente ordenamiento de las moléculas (isomorfos) o al diferente ordenamiento entre moléculas del compuesto y moléculas de solvente (solvatos), que hacen que el compuesto pueda presentar

diferentes propiedades físicas a pesar de poseer la misma estructura química. Analizando los espectros infrarrojos, los patrones de rayos "X" y realizando un análisis térmico de los compuestos involucrados, puede ser determinada la existencia de estas especies (35-42).

En los espectros infrarrojo de varias formas cristalinas de un mismo compuesto se detectan diferencias en la posición o forma de las bandas, causadas por las diferentes atracciones intermoleculares, del tipo puente de hidrógeno y Van der Waals.

Con la ayuda del Análisis Termogravimétrico (TGA) se detectan cambios en peso ocasionados por el desprendimiento de solvente de una forma cristalina al aumentar la temperatura y el Análisis Térmico Diferencial (DTA) es empleado además para estimar calores de fusión y transición.

En el Análisis Termogravimétrico la muestra (usualmente algunos miligramos), es calentada a una velocidad constante típicamente en el intervalo de 1 a 20 °C/min; la descomposición usualmente toma lugar en un intervalo de temperaturas y al final se llega a un peso constante distinto del inicial, que corresponde al peso

del residuo. Las temperaturas inicial y final dependen de variables tales como velocidad de calentamiento, tamaño de partícula y la atmósfera sobre la muestra (43).

El Análisis Térmico Diferencial (DTA) es una técnica en la que el calor perdido o ganado resultante de un cambio físico o químico se grafica como una función de la temperatura o del tiempo a medida que la sustancia es calentada a una velocidad uniforme. En el DTA la muestra y una sustancia de referencia termicamente inerte son calentadas a una velocidad fija. Las uniones de un termopar diferencial son conectadas a la muestra y referencia inerte. Mientras la temperatura se incrementa las señales son amplificadas y comparadas en un graficador. Cambios endotérmicos y exotérmicos aparecen en la grafica como desviaciones de la línea base y aparecen como picos. El área de estos picos es proporcional al calor absorbido o desprendido en la muestra transformada (44).

Analizando los termogramas, los espectros infrarrojos y los patrones de rayos "X", se puede caracterizar los diferentes isomorfos y solvatos. Así por ejemplo, para el sulfatiazol se ha encontrado que existen tres isomorfos cuyas propiedades físicas varían dependiendo de la forma

cristalina en la que se encuentra (ver Tabla No 1) y la distribución de sus átomos (ver figuras No 2, 3 y 4) (45,46). También dependiendo de la forma de aislamiento se han obtenido diferentes solvatos, así por ejemplo se ha reportado la estructura del monohidrato de la sulfaguanidina en donde existe atracción entre las moléculas de sulfaguanidina y las moléculas de agua, fig No 5 (47). Este estudio ha sido obtenido midiendo las intensidades usando radiación K alfa del molibdeno y un difractómetro automático; las estructuras fueron determinadas empleando el método de Patterson y el de Karle-Hauptman y el refinamiento fue realizado por el método de mínimos cuadrados.

La microscopía es otra herramienta que ayuda a solucionar el problema de si dos muestras de un mismo compuesto que son cristalizadas de diferentes solventes y que tienen diferente punto de fusión son solvatos o polimorfos (48).

Es de gran importancia conocer estas estructuras y sus propiedades, ya que en algunos casos pueden provocar problemas o bien brindarnos ventajas en alguna aplicación práctica; así por ejemplo, en el caso de la industria farmacéutica se requiere que la forma cristalina empleada

TABLA 1
DATOS DE CRISTALES PARA LOS POLIMORFOS DEL SULFATIAZOL

POLIMORFO	I	II	III
PUNTO DE FUSION (^o C)	200-202	200-202	173-175 , 200-202
PUNTO DE TRANSICION (^o C)	-	173-175	- 173-175
FORMA DE CRECIMIENTO	VARILLA ALARGADA	PRISMA HEXAGONAL	PLATOS HEXAGONALES
ESPACIO DE GRUPO	P21/c	P21/c	P21/c
a (A)	10.554 (5)	8.235 (4)	17.570 (9)
b (A)	13.220 (7)	8.550 (4)	8.574 (4)
c (A)	17.050 (8)	15.558 (8)	15.583 (8)
f (P)	108.06 (1)	93.67 (1)	112.93 (1)
Z	8	4	8
Dm (g cm-3)	1.50	1.55	1.57
Dc (g cm-3)	1.499	1.550	1.567

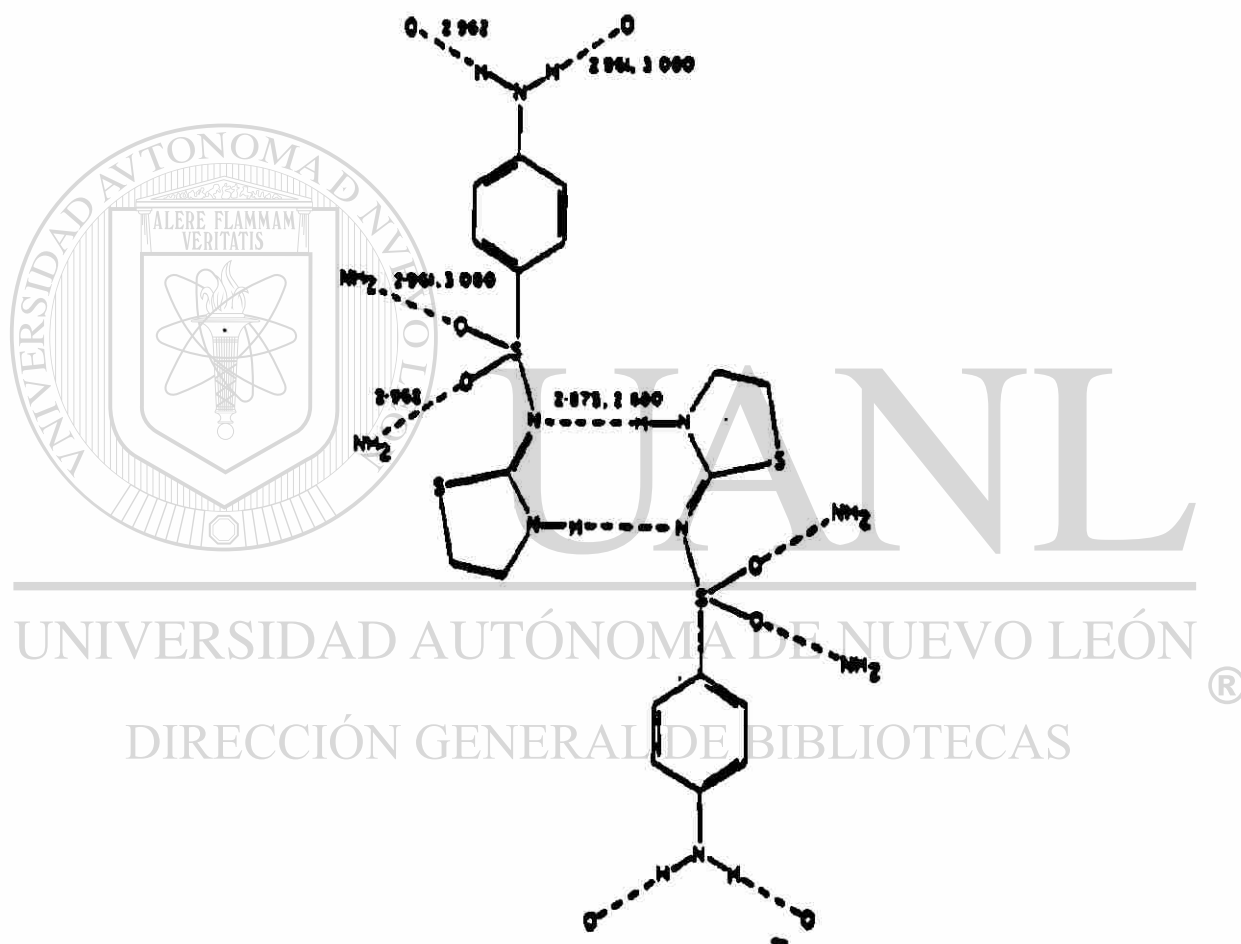


Figura No 2

El enlace puente de hidrógeno en el Sulfatiazol I

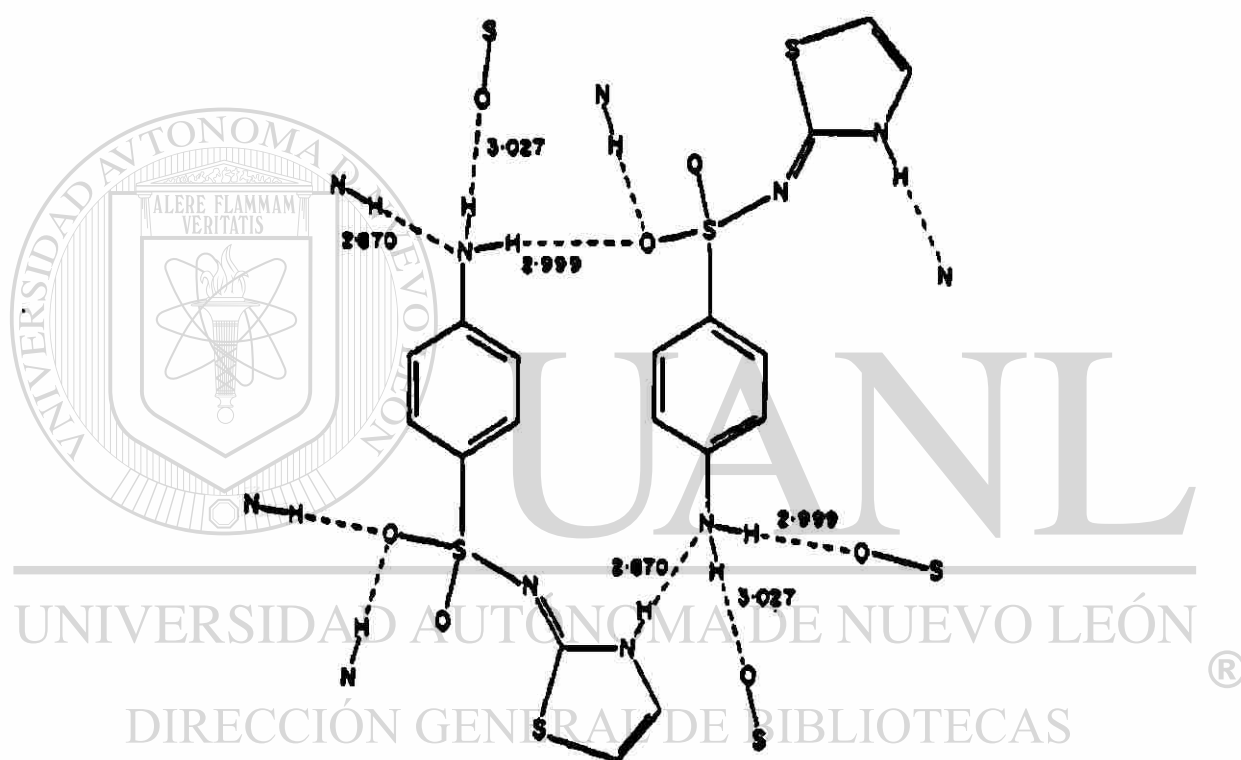


Figura No 3
El enlace puente de hidrógeno en el Sulfatiazol II

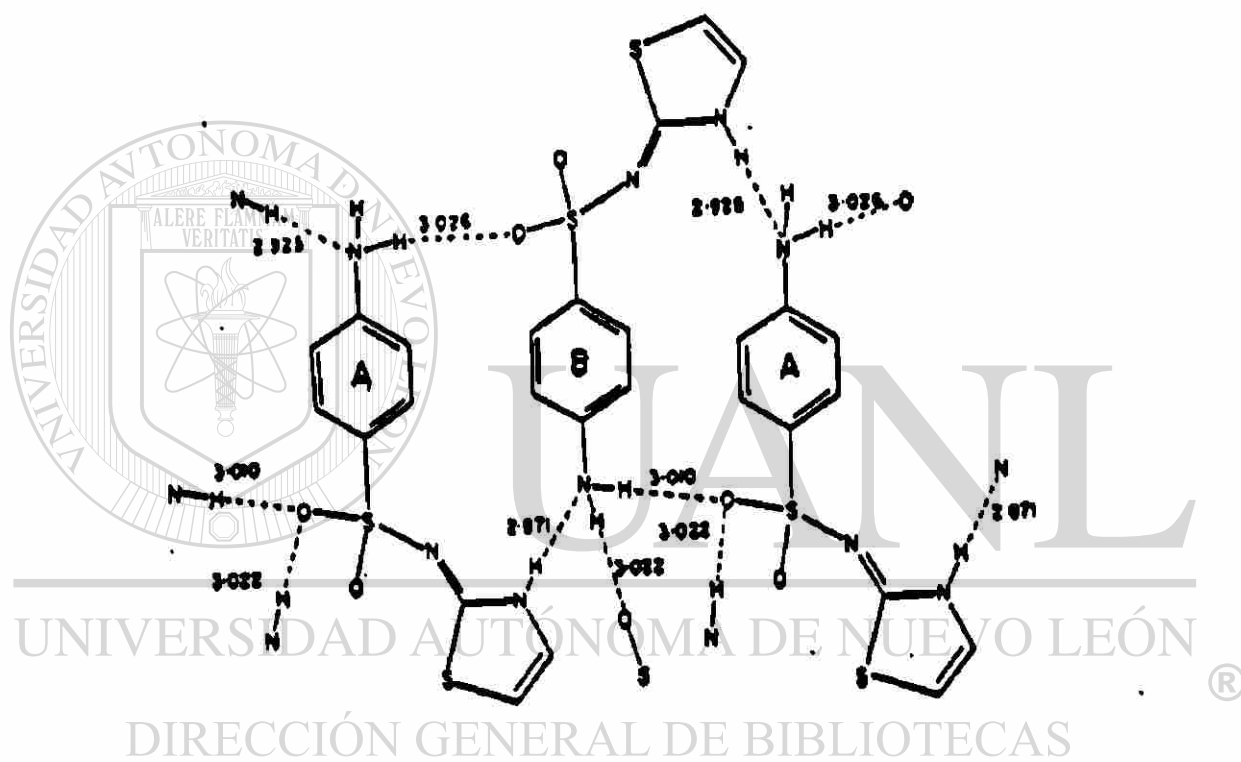


Figura No 4
El enlace puente de hidrógeno en el Sulfatiazol III

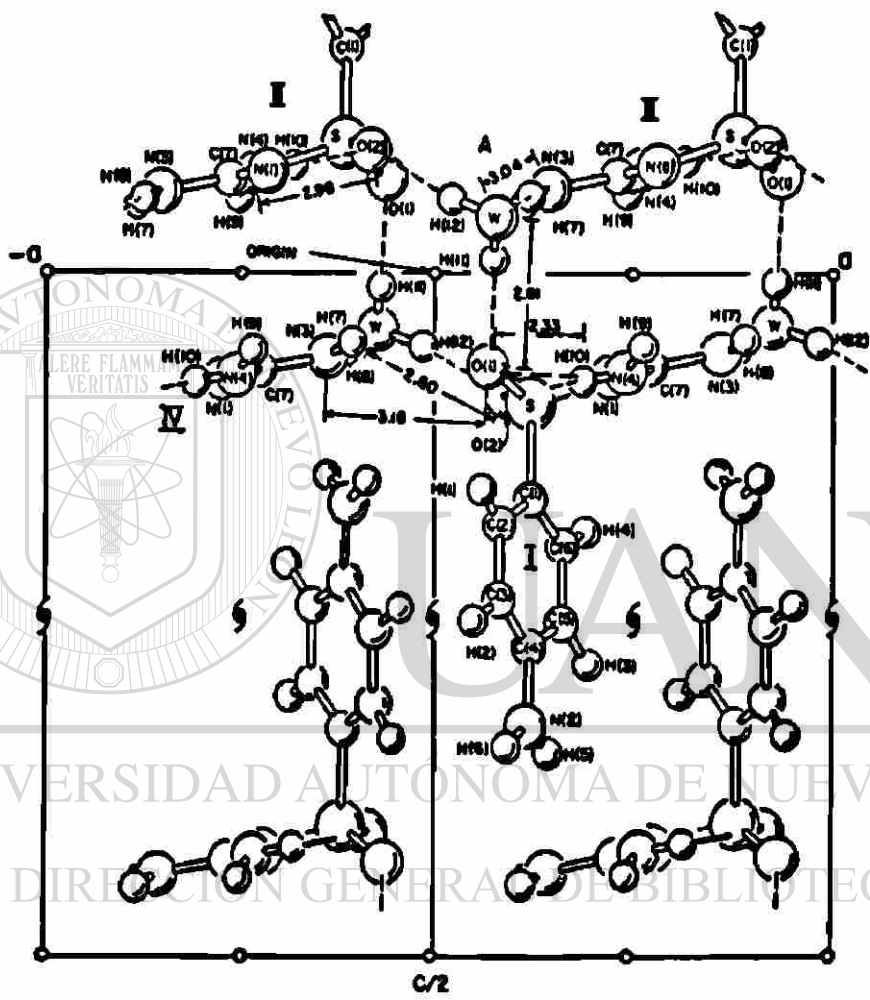


Figura No 5
Sulfaguanidina . H₂O

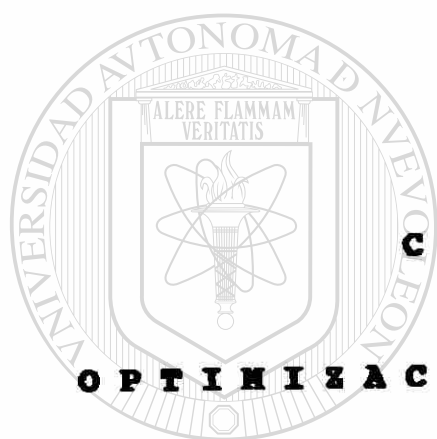
sea estable y no sufra transformaciones que pudieran provocar problemas con el tiempo en las formulaciones donde es empleado. Otro caso se presenta en la elaboración de soluciones inyectables, donde un cambio en la estructura puede provocar un cambio en la solubilidad haciendo que el producto cristalice; además se cree que en algunos casos cierto isomorfo tiene mayor poder terapéutico que otros del mismo compuesto.

Resulta interesante determinar las condiciones de formación de los dos posibles especies intermedias, para determinar sus estructuras y propiedades; y desarrollar y optimizar un proceso de síntesis de la disulfonamida que conduzca mas fácilmente a la formación de la N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida(I) empleando un solvente económico y/o fácil de recuperar.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

O B J E T I V O S

- 1) **Determinar las condiciones de formación de la 3 - (N-acetilsulfanilil)-2-(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina y del 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)tiazol.**
- 2) **Caracterizar el 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)tiazol y la 3-(N-acetilsulfanilil)- 2 -(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina por técnicas espectroscópicas.**
- 3) **Desarrollo y optimización de un proceso de síntesis de la disulfonamida que conduzca mas fácilmente a la formación de la N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida(I) empleando un solvente económico y/o fácil de recuperar.**



CAPITULO II

OPTIMIZACION DE LA SINTESIS

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

OPTIMIZACION DE LA SINTESIS

Para trabajar en forma ordenada y poder obtener el máximo de información, se decidió realizar una serie de experimentos siguiendo la metodología de "Diseños Factoriales".

Los "Diseños Factoriales", son una herramienta que permite determinar las variables que afectan una reacción, los efectos de cada una de ellas y las interacciones que existen; además, nos proporcionan un diseño de experimentos a seguir de acuerdo al número de variables, por lo que se lleva un plan de trabajo sistemático.

Para la optimización de la reacción se eligió trabajar inicialmente con un diseño factorial a dos niveles, para que con el menor número posible de experimentos y con cálculos sencillos y rápidos, se obtuviera el máximo de información. Un diseño factorial a dos niveles 2^n (donde el exponente "n" representa el número de variables y la base 2 representa el número de niveles para cada variable) involucra primeramente el seleccionar las variables del proceso a controlar (factores), fijando dos valores para cada una de ellas, uno bajo (-1) y otro alto (+1), y por último se realiza una serie de

experimentos con todas las combinaciones de los niveles alto y bajo de cada una de las variables. Con los resultados de este diseño podemos obtener los "efectos" de cada variable (factor) entendiendo por efecto, el cambio en la respuesta (rendimiento) al ir del nivel bajo al nivel alto, así como las interacciones de las variables (49).

La selección de las variables y los niveles se realiza con base en el conocimiento que se tenga de la reacción en particular o de información general del comportamiento de reacciones similares. Del conocimiento obtenido en la experimentación preliminar se determinó que para la reacción en estudio son tres las variables a controlar:

-
- Relación Molar (Moles de ASC : Moles de 2-AMT)
 - Temperatura
 - Tiempo de Reacción

Por lo que resulta un diseño " 2^3 ". La matriz de diseño para tres variables a realizar en valores codificados, se muestra en la Tabla No 2.

T A B L A N o 2

VARIABLES EN UNIDADES CODIFICADAS

EXP	REL. MOLAR	TEMPERATURA	TIEMPO
1	-1	-1	-1
2	+1	-1	-1
3	-1	+1	-1
4	+1	+1	-1
5	-1	-1	+1
6	+1	-1	+1
7	-1	+1	+1
8	+1	+1	+1

2.1. EXPERIMENTACION PRELIMINAR

Para conocer el comportamiento de la reacción del ASC con el 2-aminotiazol se realizaron una serie de experimentos para poder elegir el solvente mas adecuado, la base a emplear para controlar el pH del medio, los controles de proceso y la técnica de aislamiento del producto, para con esto, definir una técnica de control para el proceso de optimización.

2.1.1. BASES EMPLEADAS

Debido a la necesidad de controlar el pH por la generación de ácido clorhídrico durante la reacción, se emplearon en medios acuosos bases inorgánicas tales como bicarbonato y carbonato de sodio, sosa y 2-aminotiazol, y en medio orgánico trietilamina, piridina y 2-aminotiazol.

2.1.2. ELECCION DEL SOLVENTE

Para seleccionar el solvente, se realizaron una serie de experimentos en donde se emplearon solventes tales como agua y mezclas agua-solvente orgánico, como: agua-acetona, agua-2-metoxietanol, agua-alcohol isopropílico y solventes orgánicos como 2-metoxietanol, benceno, tolueno, acetona y piridina. En todos los experimentos se utilizaron canti-

dades estequiométricas de 2-aminotiazol y de ASC. El 2-aminotiazol se adicionó rápidamente y el ASC se adicionó en porciones y se controló la temperatura a 25 °C. Después de terminada la adición, la temperatura se elevó a 45 °C y se mantuvo durante 6 horas siguiendo el avance de la reacción por cromatografía en placa delgada.

Al efectuar la reacción en agua como solvente, el 2-aminotiazol se disolvió completamente y se utilizó carbonato, bicarbonato y sosa en diferentes experimentos para controlar el pH de la reacción. A medida que se adicionaba el ASC, éste quedaba insoluble, adhiriéndose a las paredes del reactor y del agitador, dificultando por tanto la agitación; toda la masa de reacción tomó una coloración café; se corrieron cromatogramas en placa delgada detectándose las materias primas 2-aminotiazol y ASC, además ácido sulfanílico como productos de descomposición y otra especie que después de aislada y analizada resultó ser una disulfonamida (II ó III). Debido al número tan variado de especies que se formaron y al medio tan heterogéneo, se decidió probar otros solventes.

En 2-metoxietanol y en mezclas agua-acetona y agua-2-metoxietanol, las materias primas empleadas fueron completamente solubles y al efectuar la reacción se

observaron las mismas especies presente que en medio acuoso, sin embargo se dificultó aislar el producto que fué completamente soluble en estos solventes, aún a bajas temperaturas.

Se efectuó también la reacción en benceno y en tolueno, adicionándose trietilamina para controlar el pH; se presentaron también dificultades con la agitación por lo insoluble del ASC en esos medios y se observaron las mismas especies ya detectadas. Se repitió de nuevo el experimento en que se utilizó tolueno como solvente, pero adicionándole además acetona para disolver el ASC eliminándose el problema de agitación.

Al usar piridina como solvente las materias primas fueron completamente solubles, se observó inicialmente la formación de la disulfonamida (II ó III) y a medida que transcurría el tiempo, ésta a su vez se transformaba en la N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida (I).

En isopropanol-agua las materias primas fueron solubles pero después de un tiempo de reacción apareció un precipitado abundante de color crema, generando un medio heterogéneo pero fácilmente agitable; se filtró, se lavó con agua, se secó en una estufa a 60 °C y se le corrió un

cromatograma en capa delgada tanto al polvo como a los licores, observándose solamente la disulfonamida (II ó III) en los polvos y algo de ac. Sulfanílico en los licores. El pH se ajustó con trietilamina, bicarbonato de sodio y 2-aminotiazol, observándose mayor pérdida de producto en licores cuando se utilizó trietilamina para ajustar el pH.

De los solventes probados, el isopropanol-agua y la piridina fueron los más interesantes, la piridina se descartó por sus propiedades tóxicas y su alto costo, en isopropanol-agua en cambio predomina la formación de la disulfonamida (II ó III) y es además un solvente económico y fácil de recuperar.

Se realizaron experimentos adicionales para tratar de determinar la proporción isopropanol-agua más conveniente; a mayor contenido de agua el ASC se volvía insoluble y, a mayor cantidad de isopropanol el producto se disolvía, dificultando su aislamiento. Se decidió por lo tanto trabajar utilizando como solvente isopropanol-agua 50-50 (v/v) y emplear 2-aminotiazol como base para neutralizar el ácido generado durante la reacción.

Solvente = isopropanol-agua 50-50 (v/v)

2.1.3. TIEMPO DE ADICION DEL ASC

Se consideró importante este factor ya que por ser el medio acuoso existen reacciones en competencia: por un lado la reacción del ASC con el 2-aminotiazol para obtener el producto deseado y por otro lado la reacción del ASC con el agua para dar productos de hidrólisis, por lo que la adición se hizo en pequeñas porciones durante varias horas.

2.1.4. AVANCE DE LA REACCION

Para poder darle seguimiento a la reacción, se probó una serie de eluentes para tratar de separar por cromatografía en placa delgada 2-aminotiazol, la disulfonamida (II ó III) y los productos (I) y (IV). El estandar de la disulfonamida fué obtenido efectuando la reacción en alcohol isopropílico-agua y aislando el producto obtenido por filtración y los productos I y IV fueron obtenidos efectuando la reacción en piridina.

Se probaron los siguientes eluentes:

Cloroformo-metanol	17:3	v/v
Acetato de etilo-metanol	90:10	v/v
Cloroformo-isopropanol	8:1.5	v/v

Cloroformo-metanol	90:10	v/v
Cloroformo-metanol-amoníaco	90:15:2.4	v/v/v
Cloroformo-etanol	90:10	v/v
Acetato de etilo-etanol	80:20	v/v
Agua-etanol	60:40	v/v
Cloroformo-Acetona	50:50	v/v
Acetona-amoníaco	7.5:2.5	v/v
Butanol-cloroformo-dietilamina	7:7:1	v/v/v

Butanol

Eter

Placas

Se utilizaron placas de gel de sílice marca Kodak impregnadas con un indicador fluorescente de silicato de calcio activado-plomo-manganeso.

Las diferentes especies fueron observadas en la cromatoplaça con luz ultravioleta de onda corta.

De los eluentes probados el cloroformo-metanol 90:10 v/v fué el que mejor separó a las especies involucradas en la reacción; los Rf son los siguientes:

	Rf
Disulfonamida (II ó III)	0.57
2-aminotiazol	0.65
Compuesto (I)	0.27
Compuesto (IV)	0.37

2.1.5. VELOCIDAD DE AGITACION:

Se utilizó la mayor velocidad posible en el equipo disponible (582 rpm), para facilitar la agitación y evitar la sedimentación del ASC que es insoluble en el medio de reacción.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
 DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

2.2. VARIABLES DEL PROCESO

La selección de las variables y los niveles se realiza con base en el conocimiento que se tenga de la reacción en particular o de información general del comportamiento de reacciones similares. Del conocimiento obtenido en la experimentación preliminar se determinó que para la reacción en estudio son tres las variables a controlar:

- Relación Molar (Moles de ASC : Moles de 2-AMT)
- Temperatura
- Tiempo de Reacción

La selección de los niveles alto y bajo para cada variable se basó en la información obtenida en la experimentación preliminar y en el análisis detallado de cada una de ellas.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

2.2.1. RELACION MOLAR :

Se trabajó en desarrollar un proceso en donde el ASC fuera el reactivo limitante de la reacción, ya que es la materia prima que mas contribuye al costo del producto y además todo el 2-aminotiazol en exceso que se requiriera ya que es una materia prima que es posible recuperar y reusar.

2.2.2. TEMPERATURA DE REACCION:

Se controló la reacción a temperaturas entre 15-25 °C ya que a mayores temperaturas aumenta la probabilidad de hidrólisis del ASC.

2.2.3. TIEMPO DE REACCION:

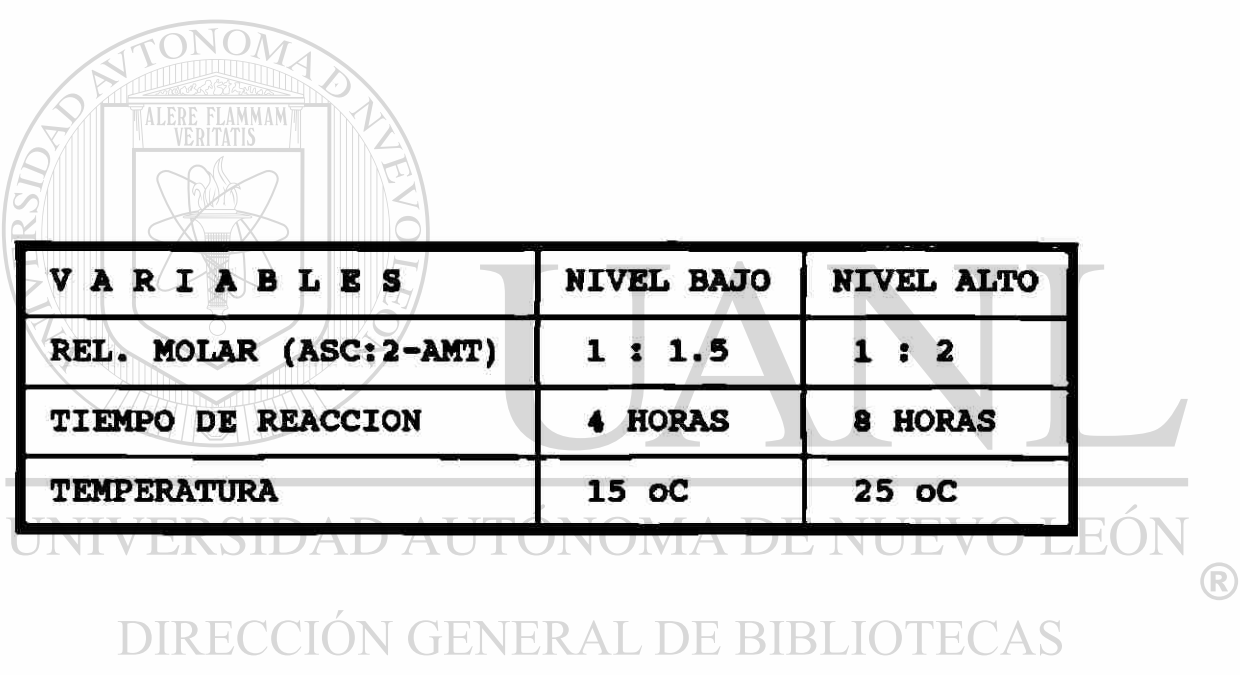
Por ser la adición del ASC lenta y la temperatura de reacción baja los tiempos de la reacción fueron largos, de 4 a 8 horas.

De el análisis anterior se seleccionaron los niveles alto y bajo para cada variable como se muestra en la Tabla No 3 y en la Tabla No 4 se muestra la matriz de diseño con los valores reales de cada nivel.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN[®]
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

T A B L A N o 3

NIVELES ALTO Y BAJO DE CADA VARIABLE



V A R I A B L E S	NIVEL BAJO	NIVEL ALTO
REL. MOLAR (ASC:2-AMT)	1 : 1.5	1 : 2
TIEMPO DE REACCION	4 HORAS	8 HORAS
TEMPERATURA	15 oC	25 oC

T A B L A No 4

VARIABLES EN UNIDADES REALES

EXP	ASC	2 - AMT	TIEMPO	TEMPERATURA
1	0.5 MOLES	0.75 MOL	4 HORAS	15 OC
2	0.5 MOLES	1.0 MOL	4 HORAS	15 OC
3	0.5 MOLES	0.75 MOL	8 HORAS	15 OC
4	0.5 MOLES	1.0 MOL	8 HORAS	15 OC
5	0.5 MOLES	0.75 MOLES	4 HORAS	25 OC
6	0.5 MOLES	1.0 MOL	4 HORAS	25 OC
7	0.5 MOLES	0.75 MOLES	8 HORAS	25 OC
8	0.5 MOLES	1.0 MOL	8 HORAS	25 OC

2.3. PARTE EXPERIMENTAL

2.3.1. MATERIALES

-Alcohol isopropílico grado técnico

Se adquirió de la compañía Christianson, S.A.

- 2-aminotiazol

El 2-aminotiazol fue adquirido al inicio de la experimentación de la compañía Crompton & Knowles y después una segunda cantidad de Aldrich Chemical Co., la materia prima adquirida de esta segunda compañía, tuvo que ser redispersada en agua y vuelta a secar para lograr los mismos resultados, al repetir el experimento dos.

- Cloruro de p -acetilaminobencensulfonilo

Se adquirió de la compañía Tanabe U.S.A., Inc.

- Placas de gel de silice

Fueron adquiridas en la compañía Eastman Kodak.

- Otros productos utilizados en la experimentación preliminar tales como tolueno, benceno acetona, metoxietanol) fueron adquiridos en compañías locales, como Christianson y Productos Químicos Monterrey.

2.3.2. EQUIPO

- Reactor de vidrio de 2 litros de capacidad, 3 bocas uniones 24/40.
 - Refrigerante recto tipo Liebig, de 60 cm, unión 24/40 marca Pyrex.
 - Propela de teflón, forma de media luna para reactor de 2 litros de capacidad.
 - Termómetro de mercurio escala -20 - 110 °C
 - Flecha de vidrio para agitador mecánico
 - Agitador mecánico
 - Embudo buchner
 - Matraz de filtración Kitasato, marca Pyrex.
 - Probeta de 500 ml
-
- Baño de agua
 - Bomba de vacío, marca Sargent- Welch, ®
desplazamiento de aire libre= 160 litros/min
vacío = 0.001 mm de Hg
Capacidad del motor = 1/2 hp

2.3.3. TECNICA DE EXPERIMENTACION

El equipo a emplear en la síntesis consiste de un reactor de 2 litros de capacidad, de tres bocas; se adapta a la boca central una flecha de vidrio provista de una propela de teflón de forma de media luna que está conectada al agitador mecánico, a una de las bocas laterales un termómetro y un condensador y se deja una boca libre para poder hacer las adiciones durante la experimentación.

Adicionar al equipo previamente instalado para la síntesis:

_____ ml de alcohol isopropílico
_____ ml de agua
_____ g de 2-aminotiazol

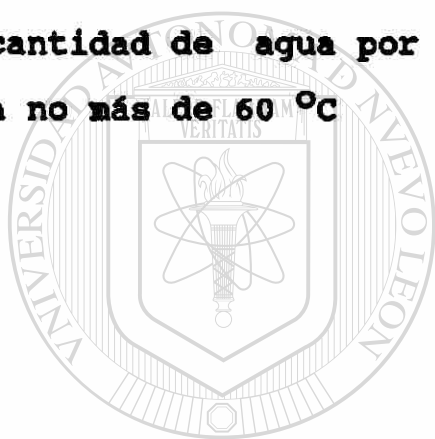
Se agita y se mantiene la temperatura a _____[®] °C, empleando un baño de agua de ser necesario; se adiciona en pequeñas porciones durante el transcurso de la reacción:

_____ g de ASC

Se sigue el avance de reacción por cromatografía en placa delgada, manteniendo la temperatura constante hasta completar el tiempo de reacción.

2.3.4 TECNICA DE AISLAMIENTO

Se filtra el producto insoluble en el medio de reacción en un embudo Buchner aplicando vacío, se redispersa en agua la pasta a temperatura ambiente, se filtra de nuevo de la misma manera eliminando la mayor cantidad de agua por compresión y se seca en una estufa a no más de 60 °C



UANL

2.3.5 EXPERIMENTACION

Los experimentos fueron realizados siguiendo el diseño propuesto empleando las cantidades necesarias de materia prima de acuerdo a la concentración determinada de cada una de ellas (ver Tabla No 5).

T A B L A N O 5

No. de Exp.	Tiempo (Hr)	Temp. (C)	Alcohol Isoprop (ml)	Agua (ml)	2-Aminotiazol			ASC		
					Peso	Moles	Conc.	Peso	Moles	Conc.
1	4	15	300	300	76.98 g	0.75	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
2	4	15	300	300	102.64 g	1.00	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
3	8	15	300	300	76.98 g	0.75	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
4	8	15	300	300	102.64 g	1.00	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
5	4	25	300	300	76.98 g	0.75	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
6	4	25	300	300	102.64 g	1.00	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
7	8	25	300	300	76.98 g	0.75	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
8	8	25	300	300	102.64 g	1.00	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
9	4	15	1500	1500	513.2 g	5.00	97.56%	622.25 g	2.5	93.81%
10	4	25	300	300	76.98 g	0.75	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
11	8	25	300	300	102.64 g	1.00	97.56%	124.45 g	0.5	93.81%
12	6	20	300	300	88.83 g	0.875	98.64%	124.45 g	0.5	93.81%
13	6	20	300	300	88.83 g	0.875	98.64%	124.45 g	0.5	93.81%
14	6	20	300	300	88.83 g	0.875	98.64%	124.45 g	0.5	93.81%
15	4	15	300	300	130.00 g	1.25	96.28%	124.45 g	0.5	93.81%
16	4	15	300	300	156.00 g	1.5	96.28%	124.45 g	0.5	93.81%
17	4	15	600	-	103.5 g	1.0	96.71%	124.45 g	0.5	93.81%
18	4	15	600	-	155.3 g	1.5	96.71%	124.45 g	0.5	93.81%
19	4	12	300	300	101.5 g	1.0	98.66%	117.10 g	0.5	99.70%
20	4	15	300	300	82.46 g	0.8125	98.66%	117.10 g	0.5	99.70%
21	4	15	300	300	95.15 g	0.9375	98.66%	117.10 g	0.5	99.70%

2.3.6. PREPARACION DE LA 3-(N-ACETILSULFANILIL)-2-(N-ACETILSULFANILILIMINO)-4-TIAZOLINA (III)

El equipo consiste de un reactor de 2 litros de capacidad, de tres bocas; se adapta a la boca central una flecha de vidrio provista de una propela de teflón de forma de media luna que está conectada al agitador mecánico, a una de las bocas laterales un termómetro y un condensador y se deja una boca libre para poder hacer las adiciones durante la experimentación.

Al equipo previamente instalado para la síntesis, se le adicionó:

500 ml de Alcohol etílico
100 g de la disulfonamida (II ó III)
punto de fusión 130-133 °C.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Se elevó la temperatura lentamente, y se calentó a reflujo durante 2 horas continuas, estando la disulfonamida (II ó III) punto de fusión 130-133 °C, insoluble en el medio durante toda la reacción; el aspecto de la masa era del color ambar de la materia prima adicionada, y no se observó ningún cambio. Se siguió el avance de la reacción corriendo cromatogramas en capa delgada cada hora, observándose en todo momento solo la materia prima adicionada; terminado el tiempo de

reacción, se suspendió el calentamiento, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se dispersó el sólido en 1000 ml de agua, se enfrió a 5-10 °C, se filtró y se secó en una estufa a 55-60 °C.

2.3.7. PURIFICACION DE LA 3-(N-ACETILSULFANILIL)-2-(N-ACETILSULFANILILIMINO)-4-TIAZOLINA (III)

Para la purificación de la 3-(N-acetilsulfanilil)-2-(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina (III), 5 g de muestra cruda se disolvieron en 100 ml de acetona, se calentó a 55-60 °C, se filtro el material insoluble y se le adicionó carbón activado y decalite y se filtró de nuevo en caliente, se adicionó 150 ml de agua a 50 °C, se enfrió a 5 °C, se filtró el precipitado y se secó a 50-55 °C.

El mismo procedimiento anterior fué realizado pero empleando solamente acetona como solvente.

2.3.8. PREPARACION DE LA N-(4((2-TIAZOLILAMINO)SULFONIL)-FENIL) ACETAMIDA (I)

Al equipo previamente utilizado en la experimentación, se le adicionó:

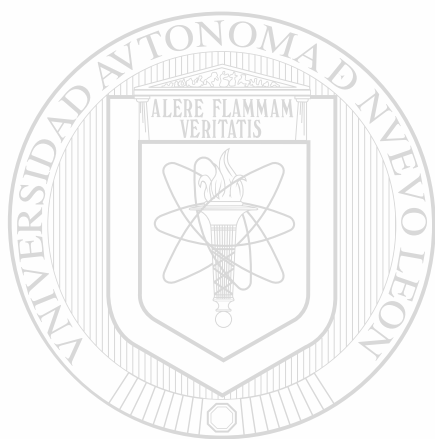
1000 ml de Tolueno

51.32 g (0.5 moles) de 2-aminotiazol

247.1 g (0.5 moles) de la disulfonamida
(II ó III) punto de fusión
130- 133 °C

la disulfonamida (II ó III) punto de fusión 130-133 °C, quedó insoluble en el medio y la masa de reacción tomó un color ambar. Se elevó la temperatura lentamente, y se calentó a reflujo durante 2 horas continuas; se siguió el avance de la reacción corriendo cromatogramas en capa delgada cada hora, observándose la desaparición de la disulfonamida y la formación de la monosulfonamida y de algo de ácido sulfanílico; terminado el tiempo de reacción, se suspendió el calentamiento, se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó 1500 ml de solución de hidróxido de sodio al 10%, formandose dos fases, quedando insoluble un ligero precipitado, que fué aislado por filtración e identificado como la disulfonamida sin

reaccionar. Se separaron las fases, corriendo cromatogramas se detectó al 2-aminotiazol sin reaccionar en el tolueno y a la monosulfonamida(I) en la fase acuosa. Se le determinó la concentración de la n-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida (I) en la fase acuosa sin aislar por cromatografía de líquidos de alta presión.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

2.3.9. OBSERVACIONES

Al adicionar el 2-aminotiazol al isopropanol-agua se disolvió completamente tomando la solución una coloración café obscura; el ASC se adicionó en porciones durante todo el transcurso de la reacción, durante la adición empezó a precipitar un sólido de color crema que fue haciendo la masa de reacción cada vez más densa pero agitable. Terminada la adición se filtró el sólido insoluble, se resecó, se redispersó en 2 l de agua, de nuevo se filtró, se volvió a secar, se le corrió un cromatograma en placa delgada y se secó en una estufa a 80 °C durante 24 horas; ya seco se descargó, se pesó y se le corrió un cromatograma en placa delgada.

En el experimento #1 el cromatograma de la masa antes de secar mostraba solamente la presencia de la disulfonamida (II ó III), pero el cromatograma del polvo ya seco mostró varios componentes: 2-aminotiazol, una mancha en el origen, probablemente (ácido sulfanílico) y el compuesto (II). Por ello se concluyó que la descomposición del producto se debió a la temperatura de la estufa de secado. Se desechó el experimento y se volvió a repetir incluyendo en la técnica el secado a una temperatura no mayor de 60 °C.

En el experimento #2 se aisló la disulfonamida ya sin ningún problema, se detectó sólo producto en el polvo seco aislado de la reacción y en los licores el 2-aminotiazol que no reaccionó y algo de descomposición.

En el experimento #3 se volvió a presentar el problema de descomposición durante el secado; al analizar el proceso se encontró que no solamente la temperatura de la estufa de secado es importante sino también el contenido de agua de la pasta antes de secar; por ello se repitió de nuevo el experimento, eliminando la mayor cantidad de agua posible por compresión en el filtro.

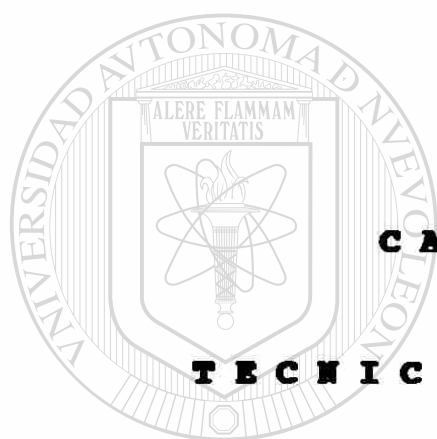
Con las precauciones antes mencionadas en el resto de los experimentos de la serie, el producto pudo ser aislado sin ninguna dificultad, quedando las materias primas que no reaccionaron y los productos de descomposición en los licores.

Los cromatogramas corridos durante la reacción y al producto final fueron secados en frío al aplicar las muestras sobre la placa para evitar la descomposición del producto.

Debido a que se agotó el 2-aminotiazol de la compañía Crompton & Knowles con que se contaba, se consiguió una nueva cantidad de Aldrich Chemical Co. y se repitieron los experimentos 9, 10 y 11; en el producto aislado de estos experimentos se detectó además de la disulfonamida (II o III), 2-aminotiazol y el compuesto (I), por lo que se repitieron de nuevo para verificar si se había tenido algún problema de descomposición durante la síntesis, pero volvieron a detectarse las mismas especies en el polvo aislado. Debido a que el único cambio en la experimentación era la materia prima empleada, una parte se purificó, se redispersó en agua y se volvió a secar, al repetir de nuevo estos experimentos se obtuvieron cantidades similares a las ya obtenidas previamente.

En el polvo aislado de los experimentos 12, 13 y 14, se observó algo de la sulfonamida N-substituida (I) y en los licores a la disulfonamida (II ó III).

En los experimentos 17 y 18 se obtuvo escasa cantidad de producto, en el polvo aislado del experimento 17 se detectó solo la disulfonamida y en el experimento 18 sulfonamida N-substituida, en los licores de ambos experimentos solamente se detectó la sulfonamida N-substituida.



CAPITULO III

TECNICAS DE ANALISIS

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

T E C N I C A S D E A N A L I S I S

3.1 METODOS DE ANALISIS DE LAS MATERIAS PRIMAS

3.1.1. 2-AMINOTIAZOL

La concentración del 2-aminotiazol fue determinada por titulación potenciométrica con ácido perclórico 0.1N en ácido acético, empleando como indicador violeta cristal. También puede ser determinada comparando la absorbancia a 251 nm de una solución contra un estandar de concentración conocida por ultravioleta visible en medio acuoso, cumpliéndose la ley de Beer en un intervalo de 0-20 ppm, no habiendo interferencia de las impurezas presentes (Figura No 6).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

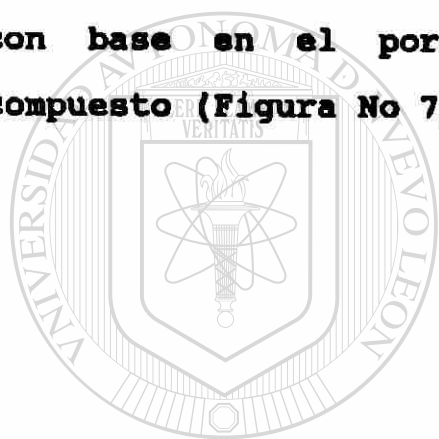
®

3.1.2. CLORURO DE P-ACETILAMINOBENCENSULFONILO

Se determinó la concentración al Cloruro de p-acetilaminobencensulfonilo (ASC) hidrolizando la muestra en NaOH acuosa y determinando el porcentaje en peso de cloro por titulación potenciométrica con AgNO_3 . También puede ser determinada la concentración del ASC por titulación con NaOH 0.1N (50).

3.1.3. ALCOROL ISOPROPILICO

Al alcohol isopropílico se le determinó por ciento de humedad por el método de Karl-Fischer. La presencia de otras impurezas fue determinada por Cromatografía de gases inyectando la muestra concentrada tanto en columnas de SE-30 como en Carbowax 20 M y calculando la concentración con base en el por ciento de area que representa al compuesto (Figura No 7).



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

3.2. METODOS DE ANALISIS DEL PRODUCTO TERMINADO

No se encontraron reportados en la literatura métodos de análisis para la disulfonamida (II ó III) por lo que se desarrolló un método empleando la técnica de cromatografía de líquidos de alta presión para determinar su concentración, así como determinar la concentración a otras especies presentes propias de la síntesis. Se probaron los eluentes más recomendados en la literatura para la separación de sulfonamidas y de grupos de estructura similar, así como métodos reportados para algunos de los componentes presentes (compuesto I y IV) (51, 52).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN®
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

3.2.1. DETERMINACION DE LA CONCENTRACION DE LA DISULFONAMIDA (II ó III) POR:

CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRESION

EQUIPO

Cromatografo : HP Modelo 1050

Detector : HP Modelo 1040 con arreglo de Diodos

Columna : Beckman ultrasphere

4.6mm X 25 cm (fase inversa C-18), 5 micras.

CONDICIONES DE OPERACION

Fase Móvil : Acetato de Amonio 0.05M : Metanol

80:20 0-12 min.

Acetato de Amonio 0.05M : Metanol

50:50 13-22 min.

Flujo : 2.0 ml/min.

Longitud de

onda : 282, 266 y 254

Sensibilidad : 0.100

Vol de Iny. : 20 microlitros

Presión : 250 bars

PREPARACION DEL ELUENTE

Acetato de Amonio 0.05M

Disolver 3.854 g de acetato de amonio en agua HPLC,

transferir a un matraz de aforación de 1000 ml y aforar a la marca. Filtrar con membrana de 0.2 micras y desgasificar antes de emplear.

Alcohol metílico

Desgasificar alcohol metílico HPLC antes de emplearlo.

PREPARACION DE ESTANDARES.

Estandar de la disulfonamida (II ó III).

Solución patrón:

Pesar con precisión aproximadamente 0.1 g de la disulfonamida (II ó III) estandar de concentración conocida y transferir cuantitativamente a un matraz de aforación de 500 ml utilizando metanol HPLC.

Soluciones estandar:

Estandar #1 (aprox. 20 ppm)

Tomar 10 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar #2 (aprox. 30 ppm)

Tomar 15 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar #3 (aprox. 50 ppm)

Tomar 25 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar de 4-amino-N-2-tiazolilbencensulfonamida

Solución patrón:

Pesar con precisión aproximadamente 0.3g de 4-amino-N-2-tiazolilbencensulfonamida estandar y transferir cuantitativamente a un matraz de aforación de 500 ml utilizando metanol HPLC.

Soluciones estandar:

Estandar #1 (aprox. 15 ppm)

Tomar 5 ml de la solución patrón y aforar a 200 ml con el eluente.

Estandar #2 (aprox. 30 ppm)

Tomar 5 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar #3 (aprox. 60 ppm)

Tomar 10 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar de N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)-acetamida(I).

Solución patrón:

Pesar con precisión aproximadamente 0.3g de N-(4((2-tiazolilamino)sulfonil)fenil)acetamida(I) y transferir cuantitativamente a un matraz de aforación de 500 ml utilizando metanol HPLC.

Soluciones estandar:

Estandar #1 (aprox. 15 ppm)

Tomar 5 ml de la solución patrón y aforar a 200 ml con el eluente.

Estandar #2 (aprox. 30 ppm)

Tomar 5 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar #3 (aprox. 60 ppm)

Tomar 10 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar de 2-aminotiazol

Solución patrón:

Pesar con precisión aproximadamente 0.2g de 2-aminotiazol estandar y transferir cuantitativamente a un matraz de aforación de 500 ml utilizando metanol HPLC.

Soluciones estandar:

Estandar #1 (aprox. 20 ppm)

Tomar 5 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar #2 (aprox. 40 ppm)

Tomar 10 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

Estandar #3 (aprox. 100 ppm)

Tomar 25 ml de la solución patrón y aforar a 100 ml con el eluente.

PREPARACION DE LA MUESTRA

Pesar con precisión aproximadamente 0.2g de muestra y transferir cuantitativamente a un matraz de aforación de 200 ml utilizando metanol HPLC. Tomar 5 ml y aforar a 100 ml con eluente, emplear última dilución para determinar la concentración. Si las impurezas están en muy baja concentración hacer otra dilución tomando una mayor cantidad de la muestra y aforando a 100 ml con eluente.

CURVAS DE CALIBRACION

Ajustar el equipo con las condiciones de análisis, y dejar que se estabilice, inyectar un mínimo de 2 veces cada estándares verificando la reproducibilidad de las respuestas. Con las áreas de cada uno de los estándares construir una gráfica de área Vs ppm verificando la linealidad de la curva (Figuras No 8, 9 y 10). Esta operación debe de repetirse cuando que sea necesario por algún cambio de columna o para validar el método después de un cierto tiempo; para análisis rutinario es suficiente preparar uno o dos estándares verificando que la respuesta sea similar a la esperada por la curva de calibración.

PROCEDIMIENTO

Ajustar el equipo con las condiciones de análisis, y dejar que se estabilice, inyectar un mínimo de 2 veces muestra y estándares verificando la reproducibilidad de las respuestas.

CALCULOS

Determinar las áreas bajo la curva en muestra y estándares; con las áreas calcular la concentración de cada uno de los componentes presentes en la muestra.

3.2.2. DETERMINACION DE HUMEDAD

Se determinó la humedad presente en las muestras por el método de Karl-Fischer utilizando un titulador automatico Mettler Modelo DL18.

3.3. IDENTIFICACION DEL PRODUCTO DE REACCION

Para la identificación de los productos obtenidos, se utilizaron análisis volumétricos, gravimétricos, punto de fusión, espectros UV-Vis e IR, difracción de Rayos "X" en polvos, así como análisis termogravimétrico y análisis térmico diferencial.

3.3.1. DETERMINACION DE PUNTOS DE FUSION

Se utilizó un aparato Thomas Hoover para determinar puntos de fusión en capilar abierto.

3.3.2. DETERMINACION DE CARBONO, HIDROGENO, NITROGENO Y AZUFRE.

Al producto aislado se le determinó porcentaje de nitrógeno total por el método Kjeldahl y porcentaje de azufre total quemando la muestra en una bomba Parr y precipitando el azufre como BaSO₄.

El porcentaje de carbono e hidrógeno fueron determinados en Galbraith Laboratories Inc. en Knoxville, Tenn. U.S.A.

3.3.3. ESPECTRO ULTRAVIOLETA (UV)

Los espectros de absorción ultravioleta se determinaron en un espectrofotómetro Hewlett Packard modelo 8452A con detector de arreglo de diodos con 2nm de

resolución trabajando en la región de 190-400 nm (53) (Figuras No 11 y 12).

3.3.4. ESPECTRO INFRARROJO (IR)

Los espectros infrarrojos se determinaron en un espectrómetro Nicolet FT-IR 5PC modelo 5TOP, preparando pastillas de la muestra con bromuro de potasio y disolviendo la muestra en dimetilformamida.

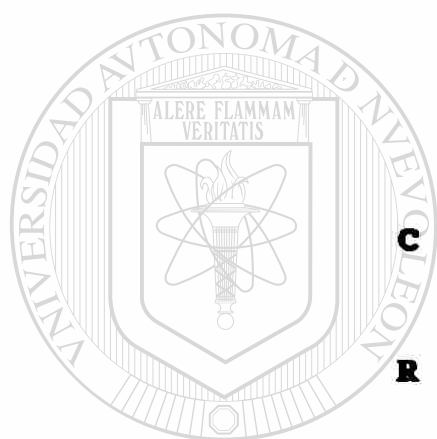
3.3.5. DIFRACCION DE RAYOS "X" EN POLVOS

Las películas de difracción de Rayos "X" en polvos fueron obtenidos en un difractómetro de Rayos "X" Hagg-guinie Philips. Se utilizó radiación K alfa 1 de cobre y filtro de níquel.

Cada muestra sin moler se colocó en el portamuestra y se expuso durante 2 horas (Tablas No 24 y 25).

3.3.6. ANALISIS TERMOGRAVIMETRICO (TG) Y ANALISIS TERMICO DIFERENCIAL (DTA).

Se determinaron en un equipo DTA-Tg de termobalance modelo 409, con controlador y programador Netzsch modelo 410, y computadora HP 9121. Se utilizó como referencia caolin quemado en atmosfera de aire, con una velocidad de calentamiento de 10 °/min.



CAPITULO IV

RESULTADOS

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA No 6

**RESULTADOS DE SINTESIS
RENDIMIENTOS DE LA DISULFONAMIDA (II o III)**

EXP	V1	V2	V3	GRAMOS	CONC.	REND.
1	-1	-1	-1	96.6	88.60	69.25
2	+1	-1	-1	117.4	89.58	85.10
3	-1	+1	-1	89.9	79.16	57.58
4	+1	+1	-1	100.0	83.76	67.77
5	-1	-1	+1	92.3	85.58	63.92
6	+1	-1	+1	98.8	85.70	68.51
7	-1	+1	+1	78.5	83.66	53.14
8	+1	+1	+1	95.5	86.61	66.93

TABLA NO 7

**RESULTADOS DE SINTESIS
 RENDIMIENTOS DE LA DISULFONAMIDA (II O III) Y DE LA N-(4((2-
 TIAZOLILAMINO) SULFONIL) FENIL) ACETAMIDA (I)**

EXP	V1	V2	V3	GRAMOS	% II O III	% I
9	+1	-1	-1	622.4	84.50	-
10	-1	-1	+1	88.3	64.66	-
11	+1	+1	+1	98.4	66.44	-
12	0	0	0	86.5	59.7	1.83
13	0	0	0	87.8	60.12	1.015
14	0	0	0	108.5	60.99	1.46

TABLA No 8

RESULTADOS DE SINTESIS DE SINTESIS DE SINTESIS
 PORCIEN TO DE CONVERSION A LA DISULFONAMIDA (I I o III) Y A LA
 N-(4((2-TIAZOLILAMINO)SULFONIL)FENIL)ACETAMIDA (I)

EXP	P O L Y O S			L I C O R E S			CONVERSION TOTAL	
	GRAMOS	% (I I o III)	X (I)	YOL	% (I I o III)	X (I)	% (I I o III)	X (I)
15	109.7	70.87	5.149	450	-	6.924	70.87	12.07
16	104.7	68.3	7.559	460	-	10.03	68.3	17.59
17	-	-	-	720	64.49	22.603	64.49	22.603
18	51.5	0.52	34.23	609	-	61.25	0.52	95.48
19	104.4	74.62	0.175	460	-	1.01	74.62	1.175
20	118.8	82.32	-	445	-	1.61	82.32	1.16
21	119	87.08	-	510	-	1.06	87.08	1.06

TABLA No 9

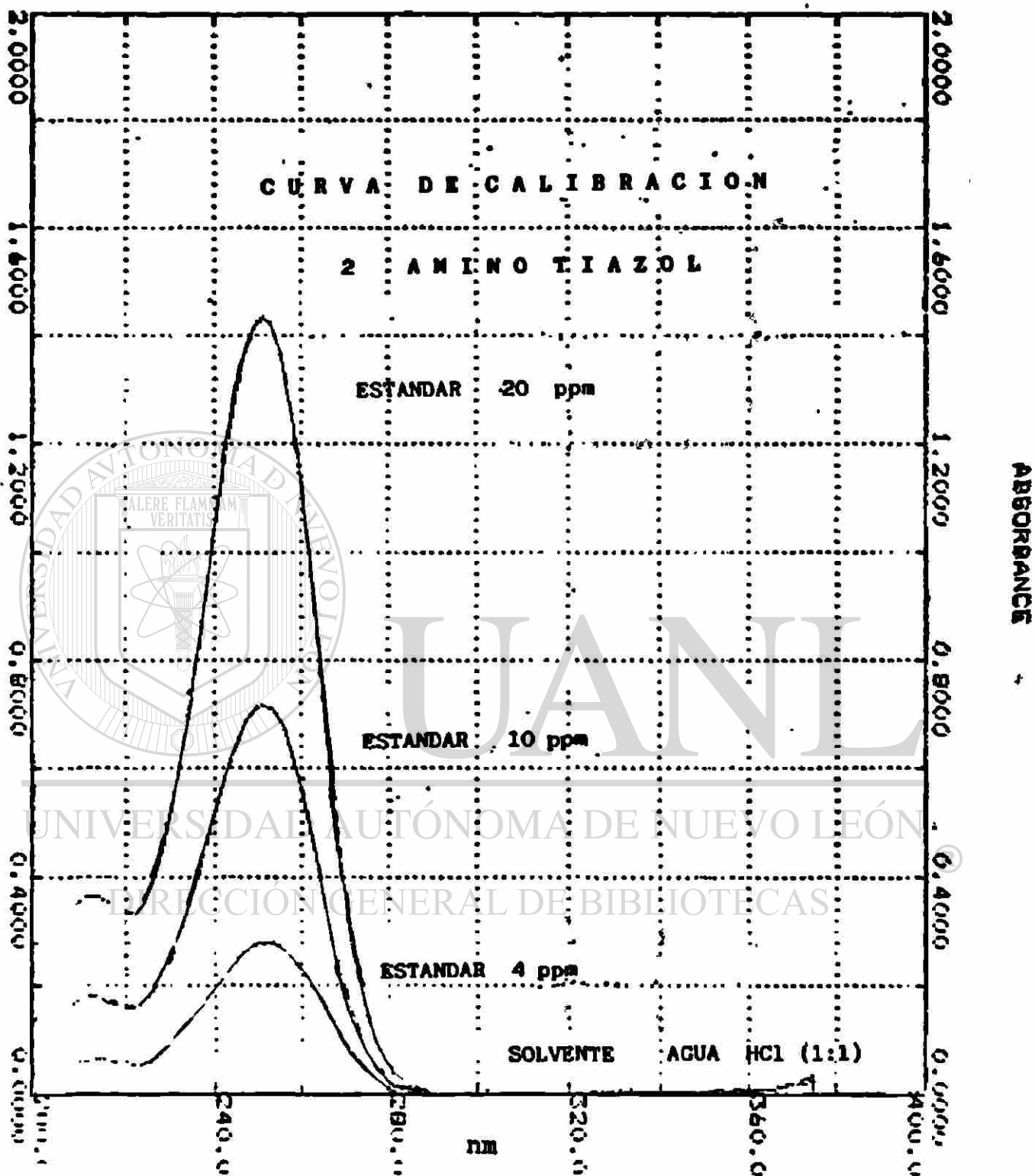
RESULTADOS DE SINTESIS
CALCULO DE LOS EFECTOS DE LAS VARIABLES DE LA SERIE EXPERIMENTAL

R. MOLAR(M)	TIEMPO(t)	TEMP. (T)	M x t	M x T	T x t	MxTx t
- 69,25	- 69,25	- 69,25	69,25	69,25	69,25	- 69,25
85,10	- 85,10	- 85,10	- 85,10	- 85,10	85,10	85,10
- 57,58	57,58	- 57,58	- 57,58	57,58	- 57,58	57,58
67,77	67,77	- 67,77	67,77	- 67,77	- 67,77	- 67,77
- 63,92	- 63,92	63,92	63,92	- 63,92	- 63,92	63,92
68,51	- 68,51	68,51	- 68,51	68,51	- 68,51	- 68,51
- 53,14	53,14	53,14	- 53,14	- 53,14	53,14	- 53,14
66,93	66,93	66,93	66,93	66,93	66,93	66,93
E=11,11	E=-10,34	E= -6,8	E= 0,89	E=-1,92	E=4,16	E=3,72

TABLA No 10

**RESULTADOS DE ANALISIS
MATERIAS PRIMAS**

MATERIA PRIMA	CONC. (METODO)	% H2O (METODO)	P. DE FUSION
ALCOHOL ISOPROPILICO	100% (GLC)	0.02% (K.F.)	
	97.56% (TIT)	1.02% (P. SEC)	
2-AMINOTIAZOL	98.64% (TIT)	0.81% (P. SEC)	
	96.28% (TIT)	1.58% (P. SEC)	
	96.71% (TIT)	1.42% (P. SEC)	
	98.66% (TIT)	0.73% (P. SEC)	
A S C	93.81 (TIT)	-	143-146 oC
	99.70% (TIT)	-	144.5-146.5oC

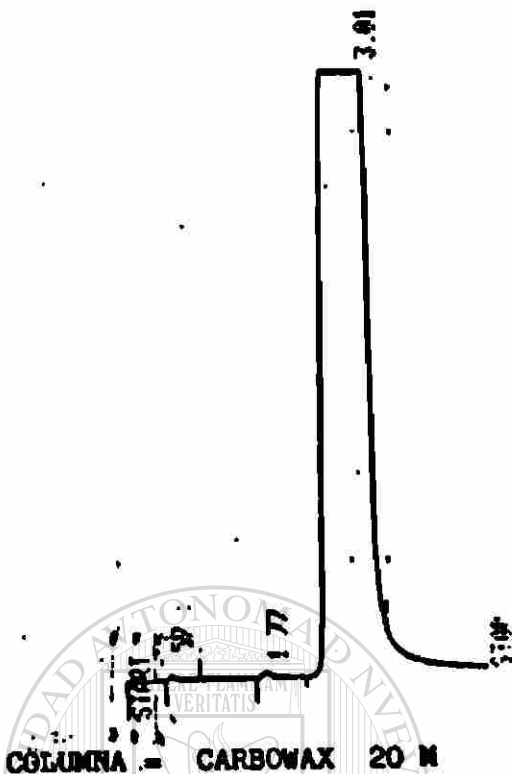


2 - AMINOTIAZOL
CURVA DE CALIBRACION

FIGURA No 6

CROMATOGRÁFIA DE GASES

ALCOHOL ISOPROPILICO



RUN # 12
 WORKFILE ID: C
 WORKFILE NAME:

AREA%	RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREAZ
0.57	1.77	3200	PB	0.114	0.013
1.77	3.01	5560	PP	0.168	0.022
3.01	2.5483E+07		PB	0.264	99.966

TOTAL AREA= 2.5492E+07
 MUL FACTOR= 1.0000E+00

LIST: ATT 21 = 3



RUN # 6
 WORKFILE ID: C
 WORKFILE NAME:

AREA%	RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREAZ
2.81	2.5674E+07		PB	0.375	100.000

TOTAL AREA= 2.5674E+07
 MUL FACTOR= 1.0000E+00

TEMPERATURA 50-150 oC 10oC/min

FIGURA No 7

TABLA No 11

**RESULTADOS DE ANALISIS
ANALISIS DE LA DISULFONAMIDA (II o III)**

EXP No	% (I)	% 2-AMINO	% H2O	% (II o III)
1	1.31	0.731	6.99	88.60
2	0.32	0.672	7.14	89.58
3	1.3	0.34	7.09	79.16
4	1.64	0.56	7.13	83.76
5	0.96	0.73	7.06	85.58
6	2.15	0.744	7.12	85.70
7	1.47	0.58	7.23	83.66
8	2.26	0.876	7.13	86.61
9	-	-	7.1	83.89
10	-	-	7.12	90.5
11	-	-	7.05	83.44
12	3.15	-	7.25	85.3
13	1.72	-	7.10	84.63
14	2.0	-	7.13	69.47

TABLA No 12

RESULTADOS DE ANALISIS

EXP	P O L V O S		L I C O R E S (g/L)	
	% (IIoIII)	% (I)	(IIoIII)	(I)
15	79.84	6.97	-	22.86
16	80.66	10.72	-	32.42
17	-	-	11.06	46.64
18	1.25	98.75	-	149.50
19	88.32	0.25	-	3.26
20	85.64	-	-	5.40
21	90.44	-	-	3.0

TABLA No 13

**RESULTADOS DE ANALISIS
DISULFONAMIDA (II O III) FORMA ANHIDRA Y DIHIDRATADA**

METODO DE ANALISIS	DISULFONAMIDA (II)		DISULFONAMIDA (III)	
	‡ EXP.	‡ TEORICO	‡ EXP.	‡ TEORICO
‡ CARBONO TOTAL	43. 21	42. 99	45. 91	46. 12
	43. 18		46. 04	
‡ HIDROGENO TOTAL	4. 12	4. 14	3. 56	3. 64
	4. 12		3. 45	
‡ NITROGENO TOTAL	10. 25	10. 56	10. 9	11. 32
‡ AZUFRE TOTAL	18. 27	18. 10	18. 5	19. 42
PUNTO DE FUSION	130 - 133 OC		190 - 250 OC	
‡ AGUA	6. 78	6. 78	0.25‡	•

CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRESION

CURVA DE CALIBRACION

DISULFONAMIDA (II ó III)

Tiempo	Long. Onda	ppm	Area
6.548	266 nm	20.1	960.43
		30.15	1449.8
		50.25	2406.3

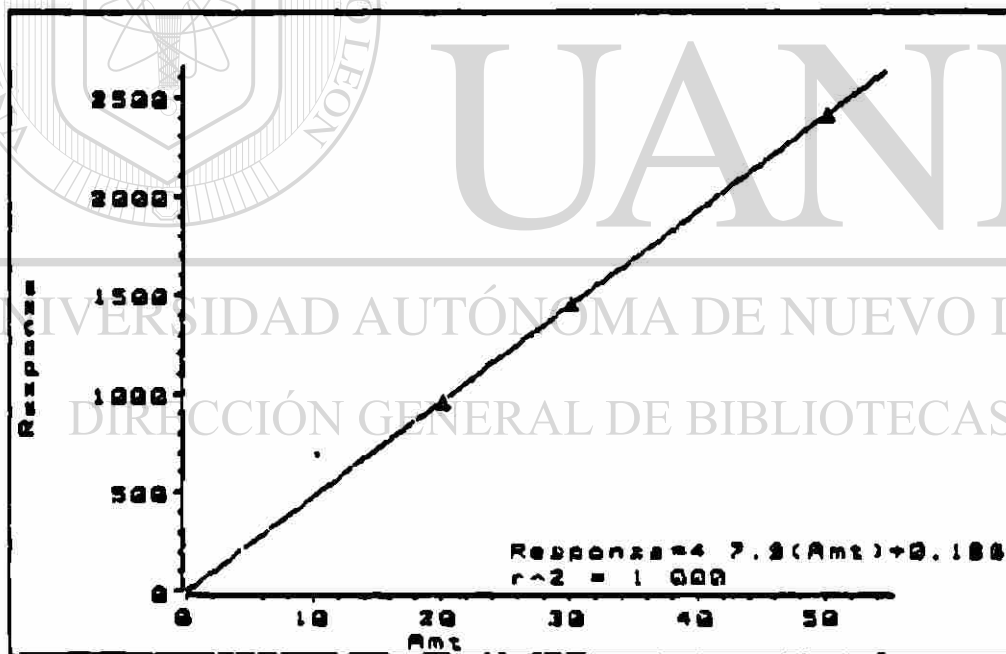


Figura No 8

CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRESION

CURVA DE CALIBRACION

N-(4((2-TIAZOLILAMINO) SULFONIL) FENIL) ACETAMIDA (I)

Tiempo	Long. Onda	ppm	Area
7.125	282 nm	17.85	304.57
		35.7	628.61
		71.4	1253.5

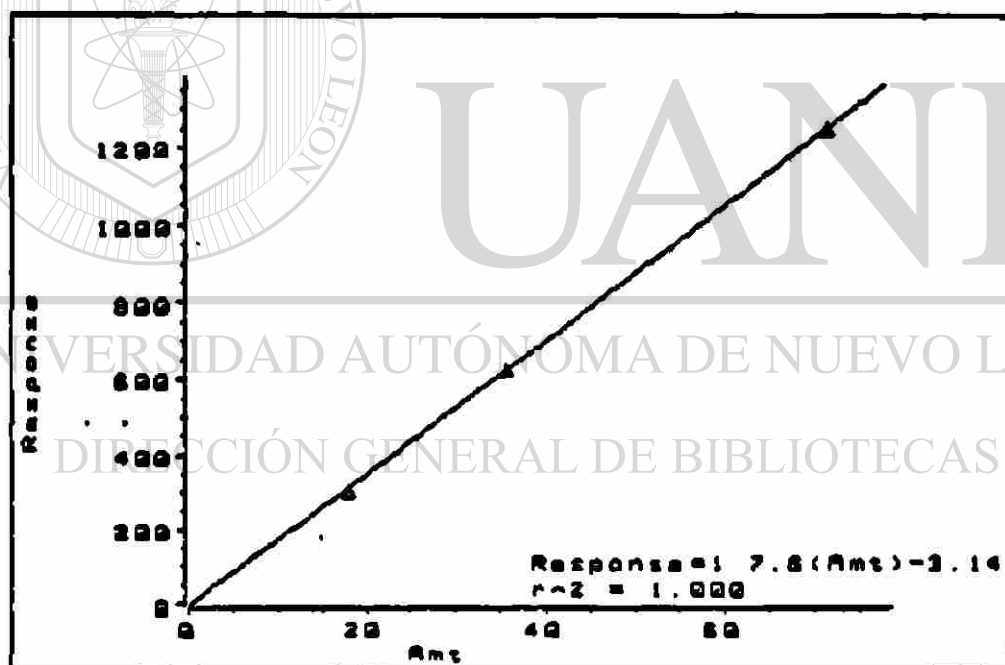


Figura No 9

CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA PRESION

CURVA DE CALIBRACION

2-AMINOTIAZOL

Tiempo	Long. Onda	ppm	Area
2.497	254 nm	20.04	452.3
		40.08	913.3
		100.2	2269.0

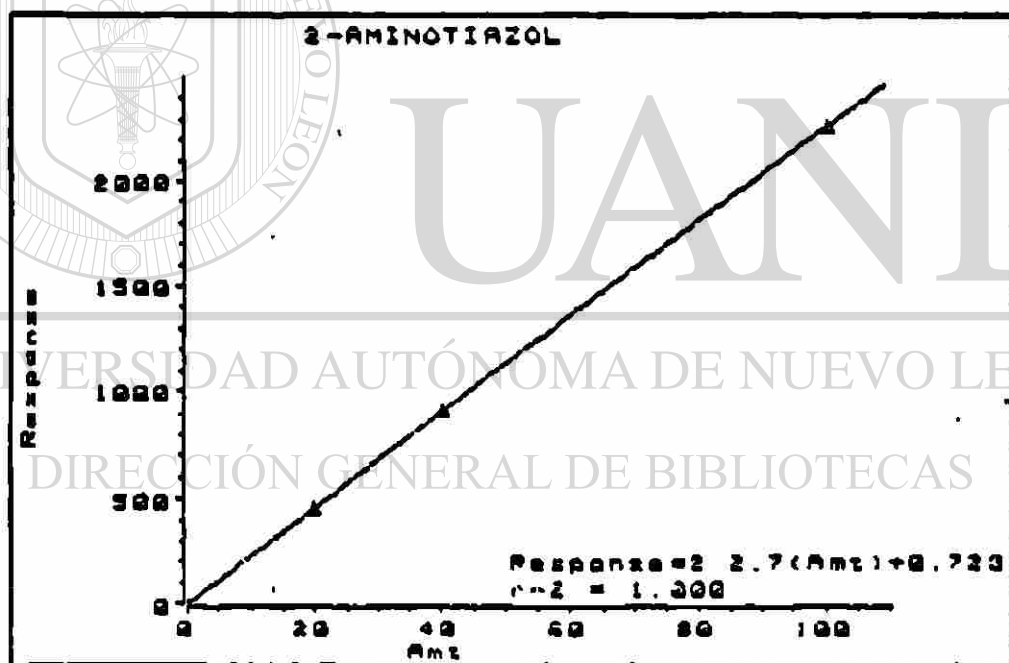


Figura No 10

E S P E C T R O U L T R A V I O L E T A

DISULFONAMIDA DIHIDRATADA

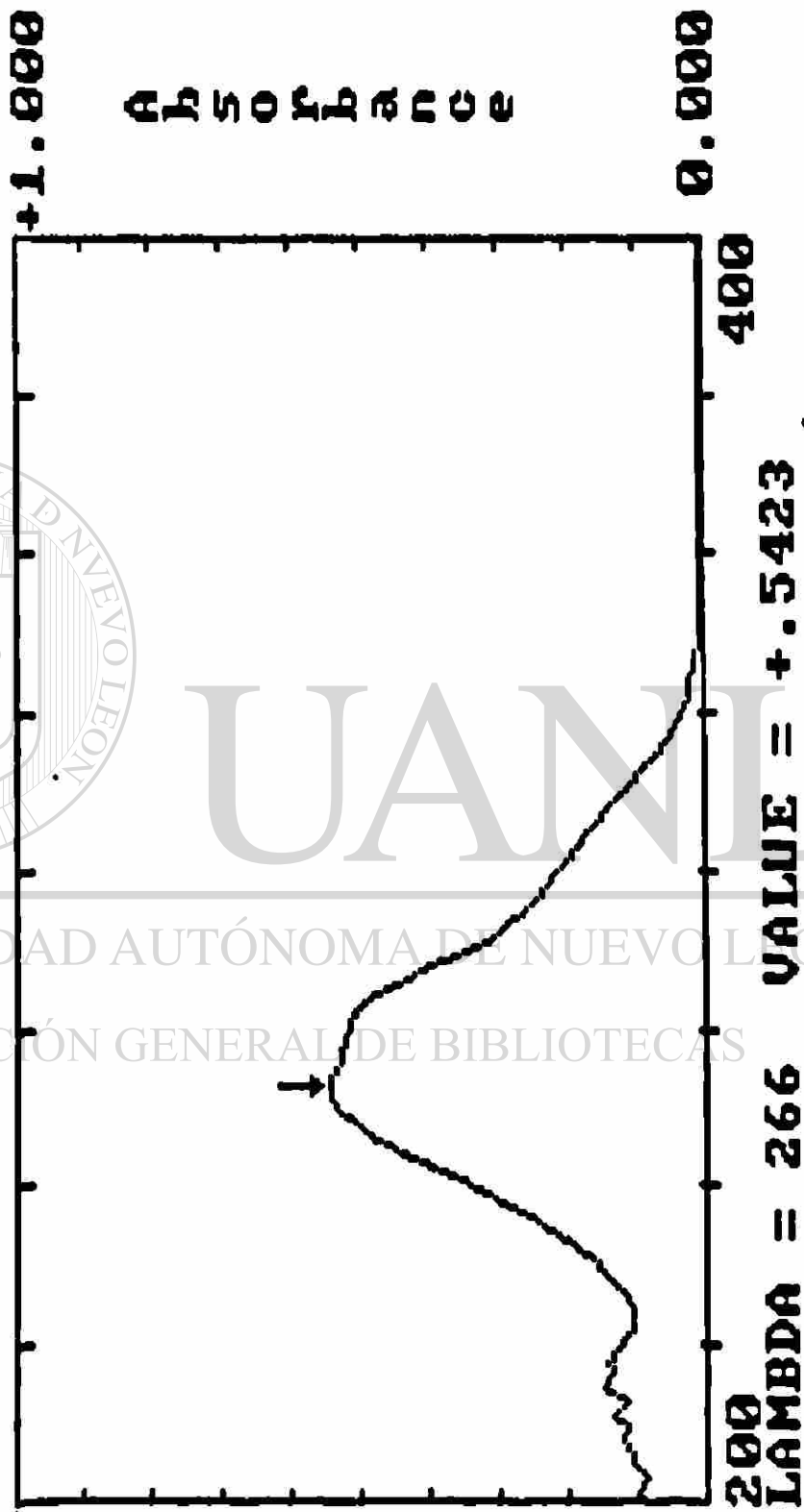


Figura No 11

ESPECTRO ULTRAVIOLETA

DISULFONAMIDA ANHIDRA

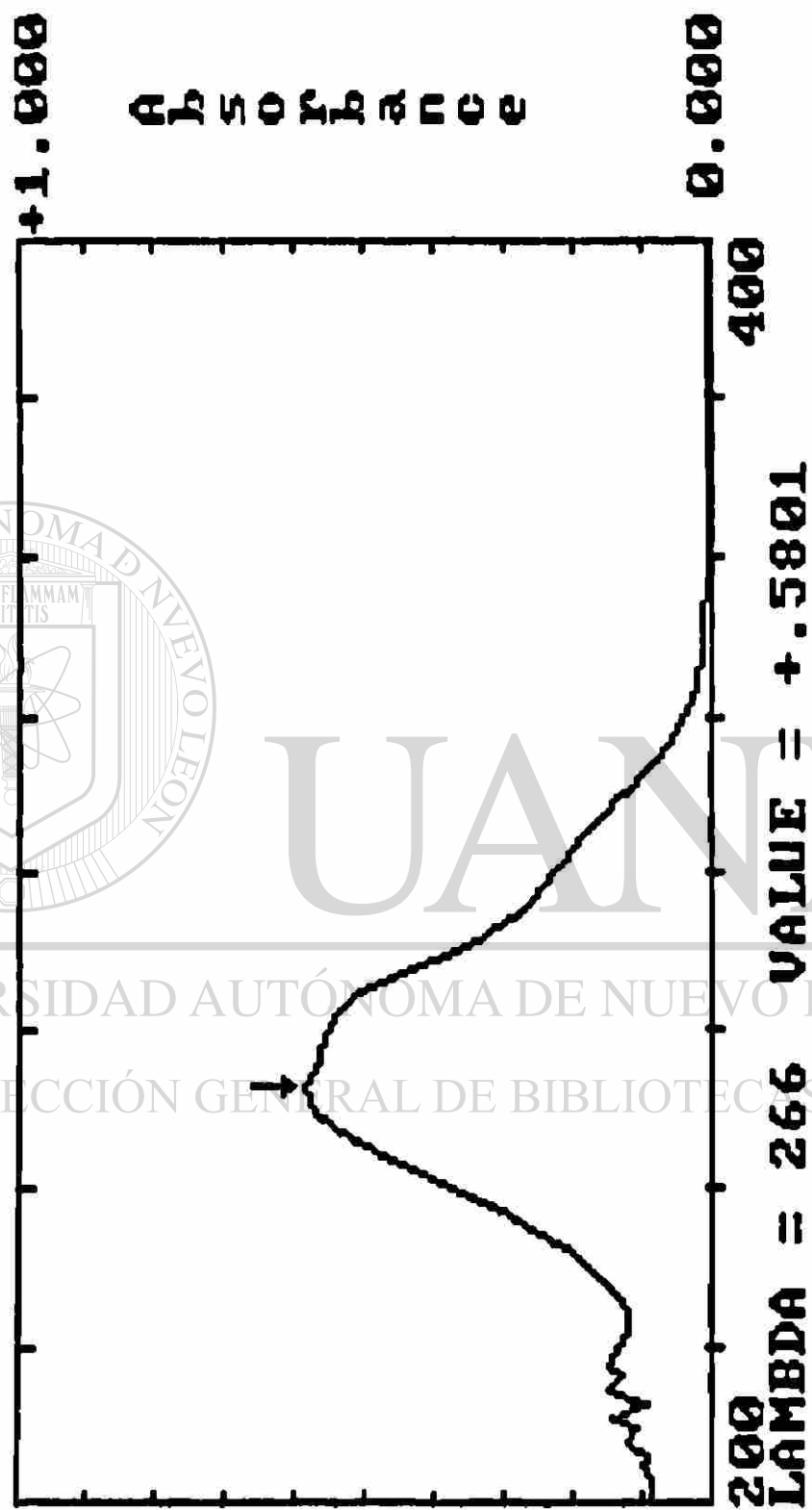
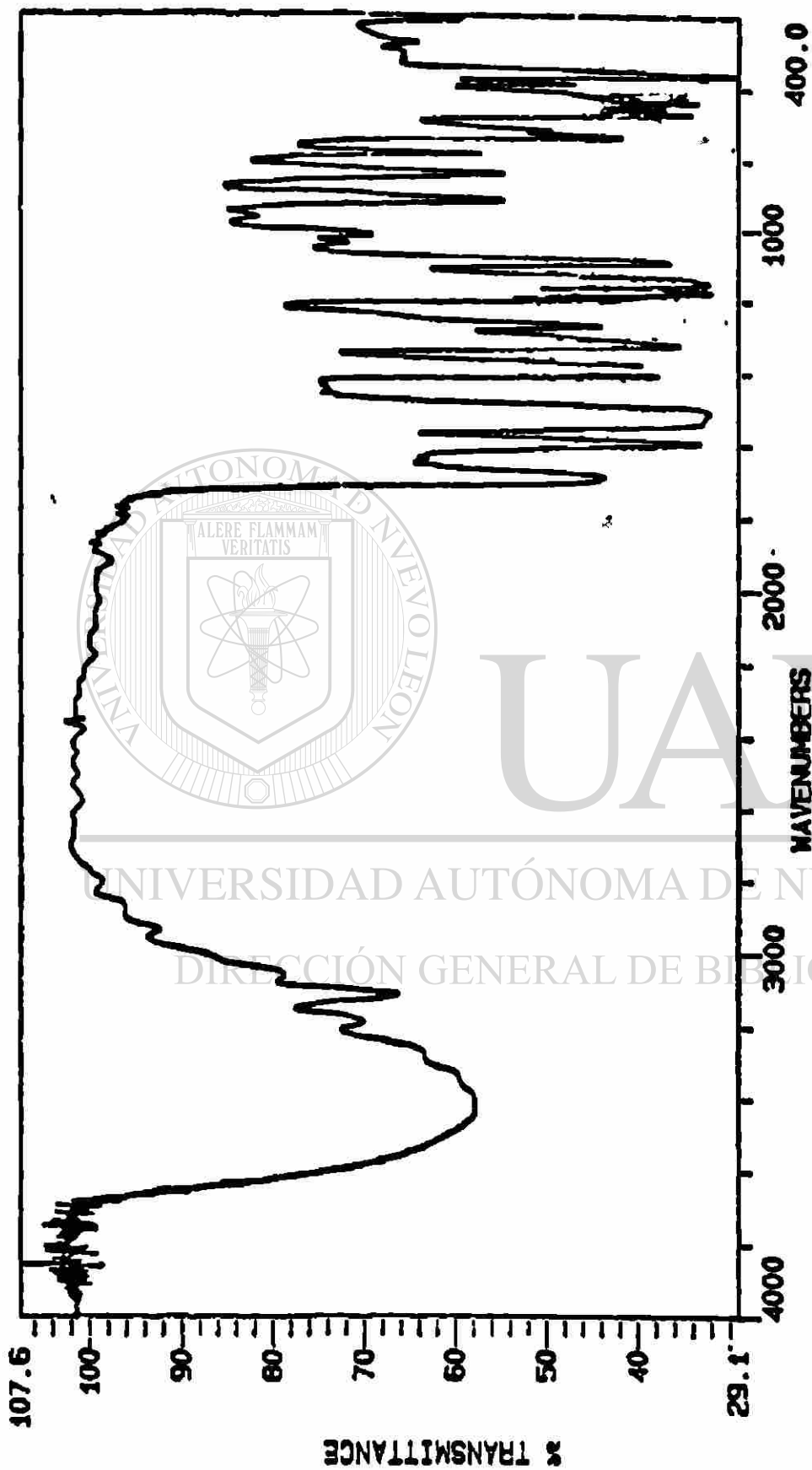


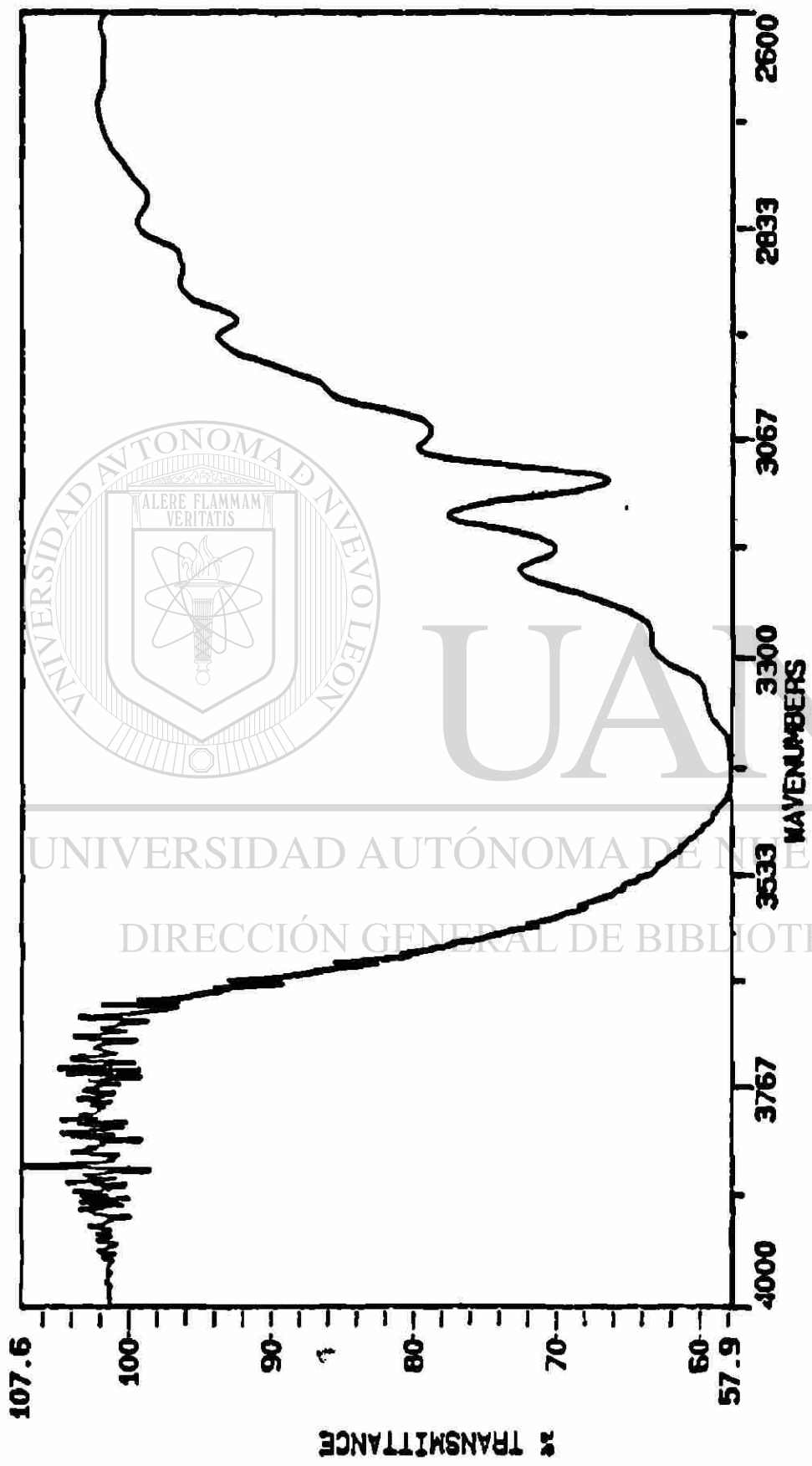
Figura No 12



DISULFONAMIDA DIHIDRATADA (KBr)

Figura No 13

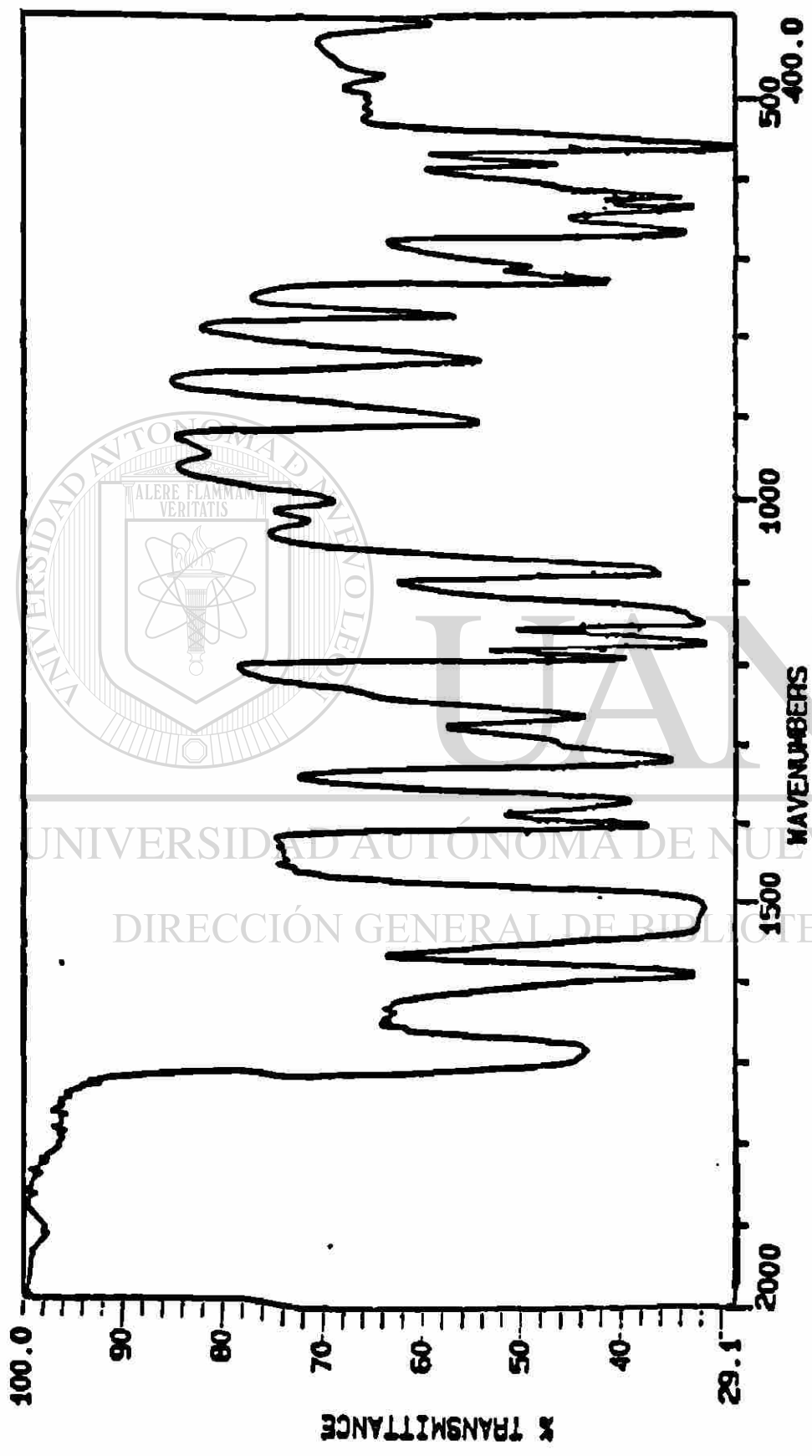
PYOSA
Lab. de Analisis



DISULFONAMIDA DIHIDRATADA (KBr)

Figura No 14

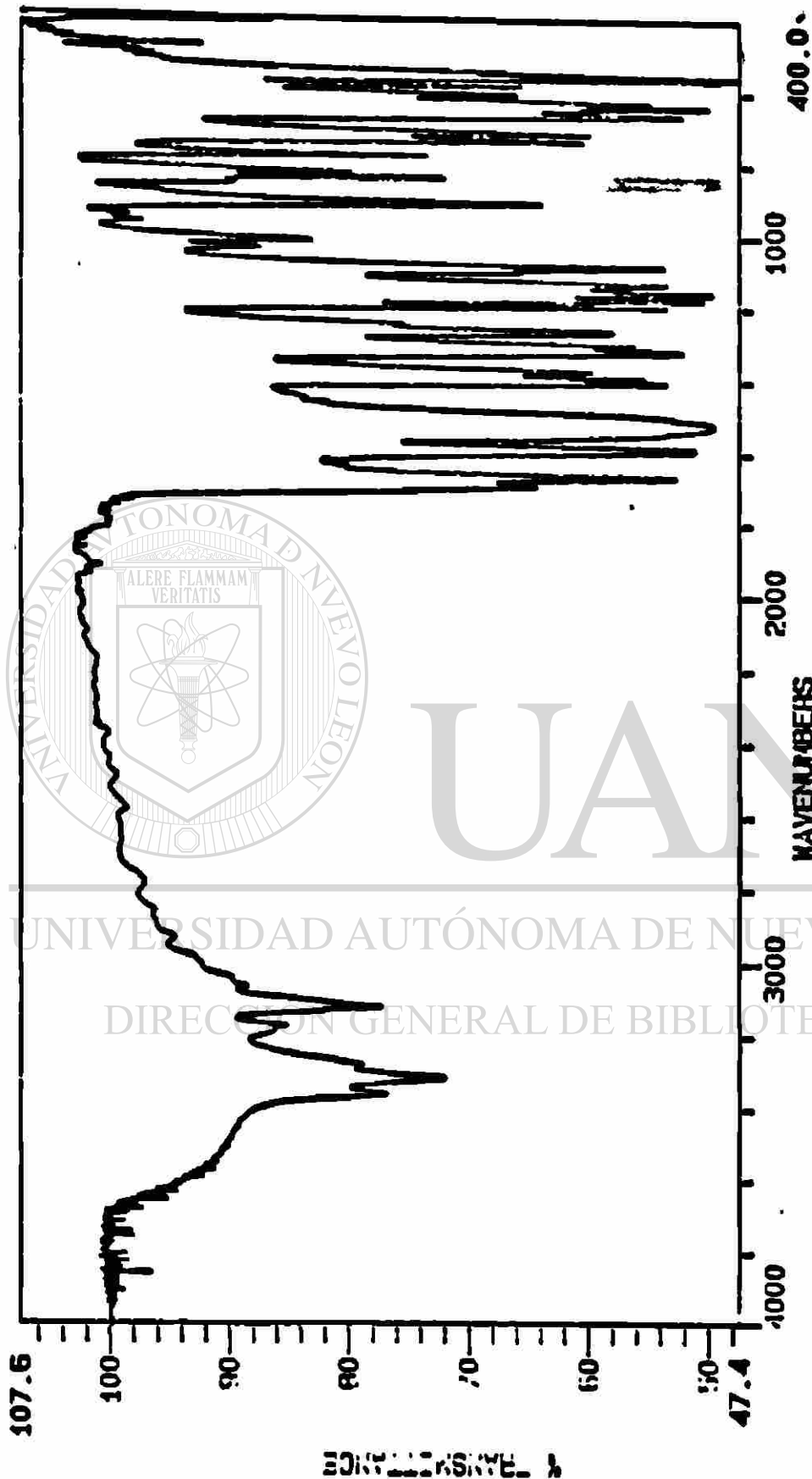
PYOSA
Lab. de Analisis



DISULFONAMIDA DIHIDRATADA (KBr)

Figura No 15

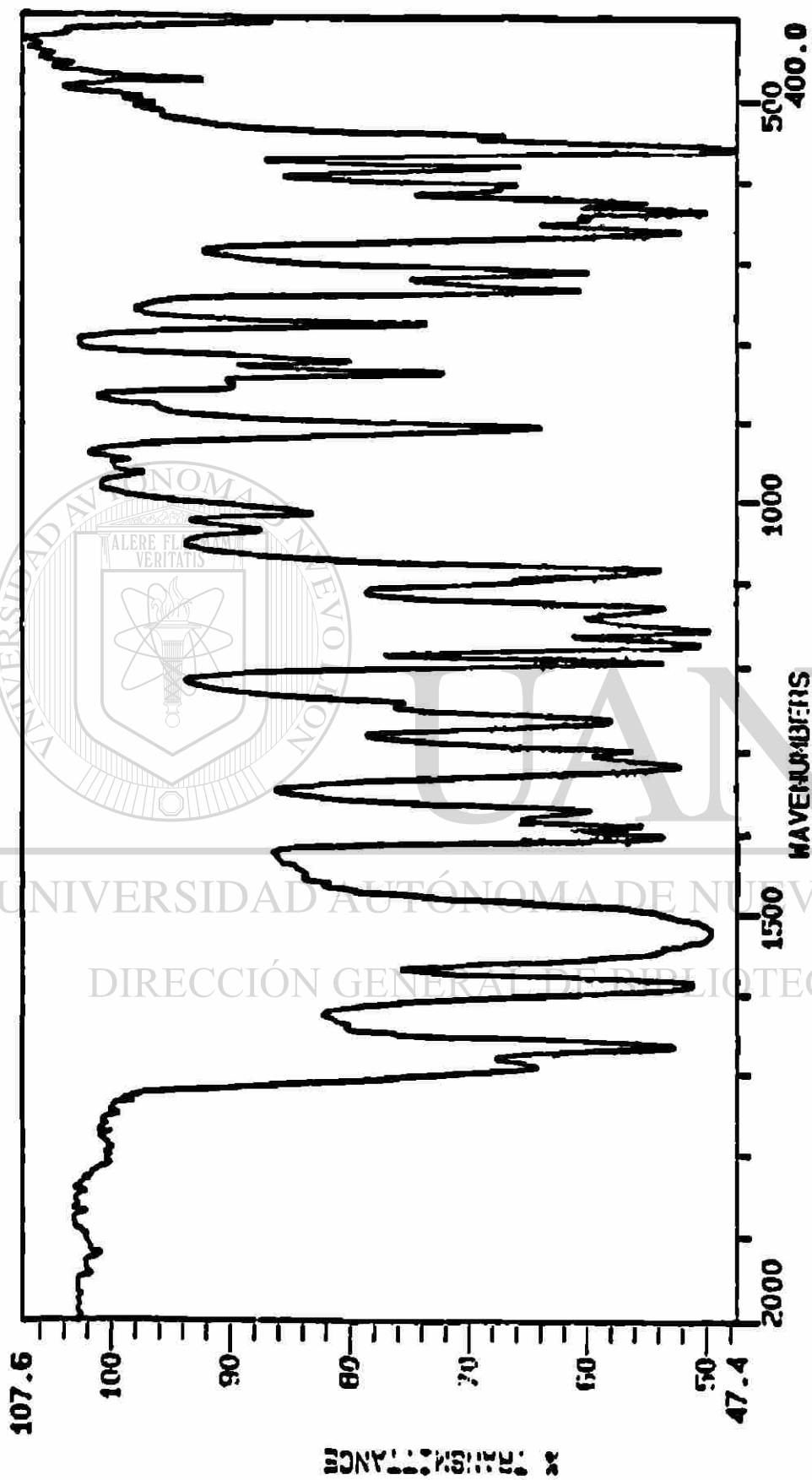
PYOSA
Lab. de Analisis



DISULFONAMIDA ANHIDRA (KBr)

Figura No 16

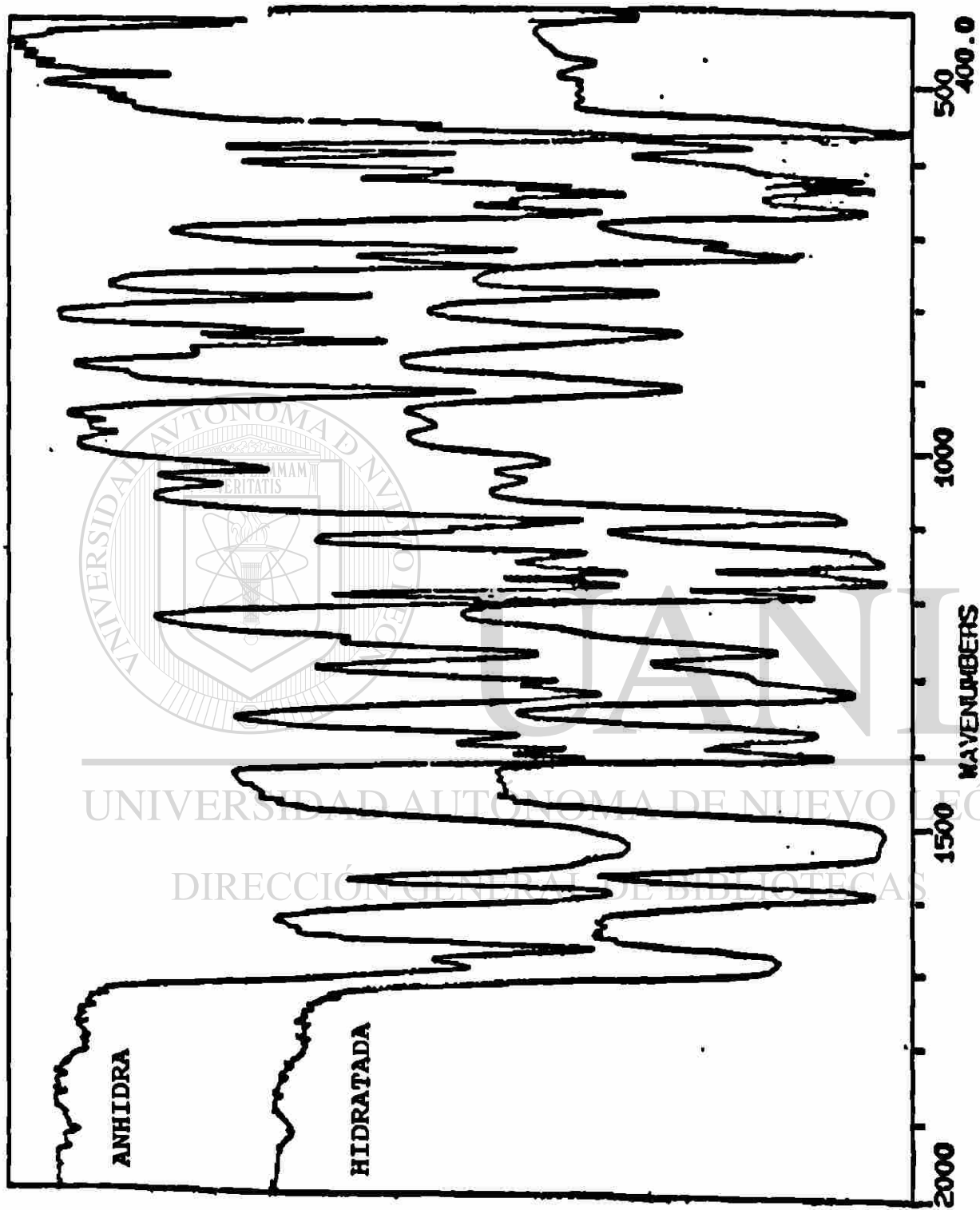
PYOSA
Lab. de Analisis



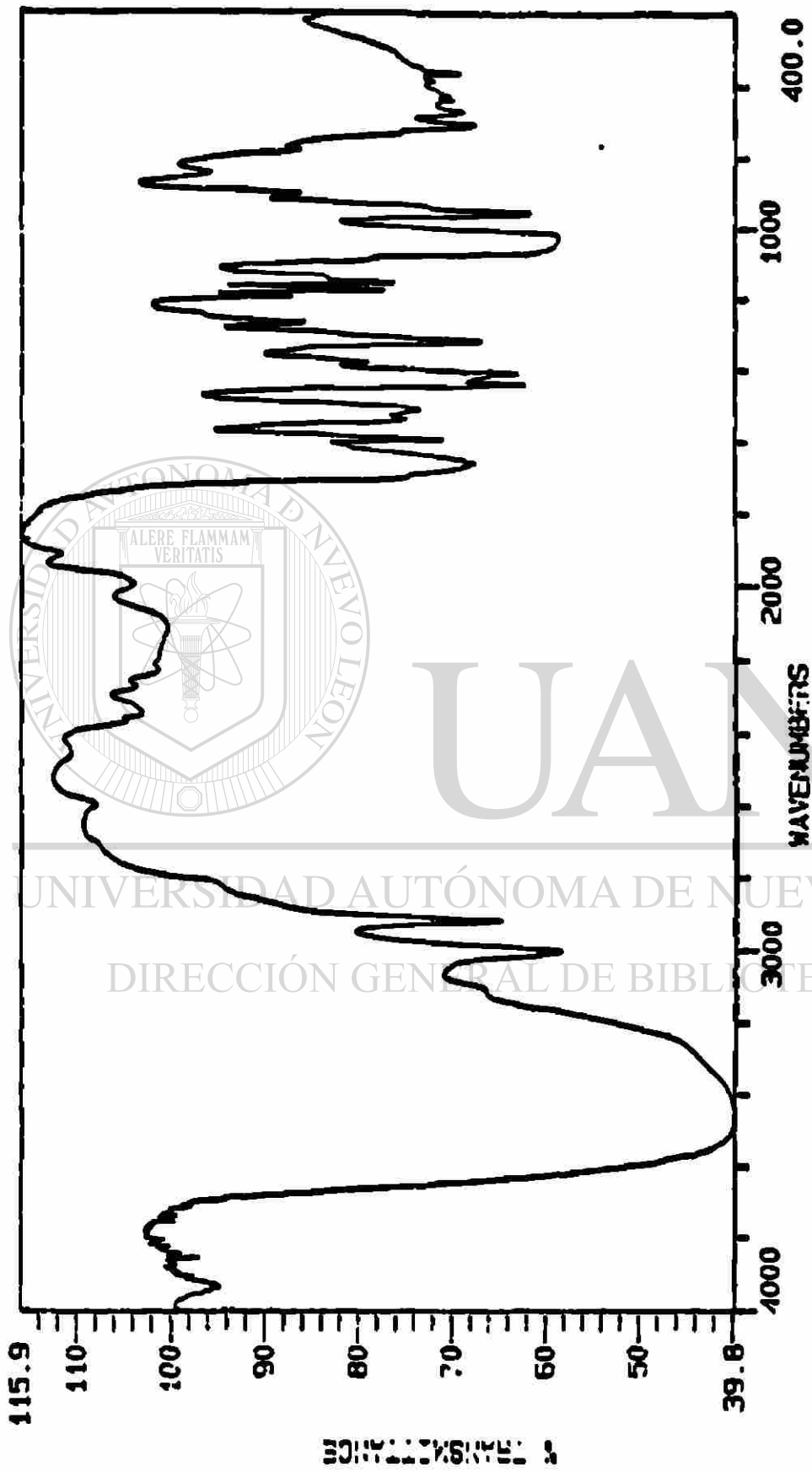
DISULFONAMIDA ANHIDRA (KBr)

Figura No 17

PYOSA
Lab. de Analisis



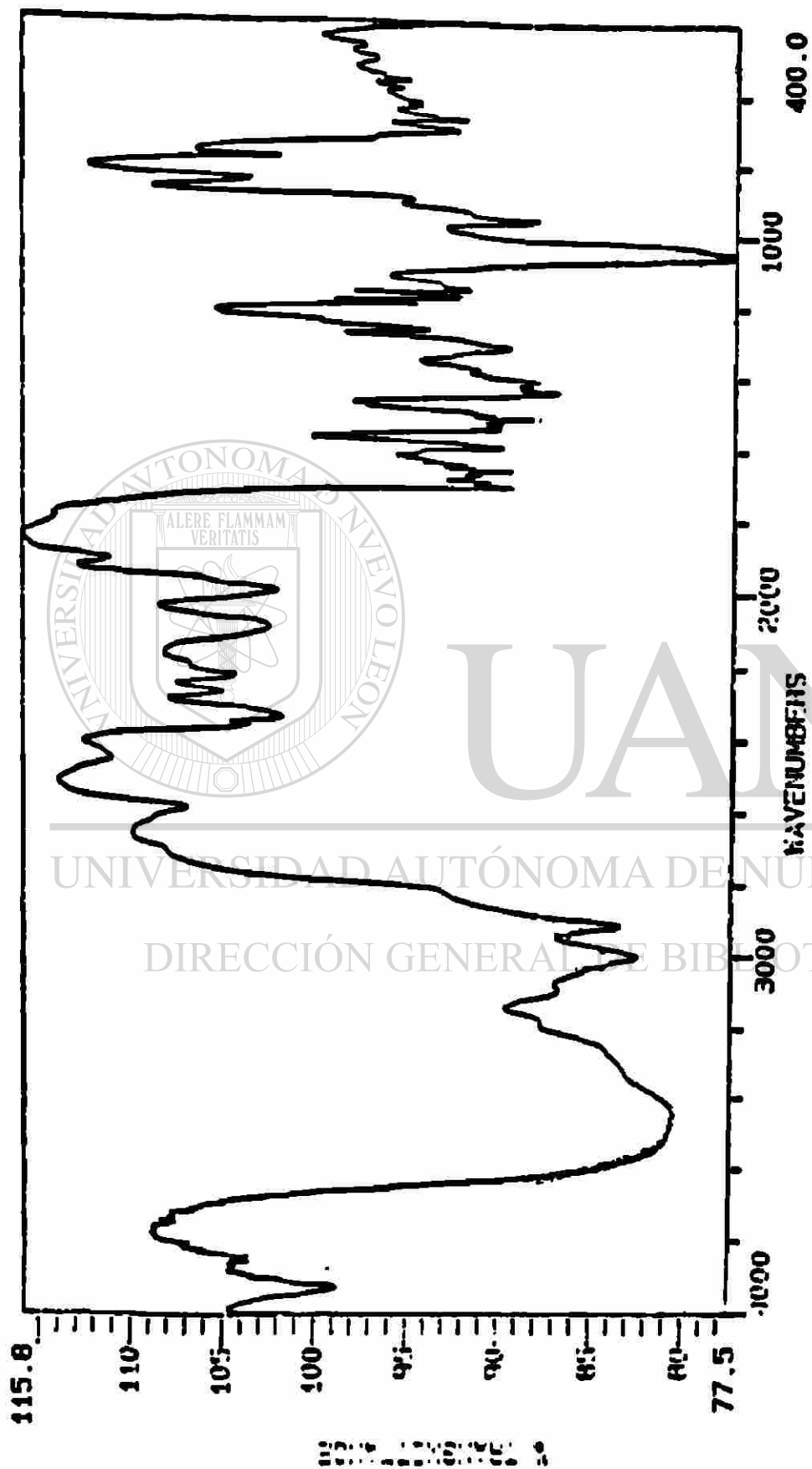
ESPECTRO INFRARROJO COMPARATIVO DISULFONAMIDA ANHIDRA E HIDRATADA
Figura No 18



DISULFONAMIDA DIHIDRATADA (DMF)

Figura No 19

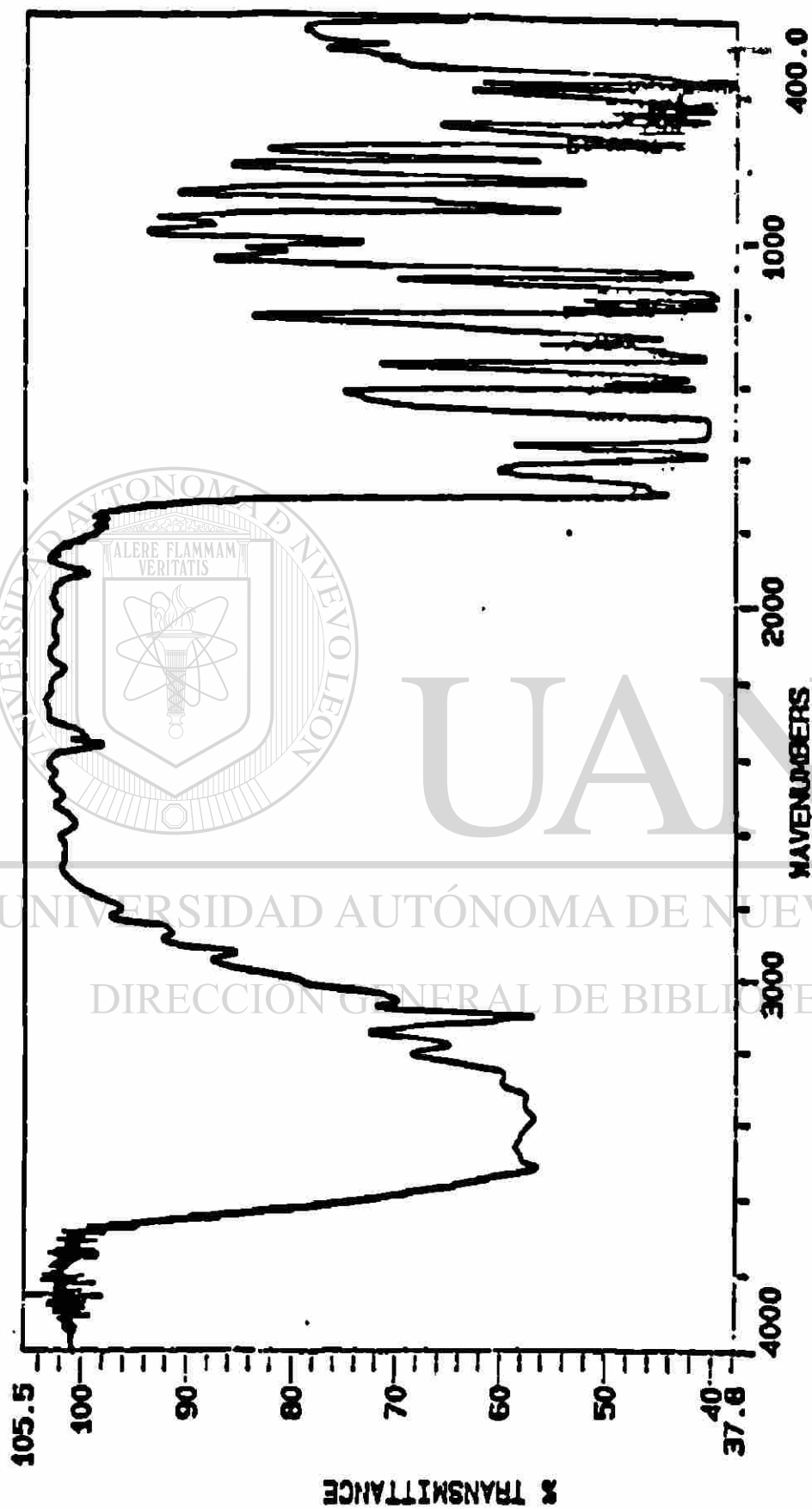
PYOSA, S.A. DE C.V.
LAB. DE ANALISIS



DISULFONAMIDA ANHIDRA (DMF)

Figura No 20

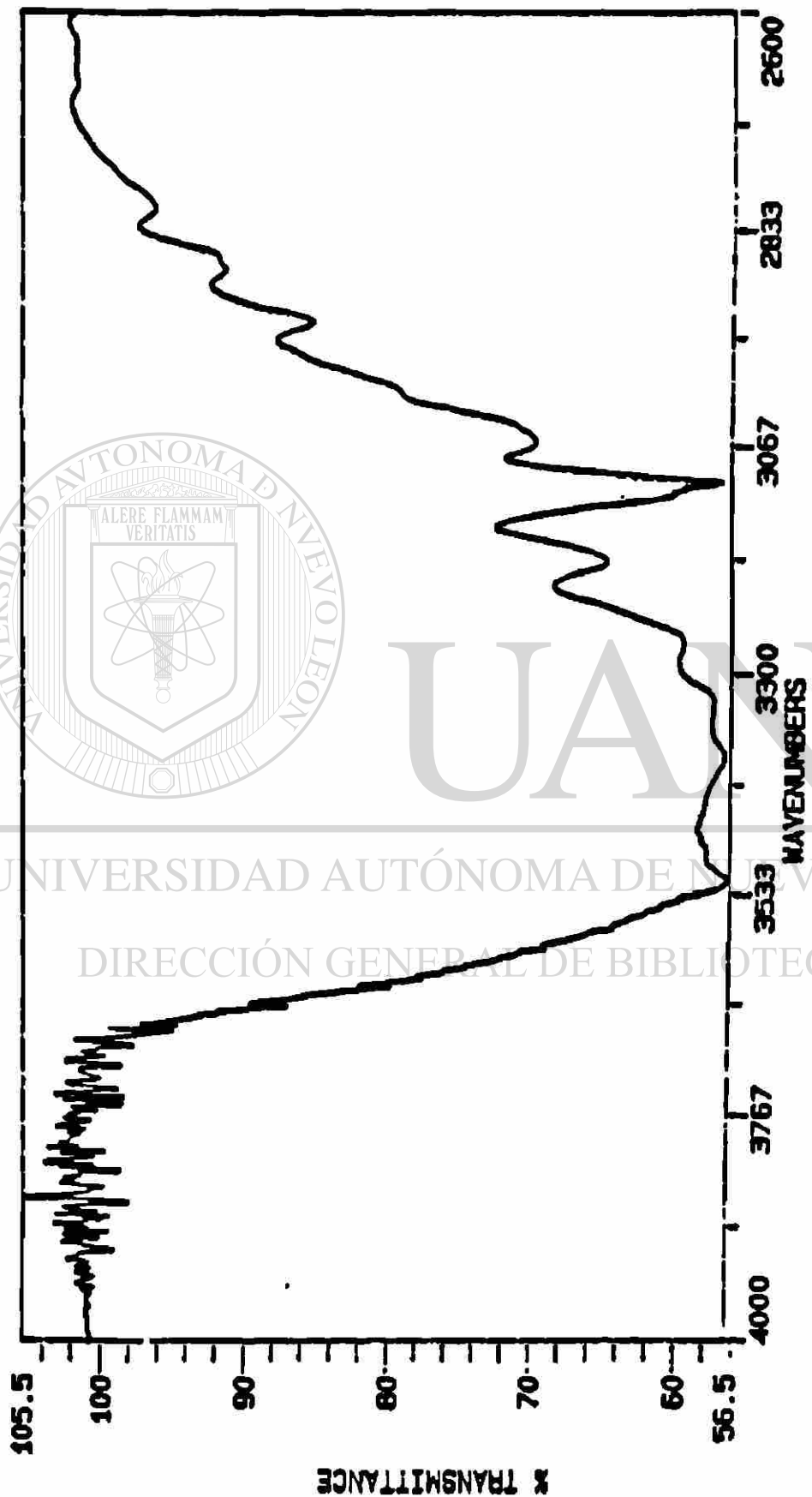
PYOSA, S.A. DE C.V.
LAB. DE ANALISIS



DISULFONAMIDA ANHIDRA (KBr) RECRISTALIZADA EN ACETONA-AGUA

Figura No 21

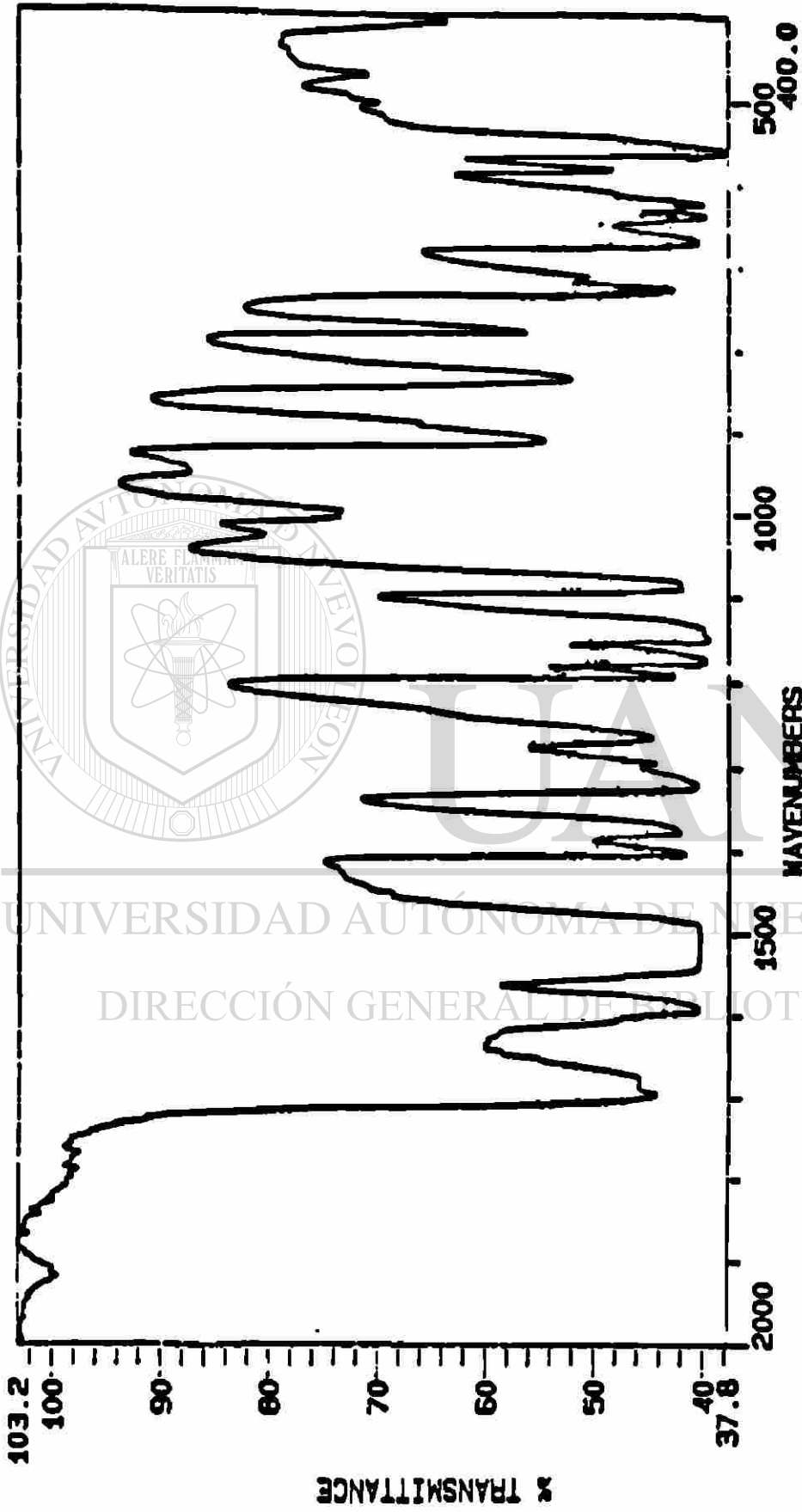
PYOSA
Lab. de Analisis



DISULFONAMIDA ANHIDRA (KBr) RECRISTALIZADA EN ACETONA-AGUA

Figura No 22

PYOSA
Lab. de Analisis



DISULFONAMIDA ANHIDRA (KBr) RECRISTALIZADA EN ACETONA-AGUA

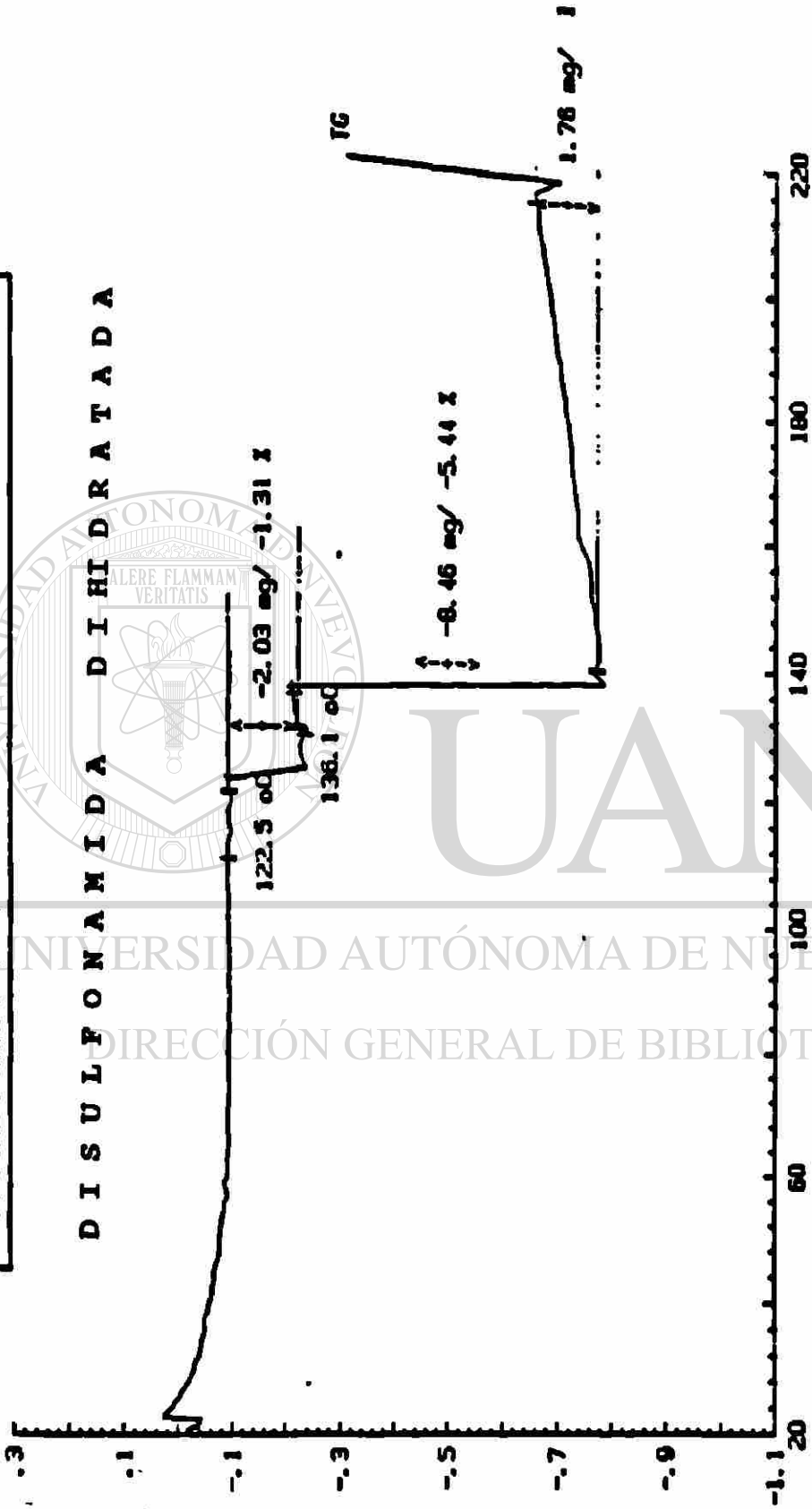
PYOSA
Lab. de Analisis

Figura No 23

TG (x) $\cdot 10^{-1}$

//CEMEX ANALISIS TERMICO SIMULTANEO

DISULFONAMIDA DIHIDRATADA



INSTR.: CEMEX STA 409	MUESTRA	155.6 mg	RANGO DTA	500.0 μ V
OPERADOR HBA	REFERENCIA	243.3 mg	RANGO TG	100.0 mg
IDENTIFICACION STA 10041	ATMOSFERA	0.0 ml/min		
FECHA 12/SEP/91	CRISOL	→ SEGMENTO1	←	(10.0 K/min Corr. C2)

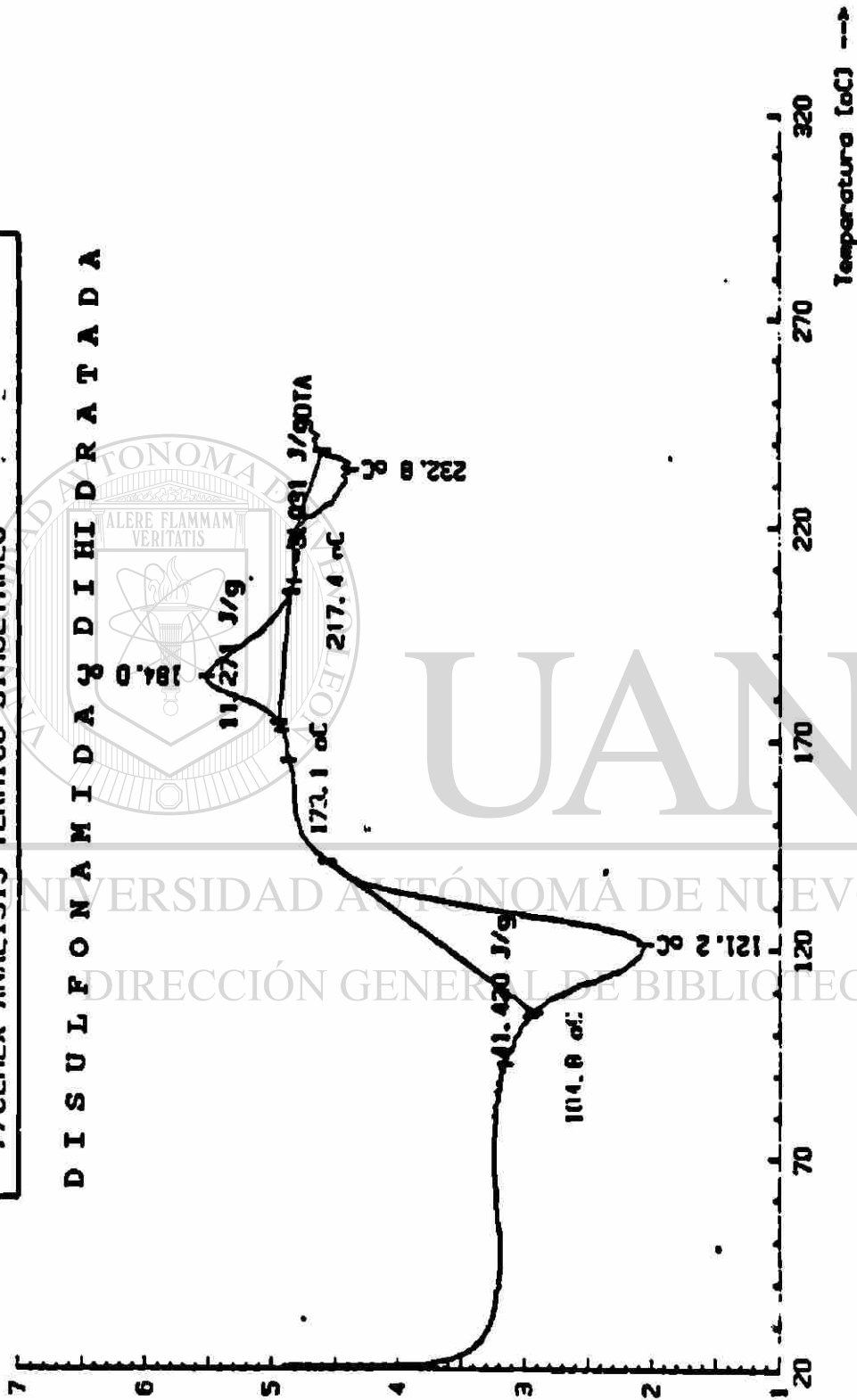
Figura No 24

DTA (mV) $\times 10^{-1}$

EXOTERMO

//CEMEX ANALISIS TERMICO SIMULTANEO

DISULFONAMIDA HIDRATADA



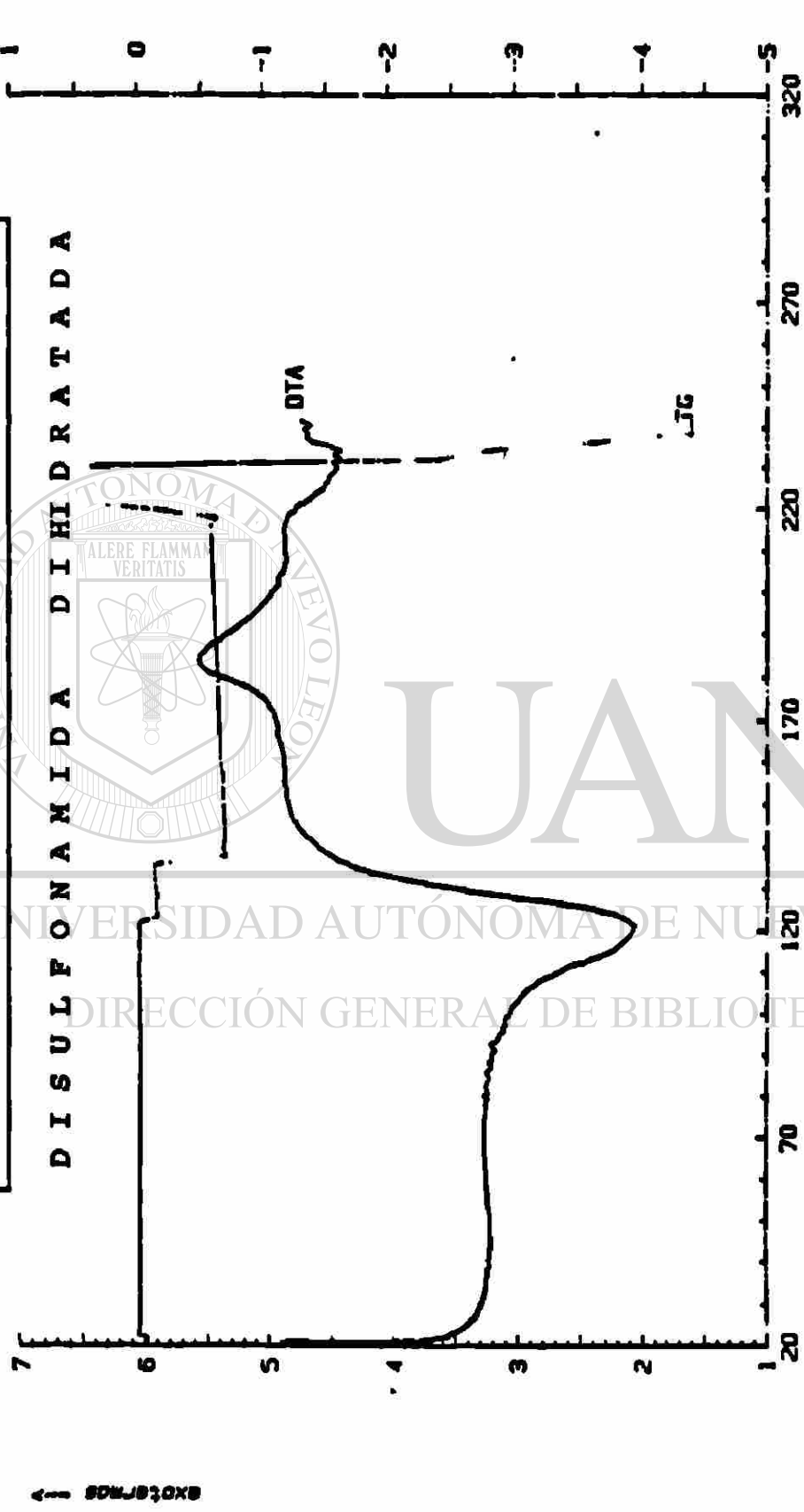
INSTR.: CEMEX STA 409	MUESTRA	155.6 mg	RANGO DTA	500.0 uV
OPERADOR HBA	REFERENCIA	243.3 mg	RANGO TG	100.0 mg
IDENTIFICACION STA 10041	ATMOSFERA	0.0 ml/min		
FECHA 12/SEP/91	CRISOL	---> SEGMENTO1 /	(10.0 K/min	Corr. b)

Figura No 25

DTA (μV) • 10⁻¹

//CEMEX ANALISIS TERMICO SIMULTANEO

DTA (μV) • 10⁻¹



DISULFONAMIDA DIHIDRATADA

INSTR.:	CEMEX	STA 409	MUESTRA	155.6 mg	RANGO	DTA 500.0 μV
OPERADOR	HBA		REFERENCIA	243.3 mg	RANGO	TG 100.0 mg
IDENTIFICACION	STA 10041		ATMOSFERA	0.0 ml/min		
FECHA	12/SEP/91		CRISOL	CERAMICO		
						→ SEGMENTO1 / (10.0 K/min Corr. b)

Figura No 26

ANALISIS TERMICO DIFERENCIAL DE LA DISULFONAMIDA DIHIDRATADA

PARAMETROS Y DATOS

LABORATORIO	CEMEX IDQ	MUESTRA	155.60 mg
OPERADOR	HBA	REFERENCIA	243.30 mg
FECHA	12/SEP/91	CRISOL (MUESTRA)	1518.60 mg
IDENTIFICACION	STA 10041	CRISOL (REFERENCIA)	1451.80 mg
MUESTRA	THAZOLINA BIS	CRISOL + MUESTRA	1674.20 mg
REFERENCIA	CAOLIN QUEMADO	CRISOL + REFERENCIA	1695.10 mg
ATMOSFERA	AIRE	VEL FLUJO	0.00 ml/min
CRISOL	LERAMICO	COMENTARIO	DET P.FUSION
FOR T MUESTRAS	6.225.6-56+S	RANGO DTA	500.00 uV
TEMPOR MUESTRA	S: Pt 10	RANGO TG	100.00 mg
TEMPOR REFERENCIA	S: Pt 10		

T A B L A N O 15

PROGRAMA DE TEMPERATURA:

TEMPERATURA INICIAL [oC]	20								
SEGMENTO NUMERO -->	1	2	3	4	5	6			
VEL. DE CALENT. [K/min]	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0			
TEMPERATURA FINAL [oC]	400	0	0	0	0	0			
TIEMPO ISOTERMA [hh:mm]	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			
TIEMPO MUESTREO [seg]	3.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			
VEL. ADO. [puntos/K]	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0			
TIEMPO DEL SEG. [hh:mm]	0.38	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00			
TIEMPO RESET. ENERG. [oC]	410								
TIEMPO TOTAL [hh:mm]	0.38								

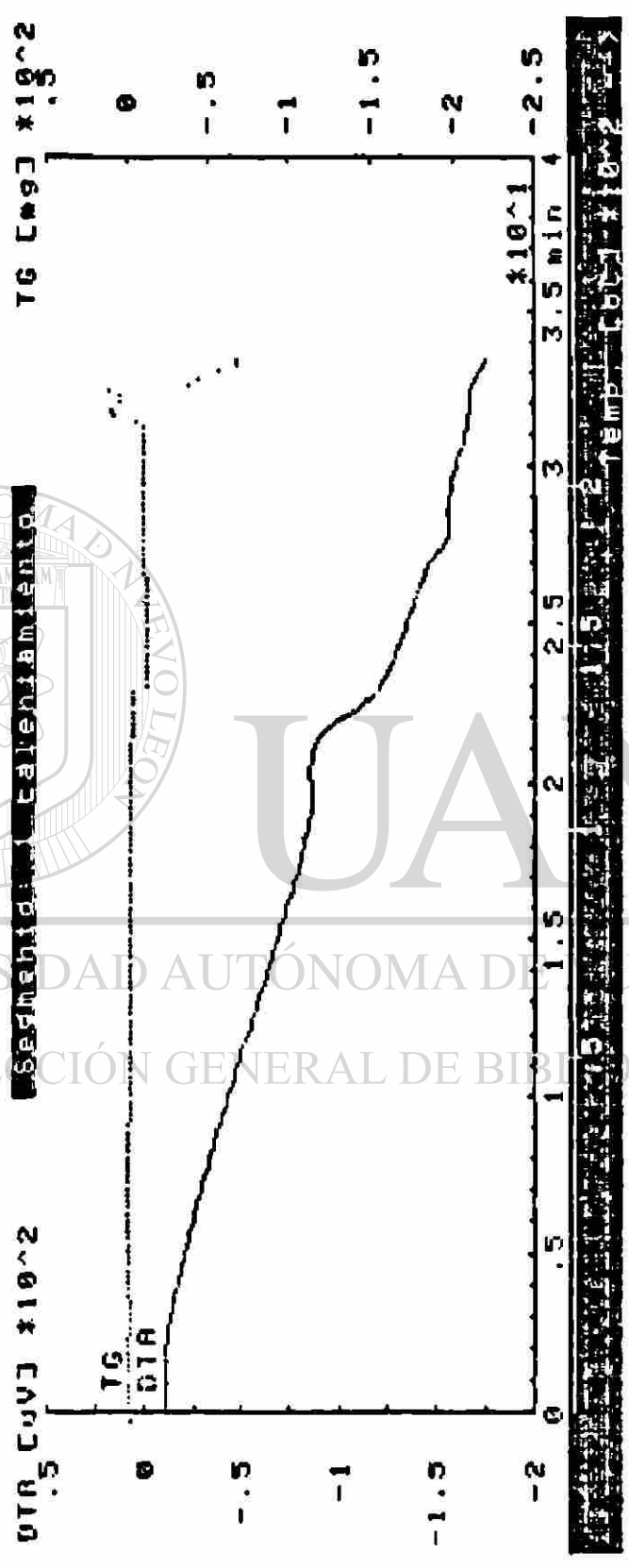
ADQUISICION DE DATOS

Temperatura inicial : 20.7 oC
 Offset del T0 : 18.5 mg

Segmento #: 1 calentamiento

RESEI DEL PROGRAMA

Ultimo dato almacenado a 236 oC



→ F I N

Figura No 27

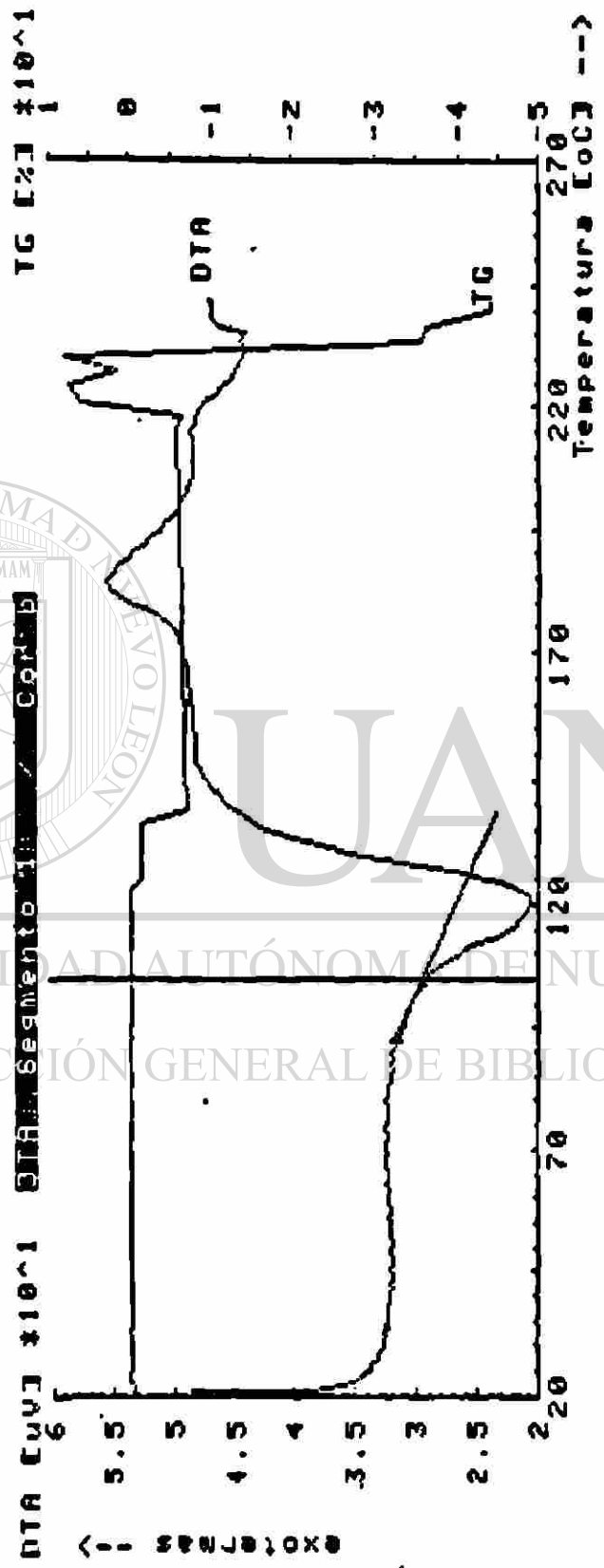
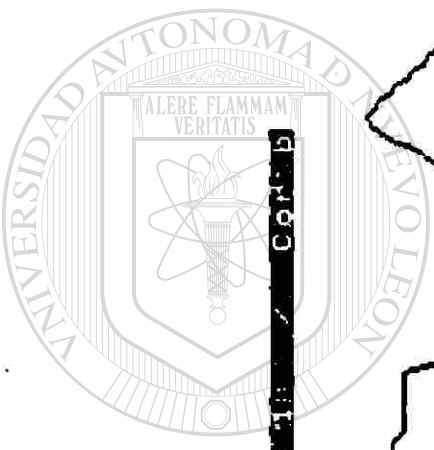
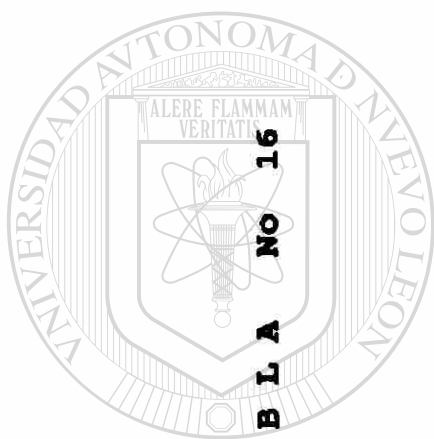


Figura No 28



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
 DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



T A B L A N O 16

Segmento	[K/min]	RANGO	[°C]
1	10.0	20 ...	400

CORRECCION LINEA BASE:

Lineabase: 33.8 , 73.8 °C (7.7 , 15.1 min)

T A B L A No 17

EVALUACION: DATOS CARACTERISTICOS DTA

EVALUACION	RESULTADO	TANGENTE [oC]	TANGENTE [oC]
temperatura de onset	89.2 oC	76.1 ...	87.7
temperatura de onset	104.8 oC	92.4 ...	103.9
temperatura de onset	173.1 oC	164.6 ...	171.6
temperatura de onset	217.4 oC	206.0 ...	213.9
Minimo local	121.2 oC		
Maximo local	184.0 oC		
Minimo local	232.8 oC		

INTEGRACION:

EVALUACION	AREA [uV*seg]	LIMITES [oC]	RESULTADO
Entalp. H(0.30 uV/mW)	533	173.6 ...	203.5 1.127E+001 J/g
Entalp. H(0.32 uV/mW)	-2065	104.8 ...	140.4 -4.142E+001 J/g
Entalp. H(0.29 uV/mW)	-180	217.4 ...	237.0 -3.931E+000 J/g

T A B L A No 18

D T A - R E S U L T A D O S :

Identificacion	Fecha	Muestra
SIA 10041	12/SEP/91	TIAZOLINA BIS

Segmento	[K/min]	RANGO [oC]
1	10.0	20 ... 400

CORRECCION LINEA BASE:

| Lineabase: 33.8 , 73.8 oC (7.7 , 15.1 min) |

CAMBIO: Calor especifico

| EVALUACION | RESULT [J/g K] | LIMITES [oC] | U [uV] | [uV/mM] |
| Cp (117.6 oC) | 1.901 | 82.2 ... 153.0 | 15.9 | 0.32 |

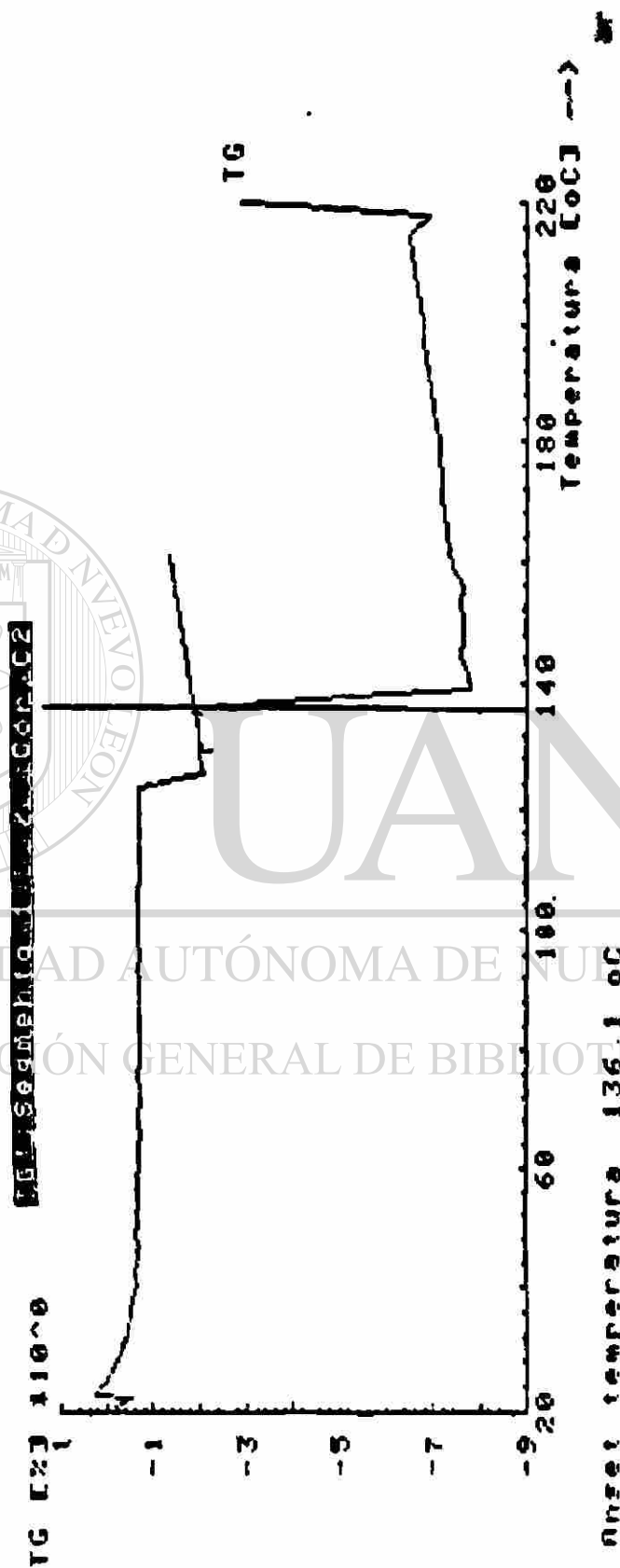
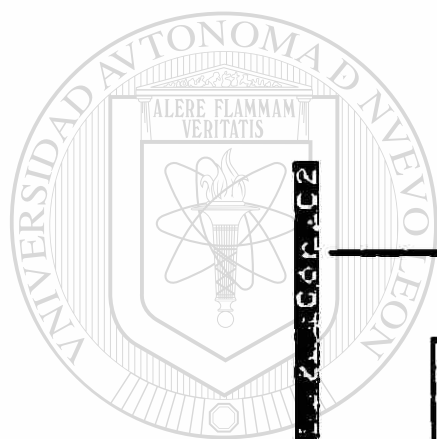
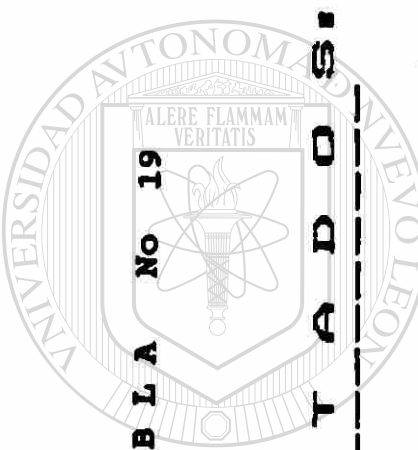


Figura No 29



T A B L A No 19

T G - R E S U L T A D O S

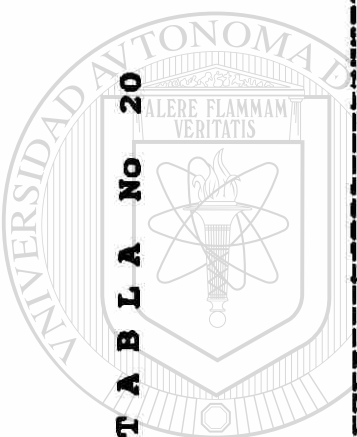
Identificación	Fecha	Muestra
SIA 10041	12/SEP/91	TIAZOLINA BIS

Segmento	[K/min]	RANGO	[°C]
1	10.0	20 ...	400

Correccion de flotacion

#1 Crisol	Atmosf.	Flujo	Rango	Vel.	IP. muestras	Peso.	Comentarios
121	459.47	AIRE	0	20..1430	10.0	6.225.6	208 SIN FLUJO

T A B L A No 20



CAMBIO EN PESO:

PASO	Tmin [oC]	Tmax [oC]	d(TG) [mg]	d(TG) [%]	RAZON
1	120.0	130.2	-2.03	-1.31	1.2
2	129.7	140.4	-8.46	-5.44	4.8
3	139.9	214.4	1.76	1.13	1.0
IComb. totl	120.0	139.9	10.55	6.78	6.0
IResiduo	0.0	0.0	85.91	55.21	0.0

EVALUACION: DATOS CARACTERISTICOS T8

EVALUACION	RESULTADO	TANGENTE [oC]	TANGENTE [oC]
temperatura de onset	122.5 oC	109.9 ...	120.4
temperatura de onset	136.1 oC	128.9 ...	135.2

DTA (μV) $\cdot 10^{-1}$

↑

//CEMEX ANALISIS TERMICO SIMULTANEO

DISULFONAMIDA ANHIDRA

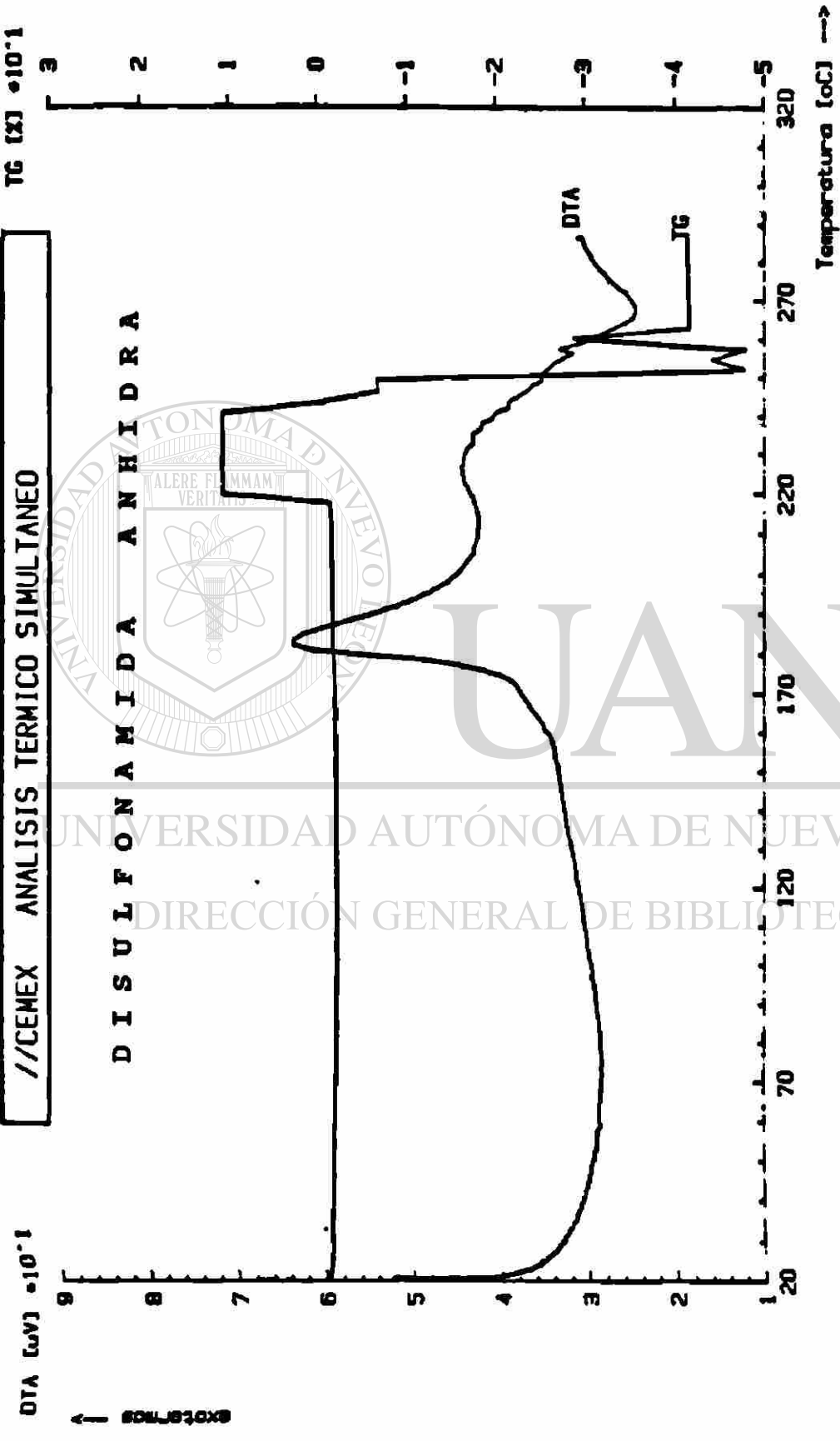


INSTR.: CEMEX STA 409	MUESTRA	171.0 mg	RANGO DTA	500.0 μV
OPERADOR HBA	REFERENCIA	CAOLIN QUEMADO	RANGO TG	300.0 mg
IDENTIFICACION STA 10040	ATMOSFERA	AIRE		
FECHA SEP. 6 / 1991	CRISOL	CERAMICO		
				---> SEGMEN101 / (10.0 K/min Corr. b)

Figura No 30

//CEMEX ANALISIS TERMICO SIMULTANEO

DISULFONAMIDA ANHIDRA



INSTR.: CEMEX	STA 409	MUESTRA	171.0 mg	RANGO	DTA 500.0 uV
OPERADOR	HBA	REFERENCIA	CAOLIN QUEMADO	RANGO	TG 100.0 mg
IDENTIFICACION	STA 10040	ATMOSFERA	AIRE	0.0 ml/min	
FECHA	SEP. 6 / 1991	CRISOL	CERAMICO	--> SEGMENTO1 7	(10.0 K/min Corr. b)

Figura No 31

T A B L A N o 2 1

PARAMETROS Y DATOS

LABORATORIO	CEMEX (DQ)	MUESTRA	171.74 mg
OPERADOR	HBA	REFERENCIA	201.04 mg
FECHA	SEP. 6 / 1991	CRISOL (MUESTRA)	1430.73 mg
IDENTIFICACION	STA 10040	CRISOL (REFERENCIA)	1453.20 mg
MUESTRA	PIAZOLINA	CRISOL + MUESTRA	1621.70 mg
REFERENCIA	CAOLIN QUEMADO	CRISOL + REFERENCIA	1654.20 mg
ATMOSFERA	AIRE	VEL.FLUJO	0.00 ml/min
CRISOL	CERAMICO	COMENTARIO	DET. P.FUSION
PORTAMUESTRAS	6.225.4-56+S	RANGO DTA	500.00 uV
TERMOPAR MUESTRA	Si Pt 10	RANGO TG	100.00 mg
TERMOPAR REFERENCIA	Si Pt 10		

PROGRAMA DE TEMPERATURA:

TEMPERATURA INICIAL [oC]	20					
SEGMENTO NUMERO	1	2	3	4	5	6
VEL. DE CALENT. [K/min]	10.0	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TEMPERATURA FINAL [oC]	400	20	0	0	0	0
TMPO. ISOTERMA [hh.mm]	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
TIEMPO MUESTREO [seg]	1.50	1.50	0.00	0.00	0.00	0.00
VEL. ADQ. [puntos/K]	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
TIEMPO DEL SEG. [hh.mm]	0.30	0.30	0.00	0.00	0.00	0.00
TEMP. RESET. EMERG. [oC]	450					
TIEMPO TOTAL [hh.mm]	1.16					

ADQUISICION DE DATOS

 Temperatura inicial : 20.4 oC
 Offset del TG : 31.8 mg

Segmento #: 1 calentamiento

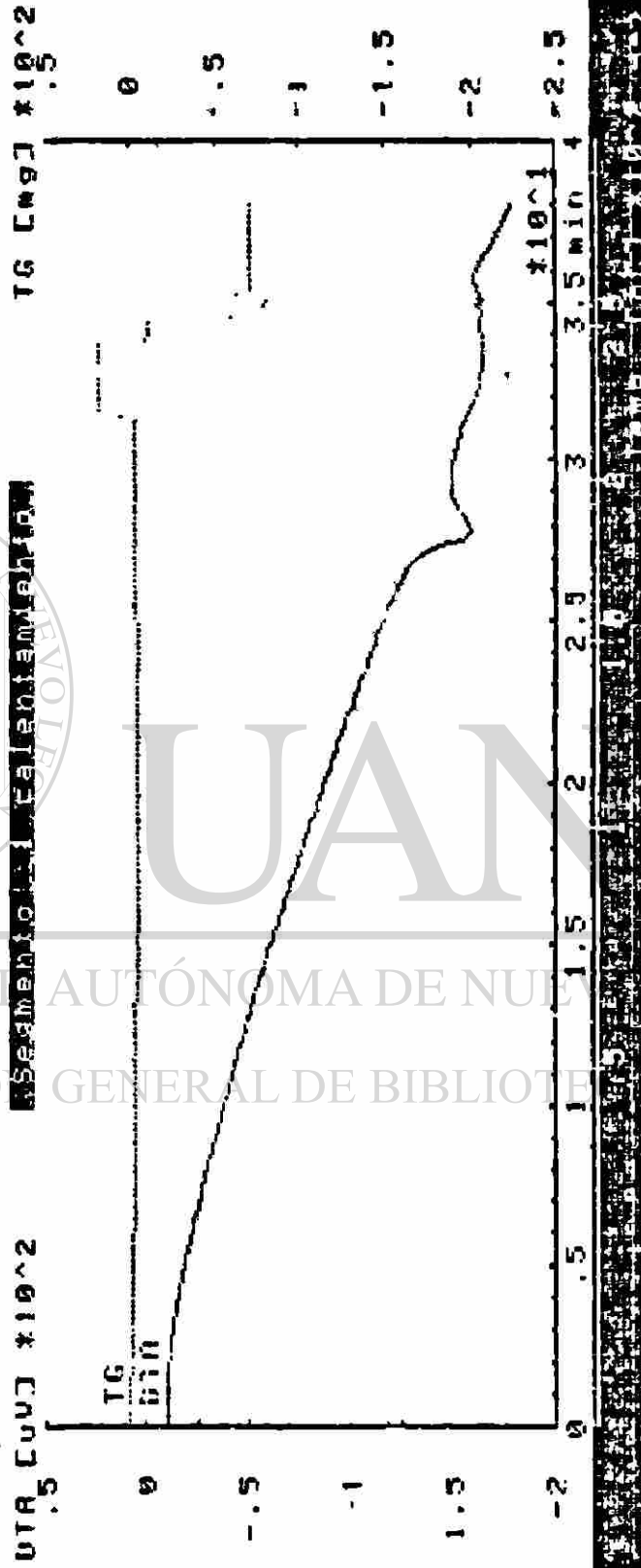
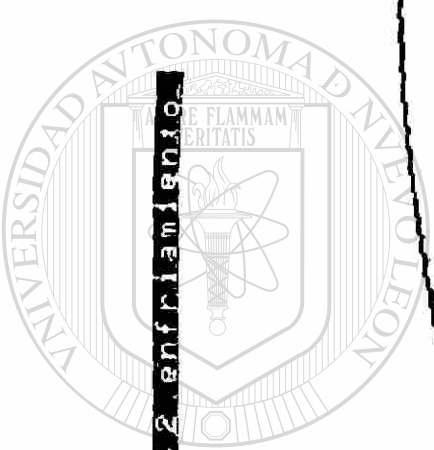


Figura No 32



→ F I N

Figura No 33

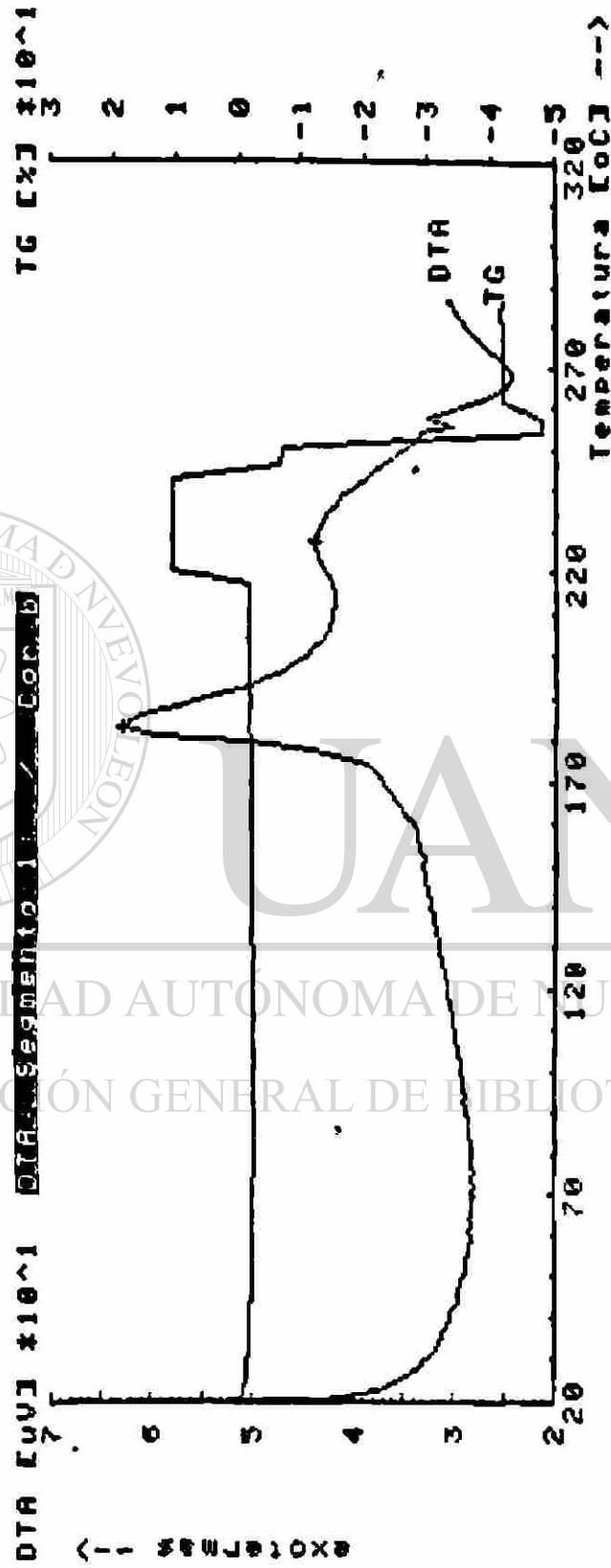
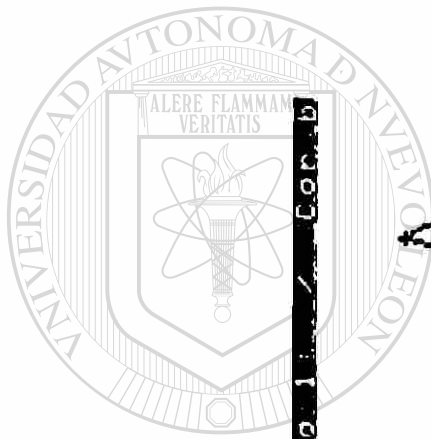
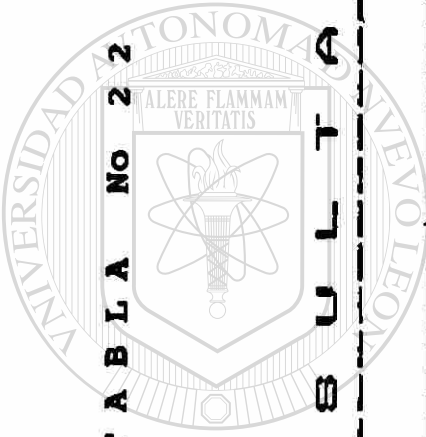


Figura No 34

T A B L A No 22



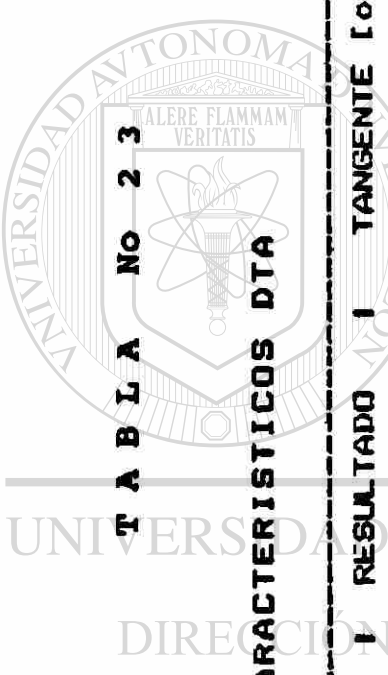
D T A - R E S U L T A D O S :

Identificación	Fecha	Muestra
STA 10040	SEP. 6 / 1991	TIAZOLINA

Segmento	[K/min]	RANGO [oC]
1	10.0	20 ... 400

CORRECCION LINEA BASE:

Lineabase: 36.5 , 125.0 oC (8.5 , 21.6 min)



T A B L A No 2 3

EVALUACION: DATOS CARACTERISTICOS DTA

EVALUACION	RESULTADO	TANGENTE [oC]	TANGENTE [oC]
temperatura de onset	159.1 oC	132.3 ...	156.7
temperatura de onset	173.6 oC	163.8 ...	171.5
temperatura de onset	215.5 oC	207.4 ...	215.2
Maximo local	183.4 oC		
Maximo local	227.2 oC		
Minimo local	267.6 oC		

INTEGRACION:

EVALUACION	AREA [uV*seg]	LIMITES [oC]	RESULTADO
Entalp_H(0.30 uV/mW)	2352	159.3 ... 212.1	4.517E+001 J/g

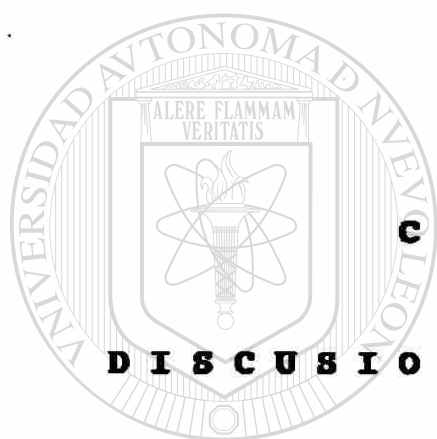
TABLA No 24

**PATRONES DE DIFRACCION DE RAYOS "X" EN POLVOS
DISULFONAMIDA DIHIDRATADA**

X	d	Intensidad
12.35	12.543	Fuerte
22.50	6.867	Fuerte
23.50	6.576	Mediana
24.6	6.263	
27.0	5.728	
27.8	5.564	Fuerte
29.5	5.245	
31.0	4.994	
31.7	4.884	Mediana
36.1	4.294	
36.6	4.236	
38.5	4.03	
39.3	3.949	
41.8	3.716	Mediana
42.6	3.647	Fuerte
45.8	3.396	
47.5	3.277	Mediana
50.3	3.098	Mediana
51.4	3.033	

TABLA No 25
 PATRONES DE DIFRACCION DE RAYOS "X" EN POLYOS
 DISULFONAMIDA ANHIDRA

X	d	Intensidad	X	d	Intensidad
15,9	9,707	Mediana	42,8	3,630	
17,5	8,822		43,8	3,548	Mediana
19,2	8,043		44,6	3,465	
25,8	5,993	Mediana	45,1	3,448	Mediana
27,2	5,686	Fuerte	46,9	3,318	
28,0	5,524		47,5	3,277	
29,7	5,210		48,9	3,185	
30,6	5,058		51,6	3,021	
32,1	4,824	Mediana	53,6	2,911	
32,3	4,794		54,7	2,854	
35,0	4,428	Mediana	57,2	2,793	
36,0	4,396		60,0	2,609	
36,4	4,259		61,9	2,591	
37,5	4,136		62,6	2,504	
38,6	4,019	Fuerte	65,0	2,414	
40,5	3,833	Fuerte			



CAPITULO V

DISCUSION Y CONCLUSIONES

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

D I S C U S I O N Y C O N C L U S I O N E S

En la experimentación preliminar para conocer el comportamiento de la reacción y definir la técnica de control para el proceso de optimación, se observó que el solvente juega un papel muy importante.

En agua y mezclas agua-solvente orgánico, se forma primero un producto que es insoluble y se transforma en la sulfonamida N-substituida (I) en el mismo medio con bajos rendimientos. Al ser aislado y analizado se encontró que por su contenido de azúfre y de nitrógeno corresponde a la disulfonamida (II ó III) con un punto de fusión de 130-133 °C.

Al usar como solvente benceno, tolueno y 2-metoxi-etanol se observa la formación tanto de la sulfonamida N-substituida (I) como de la disulfonamida (II ó III) previamente obtenida.

En piridina como solvente, solo se aisló la sulfonamida N-substituida (I); sin embargo, al monitorear el avance de la reacción con cromatogramas en capa delgada, se observa la formación de la disulfonamida (II ó

III), que es completamente soluble y se transforma rápidamente en la sulfonamida N-sustituida en el mismo medio de reacción, por lo que sólo éste último producto es aislado en este solvente.

Se decidió emplear agua-alcohol isopropílico como solvente, porque en este medio se forma rápidamente con un buen rendimiento la disulfonamida (II ó III) de punto de fusión de 130-133 °C, es completamente insoluble y puede ser aislada fácilmente para determinar algunas de sus propiedades y estudiar mejores condiciones para su transformación en la sulfonamida N-sustituida. Además el alcohol isopropílico es un solvente económico, fácil de recuperar y de baja toxicidad.

Para el proceso de optimación del rendimiento en la síntesis de la disulfonamida (II ó III), se seleccionaron las variables que se observó que en la experimentación preliminar afectaban más el rendimiento de la reacción, tales como, exceso del 2-aminotiazol, temperatura y tiempo de reacción. Por ser tres las variables más importantes se escogió un diseño factorial a dos niveles 2^3 , para conocer los efectos de cada variable con el menor número posible de experimentos y determinar la dirección que más prometiera elevar los rendimientos.

Del análisis de las cantidades del 2-aminotiazol utilizado, se puede observar que el nivel bajo seleccionado representa tanto la cantidad mínima necesaria que cumple con la estequiometría de la reacción, como la cantidad necesaria para neutralizar al ácido generado; y el nivel alto representa la cantidad anterior mas un cien por ciento de exceso.

De la experimentación preliminar se observa que la reacción se efectúa a temperatura ambiente por lo que este fué uno de los valores seleccionados; se escogió además una menor temperatura como nivel bajo, ya que por contener agua el medio de reacción a mayores temperaturas aumenta la probabilidad de hidrólisis de la disulfonamida (II ó III) a la sulfonamida N-substituida (I) y a ácido sulfanílico.

Se decidió adicionar primero el 2-aminotiazol y después el ASC en porciones de 5 a 6 gramos cada 10 minutos durante la reacción ya que se pensó que de esta manera se presentaría una menor hidrólisis del ASC.

Al repetir algunos experimentos para determinar la reproducibilidad de los resultados con esta técnica, se tuvieron problemas durante el aislamiento. Se encontró de

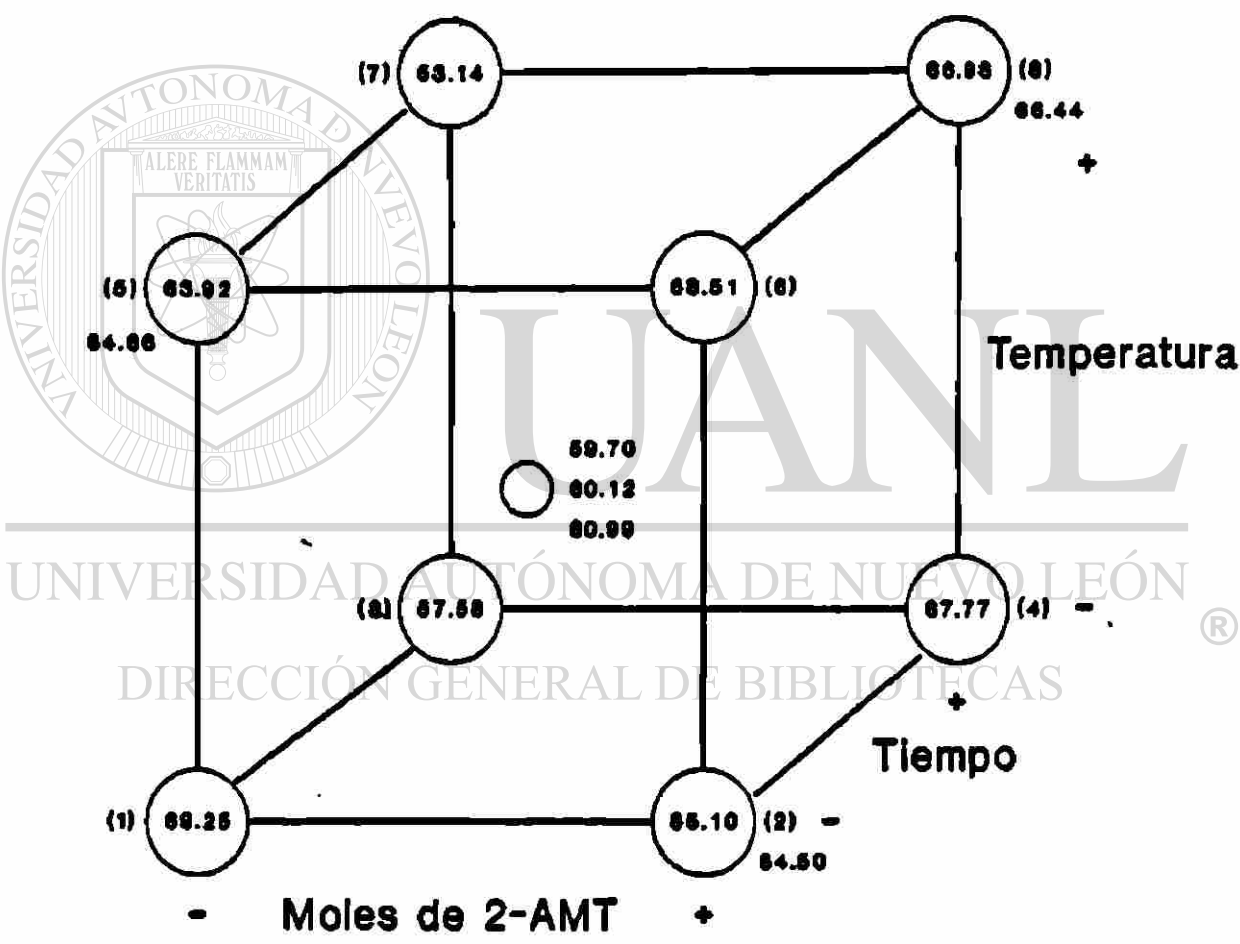
gran importancia controlar la cantidad de agua contenida en la masa aislada y la temperatura de secado, ya que a altas temperaturas la presencia de agua provoca la hidrólisis de la disulfonamida en ácido sulfanílico y en la sulfonamida N-substituida (I), por lo que es necesario dejar el producto aislado con el menor contenido de humedad posible y secar a una baja temperatura durante tiempos largos. Se recomienda emplear una estufa a vacío para el secado.

Otro problema que se presentó fué la calidad del 2-aminotiazol empleado. Se requirió 2-aminotiazol de alta calidad para obtener buenos resultados por lo que se tuvo que trabajar en su síntesis y en su purificación.

Controlando cuidadosamente el contenido de agua de la masa aislada antes de secar y la temperatura de secado no se presentaron problemas en lograr los mismos rendimientos al repetir algunos experimentos para verificar la reproducibilidad de los resultados.

Del análisis del cuadro de resultado del diseño experimental 2³ y de los efectos (ver Tablas 6 y 9), se puede deducir que la relación molar entre el ASC y el 2-aminotiazol es de gran importancia, favoreciendose la

formación de la disulfonamida al utilizar un exceso de 2-aminotiazol, como se muestra en el recuadro.



Se esperaba que un exceso tan grande favoreciera la formación de la sulfonamida N-sustituida (I) y no de la disulfonamida como sucedió en el experimento dos que fue el de mayor rendimiento, esto probablemente se deba a que la presencia del 2-aminotiazol mantiene un pH alcalino durante toda la reacción y evita la descomposición de la disulfonamida por la presencia del ácido clorhídrico, además no se presenta la transformación a la sulfonamida N-sustituida, debido a que al irse formando la disulfonamida durante la reacción se vuelve insoluble precipitándose del medio de reacción y así es menos probable su reacción con el 2-aminotiazol en exceso.

Del mismo análisis puede observarse un efecto negativo de la temperatura, por lo que se recomienda trabajar con temperaturas bajas. A temperaturas más altas los rendimientos bajan.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

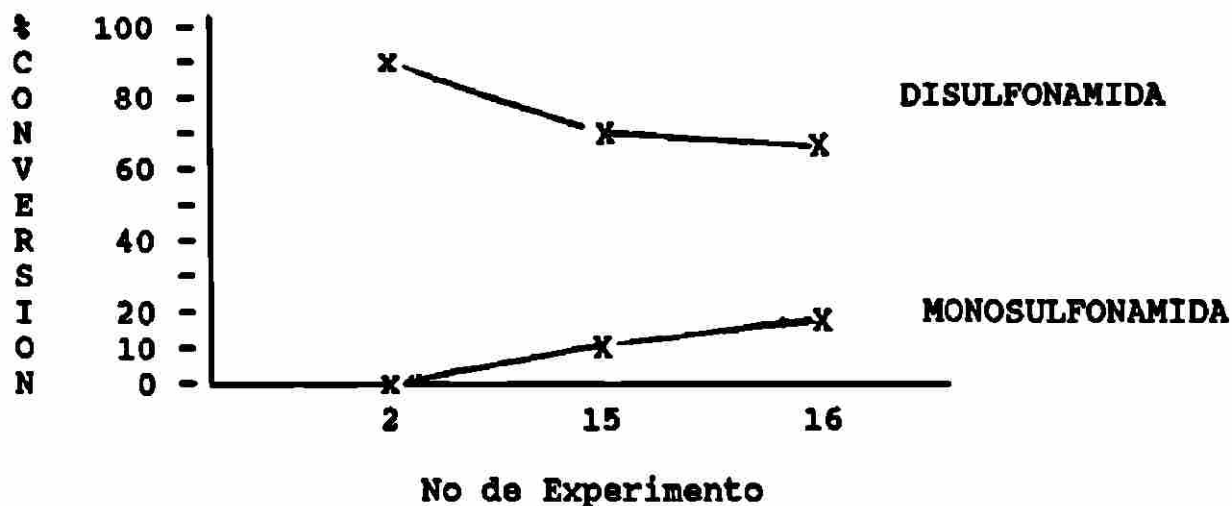
Tiempos cortos de reacción resultan mejores, debido probablemente a que el ASC reacciona rápidamente con el 2-aminotiazol y hay un menor tiempo de contacto de la disulfonamida con el medio.

Debido a que a menores temperaturas se observó una menor conversión se decidió fijar la temperatura y el

tiempo de reacción en el nivel bajo probado en el diseño realizado y aumentar únicamente el exceso de 2-aminotiazol empleado ya que esta, fué una de las variables con mayor efecto en el rendimiento, sin embargo al realizar estos experimentos (15 y 16, Tabla No 8) los rendimientos bajaron.

De la determinación analítica de los componentes de la reacción (tabla No 12) se puede observar que a medida que la cantidad de la disulfonamida disminuye, la de la sulfonamida N-substituida(I) aumenta. O sea, un ligero exceso de 2-aminotiazol favorece la formación de la disulfonamida pero un mayor exceso favorece su transformación en la sulfonamida N-substituida, como puede observarse en la siguiente gráfica:

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

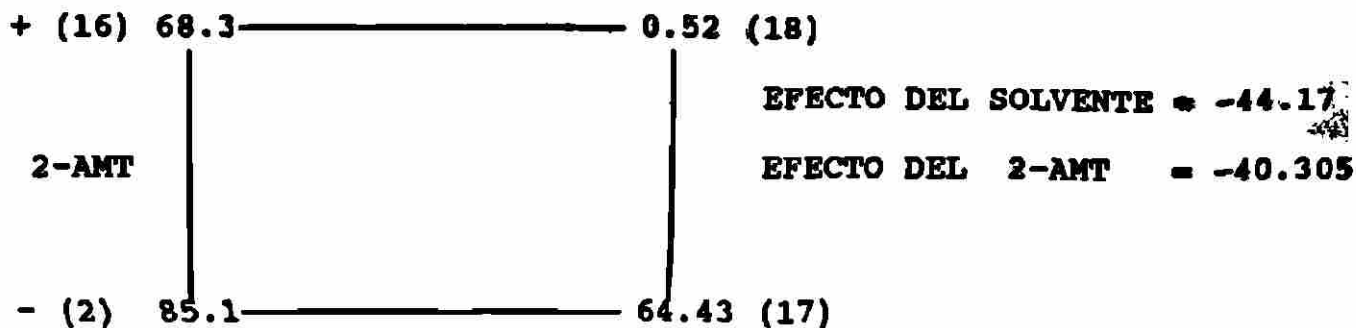


De la conclusión anterior y de la experimentación preliminar donde se observó que con un cambio en el solvente la disulfonamida se solubiliza completamente en el medio de reacción y se detecta la formación tanto de disulfonamida (II ó III) como de sulfonamida N-substituida (I), se pensó que adicionando una mayor cantidad de solvente y con un mayor exceso de 2-aminotiazol se favorecería la formación de la sulfonamida N-substituida sobre la de la disulfonamida, por tanto se realizaron dos experimentos adicionales (17 y 18), para poder conjuntarlos con los resultados de los experimentos 2 y 16 y así analizar un diseño 2^2 y explorar el efecto del solvente y el exceso de 2-aminotiazol sobre la formación tanto de la disulfonamida como la de la sulfonamida N-substituida.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

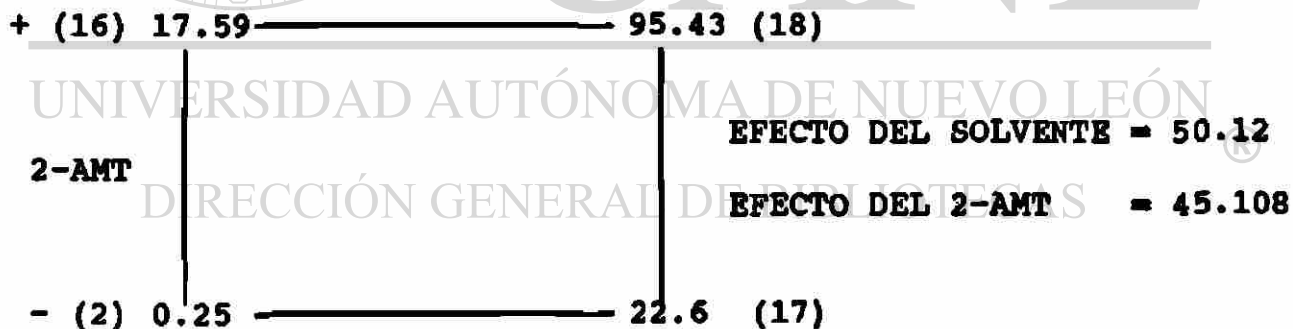
Del cuadro de resultados (pag. 120), se puede observar que con los niveles bajos tanto de 2-aminotiazol como de solvente se obtiene la mayor conversión a disulfonamida y muy poco sulfonamida N-substituida (I); y con un exceso de 2-aminotiazol y un incremento en el solvente se logra obtener disulfonamida (II ó III) en muy baja proporción y la sulfonamida N-substituida (I) con una alta conversión como se deseaba.

DISULFONAMIDA (II o III)



- SOLVENTE +

SULFONAMIDA N-SUBSTITUIDA (I)



- SOLVENTE +

Para la determinación de la estructura se procedió primero a preparar la 3-(N-acetilsulfanilil)-2-imino-4-tiazolina(III), suspendiendo en alcohol etílico a la disulfonamida (II ó III) hidratada con un punto de fusión 130-133, preparada anteriormente y calentando a reflujo tal como lo indica la literatura; se obtuvo un compuesto anhidro con un punto de descomposición de 190-250 °C. De los resultados del análisis de ambos productos puede observarse que una de las disulfonamidas es aislada como la forma hidratada, con un punto de fusión de 130-133 °C y la otra es obtenida en forma anhidra y con un punto de descomposición de 190-250 °C (Tabla No 13).

En el primer intento por purificar ambas disulfonamidas, se procedió a recrystalizarlas en una mezcla acetona-agua, al aislar y de nuevo analizar ambos compuestos se encontró que el punto de fusión y contenido de agua de la disulfonamida (II ó III) con punto de descomposición de 190-250 °C, cambió a 130-133 °C que corresponde al punto de fusión de la disulfonamida hidratada. Ambos compuestos purificados en acetona-agua presentan igual punto de fusión, contenido de agua, espectros infrarrojos y patrones de rayos "X" en polvos.

Se tomó de nuevo a la disulfonamida (II ó III) con

punto de fusión 190-250 °C, se suspendió en agua, se filtró y se secó a 55-60 °C; se obtuvo nuevamente sin ningún cambio en forma anhidra y con el mismo punto de fusión.

Cuando la disulfonamida (II ó III) anhidra con un punto de fusión de 190-250 °C, es recristalizada de un solvente anhidro como acetona-anhidra, conserva sus propiedades físicas, pero cuando es recristalizada de un solvente que contenga agua es aislada como la disulfonamida hidratada con un punto de fusión de 130-133 °C.

Este comportamiento nos indica que, o bien se trata del mismo compuesto y las diferentes propiedades se deben solo a diferencias en la estructura cristalina por la forma de aislamiento, o que se trata de dos tautómeros en un equilibrio desplazado hacia una u otra forma con un cambio en el solvente, por lo que fué necesario determinar los patrones de rayos "X" y analizar los espectros ultravioleta e infrarrojo, así como realizar un análisis térmico a ambas disulfonamidas.

En la región ultravioleta ambos compuestos presentan el mismo espectro en metanol con un máximo de absorción a

266 nm (figuras No 11 y 12), la menor absorbancia que presenta la disulfonamida (II e III) hidratada se atribuye a la menor concentración por el contenido de agua que posee; la longitud de onda de máxima absorción es similar a la presentado por la forma amido de diversas sulfonamidas.

En los espectros infrarrojos en estado sólido (KBr), pueden observarse pocas diferencias, observándose casi las mismas bandas en las mismas posiciones en ambos compuestos; sin embargo están más definidas las bandas en la disulfonamida anhidra, como puede observarse en la gráfica comparativa del infrarrojo de ambos compuestos (fig No 18). La posición del estiramiento simétrico del enlace S-O que se encuentra en el intervalo de $1155-1170\text{cm}^{-1}$ para las disulfonamidas, en ambos compuestos se detecta en 1172cm^{-1} , y el estiramiento asimétrico que se encuentra entre $1350-1385\text{cm}^{-1}$, en la disulfonamida anhidra se detecta en 1385cm^{-1} (figura No 17) y en la hidratada como una banda más ancha en 1375cm^{-1} que puede deberse tanto a este estiramiento como a la torsión del enlace C-H del grupo metilo (figura No 15).

En la región del estiramiento simétrico del grupo S-O también se detectan dos bandas en ambos compuestos, una a

1149.7 cm^{-1} y otra en 1140 cm^{-1} en el caso de la disulfonamida hidratada y en la disulfonamida anhidra una a 1157 cm^{-1} y la otra a 1130 cm^{-1} , que pueden corresponder a una mezcla de ambas formas.

El valor promedio ponderado del estiramiento simétrico y asimétrico del enlace S-O se encuentra en la disulfonamida hidratada en 1238.5/1234 y en la anhidra en 1240/1227.56 que corresponden a la forma amido para II y amido/imido para la disulfonamida anhidra.

El estiramiento del enlace C-S se detecta para la disulfonamida hidratada en 1091 cm^{-1} que corresponde a la forma amino y para la disulfonamida anhidra en 1084 cm^{-1} que corresponde a la forma imido (Figuras No 15 y 17).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

En el espectro infrarrojo en solución[®] (dimetilformamida) se observa en ambos compuestos la misma posición de la banda del estiramiento simétrico del enlace S-O y corresponde a la forma amido (Figuras No 19 y 20).

Al analizar los datos de difracción de rayos "X" en polvos se encontró que ambas disulfonamidas poseen diferente estructura cristalina (Tablas No 24 y 25).

El análisis termogravimétrico (TGA) permite detectar para la disulfonamida hidratada una pérdida de agua en dos etapas: un 1.31% en el intervalo de 120-130 °C y un 5.44% de 129.7-140.4 °C (Figura No 24); estos datos corresponden a una pérdida total de 6.78% que equivale a una relación de 0.366 moles de agua por 0.188 moles de la disulfonamida, es decir una relación 1:2 (forma dihidratada). Además fué confirmada la ausencia de agua en la disulfonamida anhidra de punto de fusión 190-250 (Figura No 31).

El pico endotérmico observado en el DTA de la disulfonamida dihidratada corresponde a la pérdida de agua, y el pico exotérmico observado tanto en la forma dihidratada como anhidra (figuras No 25 y 30), probablemente corresponda a alguna transición durante la descomposición del producto que se inicia a esta temperatura.

Del estudio realizado se puede concluir que tanto la 2-(bis-(N-acetilsulfanilil)amino)tiazol (II) como la 3-(N-acetilsulfanilil)-2-(N-acetilsulfanililimino)-4-tiazolina (III) son el mismo compuesto y las diferencias en propiedades en estado sólido se deben a la diferencia en estructuras cristalinas por estar una de ellas como

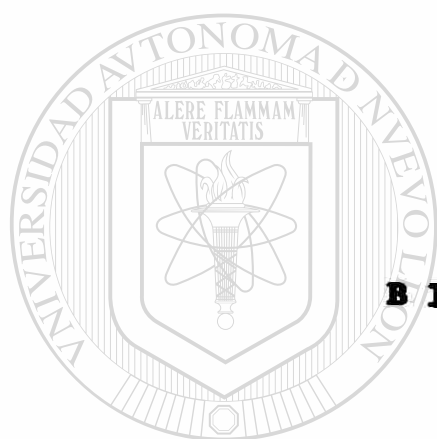
dihidrato y la otra en forma anhidra. En solución la disulfonamida se encuentra en la forma amido y en estado sólido existe duda de si se encuentra presente una mezcla de ambas formas tautoméricas, aunque hay una mayor evidencia de la forma amido. Se requiere de información adicional, especialmente la determinación de la estructura por difracción de rayos "X" en cristal único para poder tener mayor información sobre la estructura que presenta esta disulfonamida en estado sólido.

Al cotejar los datos encontrados con los reportados en la literatura, resultó ser el solvente el factor de mayor importancia para explicar las diferencias encontradas; cuando la síntesis es efectuada empleando piridina como solvente se forma primero la disulfonamida pero ésta se transforma rápidamente en la monosulfonamida (I) que es la única especie aislada como ya se mencionó, por lo que en las referencias (1-9) solo se reporta esta especie por ser la de mayor interés y no se menciona la formación y transformación durante la síntesis de la disulfonamida. En las referencias (10-13) la síntesis fué efectuada en agua y acetona-agua como solvente, por lo que en esos medios se aisló la disulfonamida dihidratada, con un punto de fusión de 130 °C. En la referencia (14) la síntesis fué efectuada en piridina y la disulfonamida se

precipitó en agua para su aislamiento, por lo que fué obtenida la disulfonamida dihidratada. En la referencia (15) la reacción es efectuada en acetona anhidra, que es destilada al final de la reacción para aislar la disulfonamida, ésta es recristalizada en acetona por lo que la forma anhidra es la obtenida con un punto de fusión de 200 °C; la estructura asignada al producto aislado corresponde al mismo asignado para la forma dihidratada en las referencias (10-14).

La disulfonamida, tanto la anhidra con punto de fusión de 190-250 como la dihidratada, de punto de fusión 130-133 °C (base seca), tienen el mismo porcentaje de carbono, hidrógeno, nitrógeno y de azufre que corresponde a la disulfonamida esperada, descartándose la formación de la imido monosulfonamida propuesta en las referencias 18 y 19, en donde no se proporciona información que demuestre la asignación de la estructura.

En las referencias (20 y 21) se encuentra información sobre la existencia de dos formas cristalinas una anhidra y otra dihidratada, como también ha sido concluido en este estudio.



BIBLIOGRAFIA

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

B I B L I O G R A F I A

- 1) Mueller P. and R. Trefzer, U.S. Pat. 2,792,391, 1957 (Ciba Pharm. Prod. Inc.)
 - 2) Picard C., Seymour D. and F. Smith, Brit Patent 578,004, 1946 (Herts Pharmaceuticals).
 - 3) Gyógyszer C. and Termékek V., Brit Pat. 544,215, 1942. Chem. Abstr., 36,6170⁹
 - 4) Aktiebolaget a., Australian Pat. 112,885, 1941.
 - 5) Andreu J. and J. Andreu, Span Pat. 197,070, 1952.
-
- 6) Nagasawa F., Japan Pat. 177,625, 1948. (Mitsubishi Chem. Ind.) Chem. Abstr., 45, 7153.
 - 7) Takayanagi R. and N. Ito, Japan Pat. 2836 ('50) (Nissan Chem. Ind. Co) Chem. Abstr., 46,10203
 - 8) Mouneyrat & Cie., Fr Pat. 57,652, 1953
 - 9) Postovskii Y., Khmelevskii and N. Bednyagina;

"Preparation of 2-aminothiazole and sulfathiazole. J. Applied Chem.(U.S.S.R.) 17; 65-75(1944).

10) Cleary T., U.S. Patent 2,592,859, 1952. (Squibb & Sons).

11) Takeuchi J., Yoshida J. and B. Maruoka, Japan Pat. 175,578, 1948. Chem. Abstr., 45, 178.

12) The Haffkine Institute, Indian 39,684, 1949. Chem. Abstr., 44, 8371.

13) Soc. pour l'ind. Chim., Swiss 210,425, 1940.

14) Deliwala, C.; "X. 2-Acetylsulfanilimido-3-Acetylsulfanilylthiazoline and 2-diacetylsulfanilylamidothiazole".

Proc-Indian Acad. Sci. 18A, 355-9 (1943).

15) Gyógyszer C. és V.Termékek, Hung Pat. 138,047, 1947. Chem. Abstr., 43, 3978.

16) Ohta M. and K. Kato; "Synthesis of thiazole derivatives. I. Synthesis of 2-thiazoleacetic acid homologs".

- J. Pharm. Soc. Japan 67, 196-8 (1947)**
- 17) **Takeuchi J. and B. Maruoka, Japan Pat. 177,091, 1948. Chem. Abstr., 45,7592.**
- 18) **Dvornikoff, M., U.S. Pat. 2,482,085, 1949. (Monsanto Chemical Co.).**
- 19) **Elderfield, Robert; Heterocyclic compounds, vol 5. Ed Wiley, 1961, pag 600.**
- 20) **Kyosuke T. y S. Kamoto; "Syntheses of sulfanilamides. V. Disulfanilyl derivatives of 2-aminothiazole. 2". J. Pharm Soc. Japan 69, 165-71 (1949). Chem Abstrac, 44,3453.**
-
- 21) **H. Okeda, S. Okada y S. Motoyoshi; "The reaction of 3-(N-acetylsulfanilyl)-2-(N-acetylsulfanilylimino)-4- thiazoline and guanidine carbonate". J. Pharm Soc. Japan 70, 570-1 (1950). Chem. Abstrac, 45, 7043.**
- 22) **Rastelli A. De Benedetti P. and Giovanna Gavioli; "The Role of Anionic, Imidic and Amidic Forms in Structure-Activity Relationships. Correlation of**

Electronic Indices and Bacteriostatic Activity in Sulfonamides".

J. of Medicinal Chemistry, 18(10), 963-967(1975).

23) Angyal S.J. and C. Angyal; "The Tautomerism of N-Hetero-aromatic Amines. Part I".

J. Am. Chem. Soc., 1461-66 (1952)

24) Forlani L. y Paolo De María; "Tautomerism of Aminothiazoles. pK_{BH^+} Values of 2-aminothiazoles and of Some Model Imines".

J. Chem. Soc. Perkin II, 535-37 (1982).

25) Forlani L.; "Tautomerism of aminothiazoles. II. H-NMR spectra of some 2-aminothiazole Derivatives".

Gazz. Chim. Ital, 111(5-6), 159-62 (1981).

26) Angyal S. J. and W.K. Warburton; "Sulphonamides II. Structure and Tautomerism of Sulphapyridine, Sulphathiazole, and Sulphanilylbenzamidine".

Australian J. Sci. Research, 4A, 93-106 (1951).

27) Shepherd R. Calvin A and Kenneth B.; "Properties of the Nitrogen-Carbon-Nitrogen System in N-Heterocyclic Sulfanilamides".

J. Am. Chem Soc. 64, 2533 (1942)

28) Rastelli A. and P.G. De Benedetti; "Physico-chemical Behaviour of Sulpha Drugs. Spectroscopic Trends and Conjugation in Phenylsulphonyl guanidine Derivatives". J. Chem. Soc. Perkin II, 522-525 (1975).

29) Angyal C. and R. Werner; "The Tautomerism of N-Heteroatomic Amines. Part II. Infra-red Spectroscopic Evidence."
J. Am. Chem. Soc. 2911-2915 (1952).

30) Vandenberg J. M. and L. Dour; "Characterization of the Ultraviolet Absorption Spectra of Some Substituted Benzenesulfonamides".
J. Am. Chem. Soc. 66, 1633-1636 (1944).

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

31) Bult A. y H. B. Klasen; "A Spectrometric study of the tautomeric forms of some sulfanilamide derivatives in different media".
Pharmaceutisch Weekblad, 113, 665-72 (1978).

32) DeChristopher, P. y J. P. Adamek; "Simple Deaminations. V. Preparation and Some Properties of N-

Alkyl-N,N-disulfonimides"

J. Org. Chem., 39(24), 3525-32 (1974).

33) Barton Derek and David Ollis; "Comprehensive Organic Chemistry, Vol 3 Pergamon Press, New York 1979, 345-349 pp.

34) Adams R. and R. Colgrove; "Quinone Imides. XXXVI. Orientación of Groups in adducts of Quinone Diimides with Different N-Substituents".

J. Am. Chem. Soc., 76, 3584-3587 (1954).

35) Shiang S. and J. Keith; "Polymorphism in Sulfonamides".

J. Pharm. Sci. 61(1) 26-40 (1972).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

36) Shami E., Bernardo P., Rattie E. and Ravin L;

"Kinetics of Polymorphic Transformation of Sulfathiazole Form I".

J. Pharm. Sci., 61(8) 1318-1321 (1972)

37) Ou H. and J. K. Guillory; "Polymorphism in Sulfanilamide-d₄".

J. Pharm. Sci. 59(7), 972-975 (1970).

38) Shenouda Latif; "Various Species of Sulfathiazole Form I".

J. Pharm. Sci., 59(6), 785-787 (1970).

39) Alleaume M. and Joseph Decap; "Affinement tridimensionnel du sulfanilamide B".

Acta Cryst. 18, 731-42 (1965).

40) Giuseppetti G., Tadini C. and Bettinetti G.;

"2-Sulfanilamido-5-methoxyprimidine".

Cryst. Struct. Comm. 6, 263-74 (1977).

41) Castle R. and N. Witt; "The Polymorphism of Sulfapyridine".

J. Chem. Soc. 68, 64-66 (1946).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
42) Grove D. and George Keenan; "The Dimorphism of Sulfathiazole".

J. Chem. Soc. 63, 97-99 (1941).

43) West, Anthony; Solid State Chemistry and its Applications.

John Wiley & Sons., 1984. 103-114 pp.

- 44) Guillory, Keith; "Heats of Transition of Methylprednisolone and Sulfathiazole by a Differential Thermal Analysis Method".
J. Pharm. Sci., 56(1), 72-76 (1967).
- 45) Kruger G.J. y G. Gafner; "The Crystal Structure of Sulfathiazole II".
Acta Cryst. B27, 326-333 (1971).
- 46) Kruger G.J. y G. Gafner; "The Crystal Structure of Polymorphs I and III of Sulfathiazole".
Acta Cryst. B28, 272-83 (1972).
- 47) Alléaume M., Gulko A., Herbstein F. and M. Kapon; "Comparison of the Dimensions and Conformation of the Sulfaguanidine Moiety in Sulfaguanidine Monohydrate and trans-Dichlorobis(sulfaguanidine)parilladium(II)".
Acta Cryst. B32, 669-82 (1976).
- 48) McCrone, Walter; "Microscopy in the 1990s".
American Laboratory, 4, 1991.
- 49) Montgomery, Douglas; Design and Analysis of Experiments. Third Ed.

John Wiley & Sons, New York 1991, 649 pp.

50) Siggia S. and J. G. Hanna; "Quantitative organic analysis via functional groups".

4th. ed, John Wiley & Sons. Inc. N.Y. (1979).

51) McNair H. and Benjamin E.; Cromatografía Líquida de Alta Presión. 2da Ed. 1973.

52) Wiens, R.; Margaret A; and Post Alex; "The analysis of a triple sulfonamide pharmaceutical preparation by liquid chromatography".

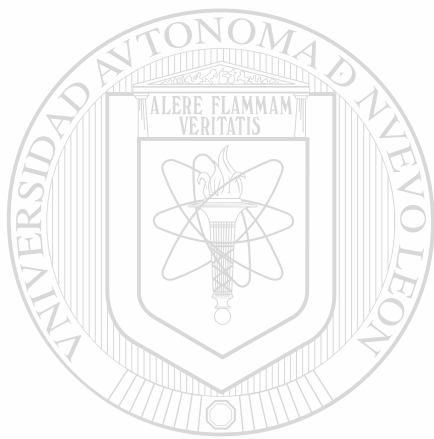
Chromatogr. Newsl, 8(1), 3-4 (1980).

53) Owen A.J.; The Diode-Array Advantage in UV/Visible Spectroscopy.

Hewlett-Packard Co, Germany (1988).

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

54) Meytes L.; Handbook of Analytical Chemistry, 2da



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**BIBLIOTECA, DIVISION
ESTUDIOS SUPERIORES**

