

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Síntesis de un anti-histamínico tricíclico 11-[4-piperidileno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, por descarboxilación de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo

Mariano Francisco José Navas

Químico

Guatemala, febrero de 2010

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

Síntesis de un anti-histamínico tricíclico 11-[4-piperidileno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridina, por descarboxilación de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo

Informe de Tesis

Presentado por

Mariano Francisco José Navas

Para optar al título de

Químico

Guatemala, febrero de 2010

JUNTA DIRECTIVA

Óscar Manuel Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandra Morales Mérida	Vocal V

Dedicatoria:

A Dios,

A Guatemala,

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y a la Escuela de Química

A mi hija Silvia Gabriela

A mi mamá, Enoé Navas Hernández

A mis hermanos de sangre y aquellos que me dio la vida

A mis amigas y amigos.

Agradecimientos:

A la Universidad de San Carlos de Guatemala y a todos lo catedráticos que me enseñaron como ser y a como no ser.

Al Dr. Mario Junio Girón por su apoyo en la realización de este trabajo.

A mi asesora de tesis, Licenciada Diana Pinagel

Índice

I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Antecedentes	3
IV. Justificación	25
V. Objetivos	26
VI. Hipótesis	27
VII. Materiales y métodos	28
VIII. Resultados	36
IX. Discusión de resultados	46
X. Conclusiones	48
XI. Recomendaciones	49
XII. Referencias	50
XIII. Anexos	51

I RESUMEN

El interés final de realizar este trabajo de síntesis, consiste en fomentar la producción de materias primas para la industria químico-farmacéutico nacional o internacional en la región. Dentro de este contexto es importante que las empresas farmacéuticas cuenten con un laboratorio de síntesis, formulación y control de calidad de materias primas, que les permita entender el comportamiento fisicoquímico de sus materias primas y productos.

Al iniciar el trabajo, se recopilaron los fundamentos teóricos sobre la química y las fases del procedimiento de una des-carboxilación para aplicarlos posteriormente a su síntesis a nivel laboratorio la “*Síntesis de un anti-histamínico tricíclico 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina, por Des-carboxilación de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*”

Inicialmente, se desarrolló una metodología analítica, que nos permitió identificar y cuantificar de una manera confiable, el sustrato y producto en los niveles esperados.

Al realizar la síntesis a nivel laboratorio, se pudo observar que aumentando la relación equimolar de hidróxido de sodio en una relación diez a uno con *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* se obtiene una Des-carboxilación con un rendimiento superior al 70 % en 18 horas en las cinco replicas. La síntesis fue realizada cinco veces y el producto fue cuantificado, por triplicado, por cromatografía líquida de alta resolución, con un detector Ultra-Violeta obteniéndose valores estadísticamente no similares, aunque representa una disminución del 75 % del tiempo de completación reportado en la literatura.

Al efectuar el estudio cinético de la reacción, se determinó que la misma es de orden cero y que su velocidad es de $-2.2023[11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina]^0$

II INTRODUCCION

A través de una reacción de Des-carboxilación efectuada sobre un principio activo amídico antihistamínico se obtuvo el metabolito activo amínico que posee la misma actividad pero de manera directa. Se redujo el tiempo de Des-carboxilación de este principio activo a partir del proceso reportado en la literatura, para aportar un beneficio económico en la industria química farmacéutica nacional. En este trabajo se recopilieron fundamentos teóricos de síntesis orgánica, específicamente de reacciones de Des-carboxilación y se aplicaron a la transformación de un principio activo ampliamente usado en la industria química farmacéutica nacional. Al mismo tiempo, se desarrolló una metodología de síntesis a nivel laboratorio que puede ser aplicada a la investigación de nuevas moléculas.

A partir de la reacción de des-carboxilación se obtuvo la ecuación cinética que permitió determinar la velocidad de reacción y el tiempo óptimo de obtención de este producto, habiendo sido necesario desarrollar un método analítico que nos permitió identificar y cuantificar *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* y *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* en tiempo de reacción menor a 24 horas en forma simultánea, en forma precisa, segura y confiable.

El propósito y la relevancia de un trabajo de este tipo, fue el poner de manifiesto que la síntesis química es importante para el desarrollo de nuestro país; ya que Guatemala importa el 100 % de las materias primas utilizadas en la industria química farmacéutica con una inversión de \$ 980,000,000 anuales. Esto debe ser parte de una nueva visión global que nos permitirá convertirnos en una región productora de materias primas y no sólo de transformación de las mismas.

III ANTECEDENTES

1 Des-carboxilación

La Des-carboxilación es una reacción química en la cual un grupo carboxilo es eliminado de un compuesto en forma de dióxido de carbono (CO₂).¹

La Des-carboxilación de ácidos carboxílicos o sus derivados, puede presentar una gran dificultad y raramente se encuentra.¹

La pérdida de dióxido de carbono a partir de un ácido carboxílico es un proceso exotérmico. Sin embargo, la mayoría de ácidos carboxílicos simples, no se des-carboxilan, ni siquiera por calentamiento. La *energía de activación es tan grande que la velocidad de reacción es despreciable*. No obstante, si existe un grupo carbonilo en la posición β respecto del grupo carboxilo, la Des-carboxilación ocurre con facilidad, simplemente por calentamiento suave. La reacción es favorable porque se forma un enol a través de un mecanismo cíclico de seis eslabones.²

La Des-carboxilación de los β -cetoácidos o de los *gem*-diácidos (1,1-diácidos) es a menudo un método sintético útil para la eliminación de un átomo de carbono terminal. Dado que los β -cetoésteres o los *gem*-diésteres, son los precursores habituales de estos ácidos carboxílicos, la reacción de Des-carboxilación se utiliza normalmente tras una condensación Claisen u otra reacción relacionada de condensación de enolatos. El éster participa en la formación del anión enolato, siendo después suprimido en un paso posterior de Des-carboxilación.²

La hidrólisis catalizada por ácido y la Des-carboxilación, pueden efectuarse sin aislamiento del ácido carboxílico. Si se efectúa una hidrólisis básica del éster, es necesaria la acidificación de la sal del ácido carboxílico, antes de llevar a cabo la Des-carboxilación por calor.²

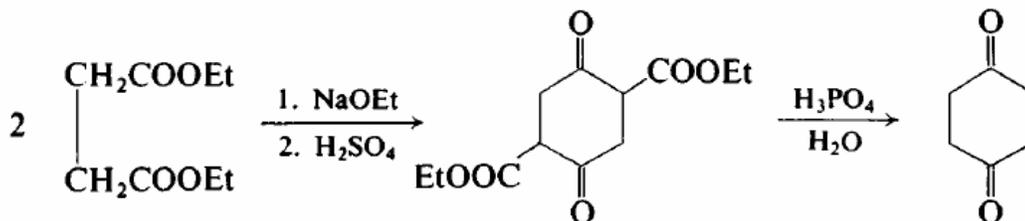
La Des-carboxilación no se limita a los ácidos carboxílicos con un grupo carbonilo en posición β . Cualquier grupo capaz de acomodar el par electrónico del enlace al grupo carboxilo es efectivo de cara a promover la pérdida de CO₂.²

La Des-carboxilación de un producto alquilado, amplía la utilidad sintética de las reacciones de alquilación de enolatos de ésteres. El éster acetoacético conduce a productos que son acetonas sustituidas, mientras que el éster malónico, origina ácidos acéticos sustituidos. Dos métodos alternos utilizados para efectuar el paso de la Des-carboxilación son la saponificación del éster, seguido de calentamiento en medio ácido y la calefacción del éster en ácido diluido.²

El interés sintético de una reacción es suprimir el grupo carboxilo (-COOH) del producto tras haber sido útil en un paso intermedio de la síntesis. Esto puede ser más o menos fácil, en función del grupo R unido al carboxilo. En el caso de β -cetoácidos, se consigue de manera relativamente fácil a través de un estado de transición cíclico.³

1.1 Fragmentación de compuestos β -dicarbonílicos

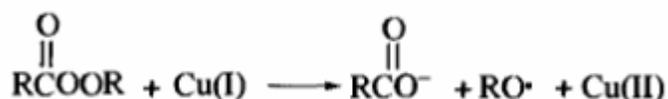
Los β -cetoésteres pueden experimentar un proceso de fragmentación que es esencialmente la inversión de la condensación de ésteres (Claisen). La ruptura puede tener lugar cuando el equilibrio favorece más a los reactivos que a los productos. El proceso puede ser problemático durante una síntesis de Claisen, pero puede ser útil si el β -cetoéster se prepara por otra ruta. Una reacción de fragmentación muy relacionada es la Des-carboxilación de β -cetoácidos, en la que la pérdida de CO_2 produce una cetona.²



1.2 Reacciones transferencia de electrón que involucran iones metal de transición

La mayoría de los mecanismos radicales libres han involucrado alguna combinación de disociación de unión homolítica, abstracción del átomo carbono, y pasos de adición. Sumando o restando un electrón de una molécula diamagnética orgánica, se genera un radical.

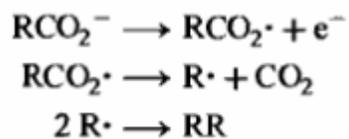
En reacciones orgánicas que involucran la transferencia de un electrón, los pasos son mediados, a menudo, por un metal de transición. Muchos iones de metales de transición tienen dos o más estados de oxidación, relativamente estables. Los iones de metales de transición, por consiguiente, participan frecuentemente en los procesos del traslado de un electrón. Se ha mostrado la descomposición de peroxiésteres, para ser fuertemente catalizados por Cu (I). Se cree que el proceso involucra oxidación del cobre a Cu (II)³:



La oxidación de iones del carboxilato genera radicales aciloxi que sufren decarboxilación. Tal transferencia de electrón de las reacciones puede ser efectuada por fuertes oxidantes, como Mn(III), Ag(II), Ce(IV), y Pb(IV). Éstos iones metálicos también son capaces de oxidar el radical intermedio, para que los productos sean aquellos esperados de las carbonataciones.⁴

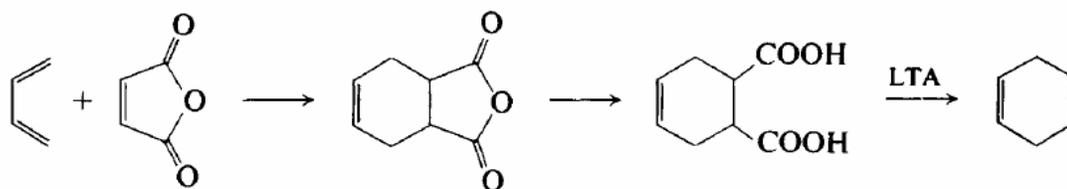
En la decarboxilación oxidativa de sales primarias de Pb(IV) por ejemplo, la oxidación de ácido pentanoico con tetra-acetato de plomo, en presencia de cloruro de litio da 1-clorobutano con 71% de rendimiento.¹

Una reacción clásica que involucra el traslado del electrón y Des-carboxilación de radicales del aciloxi es la electrólisis de Kolbe, en la que un electrón es abstraído de un ion del carboxilato, al ánodo de un sistema de la electrólisis. Esta reacción da productos derivados de acoplamiento de los radicales del proceso de Des-carboxilación:

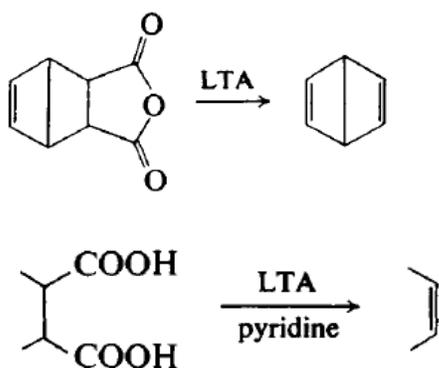


1.3 Bis-Des-carboxilación con tetra-acetato de plomo

El uso de acetato de plomo (LTA, por su nombre en inglés) para llevar a cabo la bis-Des-carboxilación, es un procedimiento muy útil, cuando se usa conjuntamente con la adición Diels-Alder de anhídrido malónico a dienos, proceso éste que proporciona una fuente de ácidos 1,2-dicarboxílicos. El modelo de reacción se presenta en la siguiente figura.¹

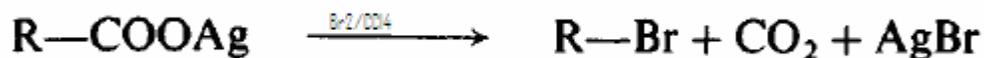


Esta reacción fue utilizada por Van Tanedene y Pappas en su síntesis de benceno¹

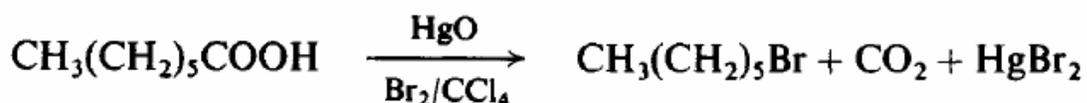


1.4 Reacción modificada de Hunsdiecker

La reacción de Hunsdiecker es el tratamiento de una sal de un ácido carboxílico anhídrico con bromo en tetracloruro de carbono. La Des-carboxilación ocurre y el producto que es aislado de la reacción es el bromuro orgánico.



La preparación de sales de plata es tardada por lo que una modificación de la reacción descubierta por Cristol y Fierth es ahora utilizada normalmente. El ácido carboxílico se disuelve en tetracloruro de carbono y se adiciona óxido de mercurio rojo. La adición lenta de bromo en tetracloruro de carbono provoca la Des-carboxilación. La sal orgánica de bromuro puede aislarse en rendimientos comparables a las de cloruros y son obtenidos por la técnica modificada. El procedimiento mostrado abajo es típico y puede ser aplicado visualmente para ácidos carboxílicos.³



1.5 Fuentes de Radicales Libres

Los peróxidos de di-acilo son fuentes de radicales alquilo porque los radicales del carboxilo que se forman inicialmente pierden CO₂ rápidamente. En el caso de peróxidos de arilo, los productos pueden ser derivados del radical carboxilo o el radical formado por Des-carboxilación. La descomposición de peróxidos también puede ser lograda por excitación fotoquímica.³

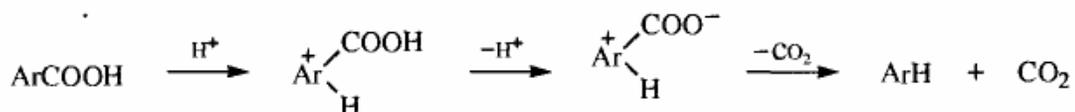
1.6 Des-carboxilación cetónica

Pueden convertirse ácidos carboxílicos a cetonas simétricas por pirólisis, en la presencia de óxido de torio. En una reacción mixta, el ácido fórmico y otro ácido, se calentaron con óxido de torio y produjeron los aldehidos correspondientes. En lugar del ácido cuando el grupo alquilo es grande y se tiene un éster de metilo, este puede ser descarboximetilado con óxido de torio, produciendo la cetona simétrica. La reacción se ha realizado con ácidos dicarboxílicos y da como resultado cetonas cíclicas.

Este proceso de ciclación, conocido como reacción de Ruzicka, es bueno para la preparación de anillos de seis y siete miembros, y con rendimientos más bajos, de C8 – C10 a C30.⁵

1.7 Des-carboxilación de ácidos aromáticos

La Des-carboxilación de ácidos aromáticos es llevada a cabo, a menudo, por calentamiento con cobre y quinoleína. Sin embargo, otros dos métodos pueden utilizarse con ciertos substratos. En un método, la sal del ácido (ArCOO^-) es calentada, y en el otro el ácido carboxílico es calentado con un ácido fuerte, a menudo ácido sulfúrico. El último método es acelerado por la presencia de grupos electrón-donantes, en posiciones orto y para y por el efecto estérico de grupo en las posiciones orto; en sistemas de benceno, están generalmente limitados a substratos que contienen ciertos grupos. En este método, la descarboxilación, tiene lugar por el mecanismo del ión arilo con H^+ como electrófilo y CO_2 como grupo saliente. Evidentemente, el orden de salida es $\text{CO}_2 > \text{H}^+ > \text{COOH}^+$, para que el COOH^+ pierda el protón, es necesario se adhiera a otro grupo.



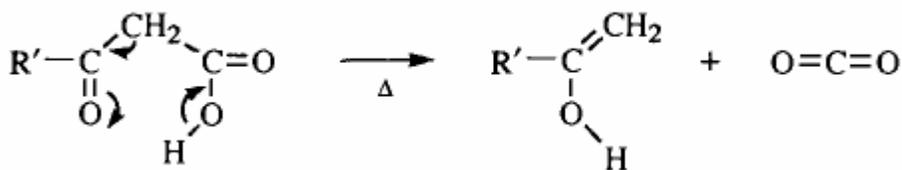
A pesar de su importancia sintética, el mecanismo del cobre-quinoleína, es un método que se ha estudiado muy poco, pero se ha mostrado que el catalizador real es el ión cuproso. De hecho, la reacción procede más rápido, si el ácido es calentado en

quinoleína con óxido cuproso en lugar de cobre, con tal de que el oxígeno atmosférico no esté presente. El mecanismo sugiere que es la sal cuprosa, la que sufre la Des-carboxilación. Se ha demostrado que las sales cuprosas de los ácidos aromáticos se descarboxilan fácilmente, calentando en presencia de quinoleína, y compuestos aril cuprosos. Son intermediarios que pueden aislarse en algunos casos. La plata metálica se ha usado en lugar de cobre, con rendimientos más altos.

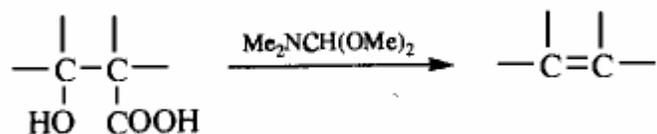
1.8 Des-carboxilación de ácidos alifáticos

Muchos ácidos carboxílicos pueden ser descarboxilados con éxito, como el ácido libre o en la forma de la sal, pero no los ácidos grasos simples. Una excepción es el ácido acético, que como acetato calentado en medio básico, da rendimientos buenos de metano. Los ácidos alifáticos que tienen Des-carboxilación exitosa, son aquellos que tienen grupos funcionales de doble y triple enlace cercanos al grupo carboxilo.

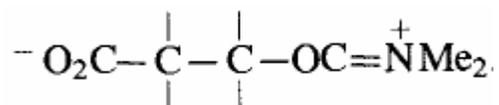
La Des-carboxilación puede considerarse que es el cambio de carbaniones a dióxido de carbono, pero los carbaniones libres no siempre están involucrados cuando el ión carboxilato es descarboxilado, el mecanismo puede ser SE1 o SE2. En el caso del mecanismo SE1, la reacción es ayudada por la presencia de grupos electrón atractores, que estabilizan a los carbaniones. La Des-carboxilación de iones carboxilato, puede ser acelerada por la adición de un éter que convenientemente elimina el ión metálico. La reacción sin el ión metálico también se realiza en fase gaseosa, pero algunos ácidos también pueden ser descarboxilados directamente y, en la mayoría de casos, hay un ciclo de seis miembros como intermediario⁵



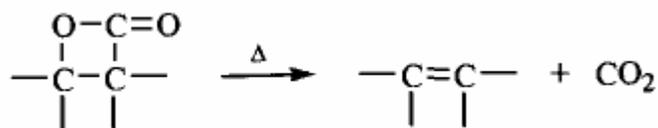
1.9 Des-carboxilación de Ácidos β -hidroxicarboxílicos y de β -Lactonas



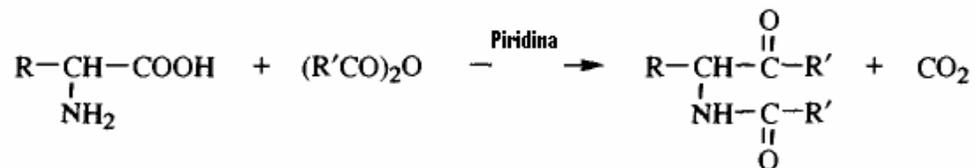
Un grupo OH y un grupo COOH, pueden eliminarse de los ácidos β -hidroxicarboxílicos por reflujo, con exceso de dimetilacetal de DMF. Pueden obtenerse mono, di, tri y tetra alquenos sustituidos por estos métodos, con buenos rendimientos. Hay evidencia que demuestra que el mecanismo de reacción involucra E1 o E2, mediante un intermediario zwitteriónico.



La reacción también ha sido completada bajo condiciones especiales (unos segundos a 0°C) con PPh_3 y azodicarboxilato de etilo ($\text{EtOOC}-\text{N}=\text{N}-\text{COOEt}$). En un procedimiento relacionado, α β -lactonas sufren Des-carboxilación térmica, para dar alquenos en rendimientos altos. La evidencia ha demostrado que también involucra al intermediario zwitteriónico.



1.10 Reemplazo de un grupo carboxilo por un grupo acilo



Cuando un α -aminoácido es tratado con un anhídrido en presencia de piridina, el grupo carboxilo es reemplazado por un grupo acilo y el amonio es acilado. Esto se conoce como reacción de Dakin-West. El mecanismo involucra la formación de una oxazolona. La reacción a veces tiene lugar en ácidos carboxílicos iguales, cuando un grupo amino no está presente. Varios ácidos son N-sustituidos, $\text{RCH}(\text{NHR}')\text{COOH}$, dando los productos N-alquilados correspondientes.

2 Metodología analítica

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos materiales y parámetros que se deben cumplir para llevar a cabo el análisis de un componente específico de una muestra. Un analito se define como un componente específico de una muestra, que va ser medido; por lo que un método analítico, mide un componente específico (analito) en una muestra, y, como todo proceso de medición, debe ser confiable para ser utilizado con un propósito definido. La validación de métodos analíticos, es un proceso por el cual se demuestra, por medio de estudios de laboratorio, que el método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada; es decir, cumple con su propósito.⁶

Por la evaluación del método analítico, en la siguiente tabla se listan los parámetros de desempeño a estudiar.⁷

Parámetro de desempeño	Cuantificación	Identificación
Precisión del sistema	Si	No
Linealidad del sistema	Si	No
Especificidad	Si	Si
Exactitud y repetibilidad	Si	No
Linealidad del método	Si	No
Precisión del método	Si	No
Limite de detección	Si	No
Limite de cuantificación	Si	No

2.1 Precisión del sistema

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea del analito.

Metodología: Para la muestra del analito, debe prepararse por lo menos, un sextuplicado de soluciones, a la concentración del analito que represente la concentración de la solución esperada. La concentración que represente el 100 % de la muestra procesada para su medición, preparada por dilución o por pesadas independientes. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones.

Calcular, Desviación estándar (S) y Coeficiente de variación (CV) de la respuesta analítica.

2.2 Linealidad del sistema

Es la característica que persiste para asegurar que los resultados obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito, dentro de un intervalo determinado.

Metodología: La muestra debe prepararse por triplicado, en 5 niveles de concentración (intervalo) de la solución de referencia, ya sea por dilución (a partir de una misma solución concentrada) o por pesadas independientes (cuando no es posible

prepararlas por disolución). La concentración central, debe ser igual a la que se espera encontrar en el analito, la solución de referencia en el método o en ciertos casos, la concentración que representa el 100 % en la muestra procesada para su medición. El intervalo debe incluir la especificación procesada, para su medición. Medir la respuesta analítica bajo las mismas condiciones metodológicas, reportar la relación concentración vs respuesta analítica. Calcular el valor de la pendiente (b_1), la ordenada en el origen (b_0), el coeficiente de determinación (r^2) y el intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$).

El intervalo está en función del propósito del método, y por lo general, se expresa como % de la concentración de la solución de referencia o en función del contenido del analito, en la muestra procesada para su medición.

2.3 Especificidad

Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta, debida únicamente, al analito de interés y no a otros.

Se deben de establecer las posibles sustancias interferentes, y adicionar cantidades conocidas de éstas, solas o combinadas, a la muestra, y evaluar su respuesta en el método, bajo las mismas condiciones de análisis.

2.4 Exactitud del método

Es la concordancia entre un valor obtenido, empleando el método y el valor de referencia.

Metodología: Preparar un blanco analítico, equivalente a una muestra analítica, por sextuplicado. Adicionar la cantidad de analito, correspondiente al 100 % de él en la muestra. Calcular el porcentaje de recuperación de cada blanco analítico o muestra adicionada, al obtener el cociente de la cantidad recuperada, respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular el promedio aritmético (\bar{y}), la desviación estándar (S), el coeficiente de variación (CV) y el intervalo de confianza para la media poblacional ($IC(\mu)$) del porcentaje de recuperación.

2.5 Linealidad del método

Es la característica que persiste para asegurar que los resultados obtenidos, directamente o por medio de una transformación matemática definida, son proporcionales a la concentración del analito del sustrato y en el producto, dentro de un intervalo determinado.

Metodología: Preparar un blanco analítico o muestra enriquecida, por triplicado, al 100 % (Concentración esperada). Seleccionar al menos dos niveles, superior e inferior de la cantidad (Intervalo), por triplicado cada nivel, manteniendo constante la cantidad del blanco analítico en los tres niveles. Determinar la cantidad recuperada del analito.

Reportar la relación cantidad adicionada versus cantidad recuperada. Utilizando el método de estimación por mínimos cuadrados, calcular el valor de la pendiente (b_1), la ordenada en el origen (b_0), el coeficiente de determinación (r^2), el intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$), el intervalo de confianza para la ordenada al origen ($IC(\beta_0)$) y el coeficiente de variación de regresión ($CV_{x/y}$).

Calcular el porcentaje de recuperación de cada blanco o muestra adicionada, al obtener el cociente de la cantidad recuperada, expresada en porcentaje. Calcular el promedio aritmético (\bar{y}), la desviación estándar (s), el coeficiente de variación (CV) y el intervalo de confianza para la media poblacional $IC(\mu)$ del porcentaje de recuperación.

2.6 Precisión del método

Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente, a diferentes porciones de una muestra homogénea del sustrato y del producto.

Metodología: Analizar por triplicado una muestra homogénea del producto, que tenga un nivel cercano o igual 100 % (Cantidad esperada) cuyo contenido esté incluido en el intervalo lineal de concentración. Reportar el contenido. Calcular la media aritmética (\bar{y}), desviación estándar (s) y coeficiente de variación (CV).

2.7 Límite de detección

Es la concentración mínima del analito en una muestra, que puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada, bajo las condiciones de operación establecidas.

Metodología: Preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés, a valores menores de concentración de la prueba inferior de linealidad de método. Simultáneamente, preparar por lo menos 5 controles o blancos. Medir las respuestas analíticas. Para la curva de calibración, sin incluir los blancos, calcular el valor de la pendiente (b_1), el coeficiente de determinación (r^2) y el intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$). Para los blancos, calcular la desviación estándar (s_b) de los blancos. Calcular el límite de detección con la siguiente ecuación.

$$\text{Límite de detección (LD)} = 3.3 \times S_b / b_1$$

El valor estimado LD debe ser verificado utilizando el procedimiento de la señal de ruido.

2.8 Límite de cuantificación

Es la concentración mínima del analito, que puede ser determinada con precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas.

Metodología: Preparar por lo menos 3 concentraciones de la sustancia de interés, a valores menores de concentración de la prueba inferior de linealidad de método. Simultáneamente, preparar por lo menos 5 controles o blancos. Medir las respuestas analíticas. Para la curva de calibración, sin incluir los blancos, calcular el valor de la pendiente (b_1), el coeficiente de determinación (r^2) y el intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$). Para los blancos, calcular la desviación estándar (s_b) de los blancos. Calcular el límite de detección con la siguiente ecuación.

$$\text{Límite de cuantificación (LC)} = 10 \times S_b / b_1$$

El valor estimado LC debe ser verificado utilizando el procedimiento de la señal de ruido.

3 Cinética química

La cinética química es el campo de la química que se ocupa de la rapidez o velocidad con la que ocurren las reacciones químicas, es decir, la desaparición de reactivos para convertirse en productos; así como de los mecanismos de las mismas.¹⁰

Es muy importante resaltar que la cinética química es, hoy por hoy, un estudio puramente empírico y experimental, pues a pesar de la gran cantidad de conocimientos sobre química cuántica que se tiene, sigue siendo insuficiente para predecir, ni siquiera por aproximación, la velocidad de una reacción química, por lo que la velocidad de cada reacción, se determina experimentalmente.¹¹

No todas las reacciones se prestan a un estudio cinético. Así, las iónicas proceden con tanta rapidez que parecen instantáneas. Por otra parte, algunas reacciones son tan lentas que, para observar un cambio perceptible en ellas, es necesario el transcurso de meses o aún años, a la temperatura ordinaria. Ente ambos extremos quedan las reacciones, cuyas velocidades resultan mensurables. A esta categoría corresponden las reacciones gaseosas, igual que muchas otras en solución, que comprenden tanto las sustancias orgánicas como las inorgánicas.¹⁰

3.1 Velocidad de reacción

La velocidad de reacción depende de la naturaleza de las sustancias, de la temperatura, y de la concentración de los reactivos. Un incremento de temperatura, produce casi invariablemente, un aumento de velocidad de reacción. En efecto, en muchas reacciones, un ascenso de 10 ° C duplica dicha velocidad, a veces el efecto es aún mayor. De igual manera, con excepción de algunas reacciones en las cuales no ejerce efecto la concentración, el aumento de la concentración inicial origina una aceleración en la velocidad. Esta no permanece constante durante el proceso de transformación, sino que es máxima al comienzo y decrece a medida que se consumen los reactivos. Teóricamente, es necesario un tiempo infinito para que esa velocidad se haga cero.¹⁰

Se define la velocidad de una reacción química como la cantidad de sustancia formada o transformada por unidad de tiempo. La velocidad de reacción no es constante. Al principio, cuando la concentración de reactivos es mayor, también es mayor la probabilidad de que se den choques entre las moléculas de reactivo, y la velocidad es mayor. A medida que la reacción avanza, al ir disminuyendo la concentración de los reactivos, disminuye la probabilidad de choques y con ella, la velocidad de la reacción.¹¹

En la práctica, consideramos que aquélla procede con tal lentitud, después de cierto tiempo, que se lleva a cabo en un intervalo finito de tiempo.¹⁰

Además, muchas reacciones se ven influenciadas por la presencia de sustancias con capacidad de acelerar o disminuir la velocidad. Se conocen con el nombre de catalizadores y las reacciones afectadas se dice que son catalizadas. Las reacciones influidas por la luz se denominan fotoquímicas y, se encuentran muy estimuladas cuando la luz de frecuencia apropiada, pasa por la mezcla reaccionante.¹⁰

Cinéticamente las reacciones se clasifican en homogéneas o heterogéneas. Las primeras, tienen lugar en una sola fase. Si hay dos o más de éstas fases en un proceso, como sucede en la reacción de un gas sobre la superficie de un catalizador sólido o en las paredes de un recipiente, se dice que la reacción es heterogénea.¹⁰

La medición de la velocidad de reacción, implica la medida de la concentración de uno de los reactivos o productos a lo largo del tiempo, es decir, que para medir la velocidad de una reacción, necesitamos medir bien la cantidad de reactivo que desaparece por unidad de tiempo; o bien, la cantidad de producto que aparece por unidad de tiempo. La velocidad de reacción se mide en unidades de concentración/tiempo, esto es, en (mol/l)/s, es decir moles/(l·s). La velocidad media de aparición del producto en una reacción, está dada por la variación de la concentración de una especie química con el tiempo:

$$v = dC/dt$$
¹¹

La velocidad de una reacción de cinética sencilla se define como:

$$r = k[A]^a[B]^b$$

Los estudios cinéticos se llevan a cabo a temperatura constante. Se prepara una mezcla de reacción de composición conocida y se termostatiza, midiéndose la disminución de concentración de los reactivos y aparición de productos en función del tiempo, por un procedimiento adecuado.¹⁰

La forma más conveniente de seguir los cambios de concentración que tiene lugar en una reacción, es remover muestras de un sistema, en distintos intervalos de tiempo, detener la reacción y analizar las muestras para determinar la concentración del reactivo y el producto. Sin embargo, si es posible, se prefiere seguir los cambios de concentración en un sistema de reacción, usando alguna propiedad física que varía con el tiempo, y desde la cual se pueden deducir las concentraciones necesarias.¹⁰

3.2 Orden y grado molecular de las reacciones

La velocidad de una reacción química, es aquella a la que las concentraciones de la sustancia reaccionante, varían con el tiempo, es decir $-dC/dt$, donde C es la concentración del reactivo y t el tiempo. El signo menos indica que la concentración disminuye con el tiempo. La dependencia de las sustancias que reaccionan, vienen dadas por la ley de acción de masas, que expresa que *la velocidad de una reacción elemental en cada instante es proporcional a la concentración de los reactivos (cada concentración) elevada a una potencia igual al número de moléculas de cada especie que participa en el proceso*¹⁰.

Es evidente que el orden, o con este fin de grado molecular, de una reacción no es predecible siempre a partir de las ecuaciones estequiométricas de una reacción, sino que cada una de ellas debe investigarse cinéticamente para conocer el orden y grado molecular. Cuando el orden de una reacción concuerda con la ecuación de la velocidad obtenida mediante la aplicación de la ley de masas a la ecuación estequiométrica de la reacción, es bastante seguro suponer que la reacción procede según la ecuación química.

Si no es así, hay que idear un mecanismo acorde con el orden de la reacción observada y con la ecuación total del proceso. Al desarrollar las ecuaciones de velocidad en las reacciones de diversos órdenes procederemos con el supuesto que el grado molecular y el orden son idénticos y cuando sea necesario haremos distinción entre los dos.¹⁰

3.3 Factores que influyen en la rapidez de reacción

Existen varios factores que afectan la velocidad de una reacción química: la concentración de los reactivos, la temperatura, la existencia de catalizadores y la superficie de contacto tanto de los reactivos como del catalizador.¹¹

3.4 Temperatura

El incremento de temperatura conduce a otro muy considerable de la velocidad de reacción y por lo tanto de las constantes de velocidad.¹⁰ Por norma general, la rapidez de reacción aumenta con la temperatura porque al aumentarla incrementa la energía cinética de las moléculas. Con mayor energía cinética, las moléculas se mueven más rápido y chocan con más frecuencia y con más energía. El comportamiento de la constante de velocidad o coeficiente cinético frente a la temperatura = $\ln A - (E_a / R)(1 / T_2 - 1 / T_1)$, esta ecuación linealizada es muy útil y puede ser descrita a través de la Ecuación de Arrhenius $K = A \exp(-EA / RT)$ donde K es la constante de la velocidad, A es el factor de frecuencia, EA es la energía de activación necesaria y T es la temperatura. Al linealizarla se tiene que el logaritmo neperiano de la constante de velocidad, es inversamente proporcional a la temperatura, si obtenemos $\ln(k_1/k_2)$ a la hora de calcular la energía de activación experimentalmente, ya que la pendiente de la recta obtenida al graficar la mencionada ley es: $-EA/R$, haciendo un simple despeje se obtiene fácilmente esta energía de activación, tomando en cuenta que el valor de la constante universal de los gases es 1.987cal/K mol. Para un buen número de reacciones químicas, la velocidad se duplica aproximadamente cada diez grados centígrados.¹¹

3.5 Estado Físico de los Reactivos

Si en una reacción interactúan reactivos en distintas fases, su área de contacto es menor y su velocidad también es menor. En cambio, si el área de contacto es mayor, la velocidad es mayor.¹¹

Al encontrarse los reaccionantes en distintas fases, aparecen nuevos factores cinéticos a analizar; es decir que hay que estudiar las velocidades de transporte, pues en la mayoría de los casos, son mucho más lentas que las velocidades intrínsecas de las reacciones y son las etapas de transporte, las que determinan la cinética del proceso.¹¹

No cabe duda de que una mayor área de contacto, reduce la resistencia al transporte, pero también son muy importantes la difusividad del reactante en el medio, y su solubilidad, dado que es el límite de la concentración del reactante, y viene determinada por el equilibrio entre las fases.¹¹

3.6 Presencia de un catalizador

Los catalizadores aumentan la rapidez de una reacción sin transformarla, además mejoran la selectividad del proceso, reduciendo la obtención de productos no deseados. La forma de acción de los mismos es modificando el mecanismo de reacción, empleando pasos elementales con menor energía de activación.¹⁰

Existen catalizadores homogéneos, que se encuentran en la misma fase que los reactivos y otros que se encuentran en distinta fase.¹¹

Los catalizadores también pueden llegar a retardar reacciones, no sólo acelerarlas, en este caso se suelen conocer como inhibidores.¹¹

3.7 Concentración de los reactivos

La mayoría de las reacciones son más rápidas cuanto más concentrados se encuentren los reactivos. A mayor concentración, mayor frecuencia de colisión.¹¹

La obtención de una ecuación que pueda emplearse para predecir la dependencia de la velocidad de reacción, con las concentraciones de reactivos, es uno de los objetivos básicos de la cinética química. Esa ecuación, determinada de forma empírica, recibe el nombre de ecuación de velocidad. De este modo, si consideramos de nuevo la reacción hipotética, la velocidad de reacción "r" puede expresarse como $v = k[A]^m[B]^n$. Los términos entre corchetes son las molaridades de los reactivos y los exponentes m y n son coeficientes que, salvo en el caso de una etapa elemental, no tienen por qué estar relacionados con el coeficiente estequiométrico de cada uno de los reactivos. Los valores de estos exponentes se conocen como orden de reacción.¹¹

Hay casos en que la velocidad de reacción no es función de la concentración, en estos casos, la cinética de la reacción está condicionada por otros factores del sistema. Como por ejemplo, la radiación solar o la superficie específica disponible en una reacción gas-sólido catalizada, donde el exceso de reactivo gas, hace que siempre estén ocupados todos los centros activos del catalizador.¹¹

3.8 Presión

En una reacción química, si existe una mayor presión en el sistema, va a variar la energía cinética de las moléculas. Entonces, si existe una mayor presión, la energía cinética de las partículas va a disminuir y la reacción se va a volver más lenta.¹¹

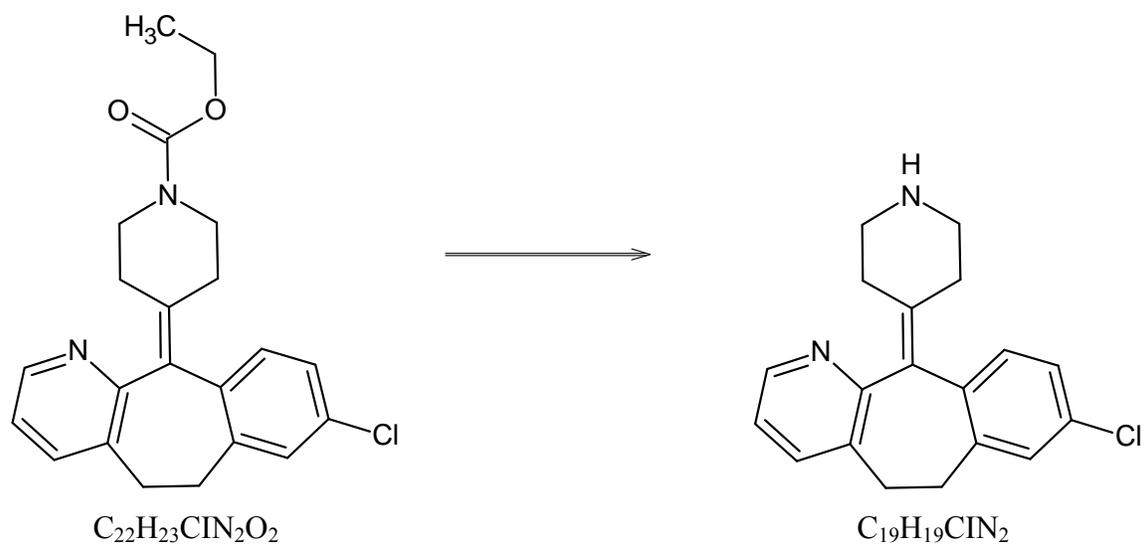
3.9 Energía de Activación

En 1888, el químico sueco Svante Arrhenius, sugirió que las moléculas deben poseer una cantidad mínima de energía para reaccionar. Esa energía proviene de la energía cinética de las moléculas que colisionan. La energía cinética sirve para originar las reacciones, pero si las moléculas se mueven muy lentamente, sólo rebotarán al chocar unas con otras y la reacción no sucede. Para que reaccionen las moléculas, deben tener una energía cinética total, que sea igual o mayor que cierto valor mínimo de energía, llamado energía de activación (E_a). Una colisión con energía E_a o mayor, consigue que los átomos de las moléculas alcancen el estado de transición. Pero para que se lleve a cabo la reacción, es necesario que las moléculas estén orientadas correctamente. La *constante de la velocidad de una reacción* (k) está condicionada también por la temperatura, ya que la energía cinética depende de ella. La relación entre k y la temperatura, está dada por la *ecuación de Arrhenius*:^{10,11}

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

4. Proceso para la producción de desloratadina según patente 194864

El proceso de preparación de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* a partir de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* es una Descarboxilación por calentamiento con hidróxido de sodio etanólico durante 24 horas. El producto es aislado como acetato, después de la neutralización de la solución con ácido acético. Luego, es re-cristalizado con una mezcla de benceno-hexano, dando como resultado un 70 % de rendimiento⁹



IV JUSTIFICACIÓN

En Guatemala, las enfermedades respiratorias ocupan un segundo lugar en incidencia, después de las gastrointestinales. Tomando en cuenta que la tendencia mundial apunta hacia el incremento del mercado de medicamentos con la misma acción terapéutica, es necesario desarrollar la síntesis de diferentes principios activos con fines terapéuticos para poder abastecer el mercado con una proyección, inicialmente nacional, a un costo accesible para la población.

En el caso de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* hay 8 fabricantes a nivel mundial, el producto es vendido a un precio promedio de \$3,500 / Kg, por ello, se desarrolló una síntesis con un menor tiempo de reacción y un rendimiento igual o mejor. De tal forma que el costo de fabricación, sea menor que el actual.

Así mismo, se obtuvo un método confiable de identificación y cuantificación (HPLC) para determinar la cinética de reacción.

V OBJETIVOS

A. Objetivo General

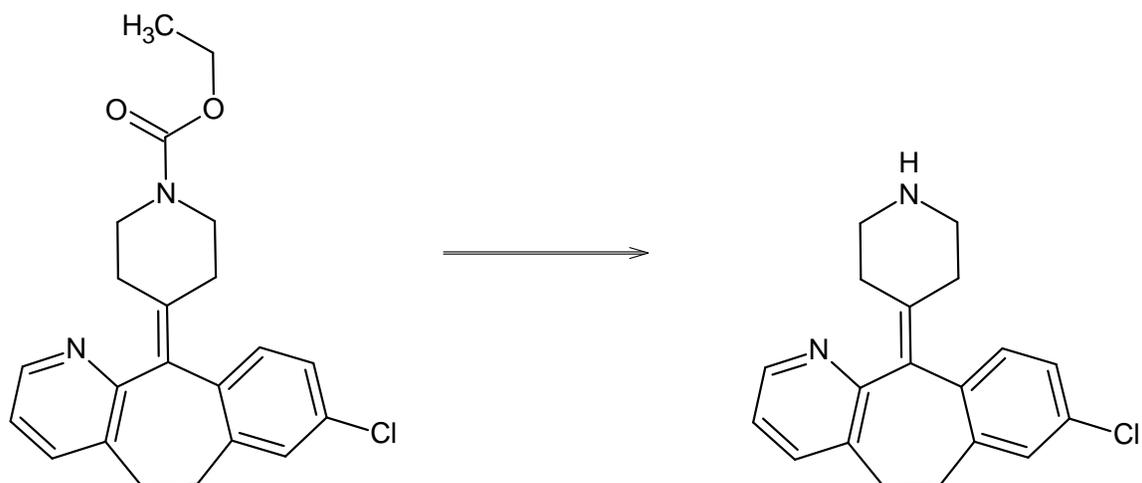
Sintetizar una sustancia química para usos terapéuticos con efectos antihistamínicos a un menor costo.

B. Objetivos específicos

1. Sintetizar *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* a partir de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*
2. Obtener la ecuación cinética de reacción de Des-carboxilación de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina*
3. Reducir el tiempo de Des-carboxilación de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina*, en comparación con el reportado en la literatura.
4. Identificar y cuantificar simultáneamente sustrato y producto, mediante una metodología analítica adecuada.

VI HIPÓTESIS

Es factible obtener *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* a partir de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* mediante una Des-carboxilación en menor tiempo del reportado en la literatura aumentando la relación equimolar.



VII MATERIALES Y MÉTODOS

1 Universo y Muestra de la investigación

El universo de la investigación, fue la implementación de una técnica de Des-carboxilación a nivel de laboratorio.

La muestra de la investigación, fue la descripción de la metodología de validación y realización de la síntesis de una Des-carboxilación.

2 Materiales

- Reactor de tres bocas
- Termómetro
- Condensador
- Manta de calentamiento
- Estufa con agitación magnética y magneto
- Balanza semi-analítica
- Balanza analítica
- Baño ultrasónico
- Horno con convección de aire
- Papel filtro
- Embudo de vidrio
- Vaso de precipitados (Beaker) de diferentes tamaños
- Pipetas volumétricas de diferentes tamaños
- Balones volumétricos de diferentes tamaños
- Cromatógrafo líquido de alta resolución con detector UV-Vis con automuestreador Agilent 1100
- Columna de fase reversa octilsilano 4.6 μm x 250 mm.

3 Reactivos

- 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo
- Estándar de trabajo de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina
- Hidróxido de sodio grado analítico
- Acido acético
- Benceno
- Hexano
- Acetonitrilo grado HPLC
- Fosfato monobásico de potasio dihidratado, G.R.
- Ácido fosfórico G.R.
- Agua grado HPLC

4. Metodología: La metodología del trabajo de síntesis fue organizada en tres etapas en cinco replicas identicas.

4.1 Evaluación del método analítico:

En la primera etapa se determinó un método que nos permitió demostrar el procedimiento de análisis para cuantificar e identificar *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* y *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* en forma separada. Esto se realizó al demostrar que los parámetros siguientes cumplieran con: precisión del sistema, linealidad del sistema, especificidad, exactitud y repetibilidad, linealidad del método, precisión del método, límite de detección y límite de cuantificación; tomando como referencia el método que es conocido en la identificación y cuantificación de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* y que es utilizado a nivel mundial descrito a continuación.

Método de cuantificación de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*:

Preparación de solución de fosfato monobásico de potasio 0.05M: pesar 6.8 g de fosfato monobásico de potasio (KH_2PO_4) y disolver en 1 litro de agua desmineralizada, ajustar el pH a 3 con ácido fosfórico (H_3PO_4).

Preparación de la fase móvil: Mezclar y desgasificar solución de fosfato monobásico de potasio 0.05M con acetonitrilo grado HPLC en relación 7:3. Filtrar por medio de una membrana de 0.45 μm .

Preparación del estándar 1: Pesar el equivalente a 50 mg de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* y disolverlo con 50 mL de fase móvil, luego transferirlo cuantitativamente hacia un balón aforado de 100 mL, colocar en baño de ultrasonido por diez minutos y aforar con el mismo solvente. Transferir cuantitativamente 20 mL de esta solución, hacia un balón aforado de 100mL y aforar con fase móvil. Filtrar en membrana de 0.2 μm (Concentración esperada: 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Preparación del estándar 2: Pesar el equivalente a 50 mg de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* y disolverlo con 50 mL de fase móvil, luego transferirlo cuantitativamente hacia un balón aforado de 100 mL, colocar en baño de ultrasonido por diez minutos y aforar con el mismo solvente. Transferir cuantitativamente 20 mL de esta solución, hacia un balón aforado de 100mL y aforar con fase móvil. Filtrar en membrana de 0.2 μm (Concentración esperada: 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Preparación de la mezcla de estándares: Pesar el equivalente a 50 mg de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* y pesar el equivalente a 50 mg de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* disolverlo con 50 mL de fase móvil, luego transferirlo cuantitativamente hacia un balón aforado de 100 mL, colocar en baño de ultrasonido por diez minutos y aforar con el mismo solvente. Transferir cuantitativamente 20 mL de esta solución hacia un balón aforado de 100mL y aforar con fase móvil. Filtrar en membrana de 0.2 μm (Concentraciones esperadas: 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de cada estándar).

Condiciones cromatográficas:

Fase Móvil:	KH ₂ PO ₄ 0.05M : MeCN (7:3)
Columna:	RP-08 (4.6 μm x 250 mm)
Pre columna:	RP-08
Temperatura:	ambiente
Flujo:	2 mL/min
Longitud de onda:	254 nm
Volumen de inyección:	20μL

Acondicionar la columna para obtener una línea base estable y la fase móvil de tal forma que al inyectar en el cromatógrafo los estándares por tres veces, la desviación estándar relativa, no sea mayor al 2%. Proceder a inyectar los estándares y mezcla de los estándares por triplicado. Al obtener los cromatogramas, calcular el promedio de las respuestas de cada pico del estándar 1, estándar 2 y la mezcla de los estándares.

-Cálculo 1:

Porcentaje de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* en 1 muestra:

$$\% = P_{Std}/100\text{mL} * 20\text{mL}/100\text{mL} * \%_{Std}/100 * A_{Mx}/A_{Std} * 50\text{mL}/5 \text{ mg} * 100\%$$

En donde:

P _{Std}	Peso del estándar en miligramos
% _{Std}	Porcentaje de pureza del estándar en base seca
A _{Mx}	Área de la muestra
A _{Std}	Área del estándar

-Cálculo 2:

Porcentaje de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* en la muestra:

$$\% = P_{Std}/100\text{mL} * 20\text{mL}/100\text{mL} * \%_{Std}/100 * A_{Mx}/A_{Std} * 50\text{mL}/5 \text{ mg} * 100\%$$

En donde:

P_{Std}	Peso del estándar en miligramos
$\%_{Std}$	Porcentaje de pureza del estándar en base seca
A_{Mx}	Área de la muestra
A_{Std}	Área del estándar

4.2 Síntesis de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina, por descarboxilación de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo:

La segunda etapa, consistió en la reacción de síntesis orgánica. Se agregaron a un balón de tres bocas con una capacidad de 500 mL 10 gramos de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* (26.12 mmoles de sustrato) en 100 mL de alcohol etílico, 10.5 gramos de hidróxido de sodio previamente disueltos en 100 mL de alcohol etílico (10.5 % p/v, 261.2 mmoles), que equivale a una relación 1:10. En la boca del centro de balón se coloca un condensador con disposición de ingreso y egreso de agua en movimiento continuo. En la segunda boca, un adaptador con termómetro de 350 ° C. En la tercera boca, un tapón. Se calentó la solución resultante en reflujo durante 30 horas continuas. Se tomaron muestras de 5 mL de la solución cada 6 horas (Sin reposición de solvente) y transfirieron a un vaso de precipitados de 10 mL. Se dejó que enfriara, se trasvasó a un balón de 100 mL y aforó con fase móvil. Luego, se transfirieron 10 mL de esta solución a un balón de 50 mL y se aforó con fase móvil. Se inyectó la solución resultante al cromatógrafo líquido de alta resolución, por triplicado, previamente estabilizado con sus respectivos estándares de trabajo. Luego de transcurridas las 30 horas, se agregaron 16 mL de ácido acético concentrado (266.7 mmoles), para neutralizar todo exceso de hidróxido de sodio y cristalizar así la *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina*. Se filtró la suspensión formada y se lavó en forma repetida en una solución de benceno: hexano 50:50. Se colocó la muestra a 105 ° C

durante 6 horas o hasta que la pérdida por secado a 110 ° C fuera inferior a 1 %.

Rendimiento teórico 8.12 gramos de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina*

4.3 Determinación de la cinética de la reacción:

En la tercera etapa, conociendo las concentraciones a 6, 12, 18, 24 y 30 horas de tiempo, se obtuvo la cinética, constante y orden de la reacción.

-Cálculos de porcentaje de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* en la muestra en el primer muestreo:

$$\% = P_{Std}/100mL * 20mL/100mL * \%_{Std}/100 * A_{Mx}/A_{Std} * 50mL/5 \text{ mg} * 100\%$$

Cálculos de porcentaje de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* en la muestra en el segundo muestreo:

$$\% = P_{Std}/100mL * 20mL/100mL * \%_{Std}/100 * A_{Mx}/A_{Std} * 50mL/5 \text{ mg} * 100\% + 0.025 \text{ (Resultado en primer muestreo)}$$

-Cálculos de porcentaje de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* en la muestra en el segundo muestreo:

$$\% = P_{Std}/100mL * 20mL/100mL * \%_{Std}/100 * A_{Mx}/A_{Std} * 50mL/5 \text{ mg} * 100\% + 0.025 \text{ (Resultado en primer muestreo)}$$

-Cálculos de porcentaje de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* en la muestra en el tercer muestreo:

$$\% = P_{Std}/100mL * 20mL/100mL * \%_{Std}/100 * A_{Mx}/A_{Std} * 50mL/5 \text{ mg} * 100\% + 0.025 \text{ (Resultado en primer muestreo + resultado en segundo muestreo)}$$

-Cálculos de porcentaje de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* en la muestra en el cuarto muestreo:

$$\% = P_{Std}/100mL * 20mL/100mL * \%_{Std}/100 * A_{Mx}/A_{Std} * 50mL/5 \text{ mg} * 100\% + 0.025 \text{ (Resultado en primer muestreo + resultado en segundo muestreo + resultado en tercer muestreo)}$$

-Cálculos de porcentaje de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina en la muestra en el quinto muestreo:

$\% = P_{Std}/100\text{mL} * 20\text{mL}/100\text{mL} * \%_{Std}/100 * A_{Mx}/A_{Std} * 50\text{mL}/5 \text{ mg} * 100\%$ (Resultado en primer muestreo + resultado en segundo muestreo + resultado en tercer muestreo+ resultado en cuarto muestreo)

En donde:

P_{Std}	Peso del estándar en miligramos
$\%_{Std}$	Porcentaje de pureza del estándar en base seca
A_{Mx}	Área de la muestra
A_{Std}	Área del estándar

4. Diseño estadístico

Tomando en cuenta que conocemos el sustrato y el producto final, se planificó realizar un diseño por ensayo y error. El número de réplicas fue por conveniencia y se realizaron cinco (5), se evaluó que las condiciones de reacción fueran las que rindieran el producto deseado.

Para establecer la cinética de reacción, se obtuvo su ecuación de reacción, se tomaron cinco puntos durante la síntesis (Cada 6 horas) midiendo % de formación de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina*. El ensayo se realizó por triplicado, determinado con el modelo matemático de % de formación y tiempo de formación por regresión. Esto se evaluó por medio del coeficiente de determinación (r^2) y análisis de varianza.

Para establecer el tiempo óptimo experimental versus el teórico, se tomaron los mismos resultados obtenidos en la cinética de reacción, donde se probó que el rendimiento es mejor antes de las 24 horas. A los porcentajes de rendimientos en los tiempos de 6, 12 y 18 horas con los cuales se realizó un análisis de varianza (al % de rendimiento óptimo) y se analizó como tratamientos:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5$$

Donde se determinó ninguno de las replicas es estadísticamente similar por que la hipótesis nula se rechaza y se acepta la hipótesis alternativa.

Debido al rechazo de la hipótesis nula, se procedió a realizar la prueba de Dunnet a una cola y se pudo establecer que a las 6 horas la prueba 4 no es significativamente diferente a nuestro valor control (70 %); a las 12 no son significativamente diferente al valor control y que las pruebas 1 y 4 con mayores al valor control; y a las 18 horas no son significativamente diferentes al valor control y que todas las replicas son mayores al valor control.

VIII RESULTADOS

1 Validación de método:

Como primer paso se realizó un montaje y validación de método analítico obteniéndose los siguientes resultados:

1.1 Precisión del sistema de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo (Anexo 20):*

Tabla No. 1

Promedio de areas	1487.44952
Desviación estándar	1.0218505
Coefficiente de variación	0.06869816

1.2 Precisión del sistema de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina (Anexo 21):*

Tabla No. 2

Promedio de areas	1426.59593
Desviación estándar	0.61755356
Coefficiente de variación	0.04328861

1.3 Linealidad del sistema para *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo (Anexo 22):*

Tabla No. 3

Coefficiente de determinación R ²	0.999957272
Ordenada al origen (b)	-5.3975
Pendiente (m)	14.898 IC = 14.845989 a 14.949211
Ecuación lineal	Y = 14.898X -5.3975
(Y es el área en mAU*s y X es la concentración en µg/mL)	
Significancia	2.18 x 10 ⁻³⁶

1.4 Linealidad del sistema para 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzof[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina (Anexo 23):

Tabla No. 4

Coefficiente de determinación R ²	0.9999687
Ordenada al origen (b)	+0.4298
Pendiente (m)	14.184 IC = 14.141793 a 14.225906
Ecuación lineal	Y = 14.194X + 0.4298
(Y es el área en mAU*s y X es la concentración en µg/mL)	
Significancia	1.81 x 10 ⁻³⁷

1.5 Especificidad del Método

No se observa ninguna señal significativa superior a 1 mAU*s a parta del analito y sustrato.

1.6 Exactitud del método de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzof[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo (Anexo 24):

Tabla No. 5

Promedio del % de recobro	99.9
Desviación estándar	0.1673
Coefficiente de variación	0.1674
Intervalo de confianza del % de recobro	De 99.76 a 100.11
Nivel de confianza	t = 95 %

1.7 Exactitud del método de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzof[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina (Anexo 25):

Tabla No. 6

Promedio del % de recobro	99.9
Desviación estándar	0.1421
Coefficiente de variación	0.1423
Intervalo de confianza del % de recobro	De 99.72 a 100.02
Nivel de confianza	t = 95 %

1.8 Linealidad del método de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo (Anexo 26):

Tabla No. 7

Coefficiente de determinación R ²	0.999741
Pendiente (m)	1.01015 IC (de 0.7138 a 1.2649)
Ordenada al origen b	-0.1764 IC (de -0.6053 a 0.9932)
Coefficiente de variación de la regresión	0.9811%
Significancia	1.05 x 10 ⁻²⁴
Nivel de confianza	t = 95 %

Tabla No. 8

Promedio del porcentaje de recobro	100.8
Intervalo de confianza del porcentaje de recobro	100.31 a 101.22 %
Coefficiente de variación de recobro	0.60
Nivel de confianza	t = 95 %

1.9 Linealidad del método de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina (Anexo 27):

Tabla No. 9

Coefficiente de determinación R ²	0.999611
Pendiente m	1.0169 IC (de 0.7138 a 1.2649)
Ordenada al origen b	-0.1764 IC (de -0.6410 a 1.3110)
Coefficiente de variación de la regresión	0.9830%
Significancia	1.48 x 10 ⁻²³
Nivel de confianza	t = 95 %

Tabla No. 10

Promedio del porcentaje de recobro	101.2
Intervalo de confianza del porcentaje de recobro	100.69 a 101.75 %
Coefficiente de variación de recobro	0.68
Nivel de confianza	t = 95 %

1.10 Precisión del método de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo (Anexo 28):

Tabla No. 11

Porcentaje de promedio de recuperación	100.8
Desviación estándar (S)	0.74553295
Coefficiente de variación (CV)	0.73976755
Intervalo de confianza % recuperación	100.2063 a 101.3524
Nivel de confianza	t = 95 %

1.11 Precisión del método de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina (Anexo 29):

Tabla No. 12

Porcentaje de promedio de recuperación	101.2
Desviación estándar (S)	0.90757313
Coefficiente de variación (CV)	0.89656739
Intervalo de confianza % recuperación	100.53 a 101.93
Nivel de confianza	t = 95 %

1.12 Límite de cuantificación de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo (Anexo 30):

Tabla No. 13

Pendiente (b1)	0.9987
Coefficiente de determinación R ²	0.9995
Intervalo de confianza C(β ₁)	0.8783 a 1.1235
Límite de cuantificación	1.7182 µg/ mL
Significancia	3.83 x 10 ⁻²³
Nivel de confianza	t = 95 %

1.13 Límite de cuantificación de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina (Anexo 31):

Tabla No. 14

Pendiente (b1)	1.0071
Coefficiente de determinación R ²	0.9997
Intervalo de confianza C(β ₁)	0.5861 a 1.3990
Límite de cuantificación	1.7313 µg/ mL
Significancia	2.26 x 10 ⁻²⁴
Nivel de confianza	t = 95 %

1.14 Límite de detección de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo:

Tabla No. 15

Pendiente (b1)	0.9987
Coefficiente de determinación R ²	0.9995
Intervalo de confianza C(β ₁)	0.8783 a 1.1235
Límite de detección	0.5670 µg/ mL
Significancia	3.83 x 10 ⁻²³
Nivel de confianza	t = 95 %

1.15 Límite de detección de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina:

Tabla No. 16

Pendiente (b1)	1.0071
Coefficiente de determinación R ²	0.9997
Intervalo de confianza C(β ₁)	0.5861 a 1.3990
Límite de detección	0.5713 µg/ mL
Significancia	2.26 x 10 ⁻²⁴
Nivel de confianza	t = 95 %

2 Síntesis:

Como segundo paso se realizó cinco veces la síntesis con una lectura a cada tiempo por triplicado.

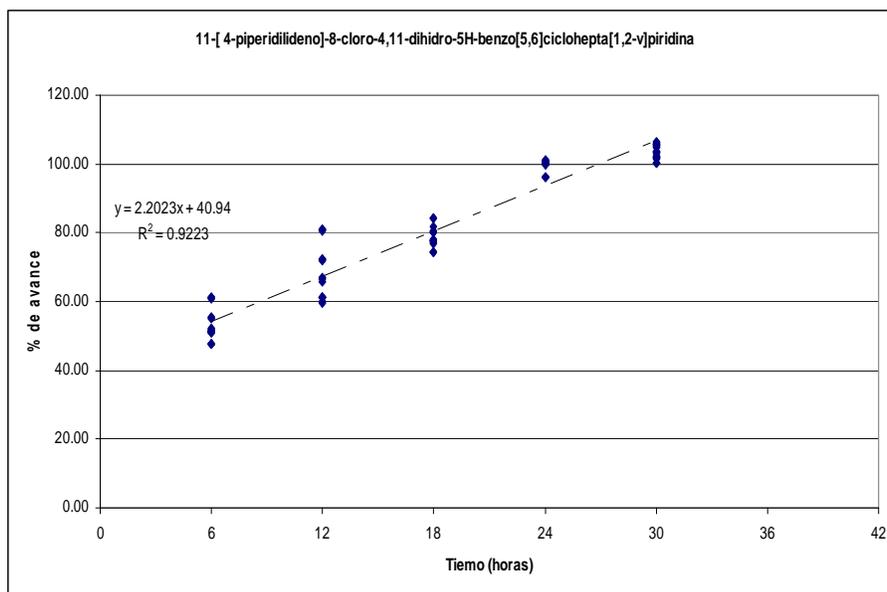
2. 1Cuantificación de a 6, 12, 18, 24 y 30 horas de la reacción de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* (expresado en porcentaje):

Tabla No. 17

	% de formación a la 6 horas	% de formación a las 12 horas	% de formación a las 18 horas	% de formación a las 24 horas	% de formación a las 30 horas
Prueba 1 a	51.66	72.21	77.67	100.34	101.35
Prueba 1 b	50.83	72.07	77.98	100.34	101.78
Prueba 1 c	51.34	72.24	77.77	100.71	102.06
<i>Promedio Prueba 1</i>	<i>51.28</i>	<i>72.17</i>	<i>77.81</i>	<i>100.46</i>	<i>101.73</i>
Prueba 2 a	51.29	65.72	77.67	99.86	102.49
Prueba 2 b	51.11	66.46	76.92	99.87	103.42
Prueba 2 c	51.21	66.82	77.31	100.09	103.42
<i>Promedio Prueba 2</i>	<i>51.20</i>	<i>66.33</i>	<i>77.30</i>	<i>99.94</i>	<i>103.11</i>
Prueba 3 a	47.51	61.10	80.21	100.01	103.32
Prueba 3 b	47.74	61.23	80.29	100.08	100.11
Prueba 3 c	47.67	61.33	80.62	100.12	100.08
<i>Promedio Prueba 3</i>	<i>47.64</i>	<i>61.22</i>	<i>80.38</i>	<i>100.07</i>	<i>101.17</i>
Prueba 4 a	60.90	81.08	81.92	96.15	105.68
Prueba 4 b	61.23	81.05	84.29	96.13	105.58
Prueba 4 c	61.09	80.58	84.21	96.16	105.35
<i>Promedio Prueba 4</i>	<i>61.08</i>	<i>80.90</i>	<i>83.47</i>	<i>96.15</i>	<i>105.53</i>
Prueba 5 a	52.01	61.39	74.26	100.94	106.55
Prueba 5 b	55.29	59.59	74.26	101.16	106.21
Prueba 5 c	55.16	59.95	74.44	100.75	104.71
<i>Promedio Prueba 5</i>	<i>54.15</i>	<i>60.31</i>	<i>74.32</i>	<i>100.95</i>	<i>105.82</i>
Promedio total	53.07	68.19	78.66	99.51	103.48

2.2 Cinética de reacción:

Se obtuvo la cinética de reacción por regresión obteniendo la siguiente gráfica, coeficiente de determinación, análisis de varianza y ecuación de velocidad de reacción.



Coeficiente de determinación R²: 0.92231811

Tabla No. 18

Análisis de varianza					
	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Significancia
Regresión	1	26189.6614	26189.6614	866.729975	3.0376E-42
Residuos	73	2205.8142	30.2166328		
Total	74	28395.4756			

Velocidad de reacción: $-2.2023[11\text{-}[4\text{-piperidilideno}]\text{-}8\text{-cloro-}4,11\text{-dihidro-}5\text{H-benzo}[5,6]\text{ciclohepta}[1,2\text{-v}]\text{piridina}]^0$

Donde la pendiente = 2.2023, intersección en el origen = 40.94 y coeficiente de correlación de 0.9848

Orden de la reacción: Cero

2.3 Comparación de tiempo óptimo experimental versus teórico:

Se obtuvo un análisis de varianza de los tiempos de 6 horas:

Tabla No. 19

Tiempo	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5	Promedio
6 horas	51.66	51.28	47.51	60.90	52.01	53.07 %
	50.83	51.29	47.74	61.23	55.29	
	51.34	51.11	47.67	61.09	55.16	

Tabla No. 20

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	304.11414	4	76.0285349	103.405547	4.3115E-08	3.47804969
Dentro de los grupos	7.35246195	10	0.7352462			
Total	311.466602	14				

Se obtuvo un análisis de prueba de dunnett a los tiempos de 6 horas:

d (α 0.05, $n = 5$, gl 14): 9.06

Tabla No. 21

Prueba	Media	$(\mu_x - X_c)$	¿Diferente del control?
Valor control	70.00 %	18.72	Si
Prueba 1	51.28 %	18.72	Si
Prueba 2	51.20 %	18.77	Si
Prueba 3	47.64 %	22.36	Si
Prueba 4	61.08 %	8.92	No
Prueba 5	54.15 %	15.85	Si

Se obtuvo un análisis de varianza de los tiempos de 12 horas:

Tabla No. 22

Tiempo	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5	Promedio
12 horas	72.21	65.72	61.10	81.08	61.39	68.19%
	72.07	66.46	61.23	81.05	59.59	
	72.24	66.82	61.33	80.58	59.95	

Tabla No. 23

<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	874.562681	4	218.64067	824.04462	1.515E-12	3.47804969
Dentro de los grupos	2.65326252	10	0.26532625			
Total	877.215944	14				

Se obtuvo un análisis de prueba de dunnett a los tiempos de 12 horas:

$d (\alpha 0.05, n = 5, gl 14): 15.37$

Tabla No. 24

Prueba	Media	$(\mu x - Xc)$	¿Diferente del control?
Valor control	70.00 %		
Prueba 1	72.17 %	2.17	No
Prueba 2	66.33 %	3.67	No
Prueba 3	61.22 %	8.78	No
Prueba 4	80.90 %	10.90	No
Prueba 5	60.31 %	9.69	No

Se obtuvo un análisis de varianza de los tiempos de 18 horas:

Tabla No. 25

Tiempo	Prueba 1	Prueba 2	Prueba 3	Prueba 4	Prueba 5	Promedio
18 horas	77.67	77.67	80.21	81.92	74.26	78.66%
	77.98	76.92	80.29	84.29	74.26	
	77.77	77.31	80.62	84.21	74.44	

Se obtuvo un análisis de prueba de dunnett a los tiempos de 18 horas:

Tabla No. 26

ANÁLISIS DE VARIANZA						
<i>Origen de las variaciones</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Entre grupos	142.532321	4	35.6330801	87.1028719	9.9089E-08	3.47804969
Dentro de los grupos	4.09091909	10	0.40909191			
Total	146.62324	14				

Se obtuvo un análisis de prueba de dunnett a los tiempos de 18 horas:

$d(\alpha 0.05, n = 5, gl 14): 6.2$

Tabla No. 27

Prueba	Media	$(\mu_x - X_c)$	¿Diferente del control?
Valor control	70.00 %		
Prueba 1	72.17 %	-2.17	No
Prueba 2	66.33 %	-3.67	No
Prueba 3	61.22 %	-8.78	No
Prueba 4	80.90 %	-10.90	No
Prueba 5	60.31 %	-9.69	No

IX DISCUSION DE RESULTADOS

Para realizar una síntesis, es importante contar con una metodología analítica capaz de proporcionar información confiable acerca de los porcentajes de los productos obtenidos. El método analítico utilizado en este trabajo es confiable, porque tiene precisión en cuanto a que la respuesta del equipo cromatográfico presenta áreas similares (Tabla No. 1 y 2), tanto para el analito como para el sustrato, porque la linealidad del equipo cromatográfico, a diferentes concentraciones de 5 µg/ mL a 125 µg/ mL, se mantiene constante (Tabla No. 3 y 4). Es un método específico, ya que no tiene interferencias de ningún material agregado en la síntesis; además demostró ser exacto (Tabla No. 5 y 6). Posee también linealidad de método debido a que mantiene su relación entre concentración adicionada y concentración recuperada del analito y sustrato de concentraciones de 25 µg/ mL a 125 µg/ mL (Tabla 9, 10, 11 y 12) y, finalmente, los límites de cuantificación y detección están por debajo de la concentración mínima de la linealidad del método (Tabla No. 13, 14, 16 y 17).

Para la identificación se obtuvieron tiempos de retención precisos (\pm) de estándares de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* y *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* lo cual demuestra que se logró con éxito la metodología analíticas deseada.

Dentro de la cinética de reacción, se ve que luego de 6 horas, la reacción se encuentra en un 50 % completada. Si ésta se comportara linealmente, se podría decir que la reacción está casi completada en 12 horas, pero esto no es así porque sólo se observa un aumento de un 15 % de aumento en la completación y un 20 % más a las 18 horas. La fuente consultada⁹, informa que después de 24 horas de reacción, sólo puede obtenerse un 70 % de completación, mientras que con esta metodología de síntesis, es posible obtener un 70 % de completación a las 18 horas. Esto se debe a que se aumentó la relación equimolar de uno a diez del Sustrato y del Hidróxido de Sodio. Después de determinar la concentración del analito a 24 y 30 horas se observó que se alcanza el 100 % de conversión en 24 horas. (Tabla No. 17, Anexo 32).

Para determinar estadísticamente que el analito de la reacción se obtiene en un tiempo menor al reportado, se realizó un análisis de varianza a una cola dentro de los resultados determinados a 6, 12 y 18 horas, observándose que las replicas no están dentro del área de aceptación de varianzas similares por lo cual podemos decir las replicas son significativamente diferentes. Para poder determinar que tiempo es mejor (menor) que el tiempo reportado en la literatura se logro determinar que a 12 y 18 horas no hay diferencia significativa con el valor control (70 %) y a 18 horas el rendimiento es superior (mayor) al teórico (24 horas) (Tabla No. 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27)

La comparación de resultados obtenidos, hasta un rendimiento del 100 % indica que es una reacción de orden cero, con un coeficiente de determinación R^2 por regresión cercano a 0.92, un coeficiente de correlación de 0.98 y un análisis de varianza con resultados que demuestran que la dispersión de los valores están dentro del área de aceptación, esto, a su vez, indica que las cinco replicas son similares entre sí lo cual permite una disminución en tiempo de reacción y costos de la síntesis.

X CONCLUSIONES

1. De acuerdo con la validación de método analítico por cromatografía líquida de alta resolución y de acuerdo a los resultados obtenidos, se demuestra que el método es específico, preciso, exacto, seguro y confiable porque permite identificar y cuantificar *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* y *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*.
2. Es factible completar la des-carboxilación a *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* en un tiempo menor a 24 horas, aumentando la relación equimolar 10 a 1.
3. La des-carboxilación de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* a *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* es una reacción de orden cero.

XI RECOMENDACIONES

1. Seguir haciendo trabajos de síntesis orgánica que ayuden a la Industria a crecer y así generar más fuentes de empleo en la región y poder ser una alternativa de inversión científica.
2. Realizar determinaciones del producto en puntos más cercanos a las 12 y 18 horas, con el fin de obtener el tiempo preciso en que se llega a superar el 70 % de rendimiento para tener un mejor conocimiento de la reacción.
3. Realizar la misma síntesis, adicionando primero el hidróxido de sodio en caliente, agregar luego el sustrato y evaluar si este nuevo procedimiento puede mejorar el porcentaje de rendimiento y disminuir el tiempo de reacción.
4. Realizar la misma síntesis, tomando muestras en tiempos cercanos al inicio de la reacción (entre 0 y 6 horas), para determinar el tiempo en que se inicia la des-carboxilación.
5. Para las recomendaciones 2 y 3, realizar una cromatografía de alta resolución con detector de arreglo diodos, para poder observar la formación de sustancias relacionadas conocidas y no conocidas de la síntesis.
6. Disminuir o aumentar la relación equimolar y hacer una evaluación del costo-beneficio.

XII REFERENCIAS

1. Carey, Francis. A. and Sundberg Richard J.. Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis. 4 ta. Edición. Klumer Academic/ Plenum Publisher. New York, Boston, Dordrecht, London and Moscow. Año 2,000. Páginas 965.
2. Pine Standley H., Hendrickson James B, Cram Donald J. y Hammond George S. Química Orgánica. Cuarta Edición. Editorial McGraw Hill. México. 1994. Páginas 1,068.
3. Monson, Richard S. Advanced Organic Synthesis. Methods and Tehniques. Editorial Rhadam. New Yord and London. 1971. Paginas 209.
4. Carey Francis A. and Jundber Richard. Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms. 4 ta. Edición. Klumer Academic/ Plenum Publisher. New York, Boston, Dordrecht, London and Moscow. Año 2,000. Páginas 965.
5. Smith, Michael B y March Jerry. March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure. 5ta. Edición. Estados Unidos de America. Editorial Wiley-Interscience publication. John Wiley & Sons, Inc. Año 2,001. Pag. 2083
6. García, María Araceli, Soberón, Evelyn, Cortés, Myriam, Rodríguez, Ramón, Herrera, José Luis y Alcántara, Alejandro. Edición 2,002. Guía de validación de métodos analíticos. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C. Páginas 54.
7. Guideline for Industry: Text on Validation of Analytical procedure. ICH-Q2A, 1995
8. Farmacopea de Estados Unidos. Edición 31. Estados Unidos 2,008.
9. Kleemann, A. y Engel J. Pharmaceutical substances. Syntheses, patents and applications. 4 ta. Edición. Editorial Thieme. Stuttgart-New York 1,999.
10. Maron Samuel H y Prutton Carl F. Fundamentos de fisicoquímica. Primera edición. México. 1982. Editorial Limusa Páginas 899.
11. Authors list: AlnoktaBOT, Amg2702, AVBOT, Botellín, Botito777, BOTpolicia, C'est moi, CEM-bot, CleverChemist, Cobalttempest, Damifb, Dedededo, Dodo, Drini2, Er Komandante, Escarbot, Ewarik, FAR, Fito hg, Francisco xD, FrancoGG, Freddyfdeb, Iturri, JAndbot, Jarke, Jmcalderon, Jtico, Julie, Kavanagh, Kikobot, Kiroh, Leitzaran, Lourdes Cardenal, Matdrones, MelancholieBot, Mil100, Moreno113, Muro Bot, Muro de Aguas, Netito777, Pmc1510, PoLuX124, Rage against, Rembiapo pohyiete (bot), Rsg, Scysor, Serendipia, Siabef, SieBot, Stardust, Vitamine, Walter closser, WikiDreamer Bot, Xmejuto, Yrbot. Fecha de última revisión: 02 de agosto de 2,007. http://es.wikipedia.org/wiki/Cin%C3%A9tica_qu%C3%ADmica

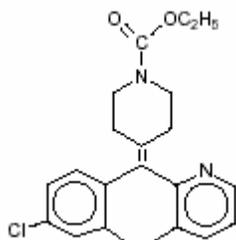
XIII ANEXOS

Anexos 1

Información sobre el sustrato

8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo:

Descripción: Es un polvo blanco o casi blanco, insoluble en agua, pero soluble en acetona, alcohol y cloroformo. Tiene un peso molecular de 382.89 g/ mol y tiene una fórmula empírica de $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ con nombre químico de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo* y con fórmula estructural de



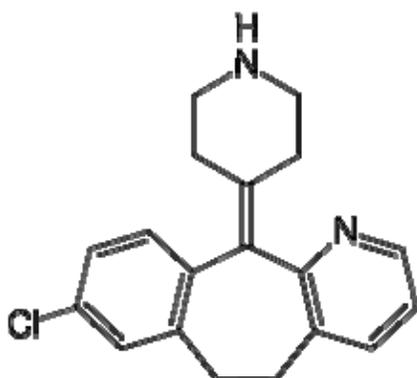
Con número de CAS de [79794-75-5] con clasificación riesgosa

Anexo 2

Información sobre el producto final

Des-loratadina (Información sobre des-loratadina)

Descripción: Es un polvo blanco o casi blanco, poco soluble en agua, soluble en alcohol y propilenglicol. Tiene un peso molecular de 310.8 g/ mol y tiene una fórmula empírica de $C_{19}H_{19}ClN_2$ con nombre químico de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* y con fórmula estructural de



Desloratadina

Con numero de CAS [100643-71-8]

Des-loratadina es una droga usada como anti-histaminico no sedante. Se utiliza para el alivio sintomático de procesos alérgicos, entre ellos rinitis y urticaria crónica. La desloratadina se administra por vía oral a una dosis de 5 mg una vez al día. En niños de 2 a 5 años pueden administrarse 1.25 mg/ día y en los 6 a 11 años de 2.5 mg/ 5 mg/ día, es el metabolito activo de la loratadina con una vida media de 27 horas y con rápida absorción y esta en el mercado en dos presentaciones de 5 mg tableta y 2.5 mg/ 5 mL solución oral en el mercado guatemalteco con las marcas Lestacan, Aeries, Desslor, Desloran, Mailen, Lorisal, Tadix, Dexio, Caplin, Wexford Laboratories, Neolarmax, de los cuales cuatro son fabricados en Guatemala. (Martindale, FDA Electronic orange Book)

Debe de almacenarse en un empaque de cierre impermeable

Anexo 3

Fórmulas y procedimiento de cálculo para precisión de sistema

A) FÓRMULAS

MEDIA ARITMÉTICA:

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

DESVIACIÓN ESTÁNDAR:

$$s = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

COEFICIENTE DE VARIACIÓN:

$$CV = \frac{s}{\bar{y}} * 100$$

n = número de mediciones.

Criterio de aceptación: Coeficiente de variación (CV) $\leq 1.5\%$ ^{6,7,8}

Anexo 4

Fórmulas y procedimiento de cálculo para linealidad de sistema:

PENDIENTE

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

n = número de mediciones (concentración – respuesta analítica).

ORDENADA AL ORIGEN

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

$$r^2 = \frac{(n \sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n \sum x^2 - (\sum x)^2)(n \sum y^2 - (\sum y)^2)}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PENDIENTE

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

$t_{0.975, n-2}$ = Referirse al Anexo 19, para determinar el valor de t de Student

Criterio de aceptación:

Coefficiente de variación (CV) $\leq 1.5\%$

Coefficiente de determinación (r^2) ≥ 0.98

Intervalo de confianza para la pendiente (IC (β_1)), no debe de incluir el cero.

Es conveniente trazar la gráfica la concentración (x) vs la respuesta analítica (y), e incluir en ella la ecuación, la línea de ajuste y el coeficiente de determinación.

Anexo 5

Especificidad:

Criterio de aceptación: La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito.

Anexo 6

Fórmulas y procedimiento de cálculo para exactitud de método

MEDIA ARITMÉTICA:

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

DESVIACIÓN ESTÁNDAR:

$$s = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

COEFICIENTE DE VARIACIÓN:

$$CV = \frac{s}{\bar{y}} * 100$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA POBLACIONAL:

$$IC(\mu) = \bar{y} \pm t_{0,975,n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

$t_{0,975,n-2}$ = Referirse al Anexo 19, para determinar el valor de t de Student

n = número de recobros

Criterio de aceptación: 98 – 102 %

Anexo 7

Fórmulas y procedimiento de cálculo para linealidad de método

A) FÓRMULAS

PENDIENTE

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

n = número de mediciones (cantidad adicionada – cantidad recuperada).

ORDENADA AL ORIGEN

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PENDIENTE

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0,975,n-2} S_{b_1}$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

$t_{0,975,n-2}$ = Referirse al Anexo 19, para determinar el valor de t de Student

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA ORDENADA AL ORIGEN

$$IC(\beta_0) = b_0 \pm t_{0,975,n-2} S_{b_0}$$

$$S_{b_0} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\bar{x})^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

COEFICIENTE DE VARIACIÓN DE REGRESIÓN.

$$CV_{y/x} = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}} \times 100$$

$$y = \frac{\sum y}{n}$$

Criterio de aceptación de cantidad adicionada versus recuperada:

Coefficiente de determinación $(r)^2 \geq 0.98$

El Intervalo de confianza para la pendiente ($IC(\beta_1)$) debe incluir la unidad.

El Intervalo de confianza para la ordenada en el origen ($IC(\beta_0)$) debe incluir cero.

El coeficiente de variación de regresión ($CV_{x/y}$) del porcentaje de recuperación no debe ser mayor de 2 %.

Criterio de aceptación de porcentaje de recuperación:

El intervalo de confianza para la media poblacional ($IC(\mu)$) debe incluir el 100 % o que el promedio aritmético del % de recuperación, se incluya en el intervalo: 98 – 102 %

Es conveniente trazar la gráfica de la cantidad adicionada (x) versus la cantidad recuperada e incluir la ecuación, su línea y el coeficiente de determinación.

Anexo 8

Fórmulas y procedimiento de cálculo de precisión de método

A) FÓRMULAS

MEDIA ARITMÉTICA:

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

DESVIACIÓN ESTÁNDAR:

$$s = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

COEFICIENTE DE VARIACIÓN:

$$CV = \frac{s}{\bar{y}} * 100$$

n = número de muestras de contenido / potencia / valoración.

Criterios de aceptación:

Coefficiente de variación (CV) ≤ 2 %

Anexo 9

Fórmulas y procedimiento de cálculo para límite de detección

CURVA DE CALIBRACIÓN BASADO EN LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS BLANCOS.

A) FÓRMULAS PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN

PENDIENTE

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

n = número de mediciones (concentración – respuesta analítica).

COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

$$r^2 = \frac{(n \sum xy - (\sum x)(\sum y))^2}{(n \sum x^2 - (\sum x)^2)(n \sum y^2 - (\sum y)^2)}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PENDIENTE

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0,975,n-2} S_{b1}$$

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PENDIENTE

$t_{0,975,n-2}$ = Referirse al Anexo 19, para determinar el valor de t de Student

B) FÓRMULA PARA LOS BLANCOS

DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS BLANCOS:

$$S_b = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

 n = número de blancos

C) FÓRMULA PARA EL LÍMITE DE DETECCIÓN.

$$LD = \frac{3.3 \times S_b}{b_1}$$

Criterio de aceptación:

Coeficiente de determinación (r^2) ≥ 0.98 El intervalo de confianza de la ordenada en el origen (IC(β_1)) no debe incluir cero.

Anexo 10

Fórmulas y procedimiento de cálculo para límite de cuantificación

CURVA DE CALIBRACIÓN BASADO EN LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS BLANCOS.

A) FÓRMULAS PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN PENDIENTE

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

n = número de mediciones (concentración – respuesta analítica).

COEFICIENTE DE DETERMINACIÓN

$$r^2 = \frac{(n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PENDIENTE

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

$t_{0.975, n-2}$ = Referirse al Anexo 19, para determinar el valor de t de Student

B) FÓRMULA PARA LOS BLANCOS

DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS BLANCOS:

$$S_b = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

n = número de blancos

C) FÓRMULA PARA EL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN.

$$LC = \frac{10 \times S_b}{b_1}$$

Criterio de aceptación:

Coefficiente de determinación (r^2) ≥ 0.98

El intervalo de confianza de la ordenada en el origen ($IC(\beta_1)$) no debe incluir cero.

Anexo 11

Información sobre hidróxido de sodio grado analítico

Fórmula empírica estructurada: NaOH

Densidad: 2.13 g/ mL a 20 °C

Masa molecular: 40.00 g/ mol

Número CAS 1310-73-2

Almacenamiento: Almacenar de +5 °C hasta +30 °C

Valor de pH: ~ 14 (50 g/ L a 20 °C)

Estado: Sólido

Color: Incoloro

Punto de fusión: 323 °C

Punto de ebullición: 1390 °C

Solubilidad en agua: 1090 g/ mL (20 °C)

Solubilidad en etanol: 139 g/L

Ensayo: $\geq 99\%$

Carbonato (Como Na₂CO₃): $\leq 1\%$

Cloruro (Cl): $\leq 0.0005\%$

Fosfato (PO₄): $\leq 0.0005\%$

Silicato (SiO₂): $\leq 0.001\%$

Sulfato (SO₄): $\leq 0.0005\%$

Nitrogeno total (N): $\leq 0.0003\%$

Metales pesados (Como Pb): $\leq 0.0005\%$

Aluminio (Al): $\leq 0.0005\%$

Arsênico (As): $\leq 0.0001\%$

Cálcio (Ca): $\leq 0.0005\%$

Cobre (Cu): $\leq 0.0002\%$

Hierro (Fe): $\leq 0.0005\%$

Potasio (K): $\leq 0.05\%$

Magnésio (Mg): $\leq 0.0005\%$

Níquel (Ni): $\leq 0.0005\%$

Plomo (Pb): $\leq 0.0005\%$

Zinc (Zn): $\leq 0.0001\%$

Anexo 12

Información sobre alcohol etílico:

Fórmula empírica estructurada: C_2H_6O

Densidad: 0.790 – 0.793 g/ mL a 20 °C

Masa molecular: 46.07 g/ mol

Número CAS 64-17-5

Almacenamiento: Sustancias líquidas inflamables

Valor de pH: 7 (10 g/ L a 20 °C)

Estado: Líquido

Color: Incoloro

Punto de fusión: -114.5 °C

Punto de ebullición: 78.3 °C

Solubilidad en agua: Soluble (20 °C)

Solubilidad en cloroformo: Soluble (20 °C)

Ensayo: $\geq 99.9\%$

Identificación (IR): Conforme

Apariencia: Conforme

Color: ≤ 10 Hazen

Acidez titulable: ≤ 0.002 meq

Alcalinidad titulable: ≤ 0.002 meq

UV absorción: No absorbe de 285 – 300 nm

Aldehídos (Como acetaldehído): $\leq 0.0001\%$

Sustancias oxidables con permanganato de potasio (Como oxígeno): $\leq 0.002\%$

Componentes carbonilos (Como CO): $\leq 0.003\%$

Sustancias carbonizables: Conforme

Impurezas volátiles: Conforme

Acetaldehído y acetal: $\leq 0.001\%$

Acetona (GC): $\leq 0.001\%$

Benceno (GC): $\leq 0.0002\%$

Metiletilcetona (GC): $\leq 0.05\%$

Alcohol isoamílico (GC): $\leq 0.02\%$

Metanol (GC): $\leq 0.02\%$

2-propanol (GC): $\leq 0.003\%$

Impurezas totales (GC): $\leq 0.03\%$

Cloruros (Cl): $\leq 0.3\%$
Nitratos (NO₃): $\leq 0.3\%$
Fosfatos (PO₄): $\leq 0.3\%$
Sulfatos (SO₄): $\leq 0.3\%$
Plata (Ag): $\leq 0.000002\%$
Aluminio (Al): $\leq 0.00005\%$
Arsênico (As): $\leq 0.000002\%$
Oro (Au): $\leq 0.00001\%$
Bario (Ba): $\leq 0.000002\%$
Berilio (Be): $\leq 0.000002\%$
Bismuto (Bi): $\leq 0.00005\%$
Calcio (Ca): $\leq 0.000005\%$
Cadmio (Cd): $\leq 0.000005\%$
Cobalto (Co): $\leq 0.000002\%$
Cromo (Cr): $\leq 0.000002\%$
Cobre (Cu): $\leq 0.00001\%$
Hierro (Fe): $\leq 0.000002\%$
Gálio (Ga): $\leq 0.000002\%$
Indio (In): $\leq 0.000002\%$
Lítio (Li): $\leq 0.00001\%$
Magnesio (Mg): $\leq 0.000002\%$
Manganeso (Mn): $\leq 0.000002\%$
Molibdeno (Mo): $\leq 0.000002\%$
Niquel (Ni): $\leq 0.00001\%$
Plomo (Pb): $\leq 0.000002\%$
Platinio (Pt): $\leq 0.000002\%$
Antimonio (Sb): $\leq 0.000002\%$
Titanio (Ti): $\leq 0.000002\%$
Talio (Tl): $\leq 0.000002\%$
Vanadio (V): $\leq 0.000002\%$
Zinc (Zn): $\leq 0.00001\%$
Zirconio (Zr): $\leq 0.000002\%$
Residuos de evaporación: $\leq 0.0005\%$
Agua: $\leq 0.1\%$

Anexo 13

Información sobre ácido acético glacial:

Fórmula empírica estructurada: $C_2H_4O_2$

Densidad: 1.05 g/ mL a 20 °C

Masa molecular: 60.05 g/ mol

Número CAS 64-19-7

Almacenamiento: Sustancias líquidas inflamables

Valor de pH: 2.5 (50 g/ L a 20 °C)

Estado: Líquido

Color: Incoloro

Punto de fusión: 17 °C

Punto de ebullición: 116 - 118 °C

Solubilidad en agua: Soluble (20 °C)

Solubilidad en etanol: Soluble (20 °C)

Ensayo: 99.8 – 100.5 %

Identificación (IR): Conforme

Apariencia de la sustancia: Conforme

Temperatura de solidificación: ≥ 15.6 °C

Sustancias orgánicas volátiles: Conforme

Acido fórmico: ≤ 0.1 %

Metales pesados (Como Pb): $\leq 0.0005\%$

Cloruros (Cl): $\leq 0.0002\%$

Sulfatos (SO_4): $\leq 0.0005\%$

Aluminio (Al): $\leq 0.00005\%$

Arsenico y antimonio (Como As): $\leq 0.00010\%$

Cobre (Cu): $\leq 0.0005\%$

Hierro (Fe): $\leq 0.0005\%$

Mercúrio (Hg): $\leq 0.00010\%$

Plomo (Pb): $\leq 0.0005\%$

Zinc (Zn): $\leq 0.0005\%$

Solventes residuales: \leq Conforme

Sustancias oxidadas de dicromato de potasio: Conforme

Sustancias oxidables con permanganato de potasio(Como oxígeno): Conforme

Matéria no volátil: $\leq 0.005\%$

Anexo 14

Información sobre benceno

Fórmula empírica estructurada: C_6H_6

Densidad: 0.88 g/ mL a 20 °C

Masa molecular: 78.11 g/ mol

Número CAS 71-43-2

Almacenamiento: Sustancias líquidas inflamables

Estado: Líquido

Color: Incoloro

Punto de fusión: 5.5 °C

Punto de ebullición: 80.1 °C

Solubilidad en agua: 1.770 g/ L (20 °C)

Pureza (GC) $\geq 99.7\%$

Identificación (IR): Conforme

Apariencia: Clara

Acidez: ≤ 0.00005 meq

Alcalinidad: ≤ 0.00005 meq

Tiofeno: $\leq 0.0001\%$

Compuestos sulfurados (Como S): $\leq 0.003\%$

Sustancias carbonizables. Conforme

Aluminio (Al): $\leq 0.00005\%$

Boro (B): $\leq 0.000002\%$

Bario (Ba): $\leq 0.00001\%$

Calcio (Ca): $\leq 0.0005\%$

Cadmio (Cd): $\leq 0.00005\%$

Cobalto (Co): $\leq 0.00002\%$

Cromo (Cr): $\leq 0.000002\%$

Cobre (Co): $\leq 0.000002\%$

Hierro (Fe): $\leq 0.00001\%$

Magnesio (Mg): $\leq 0.00002\%$

Manganeso (Mn): $\leq 0.00002\%$

Niquel (Ni): $\leq 0.000002\%$

Plomo (Pb): $\leq 0.00001\%$

Estaño (Sn): $\leq 0.00001\%$

Zinc (Zn): $\leq 0.00001\%$

Residuos evaporables: $\leq 0.001\%$

Agua: $\leq 0.03\%$

Anexo 15

Información sobre n-Hexano

Fórmula empírica estructurada: C_6H_{14}

Densidad: 0.66 g/ mL a 20 °C

Masa molecular: 86.18 g/ mol

Número CAS 110-54-3

Almacenamiento: Sustancias líquidas inflamables

Estado: Líquido

Color: Incoloro

Punto de fusión: -94.3 °C

Punto de ebullición: 69 °C (1013 mPas)

Solubilidad en agua: 0.0095 g/ L (20 °C)

Solubilidad en cloroformo y etanol: Soluble (20 °C)

Pureza (GC): $\geq 99.0\%$

Identificación (IR): Conforme

Apariencia: Clara

Acidez: ≤ 0.00002 meq

Alcalinidad: ≤ 0.00002 meq

Tiofeno: Conforme

Aromáticos (Como Benceno): $\leq 0.01\%$

Compuestos sulfurados (Como S): $\leq 0.005\%$

Materia decolorada por ácido sulfurico: ≤ 10 hazen

Aluminio (Al): $\leq 0.00005\%$

Boro (B): $\leq 0.000002\%$

Bario (Ba): $\leq 0.00001\%$

Calcio (Ca): $\leq 0.0005\%$

Cadmio (Cd): $\leq 0.00005\%$

Cobalto (Co): $\leq 0.00002\%$

Cromo (Cr): $\leq 0.000002\%$

Cobre (Co): $\leq 0.000002\%$

Hierro (Fe): $\leq 0.00001\%$

Magnesio (Mg): $\leq 0.00001\%$

Manganeso (Mn): $\leq 0.00001\%$

Niquel (Ni): $\leq 0.000002\%$

Plomo (Pb): $\leq 0.00001\%$

Estaño (Sn): $\leq 0.00001\%$

Zinc (Zn): $\leq 0.00001\%$

Residuos evaporables: $\leq 0.001\%$

Agua: $\leq 0.005\%$

Anexo 16

Información sobre acetonitrilo grado HPLC

Fórmula empírica estructurada: C_2H_3N

Densidad: 0.786 g/ mL a 20 °C

Masa molecular: 41.05 g/ mol

Número CAS 75-05-8

Almacenamiento: Sustancias líquidas inflamables

Estado: Líquido

Color: Incoloro

Punto de fusión: -45.7 °C

Punto de ebullición: 81.6 °C (1013 mPas)

Solubilidad en agua: Soluble (20 °C)

Solubilidad en cloroformo y etanol: Miscible (20 °C)

Pureza (GC): $\geq 99.9\%$

Identificación (GC): Conforme

Residuo por evaporación: ≤ 2.0 mg/ L

Agua: $\leq 0.02\%$

Acidez: ≤ 0.0002 meq/g

Alcalinidad: ≤ 0.0002 meq/g

Grado de gradiente:

A 210 nm: ≤ 1.0 mAU

A 254 nm: ≤ 0.5 mAU

Como quinina a 254 nm: ≤ 1.0 ppb

Como quinina a 265 nm: ≤ 0.5 ppb

A 193 nm: ≥ 60 %

A 195 nm: ≥ 80 %

De 230 nm: ≥ 98 %

Anexo 17

Información sobre fosfato monobásico de sodio dihidratado, G.R.

Fórmula empírica estructurada: $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Densidad: 1.9152 g/ mL a 20 °C

Masa molecular: 156.02 g/ mol

Número CAS 13472-35-0

Almacenamiento: Sin limitaciones

Valor de pH: 4.5 (12 g/ L a 25 °C)

Estado: Cristales

Color y olor: Incoloro

Punto de fusión: 60 °C

Punto de descomposición: > 60°C

Solubilidad en agua: 850 g/ mL (20 °C)

Ensayo: 99.0 – 100.5 %

Identificación: Conforme

Apariencia de la solución: Conforme

Valor de pH

1 % agua: 4.1 – 5.0

5 % agua: 5.2 – 4.5

Cloruro (Cl): $\leq 0.0005 \%$

Hidrogenofosfato (PO_4): $\leq 0.0005 \%$

Fluoruro (F): $\leq 0.001\%$

Sulfato (SO_4): $\leq 0.0005 \%$

Metales pesados (Como Pb): $\leq 0.0002\%$

Arsénico (As): $\leq 0.0002\%$

Cálcio (Ca): $\leq 0.0005\%$

Cobre (Cu): $\leq 0.0005\%$

Hierro (Fe): $\leq 0.0001\%$

Mercurio (Hg): $\leq 0.0001\%$

Potasio (K); $\leq 0.005\%$

Magnesio (Mg): $\leq 0.0005\%$

Níquel (Ni): $\leq 0.0005\%$

Plomo (Pb): $\leq 0.0004\%$

Zinc (Zn): $\leq 0.025\%$

Alumínio, Cálcio y elementos relacionados: Conforme

Sustâncias oxidables con permanganato de potasio (Como oxígeno): Conforme

Perdida por secado: 21.5 – 24.0 %

Anexo 18

Información sobre ácido fosfórico 85 % G.R.

Fórmula empírica estructurada: H_3PO_4

Densidad: 1.71 g/ mL a 20 °C

Valor de pH: < 0.5 (100G/ L a 20 °C)

Estado: Líquido

Color: Incoloro

Punto de fusión: ~ 21 °C

Punto de ebullición: ~ 158 °C

Solubilidad en agua: Soluble (20 °C)

Solubilidad en etanol: Soluble (20 °C)

Ensayo: Mínimo 85 %

Identificación: Conforme

Apariencia de la sustancia: Conforme

Color: Máximo 10 Hazen

Cloruros (Cl) Máximo 2 ppm

Fluoruros (F): Máximo 1 ppm

Nitratos (NO_3): Máximo 3 ppm

Fosfitos e Hipofosfitos (Como H_3PO_3): Máximo 20 ppm

Metales pesados (Como Pb): Máximo 10 ppm

Sulfatos (SO_4): Máximo 20 ppm

Arsénico (As): Máximo 0.5 ppm

Calcio (Ca): Máximo 0.5 ppm

Cadmio (Cd): Máximo 0.5 ppm

Cobre (Cu): Máximo 10 ppm

Hierro (Fe); Máximo 10 ppm

Potasio (K): Máximo 5 ppm

Magnésio (Mg): Máximo 5 ppm

Manganeso (Mn): Máximo 0.5 ppm

Sodio (Na): Máximo 200 ppm

Níquel (Ni): Máximo 1 ppm

Plomo (Pb): Máximo 0.5 ppm

Antimônio (Sb): Máximo 5 ppm

Zinc (Zn): Máximo 2 ppm

Material precipitado com amoníaco: Conforme

Acidos Volátiles (Como CH_3COOH): Máximo 10 ppm

Sustâncias oxidables con permanganato de potasio (Como Oxigeno): Máximo 10 ppm

Material insoluble: Máximo 10 ppm

Alumínio (Al): $\leq 0.00005\%$

Arsenico y antimonio (Como As): $\leq 0.00010\%$

Cobre (Cu): $\leq 0.0005\%$

Hierro (Fe): $\leq 0.0005\%$

Mercúrio (Hg): $\leq 0.00010\%$

Plomo (Pb): $\leq 0.0005\%$

Zinc (Zn): $\leq 0.0005\%$

Solventes residuales: \leq Conforme

Sustancias oxidadas de dicromato de potasio: Conforme

Sustancias oxidables con permanganato de potasio(Como O): Conforme

Matéria no volátil: $\leq 0.005\%$

Anexo 19

Tabla de t de Student $t_{0.975,n-2}$.

GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0.975}$	GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0.975}$	GRADOS DE LIBERTAD	$t_{0.975}$
1	12.706	26	2.056	51	2.008
2	4.303	27	2.052	52	2.007
3	3.182	28	2.048	53	2.006
4	2.776	29	2.045	54	2.005
5	2.571	30	2.042	55	2.004
6	2.447	31	2.040	56	2.003
7	2.365	32	2.037	57	2.002
8	2.306	33	2.035	58	2.002
9	2.262	34	2.032	59	2.001
10	2.228	35	2.030	60	2.000
11	2.201	36	2.028	61	2.000
12	2.179	37	2.026	62	1.999
13	2.160	38	2.024	63	1.998
14	2.145	39	2.023	64	1.998
15	2.131	40	2.021	65	1.997
16	2.120	41	2.020	66	1.997
17	2.110	42	2.018	67	1.996
18	2.101	43	2.017	68	1.995
19	2.093	44	2.015	69	1.995
20	2.086	45	2.014	70	1.994
21	2.080	46	2.013	71	1.994
22	2.074	47	2.012	72	1.993
23	2.069	48	2.011	73	1.993
24	2.064	49	2.010	74	1.993
25	2.060	50	2.009	75	1.992

Los grados de libertad (gl) se fijan con base a la fórmula indicada en el subíndice del símbolo de la t de Student.

Anexo 20

Resultados de Precisión del sistema de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*:

Concentración (ug/mL)	Respuesta del detector (mAU *s)
100	1488.62988
100	1487.58875
100	1486.54382
100	1487.95288
100	1485.91528
100	1488.06653

Anexo 21

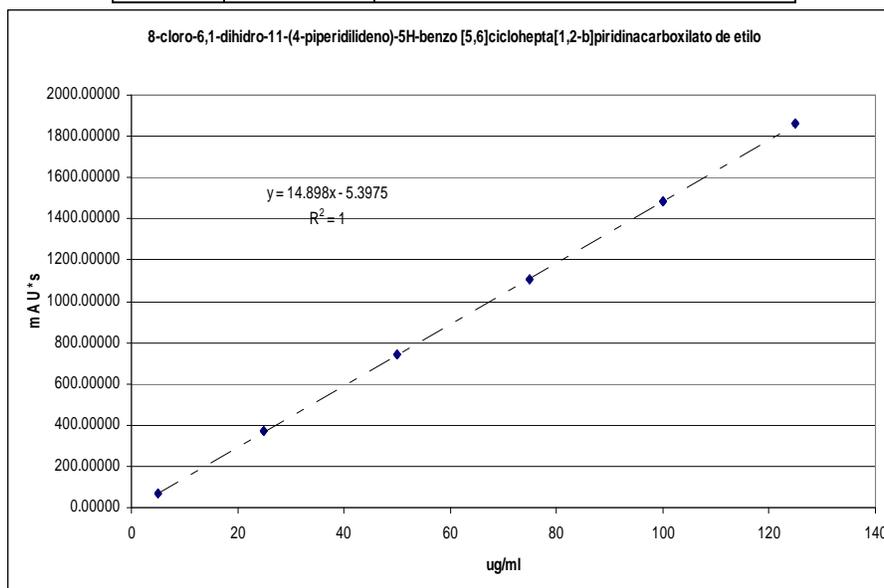
Resultados de Precisión del sistema de *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina:*

Concentración (ug/mL)	Respuesta del detector (mAU *s)
100	1426.5033
100	1426.46021
100	1427.66711
100	1426.55701
100	1426.64551
100	1425.74243

Anexo 22

Resultados de Linealidad del sistema para 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo:

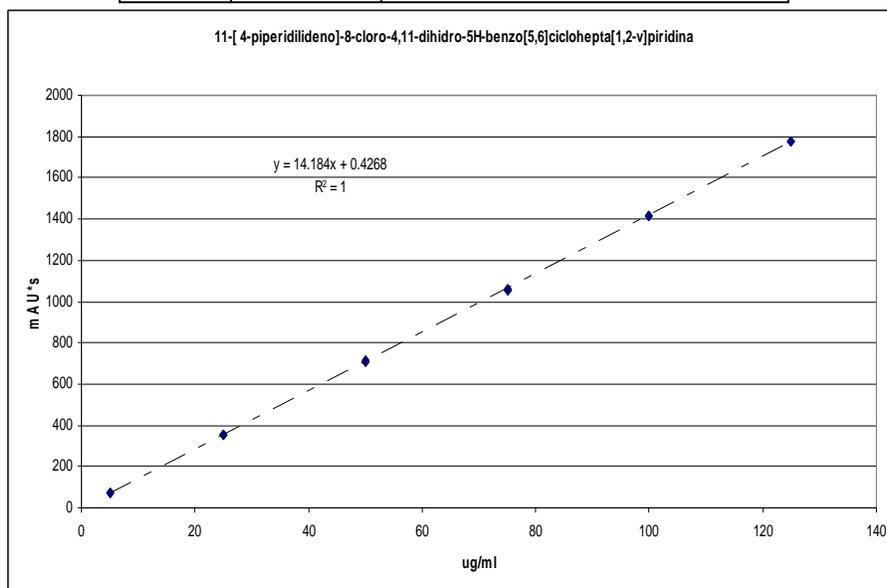
$\mu\text{g/mL}$	mAU*s	
5	71.45110	Promedio: 71.17689
5	71.09554	Desviación estándar: 0.24393
5	70.98402	Coficiente de variación: 0.34272
25	369.32825	Promedio: 368.72622
25	368.24301	Desviación estándar:0.55229
25	368.60739	Coficiente de variación:0.14978
50	739.57428	Promedio: 739.55115
50	739.35162	Desviación estándar:0.18902
50	739.72754	Coficiente de variación:0.02556
75	1104.99084	Promedio: 1104.20296
75	1103.82898	Desviación estándar:0.68262
75	1103.78906	Coficiente de variación:0.06182
100	1484.27136	Promedio: 1483.29187
100	1483.04126	Desviación estándar:0.88133
100	1482.56299	Coficiente de variación:0.05942
125	1863.10449	Promedio: 1862.07707
125	1861.79126	Desviación estándar: 0.91850
125	1861.33545	Coficiente de variación:0.04933



Anexo 23

Resultados de Linealidad del sistema para 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina:

$\mu\text{g/mL}$	mAU*s	
5	71.63235	Promedio: 71.71577
5	71.73318	Desviación estándar:0.07622
5	71.78178	Coefficiente de variación:0.10628
25	357.00385	Promedio: 357.03156
25	356.97156	Desviación estándar:0.07765
25	357.11926	Coefficiente de variación:0.02175
50	710.31274	Promedio: 710.93163
50	711.0258	Desviación estándar:0.57760
50	711.45636	Coefficiente de variación:0.08124
75	1057.2345	Promedio: 1057.57540
75	1057.94373	Desviación estándar:0.35541
75	1057.54797	Coefficiente de variación:0.03361
100	1417.86877	Promedio: 1418.34639
100	1418.42285	Desviación estándar:0.44436
100	1418.74756	Coefficiente de variación:0.03133
125	1779.02588	Promedio: 1776.82296
125	1776.43103	Desviación estándar:2.03546
125	1775.01196	Coefficiente de variación:0.11456



Anexo 24:**Resultados de Exactitud del método de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo:**

<i>Placebo analítico adicionado</i>	<i>Cantidad adicionada (mg)</i>	<i>Cantidad recuperada (mg)</i>	<i>% de recobro</i>
1	50.07	50.01	99.9
2	50.07	49.98	99.8
3	50.07	50.03	99.9
4	50.07	50.04	99.9
5	50.07	49.97	99.8
6	50.07	50.20	100.3

Anexo 25

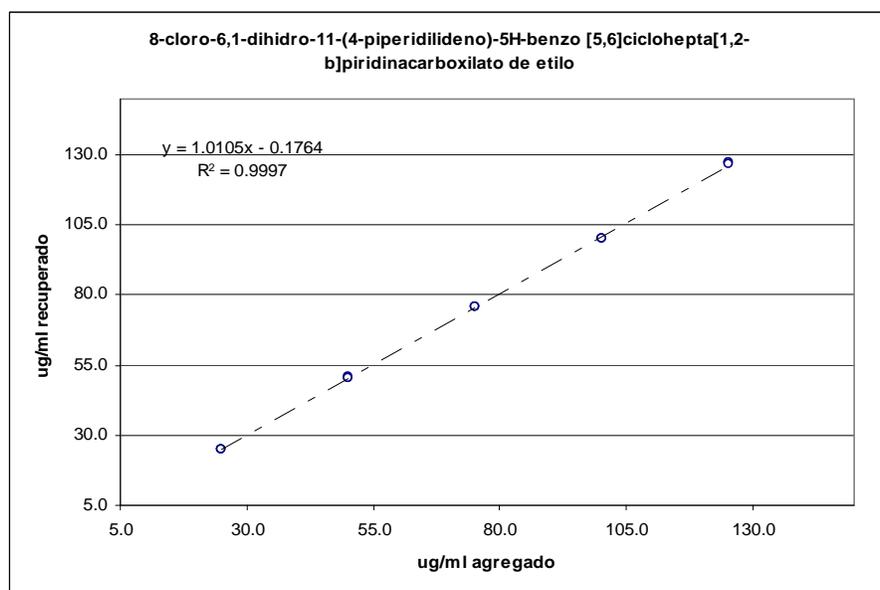
Resultados de Exactitud del método de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina:

<i>Placebo analítico adicionado</i>	<i>Cantidad adicionada (mg)</i>	<i>Cantidad recuperada (mg)</i>	<i>% de recobro</i>
1	50.09	50.00	99.8
2	50.09	50.04	99.9
3	50.09	49.90	99.6
4	50.09	50.08	100.0
5	50.09	50.10	100.0
6	50.09	50.04	99.9

Anexo 26

Resultados de Linealidad del método de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo::

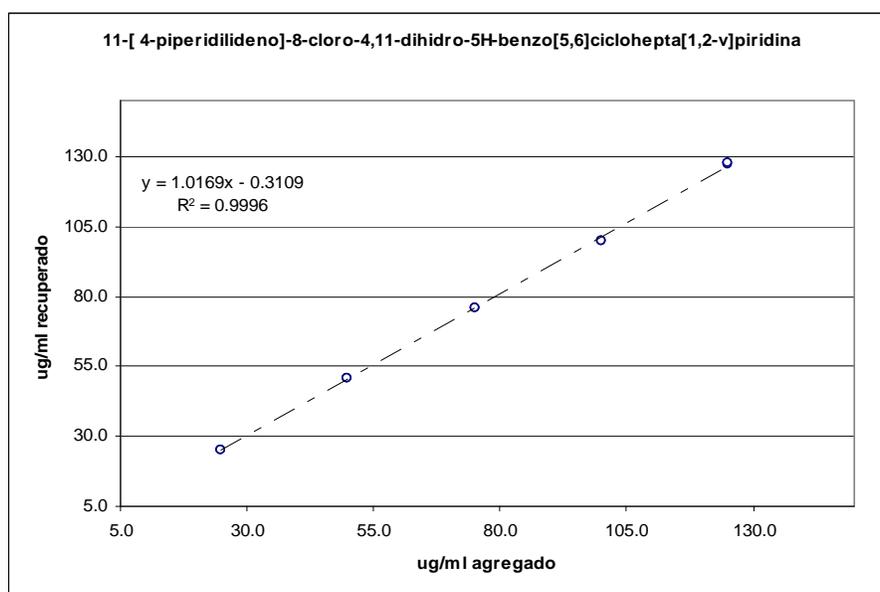
Placebo analítico adicionado	µg/mL agregados	µg/mL recuperados	% de recobro
25 %	25.1	25.2	100.5
	25.1	25.2	100.4
	25.1	25.2	100.4
50 %	50.1	50.7	101.3
	50.1	50.6	101.0
	50.1	50.5	100.8
75 %	75.2	76.1	101.2
	75.2	76.0	101.0
	75.2	76.0	101.1
100 %	100.2	100.0	99.8
	100.2	100.0	99.8
	100.2	100.1	99.8
125 %	125.3	127.1	101.4
	125.3	127.1	101.5
	125.3	127.0	101.4



Anexo 27

Resultados de Linealidad del método de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina::

Placebo analítico adicionado	µg/mL agregados	µg/mL recuperados	% de recobro
25 %	25.0	25.3	101.2
	25.0	25.3	101.1
	25.0	25.3	101.3
50 %	50.0	50.7	101.4
	50.0	50.6	101.2
	50.0	50.5	101.1
75 %	75.0	76.1	101.5
	75.0	76.0	101.4
	75.0	76.0	101.4
100 %	99.9	100.0	100.1
	99.9	100.0	100.1
	99.9	100.0	100.1
125 %	124.9	127.4	102.0
	124.9	127.7	102.2
	124.9	127.7	102.2



Precisión del método de 8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo:

Ug/mL	ug/mL recup	% de recup
75.2	76.1	101.2
75.2	76.0	101.0
75.2	76.0	101.1
100.2	100.0	99.8
100.2	100.0	99.8
100.2	100.1	99.8
125.3	127.1	101.4
125.3	127.1	101.5
125.3	127.0	101.4

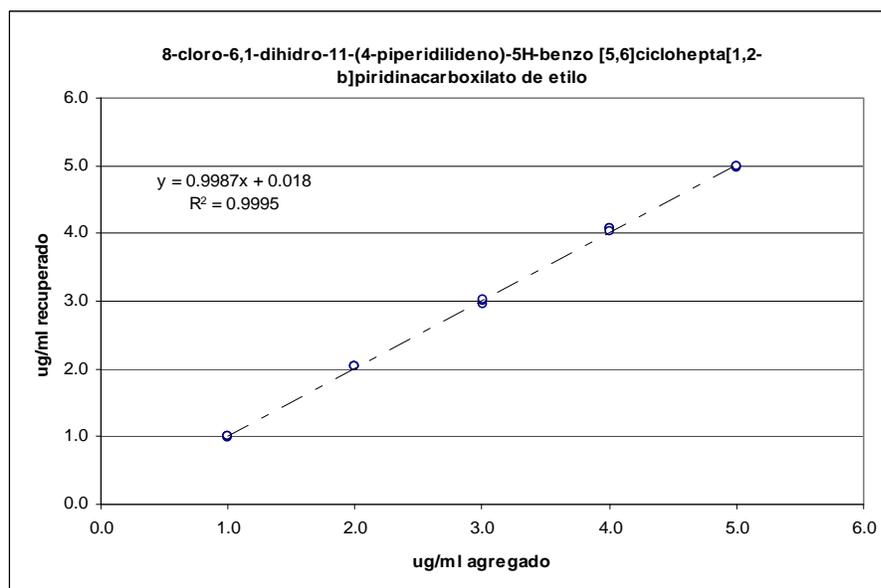
Anexo 29**Resultados de Precisión del método de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina:**

ug/mL	ug/mL recup	% de recup
75.0	76.1	101.5
75.0	76.0	101.4
75.0	76.0	101.4
99.9	100.0	100.1
99.9	100.0	100.1
99.9	100.0	100.1
124.9	127.4	102.0
124.9	127.7	102.2
124.9	127.7	102.2

Anexo 30

Resultados de Límite de cuantificación de *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*:

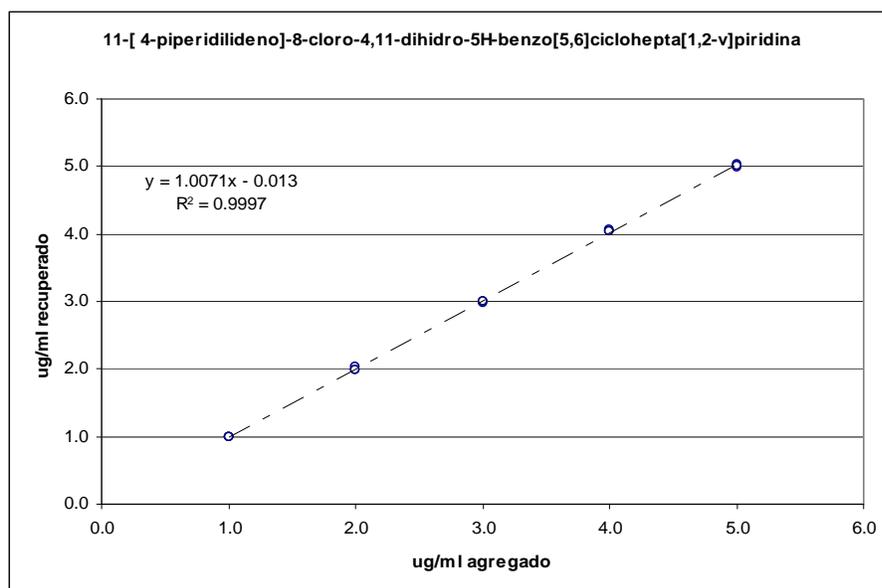
ug/mL adicionado	ug/mL recuperado	% de recuperación
1.0	1.0	99.1
1.0	1.0	100.0
1.0	1.0	101.2
2.0	2.0	101.9
2.0	2.0	101.6
2.0	2.0	101.7
3.0	3.0	98.8
3.0	3.0	100.3
3.0	3.0	100.6
4.0	4.1	101.7
4.0	4.1	101.6
4.0	4.0	100.5
5.0	5.0	99.2
5.0	5.0	100.0
5.0	5.0	99.9



Anexo 31

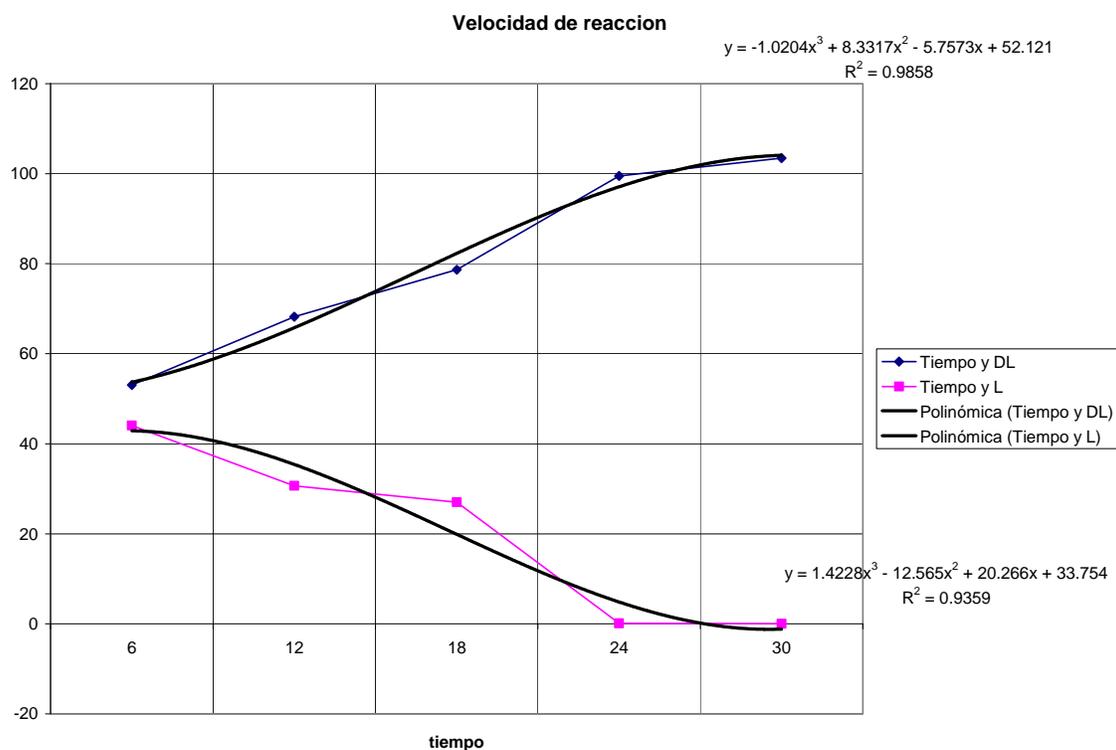
Límite de cuantificación de 11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina:

ug/mL adicionado	ug/mL recuperado	% de recuperación
1.0	1.0	99.5
1.0	1.0	98.8
1.0	1.0	99.5
2.0	2.0	101.8
2.0	2.0	99.2
2.0	2.0	99.2
3.0	3.0	99.6
3.0	3.0	99.8
3.0	3.0	100.0
4.0	4.0	101.1
4.0	4.1	101.7
4.0	4.0	101.1
5.0	5.0	99.6
5.0	5.0	100.5
5.0	5.0	100.1



Anexo 32:

Ajuste de la ecuación de velocidad a una función polinómica

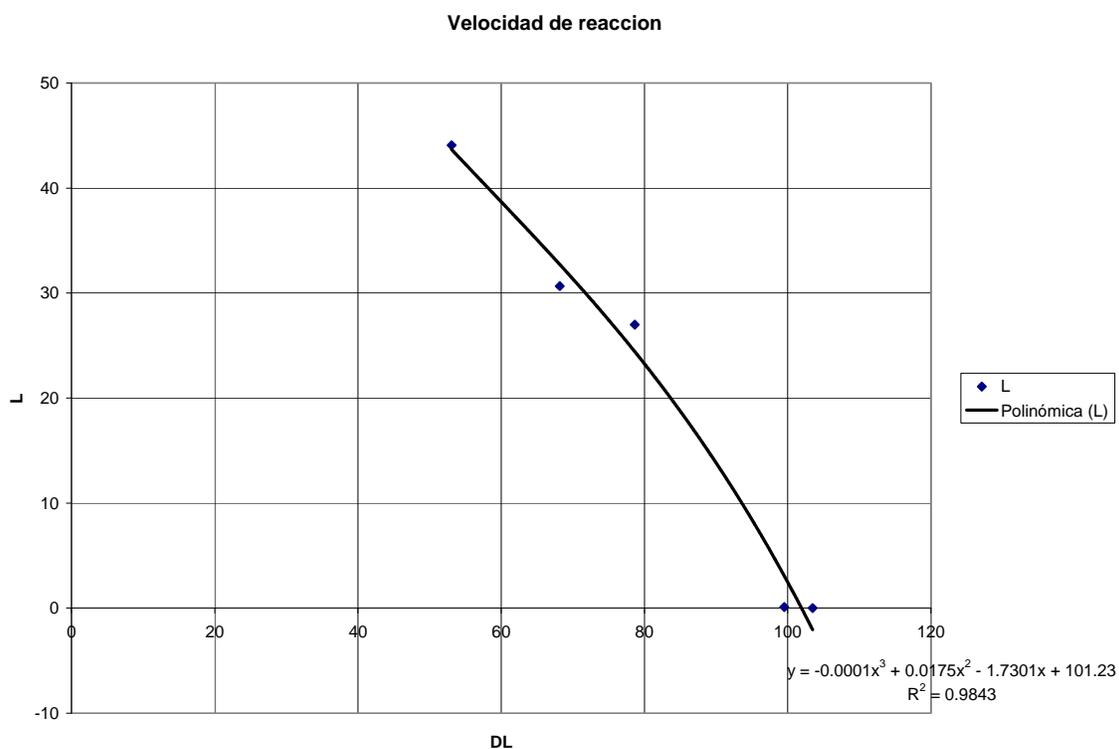


Donde DL es *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina*

Y L es *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*

Anexo 33

Gráfica de velocidad de reacción de *1-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina* y *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*



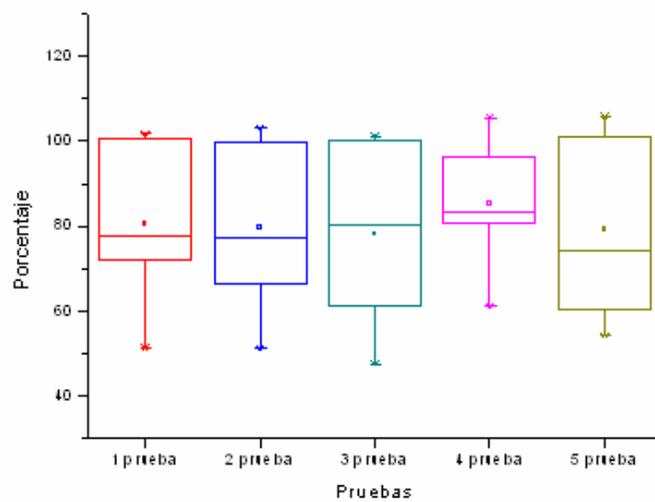
Donde DL es *11-[4-piperidilideno]-8-cloro-4,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-v]piridina*

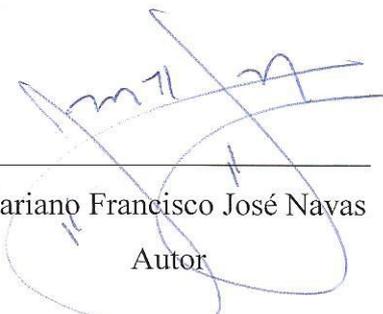
Y L es *8-cloro-6,1-dihidro-11-(4-piperidilideno)-5H-benzo [5,6]ciclohepta[1,2-b]piridinacarboxilato de etilo*

Anexo 33

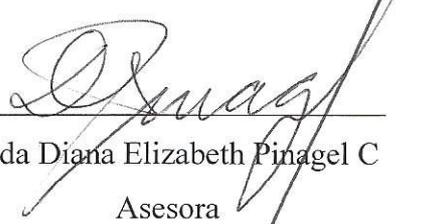
Valores críticos para la prueba de Dunnett

$\alpha=0.01$. Prueba de una cola										
V	p=	2	3	4	5	6	7	8	9	10
5		3.37	3.90	4.21	4.43	4.60	4.73	4.85	4.94	5.03
6		3.14	3.61	3.88	4.07	4.21	4.33	4.43	4.51	4.59
7		3.00	3.42	3.66	3.83	3.96	4.07	4.15	4.23	4.30
8		2.90	3.29	3.51	3.67	3.79	3.88	3.96	4.03	4.09
9		2.82	3.19	3.40	3.55	3.66	3.75	3.82	3.89	3.94
10		2.76	3.11	3.31	3.45	3.56	3.64	3.71	3.78	3.83
11		2.72	3.06	3.25	3.38	3.48	3.56	3.63	3.69	3.74
12		2.68	3.01	3.19	3.32	3.42	3.50	3.56	3.62	3.67
13		2.65	2.97	3.15	3.27	3.37	3.44	3.51	3.56	3.61
14		2.62	2.94	3.11	3.23	3.32	3.40	3.46	3.51	3.56
15		2.60	2.91	3.08	3.20	3.29	3.36	3.42	3.47	3.52
16		2.58	2.88	3.05	3.17	3.26	3.33	3.39	3.44	3.48
17		2.57	2.86	3.03	3.14	3.23	3.30	3.36	3.41	3.45
18		2.55	2.84	3.01	3.12	3.21	3.27	3.33	3.38	3.42
19		2.54	2.83	2.99	3.10	3.18	3.25	3.31	3.36	3.40
20		2.53	2.81	2.97	3.08	3.17	3.23	3.29	3.34	3.38
24		2.49	2.77	2.92	3.03	3.11	3.17	3.22	3.27	3.31
30		2.46	2.72	2.87	2.97	3.05	3.11	3.16	3.21	3.24
40		2.42	2.68	2.82	2.92	2.99	3.05	3.10	3.14	3.18
60		2.39	2.64	2.78	2.87	2.94	3.00	3.04	3.08	3.12
120		2.36	2.60	2.73	2.82	2.89	2.94	2.99	3.03	3.06
∞		2.33	2.56	2.68	2.77	2.84	2.89	2.93	2.97	3.00

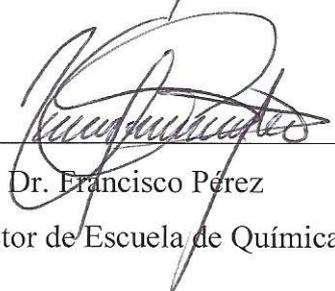
Anexo 34**Cajas comparativas de tiempo de Tukey**



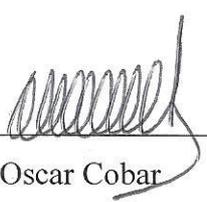
Mariano Francisco José Navas
Autor



Licda Diana Elizabeth Pinagel C
Asesora



Dr. Francisco Pérez
Director de Escuela de Química



Dr. Oscar Cobar
Decano de la Facultad