

HIDRÓLISIS BÁSICA DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EN MEDIO NO AMORTIGUADO: UN EXPERIMENTO DE LABORATORIO CON UN ACERCAMIENTO VERDE

BASIC HYDROLYSIS OF ACETYLSALICYLIC ACID IN AN UNBUFFERED MEDIUM: A GREEN APPROACH LABORATORY EXPERIMENT

**Guadalupe I. Vargas-Rodríguez¹, Adolfo Obaya¹, René Miranda¹, Raquel Gómez-Pliego²,
Juan J. Mendoza-Flores^{1,3}, Yolanda M. Vargas-Rodríguez^{1*}**

Universidad Nacional Autónoma de México (1) Departamento de Ciencias Químicas, (2) Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, de Av. 1 de mayo S/N, Sta. María Las Torres, 54740 Cuautitlán Izcalli, Estado de México - México

(3) Universidad Nacional Autónoma de México, Departamento de Físicoquímica, Facultad de Química. Circuito Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, 04510 Ciudad de México – México

*autor de correspondencia (e-mail: ymvargas@unam.mx)

Recibido: 10/05/2017 - Evaluado: 20/06/2017 - Aceptado: 27/09/2017

RESUMEN

Se presenta el diseño de un experimento del laboratorio para fisicoquímica farmacéutica con su correspondiente métrica de acercamiento verde, fundamentada en una metodología reciente titulada "Diagrama de flujo del experimento como semáforo de seguridad ecológica". Se efectuó el estudio cinético de la hidrólisis del ácido acetilsalicílico en medio básico a diferentes temperaturas, por medición del pH en un medio no amortiguado. Se evaluaron los modelos cinéticos de orden cero, uno y dos; determinándose también los tiempos de vida media y t_{90} , además de calcular los parámetros cinéticos de la reacción de hidrólisis con la ecuación de Arrhenius y los parámetros termodinámicos de activación con la ecuación de Eyring. Los resultados se ajustaron a una cinética de orden dos. Se diseñó un experimento de laboratorio con un adecuado acercamiento verde, siendo conveniente mencionar que la técnica de cuantificación favoreció el tratamiento de los datos experimentales.

ABSTRACT

The design of a laboratory experiment for pharmaceutical physicochemistry with its corresponding green approach metric, based on a recent methodology entitled "Flow diagram of the experiment as an ecological safety semaphore" is presented. The kinetic study of the hydrolysis of the acetylsalicylic acid in a basic medium was carried out at different temperatures, by measuring the pH in a non-buffered medium. In addition, the zero, one, and two-order kinetic models, were evaluated and the half-life and t_{90} were determined. The kinetic parameters of the hydrolysis reaction were calculated using the Arrhenius equation and the thermodynamic activation parameters employing the Eyring equation. A laboratory experiment with a suitable green approach was designed, being worth mentioning that the quantification technique favored the treatment of experimental data.

Palabras clave: ácido acetilsalicílico, hidrólisis básica, cinética química, diagrama de flujo métrica verde
Keywords: acetylsalicylic acid, basic hydrolysis, chemical kinetics, green metric flowchart

INTRODUCCIÓN

Sin duda, el deterioro ecológico mediante diversas formas, del planeta, es de obligado conocimiento. Por ende, es necesario realizar esfuerzos en todos los niveles para reparar los errores que han llevado a esta situación. Así, la química ambiental surge con el fin de contar con un medio correctivo. Sin embargo, una relativamente nueva y excelente opción es la prevención de la contaminación, denominada química verde; precisamente, algunas sociedades científicas internacionales (española, japonesa, alemana, inglesa, norteamericana, entre otras) han asumido el liderazgo en la promoción de la educación y práctica de esta, ya actual, forma de hacer química.

A partir de la década de los 60's se han desarrollado diversas medidas para la conservación del ambiente y el desarrollo de procesos que minimicen su impacto ambiental. Así en 1991 nace y se integra a la EPA el concepto de química verde (*Green Chemistry* por su vocablo en inglés) cuyo objetivo principal es el diseño de productos y procesos que reduzcan o eliminen el uso y generación de sustancias nocivas para el ser humano y para el ambiente. La química verde se constituye del empleo de rutas sintéticas alternativas, uso de condiciones de reacción no convencionales, así como, el diseño de sustancias químicas menos tóxicas que las disponibles actualmente o inherentemente más seguras respecto a su potencial de accidentes. La química verde es un reto a "hacer química" de una manera responsable con el ambiente. Los doce principios de la química verde (Anastas & Warner, 1998), sirven de guía para el desarrollo de más productos y procesos amigables con el ambiente. El propósito es formular una conducta a seguir para el desarrollo sostenible, donde la prevención de la contaminación cree un equilibrio entre el desarrollo económico y la protección del ambiente. Actualmente, la química verde se está empezando a introducir en el currículo escolar debido a que es un campo nuevo con pocas fuentes pedagógicas a la mano que faciliten su fácil adopción.

Actualmente, una de las preocupaciones en los laboratorios de enseñanza experimental de la química es la cantidad de residuos que se generan durante la realización de los experimentos de laboratorio, así como la correspondiente toxicidad de los mismos, es por ello que surge la necesidad de diseñar prácticas con adecuada incidencia en el protocolo de la química verde, es decir mediante el empleo adecuado de sus doce principios mostrados en la Tabla 1 (Anastas & Warner, 1998; Vargas-Rodríguez *et al.*, 2016).

Por otro lado, el ácido acetilsalicílico (AAS) es un fármaco que ha sido ampliamente utilizado para la enseñanza y aprendizaje de diversos conceptos de química, tales como síntesis e identificación de AAS (James-Molina *et al.*, 2002; Montes *et al.*, 2006; Revell, 2011; Clay & McLeod, 2012; García Segá & Clarke, 2013; Fahey *et al.*, 2016). Cabe hacer mención que, debido a la presencia de un éster en su estructura química, el AAS presenta reacciones de hidrólisis en medios acuosos. Muchos estudios cinéticos establecen la dependencia de la constante de rapidez con el pH, la concentración de solución amortiguadora, la fuerza iónica y la relación de disolventes (Sturvtivant, 1942; Fersht & Kirby, 1967). La hidrólisis de AAS en medio ácido es muy lenta por lo que en el tracto digestivo no se hidroliza, sólo se disuelve incrementando la acidez del estómago. La rapidez de hidrólisis se va incrementando en función del incremento del pH y se mantiene constante entre pH 5 - 8, condiciones similares a las del tracto digestivo superior, en donde la hidrólisis ocurre de forma parcial a ácido salicílico (AS) durante el primer paso a través del hígado. A valores de pH mayores de 9, la hidrólisis del AAS es más rápida. En el ámbito de tecnología farmacéutica estas reacciones de degradación no son deseables porque la vida de anaquel se reduce.

La hidrólisis del AAS, se ha estudiado en los laboratorios de enseñanza experimental, en presencia de soluciones amortiguadoras, encontrándose un pseudo orden de reacción de primer orden (Choudhury & Mitra, 1993; Alibrandi *et al.*, 1996). La identificación y cuantificación del AAS y de sus productos de degradación, se ha realizado generalmente mediante el uso de equipos costosos como electroforesis capilar, espectrofotometría ultravioleta (UV), Resonancia Magnética Nuclear (RMN), cromatografía de gases - espectrometría de masas (CG-EM) y FTIR (Holland, 2011; Schurter *et al.*, 2011; Hamad, 2013; Thomas & Boucher, 2015; Zivkovi *et al.*, 2017). Otros autores han reportado el uso de equipos más económicos, como espectrofotómetro visible y microfotocolorímetro (Kenneth, 1988; Borer, 2000; Martínez & Baeza, 2004), pero para leer en la región del visible se deben sintetizar derivados, como son los complejos de acetil salicilato y salicilato de cobre (II) (Dudek, 1977).

Tabla 1: Principios de la química verde

NO.	PRINCIPIO	APLICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS EN LOS EXPERIMENTOS DE LABORATORIO
P1	Prevención de residuos	La eficiencia, eficiencia en masa o eficiencia en volumen debe ser mínima (microescala, semimicro). <i>Evaluar eficiencia.</i>
P2	Economía atómica:	La economía atómica debe ser cercana al 100%. <i>Evaluar EA</i>
P3	Usar metodologías que generen productos con toxicidad reducida:	La metodología experimental debe utilizar y generar sustancias sin toxicidad. <i>Evaluar riesgos a la salud</i>
P4	Generar productos eficaces, pero no tóxicos	Los productos y/o residuos no deben ser tóxicos. <i>Evaluar riesgos a la salud</i>
P5	Reducir el uso de sustancias auxiliares:	No utilizar sustancias auxiliares; si se utilizan, no deben presentar riesgos para la salud y el ambiente. <i>Evaluar riesgos a la salud y al medio ambiente</i>
P6	Disminuir el consumo energético	Los experimentos deben preferentemente llevarse a cabo a temperatura y presión ambientes
P7	Utilizar materias primas renovables:	La materia prima ha de ser preferiblemente renovable
P8	Evitar derivados innecesarios	<i>Evaluar riesgos a la salud y al ambiente</i>
9	Potenciar la catálisis	Evaluar en el siguiente orden: emplear catálisis heterogénea, catálisis homogénea, no es necesaria la catálisis. <i>Evaluar toxicidad del catalizador o sistema catalítico</i>
10	Generar productos biodegradables:	Los productos químicos y/o residuos deben ser biodegradables. Si no es biodegradable, <i>evaluar toxicidad</i> al ambiente
11	Desarrollar metodologías analíticas para monitorear en tiempo real los procesos:	Utilizar metodologías fisicoquímicas para el seguimiento el experimento. Estas no deben presentar riesgos para la salud y el ambiente. <i>Evaluar riesgos a la salud y al ambiente</i>
12	Minimizar el potencial de accidentes químicos:	Las sustancias utilizadas deben presentar el riesgo mínimo de accidentes químicos. <i>Evaluar riesgos de accidentes químicos</i>

Recientemente, el grupo de investigación de este trabajo ha desarrollado experimentos de laboratorio aplicando los principios de la química verde (Miranda, 2009; Miranda, 2011) así como una métrica para evaluar el acercamiento verde de los experimentos, a través del diagrama de flujo de proceso como un semáforo de seguridad ecológica. En esta métrica holística, se integran tanto el tratamiento y la disposición de los residuos, además de considerar los riesgos para la salud, el ambiente y la seguridad utilizando los pictogramas y rombos de seguridad de reactivos, sustancias auxiliares, productos y residuos. El diagrama final resulta en un instrumento visual, análogo a un semáforo, que indica que tan cerca está el experimento de cumplir con todos los principios de la química verde (Vargas-Rodríguez, 2016).

Con el objetivo de diseñar un experimento con un acercamiento verde para la asignatura de Físicoquímica Farmacéutica, en este trabajo, se presenta el experimento de hidrólisis del ácido acetilsalicílico con hidróxido de sodio, en medio no amortiguado, es decir sin la presencia de una solución amortiguadora (también llamada solución reguladora, tampón o buffer) que limita los cambios de pH cuando se le agregan ácidos o bases o cuando se efectúan diluciones (Harris, 2006), para eliminar las sustancias auxiliares y cumplir con el principio (P5), y se utilizan metodologías fisicoquímicas (pH) para el seguimiento el experimento (P11). También, se determinan los parámetros cinéticos, el efecto de la temperatura sobre la rapidez de reacción y los parámetros de activación.

MATERIALES Y METODOS

Desarrollo experimental

El ácido acetilsalicílico (Sigma-Aldrich) y etanol GR (J.T. Baker) fueron utilizados sin purificar. Se empleó una disolución stock de hidróxido de sodio 1 N S.V. (Sigma-Aldrich) y solución indicadora de fenolftaleína. El estudio se siguió a través de mediciones de pH utilizando un potenciómetro Marca Conductronic, Modelo PC45 con un electrodo combinado de vidrio y calomel. El experimento, se dividió en dos partes, en la primera, se trabajó a temperatura ambiente (25°C) de la forma siguiente: 1 mmol de AAS, se disolvió en una mezcla de 10 mL de etanol-agua al 50% v/v. Se adicionó a la disolución de AAS, una gota de fenolftaleína y se añadió lentamente NaOH en disolución acuosa (0.1 N), hasta el vire del indicador, de forma paralela se tomaron lecturas de pH hasta el punto de equivalencia. En la segunda parte, la mezcla neutralizada se llevó a la temperatura de 35°C (constante). Al llegar a la temperatura requerida se adicionó 1 mL de NaOH 1 N (también a 35°C) y se tomaron lecturas de pH a diferentes tiempos de reacción. El experimento se realizó por triplicado a las temperaturas de 35°C y 60°C respectivamente. Al final del experimento se dieron las orientaciones para el tratamiento y disposición de residuos: guardar los residuos en frasco etiquetado, en la siguiente sesión de laboratorio la reacción se habrá llevado a cabo al 100%. Los residuos son biodegradables y no tóxicos, depositarlos en la tarja.

Actividades previas al experimento

Con el objetivo de analizar las reacciones que se llevan a cabo, así como evaluar el acercamiento verde del experimento, antes de realizar el mismo, se solicita a los estudiantes leer (para entender adecuadamente) cuidadosamente el desarrollo experimental y realizar las actividades previas siguientes:

- Averiguar las propiedades químicas y físicas de reactivos y disolventes
- Investigar el tipo de reacciones químicas que pueden ocurrir entre el AAS y el hidróxido de sodio.
- Consultar las propiedades químicas y físicas de los productos de reacción.
- De las hojas de seguridad obtener los riesgos químicos, a la salud y al ambiente. Incluir pictogramas y rombos de seguridad de reactivos, disolventes y productos.
- Elaborar un diagrama de flujo de experimento, con pictogramas y rombos de seguridad, analizar cada principio de la química verde para este experimento.
- Evaluar el acercamiento verde del experimento y utilizar las cartas de color en el diagrama de flujo.

Actividades posteriores al experimento

Después de realizar el experimento se solicita a los estudiantes llevar a cabo actividades que dependen de los resultados obtenidos en el mismo, dividiendo a las actividades en tres partes: estudio de la reacción de equilibrio ácido-base cinética de reacción y cálculo de parámetros de activación y termodinámicos.

Reacción de equilibrio ácido base

- Trazar el gráfico de pH en función del volumen de NaOH adicionado. Con base al volumen utilizado, determinar la concentración de AAS.
- Análisis de resultados

Cinética de reacción

- Elaborar un gráfico de pH en función del tiempo. Ajustar el gráfico a una regresión polinomial y determinar el pH a tiempo cero, para cada temperatura-
- Plantear la ecuación de rapidez de la reacción.

- Con los valores de pH en función del tiempo obtenido, determinar el valor de la concentración de NaOH remanente en los tiempos indicados, para las dos temperaturas.
- Ajustar los resultados con las ecuaciones cinéticas de orden cero, uno y dos, utilizando el método integral gráfico, y determinar los valores de las constantes de rapidez a cada temperatura.
- Con base al orden obtenido, calcular el tiempo al cual se degrada el 10 % de ($t_{1/10}$) y el 50% ($t_{1/2}$)
- Análisis de resultados

Cálculos de parámetros de activación y termodinámicos

- Por medio de la ecuación de Arrhenius, calcular la energía de activación de la reacción y el factor de frecuencia.
- Utilizar la ecuación de Eyring, para calcular entalpía (ΔH^\ddagger) entropía (ΔS^\ddagger) de activación.
- Determinar energía de Gibbs de activación (ΔG^\ddagger), a 35 y 60°C respectivamente.
- Análisis de resultados

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para evaluar el acercamiento verde del experimento de hidrólisis básica del ácido acetilsalicílico, los alumnos realizan un trabajo previo de investigación bibliográfica acerca de las propiedades físicas y químicas, así como de toxicidad de los sustratos, reactivos, productos y disolventes; en complemento de la métrica verde sugerida. A partir de estos datos, se realiza el análisis de las reacciones que se llevan a cabo. Los reactivos de este experimento son AAS e NaOH, y los disolventes son agua y etanol. En relación con lo último mencionado: las propiedades físicas y químicas se presentan en la Tabla 2, en donde se muestra que el pKa del AAS es 3.58 y, en consecuencia, la primera reacción que ocurre al adicionar NaOH a la disolución de AAS, es la reacción de equilibrio ácido base entre el protón del grupo carboxilo del sustrato y el NaOH, obteniéndose como producto al acetyl salicilato de sodio (ASNa) (Figura 1). Posteriormente, al agregar nuevamente NaOH en cantidades equimolares a la concentración de ASNa, se lleva a cabo la reacción de hidrólisis del grupo éster del ASNa para generar salicilato de sodio (SNa) y acetato de sodio como productos de reacción (Figura 2). Las propiedades de los productos se incluyen en la Tabla 2. En acuerdo a la solicitud de investigar los riesgos a la salud y al ambiente de reactivos, disolventes y productos, en la Tabla 2, se presentan los correspondientes rombos de seguridad y pictogramas.

Tabla 2: Propiedades físicas, químicas y riesgos a la salud, al ambiente y de accidentes químicos de productos, disolventes y reactivos

Nomenclatura	Ácido acetilsalicílico	Hidróxido de sodio	Etanol	Salicilato de sodio	Acetato de sodio
Estructura		NaOH			
pKa ^a	3.58	14	15.9	13.2	4.70
Rombos de seguridad					
Pictogramas especiales					

^a En medio acuoso

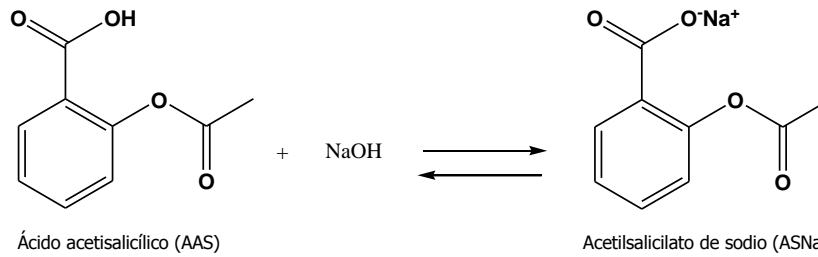


Fig. 1: Esquema que muestra la reacción de neutralización de ácido acetilsalicílico

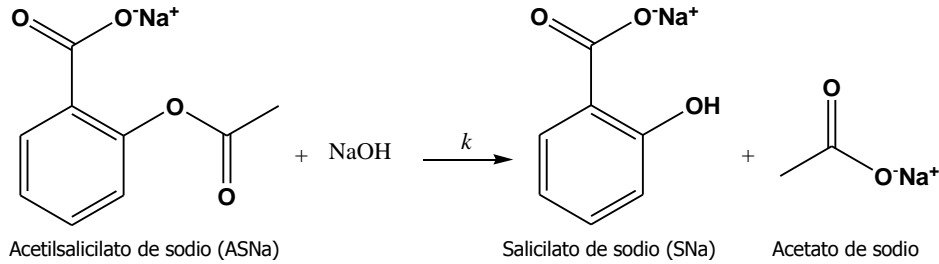


Fig. 2: Esquema que muestra la reacción de hidrólisis básica del ácido acetilsalicílico

Diagrama de flujo del experimento como semáforo de seguridad ecológica

Con el conocimiento previo de las reacciones que se llevan a cabo, se elabora el diagrama de flujo de experimento (Figura 3), considerando: el procedimiento experimental, sustratos, reactivos y disolventes de entrada, así como productos y disolventes de salida, resaltando las cantidades utilizadas; además de integrar, los rombos de seguridad y pictogramas de cada una de las sustancias involucradas.

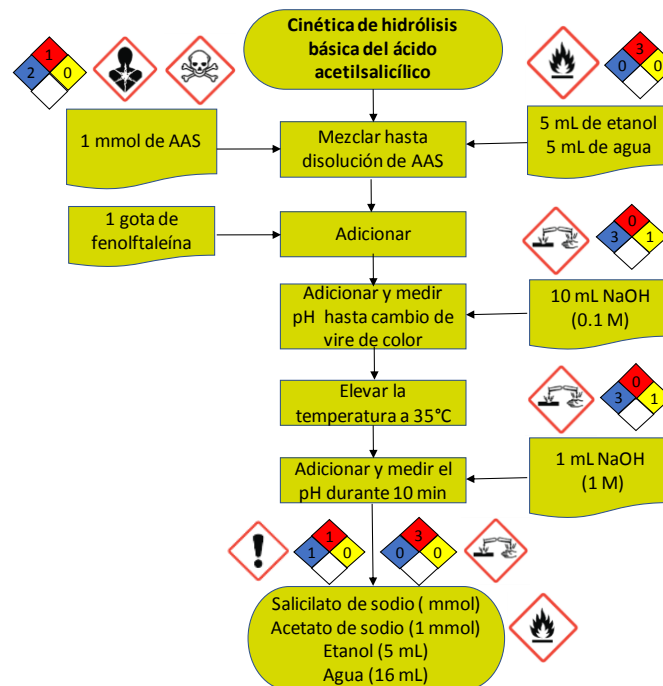


Fig. 3: Diagrama de flujo como semáforo de seguridad ecológica del experimento de hidrólisis del ácido acetilsalicílico

Análisis de los principios de la química verde

En la Tabla 3, se presentan de manera resumida la serie de análisis para establecer la pertinencia de los principios de la química verde, en ésta se indica la incidencia de ellos. Cabe hacer notar que, para evaluar el acercamiento verde del experimento, primero se determina el número de principios de la química verde cumple el experimento. De acuerdo con el análisis del experimento, éste cumple con nueve de los doce principios. Para asignar el color que le corresponde al diagrama de flujo, se toma en cuenta la carta con trece colores rojo-amarillo-verde que presenta Vargas-Rodríguez *et al.* (2016). De acuerdo con la carta, cuando se cumplen ocho principios de la química verde, el color que le corresponde al diagrama en la escala RGB es (214, 217, 0) con este color se rellenó el fondo de cada forma del diagrama de flujo (Fig. 3).

Tabla 3: Evaluación de los doce principios de la química verde, para el experimento de hidrólisis básica del éster de AAS

No.	Criterio para evaluar cada principio en experimentos de laboratorio	Evaluación en el experimento de hidrólisis	Cumple
P1	La eficiencia, eficiencia en masa o eficiencia en volumen debe ser mínima (microescala, semimicro). <i>Evaluar Em ó Ev</i>	Cada experimento utiliza 21 mL de reactivos y disolventes (escala semimicro). La eficiencia se determina como la masa o volumen de residuos por experimento realizado (Ev=21 mL). Entonces se genera la mínima cantidad de residuos.	Si
P2	La economía atómica debe ser cercana al 100%. <i>Evaluar EA</i>	Se deja la en reposo hasta que la reacción ocurre al 100%. Requisito para considerar que la economía atómica es de 100%.	Si
P3	La metodología experimental debe utilizar y generar sustancias sin toxicidad. <i>Evaluar riesgos a la salud</i>	Este protocolo utiliza como reactivos y disolventes al ASA, NaOH, etanol y agua, con riesgos a la salud de 2, 3 y 0 respectivamente y genera como productos al SNa y CH ₃ COONa, además de los disolventes (etanol y agua), presentan riesgo a la salud de 1, 1 y 0 respectivamente, por lo que no se considera una metodología con toxicidad reducida.	No
P4	Los productos y/o residuos no deben ser tóxicos. <i>Evaluar riesgos a la salud</i>	Los productos generados son SNa y CH ₃ COONa, y los disolventes (etanol y agua), presentan riesgo a la salud de 1, 1, 0 y 0 respectivamente. Los productos y/o residuos no son tóxicos.	Si
P5	No utilizar sustancias auxiliares; si se utilizan, no deben presentar riesgos para la salud y el ambiente. <i>Evaluar riesgos a la salud y al medio ambiente</i>	No se utilizaron sustancias auxiliares	Si
P6	Los experimentos deben preferentemente llevarse a cabo a temperatura y presión ambientes	Los experimentos no se llevaron a temperatura ambiente.	No
P7	La materia prima ha de ser preferiblemente renovable	La materia prima no es renovable	No
P8	Evitar derivados innecesarios. <i>Evaluar riesgos a la salud y al ambiente</i>	No aplica	Si
P9	Evaluar en el siguiente orden: emplear catálisis heterogénea, catálisis homogénea, no es necesaria la catálisis. <i>Evaluar toxicidad del catalizador o sistema catalítico</i>	No se utilizó catálisis	No
P10	Los productos químicos y/o residuos deben ser biodegradables. Si no es biodegradable, <i>evaluar toxicidad</i> al ambiente	Los residuos son salicilato de sodio, acetato de etilo y etanol. Todos son biodegradables.	Si
P11	Utilizar metodologías fisicoquímicas para el seguimiento el experimento. Estas no deben presentar riesgos para la salud y el ambiente. <i>Evaluar riesgos a la salud y al ambiente</i>	Se utilizaron metodologías fisicoquímicas (medición de pH) para el seguimiento del experimento en tiempo real.	Si
P12	Las sustancias utilizadas deben presentar el riesgo mínimo de accidentes químicos. <i>Evaluar riesgos de accidentes químicos</i>	Aunque el etanol presenta riesgo de incendios de 3, en el experimento únicamente se utilizan 10 mL reduciéndose el riesgo potencial de accidentes químicos.	Si

Equilibrio de reacción

Después de adicionar 10 mL de NaOH 0.1 M al AAS, se observa un cambio de color de incoloro a rosa, lo que indica que se ha neutralizado la disolución de AAS, obteniendo ASNa. El pH medido durante la neutralización, se grafica en función del volumen adicionado de NaOH (0.01 M). Los resultados se presentan en la Figura 4, en donde se observa el punto de equivalencia del equilibrio ácido-base, entre el AAS e NaOH. Considerando que se utilizan 1 mmol de NaOH, para neutralizar un mmol de AAS, la pureza del mismo es del 100%.

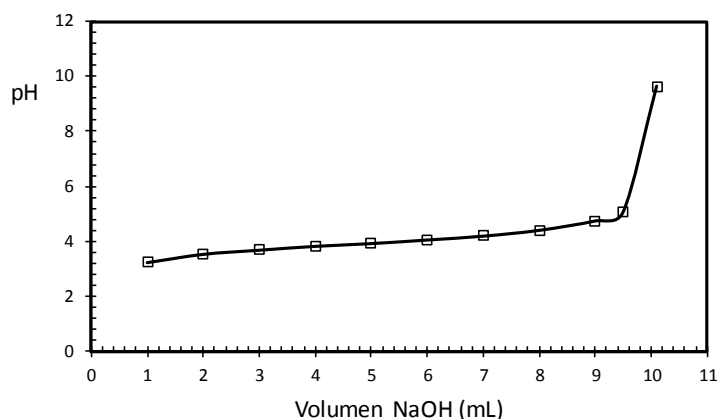


Fig. 4: Neutralización del protón del ácido carboxílico de AAS

Cinética de reacción

Posteriormente, al agregar 1 mL de disolución de NaOH 1M, inicia la reacción de hidrólisis del ASNa para generar salicilato de sodio (SNa) y acetato de sodio. Para el tratamiento de los datos obtenidos se utiliza una hoja de cálculo (Excel). La cinética de reacción se sigue por medición de pH en función del tiempo en segundos (s), los resultados a las dos temperaturas de trabajo se presentan en la figura 5a. El valor de pH a tiempo cero de reacción para cada temperatura, se obtiene mediante un ajuste por regresión polinómica (Vargas-Rodríguez *et al.*, 2015). Al tener la misma concentración inicial el ASNa que el hidróxido de sodio y siendo la reacción equimolar, la concentración de ASNa es igual a la concentración de NaOH remanente a cualquier tiempo (ec. 1). Esta concentración se determina con la ecuación $[OH]=10^{-(pH-14)}$. Los resultados de la [ASNa] o [Ao-x] remanente, son mostrados en el Figura 5b.

Tabla 4: Coeficientes de correlación

Orden	Ecuación cinética en función de	Conversión	R ²	
			T= 35°C	T= 60°C
Cero	$x = k_o t$	$\chi = \frac{k_o t}{A_o}$	0.8861	0.8164
Uno	$\ln \frac{A_o}{(A_o - x)} = k_1 t$	$\ln \frac{1}{1 - \chi} = k_1 t$	0.9687	0.9607
Dos	$\frac{x}{A_o(A_o - x)} = k_2 t$	$\frac{\chi}{1 - \chi} = A_o k_2 t$	0.9989	0.9989

La ley de rapidez de la reacción, se presentan en la ecuación 1, en donde se muestra que la rapidez es igual a la constante de rapidez por las concentraciones de los reactivos ASNa y NaOH, elevados a un exponente α y β respectivamente, que corresponden al orden de reacción parcial. Los valores de α y β , pueden ser 0, 1, 2, etcétera, su valor se obtiene de resultados experimentales y no de la estequiometría de la reacción. El método más utilizado para determinar el orden de reacción es el método integral gráfico, que se utiliza en este trabajo. Considerando que las concentraciones de NaOH y ASNa son equimolares a cualquier tiempo, la rapidez de reacción queda en función de la concentración de hidróxido, el cual queda elevado al orden de reacción total, n , en donde $n = \alpha + \beta$ (ec.1), α y β son el orden de reacción parcial respecto al AAS e hidróxido de sodio, respectivamente. A continuación, los resultados se evalúan en los modelos cinéticos de orden cero, uno y dos, realizando una regresión lineal, utilizando las ecuaciones cinéticas en función de la concentración (Vargas-Rodríguez & Obaya, 2005) y en donde x es la concentración de ASNa que ha reaccionado a cualquier tiempo en molaridad (M) y A_0 la concentración de inicial de ASNa en M, k_0 , k_1 y k_2 son las constantes de rapidez para orden cero, uno y dos en $M s^{-1}$, s^{-1} y $M^{-1} s^{-1}$ respectivamente, o con las ecuaciones cinéticas en función de la conversión, definida como la fracción de reactivo que ha reaccionado a cualquier tiempo x/A_0 , que se obtienen multiplicando ambos términos de las ecuaciones cinéticas en función de la concentración por el inverso de la concentración inicial (Tabla 4). En las Figuras 5c y 5d, se presentan los gráficos para segundo orden a las dos temperaturas de trabajo. Se observa que los valores de r^2 para orden dos son cercanos a uno, resultado que indica que la cinética de reacción es de orden dos.

$$r = -\frac{d[ASNa]}{dt} = -\frac{d[OH^-]}{dt} = \frac{d[SNa]}{dt} = \frac{d[CH_3COONa]}{dt} = k[ASNa]^\alpha [OH^-]^\beta = k[OH^-]^n \quad (1)$$

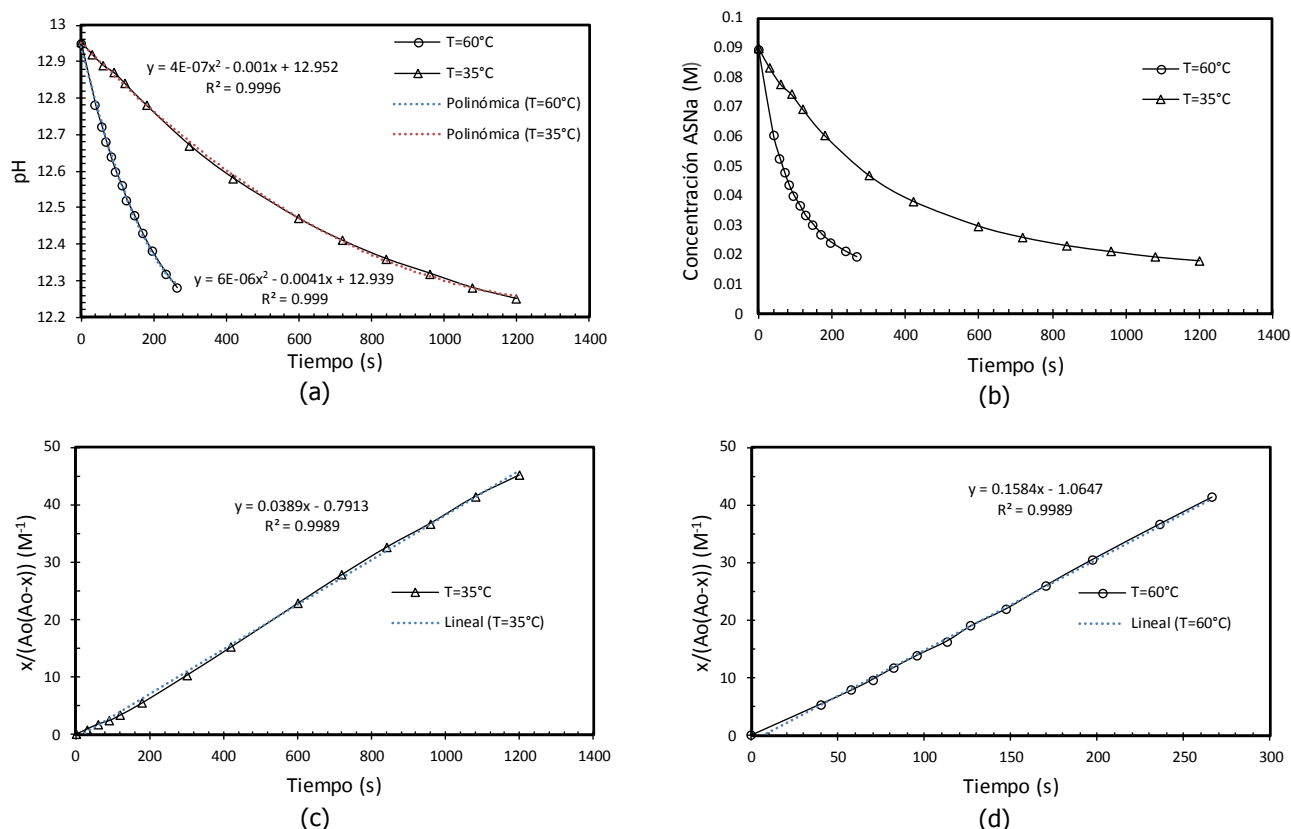


Fig. 5: Cinética de hidrólisis básica de ácido acetilsalicílico: a) Avance de reacción en función del pH; b) Avance de reacción en función de la concentración remanente de NaOH; c) Modelo de segundo orden a 35°C y d) Modelo de segundo orden a 60°C.

Cálculo de parámetros cinéticos y termodinámicos

Con los valores de las constantes de segundo orden y de las temperaturas (T), se determinan los tiempos de vida media ($t_{1/2}$), ec. 2; tiempo de vida un décimo ($t_{1/10}$), ec. 3; energía de activación (E_a), ec. 4; factor de frecuencia (A), ec. 5; entalpía de activación (ΔH^\ddagger), ec. 6; entropía de activación (ΔS^\ddagger), ec. 7; donde K_B es la constante de Boltzmann (3.3×10^{-24} cal K^{-1}) y h es la constante de Planck (1.5833×10^{-34} cal s); y energía de activación de Gibbs (ΔG^\ddagger), ec. 8. Los resultados se presentan en la Tablas 5 y 6, estos valores son comparables con los obtenidos en condiciones similares por análisis térmico (Sturtevant, 1942) y espectrofotometría UV (Fersht & Kirby, 1967).

$$t_{1/2} = \frac{1}{kA_o} \quad (2)$$

$$t_{1/10} = \frac{1}{9kA_o} \quad (3)$$

$$\ln \frac{k_{T_2}}{k_{T_1}} = -E_a \left[\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right] \quad (4)$$

$$\ln A = \ln k - \frac{E_a}{RT} \quad (5)$$

$$\ln \frac{(k_{T_2}/T_2)}{(k_{T_1}/T_1)} = -\frac{\Delta H^\ddagger}{R} \left[\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right] \quad (6)$$

$$\Delta S^\ddagger = R \left[\ln \frac{kh}{K_B} + \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \right] \quad (7)$$

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (8)$$

Tabla 5: Parámetros cinéticos

Temperatura (°C)	Temperatura (K)	k (M ⁻¹ s ⁻¹)	t _{1/2} (s)	t _{1/10} (s)
35	308.15	0.0389	288.43	32.04
60	333.15	0.1584	70.61	8.00

Tabla 6: Parámetros termodinámicos de activación

Temperatura (°C)	E _a (Kcal mol ⁻¹)	A (M ⁻¹ s ⁻¹)	ΔH [‡] (Kcal mol ⁻¹)	ΔS [‡] (cal mol ⁻¹ K ⁻¹)	ΔG [‡] (Kcal mol ⁻¹)
35	11.456	5.2X10 ⁶	10.820	-0.0299	20.045
60					20.793

CONCLUSIONES

En este trabajo se presentó, con base a la metodología "diagrama de flujo de un experimento como semáforo de seguridad ecológica", el diseño de un experimento de laboratorio sobre la hidrólisis básica del ácido acetilsalicílico. Las mediciones del pH en medio no amortiguado permiten evaluar la incidencia de varios principios de la química verde, permite también revisar varios conceptos del tema de cinética química, como son orden de reacción, constante de rapidez, tiempos de vida parcial y efecto de la temperatura en la rapidez de la reacción, en un principio activo, lo que genera gran interés en los estudiantes al vincular lo que se revisa en

clase de teoría con el ejercicio de laboratorio propuesto. A los resultados de pH se les aplica un tratamiento matemático para determinar los parámetros cinéticos de la reacción encontrándose que en medio no amortiguado el orden de reacción para la hidrólisis de ácido acetilsalicílico es de orden dos. Este experimento, es adecuado para la enseñanza aprendizaje de cinética química y una revisión de los principios de la Química Verde en la asignatura de Físicoquímica Farmacéutica para las licenciaturas en Farmacia y carreras afines.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo económico a la DGAPA-UNAM mediante el proyecto PAPIME PE212118

REFERENCIAS

1. Alibrandi, G., Micali, N., Trusso, S. & Villari, A. (1996). Hydrolysis of aspirin studied by spectrophotometric and fluorometric variable-temperature kinetics. *J. Pharm. Sci.*, *85*(10), 1105-1108.
2. Anastas, P.T. & Warner, J.C. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press.
3. Borer, L.L. (2000). Experiments with Aspirin. *J. Chem. Educ.*, *77*(3), 354-355.
4. Clay, M.D. & McLeod, E.J. (2012). Detection of Salicylic Acid in Willow Bark: An Addition to a Classic Series of Experiments in the Introductory Organic Chemistry Laboratory. *J. Chem. Educ.*, *89*(8), 1068-1070.
5. Choudhury, S. & Mitra, A.K. (1993). Kinetics of Aspirin Hydrolysis and Stabilization in the Presence of 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *Pharmaceutical Research*, *10* (1), 156-159.
6. Dudek, E. (1977). Copper(II) aspirinate project for the general chemistry laboratory. *J. Chem. Educ.*, *54* (5), 329- 330.
7. Fahey, J.T., Dineen, A.E. & Henain, J.M. (2016). *Microwave-Assisted Aspirin Synthesis from Over-the-Counter Pain Creams Using Naturally Acidic Catalysts: A Green Undergraduate Organic Chemistry Laboratory Experiment*. Green Chemistry Experiments in Undergraduate Laboratories. ACS Symposium Series, 1233. Chapter 6, 93-109.
8. Fersht, A.R. & Kirby, A.J. (1967). The Hydrolysis of Aspirin. Intramolecular General Base. *J. Am. Chem. Soc.*, *89* (19), 4857-4863.
9. García Segá, E. & Clarke, J. (2013). PharmaChemistry in the Classroom: A Drug-Discovery Experiment for the High School Chemistry or Biotechnology Classroom. *J. Chem. Educ.*, *90*(12), 1658-1661.
10. Hamad, M.L. (2013). Measuring Tablet Dissolution: An Experiment for Teaching Quantitative Ultraviolet Absorption Spectroscopy. *J. Chem. Educ.*, *90*(12), 662-1664.
11. Harris, D.C. (2006). *Análisis Químico Cuantitativo*. 3a Edición, Barcelona: Editorial Reverté.
12. Holland, L.A. (2011). Capillary Electrophoresis: Focus on Undergraduate Laboratory Experiments. *J. Chem. Educ.*, *88*(3), 254-256.
13. James-Molina, G., Romero-Martínez, A., Pieza, G. & Haro-Castellanos, J. (2002). Integración de experimentos en Química Orgánica. *Educación Química*, *13*(2), 85-89.
14. Kenneth, W.S. (1988). Method Development for Analysis of Aspirin Tablets. *J. Chem. Educ.*, *65*(10), 914-915.

15. Martínez, J.M. & Baeza, A. (2004). Determinación de ácido acetilsalicílico con Microfotocolorímetros de Mínima Instrumentación (MIMC) de bajo costo. *Revista Cubana de Química*, 16(2), 29-39.
16. Miranda, R. Compilador (2009). *Prácticas de Laboratorio de Química Orgánica Verde*. Costa Rica: Editorial del Instituto Tecnológico de Costa Rica.
17. Miranda, R. (Compilador) (2011). *Química Verde Experimental*. México: Editorial de la Facultad de estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México.
18. Montes, I., Sanabria, D., García, M., Castro J. & Fajardo, J. (2006). A Greener Approach to Aspirin Synthesis Using Microwave Irradiation. *J. Chem. Educ.*, 83(4), 628-631.
19. Revell, K.D. (2011). Separation of the Components of a Commercial Analgesic Tablet: A Two-Week Sequence Comparing Purification by Two-Base Extraction and Column Chromatography, *J. Chem. Educ.*, 88(10), 1413–1415.
20. Schurter, E.J., Zook-Gerdau, L.A. & Szalay, P. (2011). Analysis of a Suspected Drug Sample *J. Chem. Educ.*, 88(10), 1416–1418.
21. Sturtevant, J. M. (1942). The Saponification of Acetylsalicylic Acid at 35°C. *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 77-80.
22. Thomas, A.C., Boucher, M.A. & Pulliam, C.R. (2015). Qualitative to Quantitative and Spectrum to Report: An Instrument-Focused Research Methods Course for First-Year Students. *J. Chem. Educ.*, 92(3), 439–443
23. Vargas-Rodríguez, Y.M. & Obaya, A. (2005). Cálculo de Parámetros de Rapidez en Cinética Química y Enzimática. México: Universidad Nacional Autónoma de México.
24. Vargas-Rodríguez, Y.M., Obaya Valdivia, A.E. & Vargas-Rodríguez, G.I. (2015). Regresión Polinómica una Competencia Indispensable para el Tratamiento de Datos en Cinética Química. *ContactoS*, 98, 25-35.
25. Vargas-Rodríguez, Y.M., Obaya, A.E., Lima-Vargas, S., Hernández-Escamilla, A., Miranda, R., & Vargas-Rodríguez, G. I. (2016). El diagrama de flujo como semáforo de seguridad ecológica de los experimentos de laboratorio. *Educación Química*, 27(1) 30-36.
26. Zivkovic, A., Bandolik, J.J., Skerhut, A., Coesfeld, J.C., Prascevic, M., Zivkovic, L. *et al.* (2017). Quantitative Analysis of Multicomponent Mixtures of Over-the-Counter Pain Killer Drugs by Low-Field NMR Spectroscopy. *J. Chem. Educ.*, 94(1), 121–125.