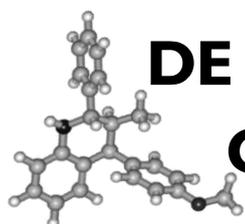


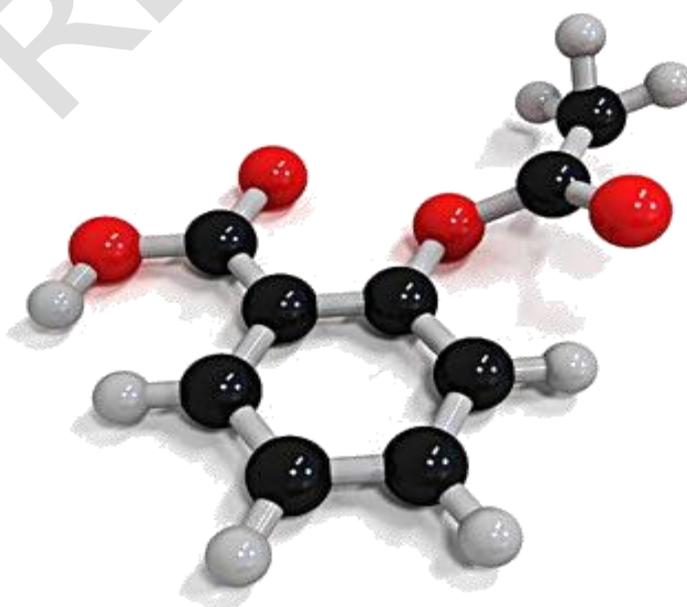
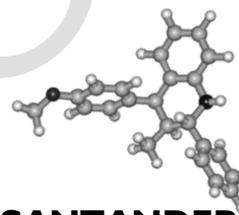


MANUAL PRÁCTICAS DE LABORATORIO II DE QUÍMICA ORGÁNICA



Dr. ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ

**ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**



Escuela de Química	Facultad de Ciencias		MANUAL DE PRÁCTICAS DE LABORATORIO II DE ORGÁNICA	Código: MFOQ-OR.02
				Versión: 00
				Página 2 de 64

**MANUAL
PRÁCTICAS DE LABORATORIO II DE QUÍMICA ORGÁNICA**

ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ
Doctor en Química

**ESCUELA DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA, COLOMBIA
2012**

PROLOGO

El conjunto de prácticas de laboratorio que se esbozan a continuación constituye el resultado de una cuidadosa selección que se realizó entre las muchas posibles que se pueden encontrar en la literatura científica disponible. Cada práctica fue inicialmente comprobada por el autor junto con los alumnos en los últimos dos semestres cursados del Laboratorio II de química orgánica. La forma en que se desarrolla cada uno de los experimentos es muy acorde con el programa de las materias química orgánica I y química orgánica II y se ajusta sin lugar a dudas, al programa trazado para el curso de laboratorio II de química orgánica que se ha pensado la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander en su más reciente reforma académica. Son varias las falencias formativas que se han evidenciado en los alumnos que por primera vez asisten a un laboratorio de química orgánica de este tipo. Sin embargo, también a la par de las falencias que puedan existir, se observa en muchos casos que las expectativas y el interés por aprender el “hacer” y corroborar los conceptos meramente teóricos de la química orgánica, entre los mismos alumnos, van en significativo aumento. Es por ello, que en este documento se ha pretendido incluir el mayor número de herramientas posibles, de modo que pueda guiar a los estudiantes de química hacia una formación solida, amena y con un alto componente científico.

Se debe mencionar que las experiencias aquí reunidas se han adaptado de diversas fuentes bibliográficas, todas ellas de muy alto nivel académico y pedagógico. Por otra parte, en el presente manual se pretende mostrar que la química está ampliamente distribuida en la naturaleza y pasa en muchas oportunidades inadvertida en casi todos los ámbitos de la vida cotidiana. De hecho, la finalidad que se ha trazado para este curso y por ende en este manual, es que sirva de vehículo y permita que el encuentro de los alumnos con la química orgánica sea motivador, didáctico, en lo posible correctivo y muy formativo, buscando implacablemente estimular la intuición química en los estudiantes a partir del entrenamiento experimental.

Finalmente si encuentran en este manual de laboratorio cualquier tipo de error, sin duda estaré con la mayor de la disposición para realizar las correcciones pertinentes, ya que es mi deseo que sus observaciones conlleven al enriquecimiento del mismo.

Mis mejores deseos para el futuro de la química en nuestra querida Colombia.

Arnold R. Romero Bohórquez

AGRADECIMIENTOS

Los más sinceros agradecimientos para todos los profesores de química orgánica que he tenido el gusto de conocer, los cuales fueron parte fundamental en mi formación profesional y doctoral, ahora algunos de ellos son mis colegas y amigos. Además, quiero extender estos agradecimientos a todos los estudiantes que he tenido el placer de orientar en los diferentes cursos, tanto teóricos como experimentales de química orgánica, sin esta importante experiencia no hubiese sido éticamente correcto mi participación en la elaboración de este documento.

A mi esposa Yolanda y a toda mi familia por el amor y la paciencia, además por ceder parte de su tiempo para que se pudiese consolidar este proyecto de manual de laboratorio II de química orgánica.

EN REVISIÓN

INTRODUCCIÓN

La química orgánica es una de las áreas fundamentales de la química y su componente experimental es sin lugar a dudas una experiencia científica única, divertida y además muy fascinante. En este contexto, es precisamente el laboratorio el escenario donde los químicos, la gran mayoría de las veces, materializan de una manera casi artística la mayoría de los conceptos que involucra la teoría. Sin embargo, para que los nuevos estudiantes de química orgánica puedan alcanzar tal grado de satisfacción personal e intelectual cuando enfrenten un experimento, deben tener la suficiente claridad en la mayoría de conceptos teóricos que gobiernan cada una de las observaciones que realizan durante el desarrollo del experimento, además de tomar las medidas de seguridad pertinentes, de modo que en últimas puedan cumplir adecuadamente cada uno de los objetivos propuestos en determinada práctica.

De este modo, cada estudiante debe propender por aplicar correctamente sus conocimientos acerca de la reactividad de los compuestos, además de conocer cada uno de los mecanismos que gobiernan reacción, involucrando aspectos tanto cinéticos como termodinámicos. En adición, deben identificar dentro de la literatura científica las tácticas y estrategias que le permitan planear y ejecutar un buen experimento, encontrar la manera de preparar compuestos orgánicos de interés sintético, implementando los métodos de separación, purificación y el análisis estructural, con ayuda de los cuales aprenderá a interpretar adecuadamente la información proporcionada por técnicas instrumentales (principalmente espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear).

Para aprovechar al máximo este curso de laboratorio, el estudiante deberá tener en cuenta algunos detalles muy importantes, los cuales son enumerados a continuación: Primero, debe revisar y reflexionar acerca de todo lo concerniente a las condiciones de seguridad. Segundo, debe tener una idea clara de la importancia y organización de los cuadernos de pre-informes y los informes finales de cada una de las prácticas a realizar, y como usarlos efectivamente. Tercero, este manual debe ser el material guía, sin embargo, no debe constituir una camisa de fuerza y se permite algunas flexibilidades que deben ser acordadas previamente con el profesor antes de la realización de la práctica. Y cuarto, los estudiantes deben propender por entender cada uno de los principios teóricos que están detrás de cada uno de los experimentos a realizar.

Teniendo todo lo anterior en mente, se hacen a continuación algunos lineamientos generales que buscan ayudar al alumno a encontrarse con la química orgánica experimental de una manera amena, placentera y segura.

Guía general para el trabajo en laboratorio y recomendaciones para la elaboración del pre-informe e informe final

Antes de la realización de cada practica de laboratorio se recomienda realizar una retroalimentación teórica por parte de todos (profesor y alumnos), que dependerá del tema a trabajar. Preguntas orales o exámenes cortos (quiz) podrán hacerse sin previo aviso no solo sobre los conocimientos que deberá poseer el estudiante para determinada práctica de laboratorio, sino que podrá contener aspectos de seguridad y manejo de situaciones de riesgo en el laboratorio. La retroalimentación, como los exámenes cortos o preguntas orales se realizarán al comienzo de la práctica de cada semana. Es responsabilidad del estudiante prepararse para cada sesión, ya que una pobre preparación de dicha práctica es causal de no poder realizar el experimento correspondiente y la nota derivada de dicha actividad no será por ningún motivo reemplazable.

Cuaderno de laboratorio: Cada estudiante deberá llevar un cuaderno de laboratorio, con hojas numeradas (que deberá ser llenado con bolígrafo), el cual contendrá todo lo concerniente a la práctica y deberá estar preparado para el inicio de cada sesión, hasta el punto 7 (el cuaderno es el mejor amigo de un químico sintético, el debe contener todas nuestras acciones en el laboratorio, de este modo garantiza que la información perdure y nuestro trabajo pueda ser repetible y/o reproducible).

1. Fecha de realización de la práctica
2. Nombre de la Práctica (en caso de síntesis de un compuesto colocar esquema sintético y los cálculos estequiométricos respectivos)
3. Introducción (aspectos teóricos, mecanismos y técnicas a emplear)
4. Objetivos.
5. Propiedades físicas y químicas de los reactivos y productos relacionados con la práctica.
6. Aspectos de seguridad relacionados con la manipulación de los reactivos y productos relacionados con la práctica.
7. Procedimiento a seguir (preferiblemente en forma de esquema).
8. Datos, resultados y observaciones.
9. Discusión de resultados y conclusiones
10. Bibliografía consultada.

El cuaderno de laboratorio podrá ser revisado en cualquier momento durante el desarrollo de la práctica. En caso de no estar preparado para el periodo de práctica será potestad del profesor tomar una medida correctiva que incluso puede converger en el retiro de los estudiantes de la sesión de práctica.

Informe final: A los ocho (8) días de finalizada una práctica cada estudiante o grupo de trabajo (máximo dos (2) participantes) debe entregar el respectivo informe final, el cual debe ser escrito en forma de artículo científico, teniendo en cuenta cada una las

recomendaciones de la Revista Colombiana de Química (instrucciones para autores), que se encuentran en la página web (<http://www.unal.edu.co/rcolquim/index.htm>) y debe contener como mínimo los puntos 2 al 10 que fueron anteriormente descritos para el pre informe.

Normas generales de higiene y seguridad en laboratorios

Las medidas de seguridad que se deben mantener en un laboratorio de química orgánica, son un conjunto de medidas preventivas que en principio buscan proteger la integridad y la salud de las personas que allí se encuentran y que a su vez se enfrentan a los riesgos propios de cada actividad. Tienen como objeto evitar accidentes y contaminación dentro de su ámbito de trabajo y hacia el exterior.

A continuación se plantean unas reglas mínimas o básicas que no son más que un conjunto de elementos de sentido común, que realizadas en forma rutinaria, garantizan en ambiente de trabajo seguro. Sin embargo, el elemento clave es la actitud proactiva hacia la seguridad y el conocimiento de información que permita reconocer y combatir los riesgos presentes en el laboratorio.

- ✓ Está absolutamente prohibido trabajar en laboratorio sin bata ni gafas de seguridad. Además cada estudiante debe tener disponibles en cada práctica de laboratorio guantes adecuados y mascara de protección anti vapores y gases.
- ✓ Deben identificar donde están los elementos de seguridad del laboratorio (extintores, alarmas, salidas, lavaojos, etc.)
- ✓ En caso de accidente mantener la calma y avisar inmediatamente al profesor.
- ✓ No comer, beber ni fumar durante la estancia en el laboratorio.
- ✓ Evitar siempre que sea posible la utilización de lentes de contacto en el laboratorio.
- ✓ Es obligación recogerse el cabello largo. El calzado, debe ser cómodo y sin tacones altos, además que tendrá que cubrir totalmente los pies.
- ✓ Está prohibido sacar material o productos fuera del laboratorio.
- ✓ En ningún caso se tirarán productos químicos o disoluciones, salvo que sean inertes, a los desagües del laboratorio (especialmente está prohibido tirar por el desagüe materiales sólidos insolubles). Todas estas sustancias (residuos) tienen que ser depositados en los lugares dispuestos para tal efecto y no se tienen que tirar nunca en los desagües ni en las papeleras del laboratorio.
- ✓ Todas las operaciones con productos químicos que sean tóxicos y volátiles, lacrimógenos, irritantes o en las que se genere algún gas nocivo se deben realizar siempre en la cabina de extracción, que a lo largo de cada práctica siempre debe estar en funcionamiento.
- ✓ No retornar nunca el exceso de reactivo al recipiente de origen.

- ✓ Evitar el contacto con la piel, la respiración o la ingestión de los productos químicos. No olvide leer siempre la etiqueta de cualquier reactivo antes de usarlo. Comprobar que se trata realmente del reactivo indicado y observar los símbolos y frases de seguridad que señalan los riesgos más importantes derivados de su uso y las precauciones que hay que adoptar para su utilización.
- ✓ Asumir que todas las sustancias que se manejan en un laboratorio pueden ser peligrosas (inflamables, corrosivas, carcinogénicas o tóxicas, entre otras), mientras no se conozcan exactamente sus propiedades.
- ✓ Mantener la cara alejada al máximo de un recipiente en el que se esté calentando o mezclando algo.
- ✓ Si se produce contacto de un producto químico con los ojos lavar con agua abundante durante 15 minutos. Acudir inmediatamente al médico.
- ✓ En el caso de quemaduras, lavar abundantemente con agua. Si la quemadura ha sido producida por ácidos se lavará abundantemente con agua y después con disolución saturada de bicarbonato sódico. Si la quemadura ha sido producida por bases, después de un lavado abundante con agua, se procederá a un lavado con ácido acético diluido.
- ✓ No calentar un disolvente inflamable en las proximidades de una llama.
- ✓ El éter se inflama con facilidad. Su uso requiere especial cuidado.
- ✓ Los disolventes orgánicos se calentarán a través de una placa calefactora o baño de aceite o silicona.
- ✓ No calentar nunca un montaje cerrado. Lo mismo para uno en el que se esté llevando a cabo una reacción en la que se desprendan gases.
- ✓ No llenar nunca las pipetas succionando con la boca.
- ✓ Siempre evitar el uso de material de vidrio con roturas o grietas, disoluciones contaminadas o sospechosas.

¡Recuerde preguntar siempre que sea necesario, es por la seguridad de todos!

I^{ra} Parte

Técnicas básicas para la separación y purificación de compuestos orgánicos

EN REVISIÓN

PRACTICA N°I

DESTILACIÓN SIMPLE Y FRACCIONADA: MÉTODO DE PURIFICACIÓN DE LÍQUIDOS

Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	6 horas	

Objetivos

- ✓ Reconocer las diferentes técnicas de destilación, métodos ampliamente utilizados en laboratorio de química orgánica para la purificación de sustancias líquidas volátiles a partir de mezclas miscibles y con puntos de ebullición diferenciados.
- ✓ Separar los componentes de mezclas etanol-agua con relación y concentración conocida, empleando la técnica de destilación simple y la técnica de destilación fraccionada.
- ✓ Comparar la eficiencia de la destilación simple y la destilación fraccionada, implementando la medida de densidad (g/mL) o grado de alcohol (Gay Lussac) de las fracciones obtenidas como medida de la composición del destilado e indicador de pureza del etanol obtenido.

Introducción

La destilación es una técnica ampliamente utilizada para llevar a cabo la separación o purificación de un componente líquido a partir de una mezcla. En otras palabras, la destilación consiste en calentar una mezcla líquida hasta su punto de ebullición, donde el líquido se convertirá rápidamente en vapor y de este modo, cuando los vapores más ricos en el componente más volátil pasen por un tubo refrigerante se condensarán en un recipiente separado. Solo cuando los componentes de la mezcla tienen presiones de vapor suficientemente diferenciados o puntos de ebullición (Tabla N°I), pueden ser separados por destilación.

Cuando se calienta una solución o una mezcla de dos o más líquidos, el punto de ebullición normal es entonces la temperatura a la cual la presión de vapor total de la

mezcla es igual a la presión atmosférica. La presión de vapor total de una mezcla es igual a la suma de las presiones de vapor parciales de cada componente. En el caso de disoluciones ideales se cumple la ley de Raoult, la cual plantea que "la presión parcial de un componente en una disolución a una temperatura dada es igual a la tensión de vapor de la sustancia pura multiplicado por su fracción molar en la solución".

$$P_T = P_x + P_y = P_x^0 * N_x + P_y^0 * N_y \quad (\text{Ecuación de Raoult})$$

Con base en la ecuación de la ley de Raoult es posible deducir algunas conclusiones:

- 1) El punto de ebullición de una mezcla depende de los puntos de ebullición de sus componentes y de sus proporciones relativas.
- 2) En una mezcla cualquiera de dos líquidos, el punto de ebullición está comprendido entre los puntos de ebullición de los componentes puros.
- 3) El vapor producido será siempre más rico en el componente de punto de ebullición más bajo.

Tabla N°1. Valores de punto de ebullición (1 atm.) para algunos disolventes comunes.

Compuestos	Punto de ebullición(°C)
Éter etílico	34.6
Metanol	64.7
Hexano	69.0
Acetato de etilo	77.0
Etanol	78.4
Ciclohexano	80.7
Heptano	98.4
Tolueno	110.6
Etilbenceno	136.0

Casi todos los líquidos tienden a sobrecalentarse (alcanzar temperaturas algo superior al punto de ebullición) y cuando esto sucede se dice que líquido se encuentra en un estado *metaestable*, el cual es interrumpido periódicamente al formarse súbitamente una gran burbuja de vapor en el seno del líquido. Para evitar este tipo de saltos en el líquido, antes de iniciar la destilación se añaden al líquido uno o dos trocitos de porcelana porosa. Los pequeños poros constituyen un lugar adecuado para la formación de núcleos de burbujas, permitiendo que el líquido hierva normalmente al alcanzar su temperatura de ebullición.

Existen diferentes tipos de destilación, sin embargo, entre las más utilizadas se encuentran la destilación simple o sencilla y la destilación fraccionada, esta última es considerada un proceso mucho más eficiente porque permite realizar una serie de destilaciones simples en una única operación continua. La destilación fraccionada a

diferencia de la destilación simple utiliza una columna de fraccionamiento, en la cual ocurre una pre-condensación (sobre la superficie o el material de relleno) y luego una re-evaporación del líquido condensado por causa de nuevos vapores que hacen de forma continua por la columna. Dicho proceso permite la formación de un condensado rico en el componente más volátil o punto de ebullición más bajo, el cual al alcanzar su temperatura de ebullición es separada completamente de la mezcla.

Teniendo en cuenta que la destilación es un proceso altamente versátil y ampliamente utilizado en química orgánica para purificar o separar líquidos miscibles con diferencias significativas de temperatura de ebullición, esta práctica se centra en la separación o purificación de un líquido presente en una mezcla miscible utilizando la destilación simple y la destilación fraccionada. Además de establecer la eficiencia de una frente a la otra, implementando la medición de la densidad o el grado de alcohol (Gay Lussac) de las fracciones obtenidas como medida de la composición del destilado e indicador de pureza del etanol obtenido.

Procedimiento

Destilación simple

Luego de preparar 150 mL de una mezcla etanol/agua relación 50:50, se procede a determinar en un picnómetro su densidad (g/mL) y/o con la ayuda de un alcoholímetro los grados Gay Lussac de la mezcla. En seguida se lleva a cabo una destilación simple (Figura N°1). Por lo tanto, luego de preparar el montaje de destilación descrito en la figura, la mezcla es agregada al balón de destilación con ayuda de un embudo convencional, una vez colocado un par de trozos de piedra porosa, revisar las juntas esmeriladas y las mangueras que transportan el agua hacia y desde el refrigerante, se hace circular el agua y se inicia el respectivo calentamiento. A medida que avanza el proceso de destilación se recogerán fracciones del destilado en tres rangos diferentes de temperaturas (*registrar la temperatura a la cual se inicia el proceso*): Una primera fracción a temperaturas entre 70-80 °C, una segunda fracción a temperaturas entre 80-90 °C y finalmente una tercera fracción a temperaturas entre 90-100 °C (residuos).

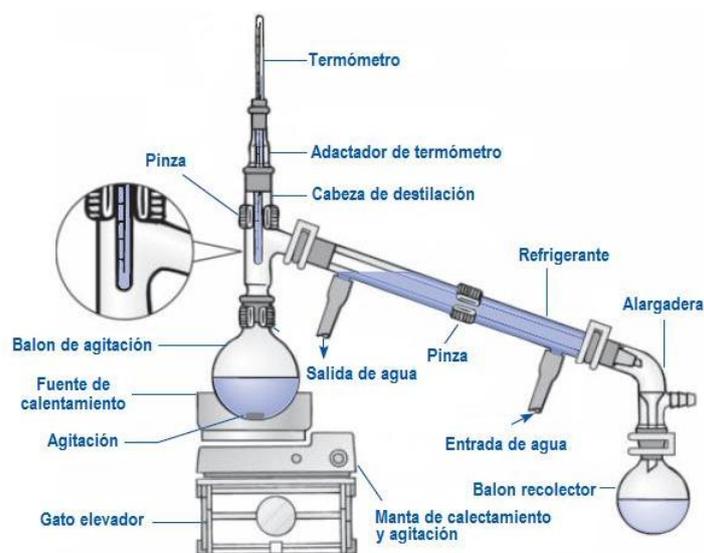


Figura N°1. Montaje típico para la destilación simple a presión atmosférica (tomado y traducido de Gilbert, J. C.; Martin, S. F. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, 5th Ed.) Una vez recolectadas las tres fracciones obtenidas de la destilación simple se deben registrar los volúmenes de destilado obtenido para cada una de ellas, al igual que la medida de densidad (g/mL) y/o el respectivo porcentaje de alcohol (grados de Gay Lussac).

Destilación fraccionada

Nuevamente se deben preparar 150 mL de la mezcla etanol/agua relación 50:50 y en seguida se lleva a cabo una destilación fraccionada (Figura N°2). En esta oportunidad se debe preparar el montaje de destilación descrito en la figura. Luego que la mezcla es agregada al balón de destilación con ayuda de un embudo convencional y después de tomar las mismas precauciones que en el caso de la destilación simple descritas anteriormente, se inicia el respectivo proceso de calentamiento. A medida que avanza la destilación se recogerán nuevamente tres fracciones del destilado en los mismos rangos de temperaturas planteados para la destilación simple (*aquí nuevamente se debe registrar la temperatura a la cual se inicia el proceso*): Una primera fracción a temperaturas entre 70-80 °C, una segunda fracción a temperaturas entre 80-90 °C y finalmente una tercera fracción a temperaturas entre 90-100 °C (residuos).

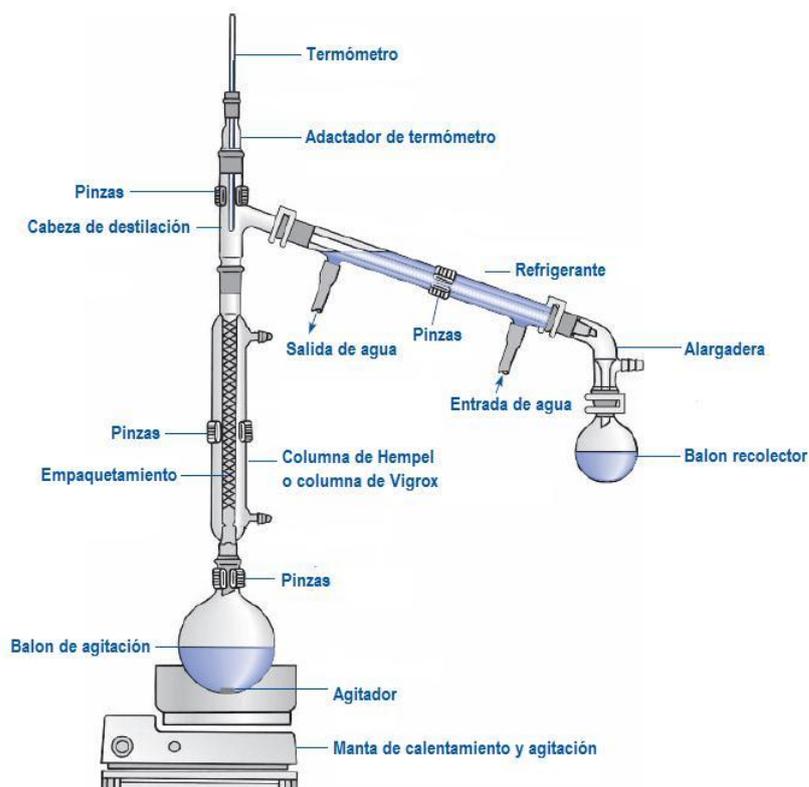


Figura N°2. Montaje típico para la destilación simple a presión atmosférica (tomado y traducido de Gilbert, J. C.; Martin, S. F. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, 5th Ed.)

Una vez recolectadas las tres fracciones obtenidas de la destilación fraccionada se deben registrar los volúmenes de destilado obtenido para cada una de ellas, al igual que la medida de densidad (g/mL) y/o el respectivo porcentaje de alcohol (grados de Gay Lussac)

Con los datos obtenidos en ambas destilaciones de deben plantear diferencias en la eficiencia y eficacia de cada una de la destilaciones utilizadas, tanto como para la purificación de sustancias, como para la separación de mezclas de sustancias miscibles de puntos de ebullición diferenciados. Por lo tanto se construirá un gráfico de la temperatura de destilación con respecto al volumen total de destilado recogido. Este gráfico le permitirá determinar los puntos de ebullición aproximado de los dos líquidos y para hacer una comparación gráfica de los dos métodos de destilación utilizados. Finalmente, se deben establecer las cantidades de etanol presentes en cada una de las fracciones de destilado obtenidos, ya sea de forma indirecta con la medida de densidad (g/mL) o directa con la medida del porcentaje de alcohol o grados de Gay Lussac.

PRACTICA N°2

EXTRACCIÓN: AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE LA CAFEÍNA

Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	6 horas	

Objetivos

- ✓ Conocer e implementar la técnica de extracción líquido-líquido tipo ácido-base, una metodología ampliamente usada en procesos de extracción de compuestos con disolución preferencial a partir de una mezcla o en este caso en particular desde material vegetal.
- ✓ Aislar el alcaloide cafeína utilizando como técnica la extracción líquido-líquido a partir del café o el té y posterior purificación del compuesto por la técnica de sublimación.
- ✓ Confirmar el grado de pureza de compuesto empleando el punto de fusión, la presencia de grupos funcionales característicos en la estructura utilizando una prueba cualitativa de identificación y espectroscopia Infrarroja (IR).

Introducción

La extracción líquido-líquido es uno de los métodos más comunes para la separación de un compuesto orgánico a partir de una mezcla. Este proceso es ampliamente utilizado por los químicos, no sólo en el aislamiento de productos naturales, sino también en el aislamiento y purificación de los productos obtenidos de muchas reacciones químicas y en especial los compuestos preparados vía procesos de síntesis. Para algunos de ustedes el término extracción puede ser desconocido pero el proceso es en realidad algo que comúnmente se realiza de forma desapercibida diariamente. Por ejemplo, probablemente al empezar el día, se preparan una buena taza de café o té, gracias sin lugar a dudas, al proceso de extracción. A partir de los granos de café o las hojas de té, empleando agua caliente, se extraen la cafeína y otros compuestos solubles en el agua, como es el caso de los taninos.

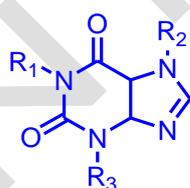
La distribución de solutos entre las diferentes fases es el resultado de los fenómenos de partición o adsorción. La separación implica la diferencia de solubilidades de una sustancia en dos disolventes inmiscibles, en otras palabras, la disolución selectiva.

Mientras que la adsorción, por otro lado, se basa en la atracción selectiva de una sustancia en una mezcla líquida o gaseosa a la superficie de una fase sólida. De hecho la extracción implica la eliminación selectiva de uno o más componentes de un sólido, mezcla líquida o gaseosa. La sustancia que se extrae sufre el fenómeno de partición entre las dos fases inmiscibles que están en contacto, y la relación de su distribución entre las fases dependerá de la solubilidad relativa del soluto en cada fase.

La selección del disolvente adecuado para llevar a cabo la extracción es clave para el éxito de esta técnica para aislar y purificar compuestos, algunas pautas importantes para llevar a cabo una correcta selección se resumen a continuación:

1. El disolvente de extracción no debe reaccionar químicamente irreversible con los componentes de la mezcla.
2. El disolvente de extracción debe ser inmiscible, o casi, con el original solución.
3. El disolvente de extracción debe eliminar selectivamente el componente deseado de la solución de donde está siendo extraído. Es decir, el coeficiente partición (K) del componente que está siendo eliminado debe ser alto, mientras que los coeficientes de reparto de los demás componentes debe ser bajos.
4. El disolvente de extracción debe ser fácilmente separable del soluto. Es sumamente importante el uso de un disolvente volátil ya que facilita en gran medida su eliminación por destilación simple

La cafeína es uno dentro de muchos compuestos, con gran relevancia, que pueden ser extraídos de una matriz vegetal con la ayuda de una extracción líquido-líquido. De hecho, la cafeína es un alcaloide y el principal ingrediente activo del café y el té. Dicho alcaloide fue aislado por primera vez por el francés Pierre Jean Robiquet en 1821 a partir de semillas del café.



Xantinas

Xantina $R_1 = R_2 = R_3 = H$

Cafeína $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3$

Teobromina $R_1 = H, R_2 = R_3 = CH_3$

La cafeína pertenece a una familia de compuestos naturales llamados xantinas. Dentro de las plantas medicinales se han identificado que aquellas donde están presentes las xantinas (en especial la cafeína, considerada como la más potente) son posiblemente las más antiguas planta conocidas con actividad estimulante. Todas las xantinas, en diferentes grados, estimulan el sistema nervioso central y los músculos esqueléticos, dando como resultado un evidente estado de alerta y capacidad de posponer el sueño.

Teniendo en mente lo anterior, en este experimento se llevará a cabo la extracción líquido-líquido del alcaloide cafeína componente activo del café y el té, además se

procederá a la purificación del compuesto por la técnica de sublimación, se evaluará del grado de pureza de compuesto empleando la propiedad física del punto de fusión y finalmente la confirmación de la presencia de grupos funcionales característicos en la estructura utilizando una prueba de identificación y espectroscopia Infrarroja (IR).

Procedimiento

Extracción. Con el objeto de preparar la solución de café o té, colocar 100 mL de agua en un vaso de precipitados de 250 mL. Cubrir el vaso con un vidrio de reloj y calentar el agua en una placa de calentamiento, hasta que este casi hirviendo. Luego colocar 10 g de café (o el número de bolsas de té negro cuyo contenido sea equivalente a los 10 g) en el agua caliente asegurándose que el agua disuelve completamente el café o que rebasa las bolsas de té, si fuese este fuese el caso, de manera que las bolsas queden en el fondo del vaso, tan cubiertas como sea posible. Retirar el vidrio de reloj y continuar calentando durante otros 10 minutos. Durante este periodo de calentamiento, es importante empujar hacia el fondo del vaso las bolsas de té con un tubo de ensayo o varilla de vidrio de modo que todas las hojas de té están constantemente en contacto con el agua. Como el agua se evapora durante esta etapa de calentamiento, se debe adicionar agua con una pipeta de Pasteur. Permitir que la solución se decante por un periodo de 10 minutos y transferir cuidadosamente (evitando trasvasar material sólido) la solución de café o té concentrado a un nuevo vaso de precipitados de 250 mL. Para extraer más líquido de la bolsas de té, se puede mantener la bolsa de té en la pared interior del vaso y con un tubo de ensayo ejercer una suave presión de ida y vuelta sobre la bolsa y sin romperla.

Con el objeto de precipitar los taninos presentes en el extracto de café, en vaso de precipitados donde se encuentra la solución cruda, se le adicionan gota a gota una solución de acetato de plomo al 10% hasta que no se observe la formación de precipitado. A la solución final se le adicionaron 5 g de carbonato de calcio y se calienta nuevamente a reflujo suave durante unos 5 minutos, evitando el sobrecalentamiento. Luego del calentamiento se debe proceder a una filtración en caliente, inicialmente a través de un filtro para café convencional y luego utilizando un embudo Buchner provisto de un papel filtro franja negra.

Luego de enfriar el filtrado (líquido filtrado) a temperatura ambiente, se debe proceder a extraer el alcaloide utilizando un embudo de separación de 150-250 mL (Figura N°3) con un porción de 15 mL de cloruro de metileno (diclorometano), agitando la mezcla vigorosamente durante 1 minuto. Las capas se deben separar después de varios minutos. Emulsiones podrían estar presentes en la capa orgánica inferior, dicha emulsión puede romperse adicionando solución de NaCl saturada o por simple agitación. La capa orgánica obtenida se recogerá en un erlenmeyer seco que contiene

un agente desecante (sulfato de sodio o magnesio anhidro). El proceso de extracción se repite por dos ocasiones más con 15 mL de diclorometano y las fases orgánicas son nueva mente recolectadas en el erlenmeyer inicial que contiene el agente desecante. Estos extractos deben quedar claros, sin mostrar signos visibles de la contaminación del agua. Si algo de agua debe pasar a través del filtro, repita el secado, con una nueva porción de sulfato de magnesio. Filtrar los extractos para retirar el sulfato utilizado y recoger los extractos secos en un nuevo erlenmeyer seco. Enjuague el magnesio sulfato con 15 a 20 mL de diclorometano fresco.

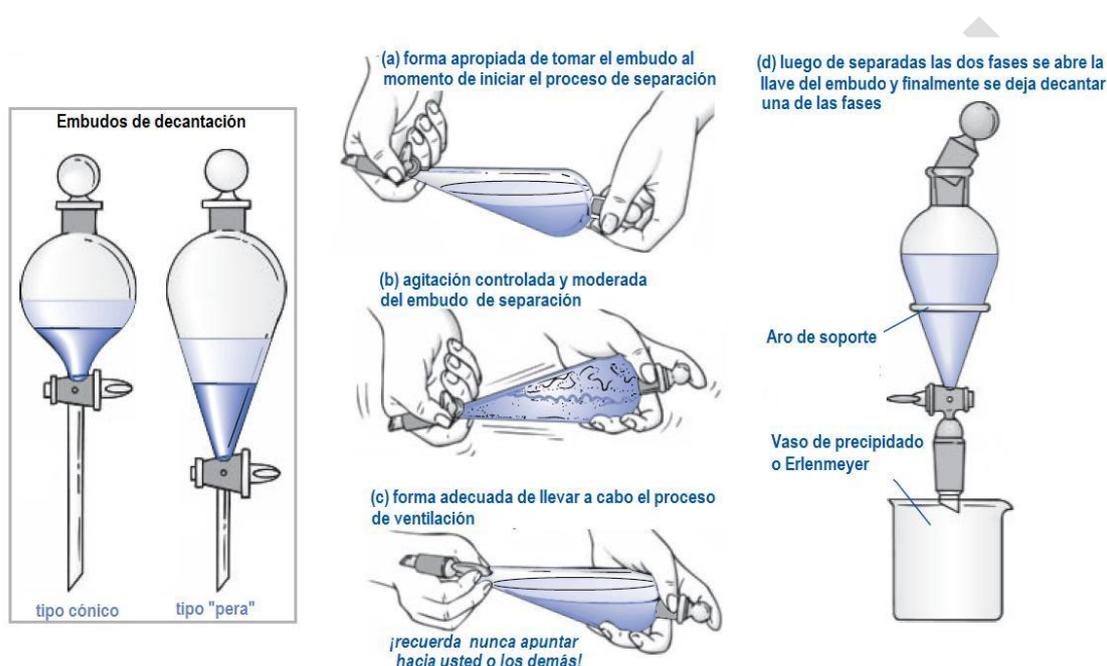


Figura N°3. Equipamiento y técnica para extracciones líquido-líquido- (tomado y traducido de Gilbert, J. C.; Martin, S. F. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, 5th Ed.)

Destilación. Verter los extractos orgánicos secos en un balón de 250 mL de fondo redondo. Montar un aparato de destilación simple, añadir una piedra de ebullición y eliminar el cloruro de metileno por destilación. El residuo en el balón de destilación contiene la cafeína, la cual debe ser purificada por el método de sublimación. Colocar el diclorometano en el recipiente destinado para los desechos o residuos halogenados.

Disolver el residuo de la destilación con aproximadamente 5 mL de diclorometano. Puede tener que calentar suavemente la mezcla en un baño de vapor o manta de calentamiento para disolver el sólido. Transferir la solución a un vaso o erlenmeyer de 50 mL. Enjuague el balón de destilación con 5 mL adicionales de diclorometano y combinar la solución con el contenido del erlenmeyer. Añadir una piedra de ebullición y evaporar el diclorometano hasta sequedad, calentando en un baño de vapor o un manta de calentamiento en la campana extractora. Finalmente debe quedar un residuo color verde claro.

Purificación. La cafeína puede ser purificada por sublimación. Montar un aparato de sublimación, el cual consta de vacío y entrada y salida de agua para refrigerar el dedo frío. Coloque la cafeína tubo de sublimación. Iniciar el vacío y asegurarse que un buen sello se obtiene. En este momento, también debe asegurarse de que el tubo central este equidistante en el tubo de ensayo de brazo lateral, lo que permitirá la recogida óptima de la cafeína purificada. Una vez que el vacío se ha establecido, coloque hasta llenar pequeñas virutas de hielo en el interior del tubo de prueba. Cuando un sello buen vacío se ha obtenido y el hielo se ha añadido al tubo de ensayo interior, calentar la muestra con cuidado y suavidad con un mechero. Aplicar calor moviendo la llama de ida y vuelta en el tubo exterior y por los lados. Si la muestra comienza a derretirse, retire la llama durante unos segundos antes de reanudar la calefacción. Cuando finalice la sublimación, retire el quemador y deje que el aparato se enfríe. A medida que el aparato se está enfriando y antes de desconectar el vacío, retire el agua y el hielo de la tubo interior utilizando una pipeta de Pasteur. Cuando el aparato se ha enfriado y el agua y el hielo se ha eliminado de la cámara de aire, puede desconectar el vacío. El vacío debería ser retirado con cuidado para evitar que se desprendan los cristales de las paredes del tubo refrigerado por la entrada brusca de aire en el aparato. Retirar con cuidado el tubo interior del aparato de sublimación. Si esta operación se realiza descuidadamente, los cristales sublimados puede ser desalojado del tubo interior y volver a caer en el residuo. Raspe la cafeína sublimada con una espátula pequeña en un papel previamente pesado.

Determinar la eficiencia de la extracción a partir del material de partida utilizado, el punto de fusión de la cafeína aislada y purificada (comparar estos datos y el color con los valores reportados en la literatura). Calcular la eficiencia del método de sublimación y finalmente con la ayuda de un espectro infrarrojo (IR) determinar las señales de absorción características (comparar con IR reportado en la literatura).

PRACTICA N°3

RECRISTALIZACIÓN Y PUNTO DE FUSIÓN DE UN FÁRMACO (ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO)

Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	6 horas	

Objetivos

- ✓ Introducir a los estudiantes en la técnica de recristalización, una metodología ampliamente utilizada para purificar un sólido desde una matriz cruda en el laboratorio de química orgánica.
- ✓ Extraer por simple disolución en un solvente adecuado y purificar por la técnica de recristalización el ácido acetil salicílico o ibuprofeno, analgésicos muy populares y componentes activos de varias formulaciones quimioterapéuticas.
- ✓ Verificar la pureza del producto recristalizado utilizando la medición del punto de fusión y confirmar la presencia del grupo funcional ácido carboxílico (COOH) en la estructura utilizando pruebas cualitativas de identificación y por medio del espectro infrarrojo (IR).

Introducción

Uno de los mayores placeres visuales que se puede experimentar en la práctica de la química orgánica es observar la formación de un sólido cristalino en una solución. La obtención de cristales bien formados en cualquier hábito cristalino (primas, agujas, rosetas, etc.) genera una sensación de logro indescriptible muy difícil de igualar.

La técnica recristalización es un proceso que consiste en disolver el sólido a purificar en un disolvente apropiado a una temperatura elevada y luego permitir que los cristales se vuelvan a formar a temperatura ambiente o a una temperatura menor, la mayoría de las veces con ayuda de refrigeración, de modo que las impurezas permanecen en solución. Casi todos los sólidos son más solubles en un disolvente en caliente que en un disolvente en frío y precisamente en la cristalización se aprovecha este hecho. De este modo, si primero se disuelve un sólido en una cantidad de disolvente caliente insuficiente para que se disuelva en frío, los cristales deben formar cuando la solución

caliente se deja enfriar. La medida en que el sólido es precipitado depende de la diferencia en su solubilidad en el disolvente particular, a temperaturas entre los extremos utilizados. El extremo superior está determinado por el punto de ebullición del disolvente, mientras que el límite inferior es generalmente dictado por conveniencia experimental. Por ejemplo, un baño de hielo-agua a menudo se utiliza para enfriar la solución a 0 °C.

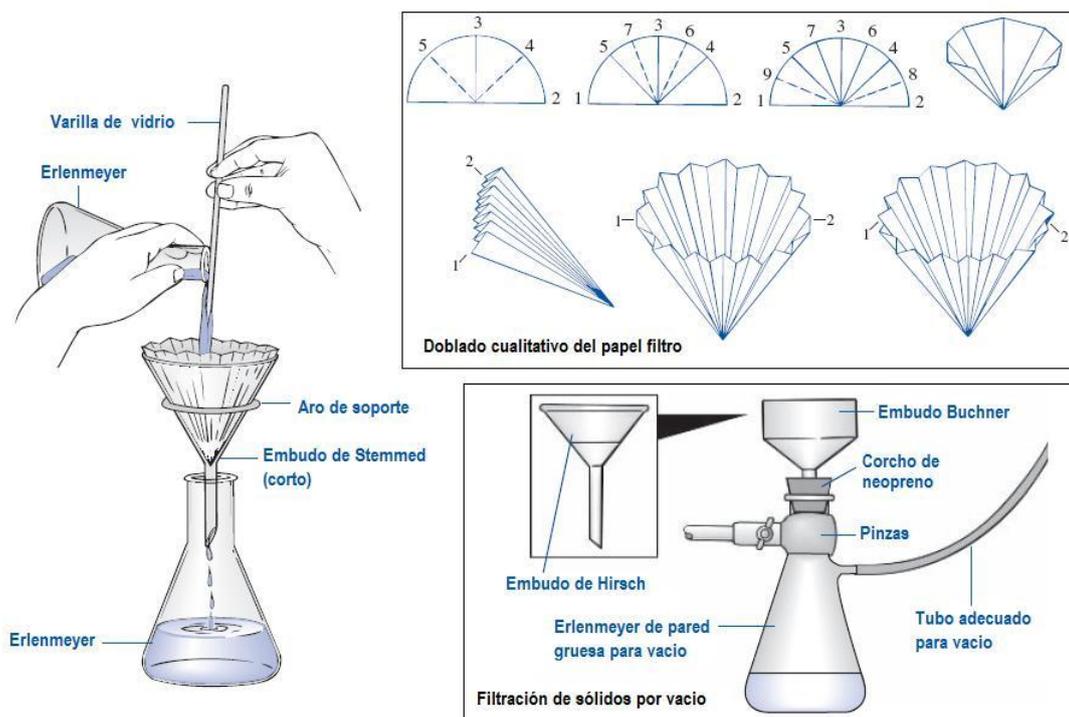


Figura N°4. Equipamiento para la recrystalización-filtración y secado a vacío- (tomado y traducido de Gilbert, J. C.; Martin, S. F. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, 5th Ed.)

Si las impurezas presentes en la mezcla original se han disueltas y permanecen aún disueltas después que la solución es enfriada, el aislamiento de los cristales que se han formado debe proporcionar idealmente el material deseado puro. Alternativamente, las impurezas que no se disuelven en absoluto en la solución caliente pueden ser eliminadas por filtración de la disolución aún en caliente, e incluso si persiste alguna coloración pueden ser empleadas sustancias decolorantes como el carbón activado para eliminar la coloración o gran parte de ella. Sin embargo, incluso después que un sólido ha sido recrystalizado, puede que todavía no sea completamente puro, por lo tanto, para determinar la pureza de la muestra uno de los métodos más sencillos y utilizados es determinando el punto de fusión del sólido.

La técnica de recrystalización a partir de disoluciones implica los pasos siguientes:

1. La selección de un disolvente apropiado.
2. Disolución del sólido a purificar a temperatura cerca al punto de ebullición.

3. Decoloración con carbón activado, si es necesario, para eliminar impurezas que le dan coloración y filtración de la solución en caliente para eliminar tanto las impurezas insolubles como el carbón decolorante.
4. Formación del sólido cristalino a partir de la solución madre mientras se enfría.
5. Aislamiento del sólido que se purificó por filtración al vacío.
6. Secado de los cristales al aire o con vacío.

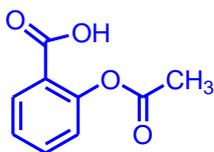
En el proceso de recrystalización la elección del disolvente, es quizás el paso más crítico y por ende de gran importancia, debido en gran medida a que se debe seleccionar el disolvente correcto si se quiere obtener cristales del producto deseado con alta pureza y muy buen rendimiento de recuperación. Los disolventes comúnmente utilizados en procesos de recrystalización (Tabla N°2) varían ampliamente en su rango de polaridad, una medida de la constante dieléctrica (ϵ) del disolvente que permite clasificar dichos disolventes como *no polares* ($\epsilon = 2-3$), *polares* ($\epsilon > 10$) y como disolventes de *polaridad intermedia* ($\epsilon = 3-10$).

Tabla N°2. Disolventes comúnmente utilizados en el proceso de recrystalización.

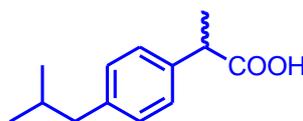
Compuestos	P. Ebullición (°C, 1 atm.)	Solubilidad en agua	Constante dieléctrica (ϵ)	Inflamable
Éter de petróleo*	Variable	No	1.90	Si
Éter etílico	35.0	No	4.30	Si
Diclorometano	41.0	No	9.10	No
Acetona*	56.0	Si	20.7	Si
Metanol*	65.0	Si	32.6	Si
Tetrahidrofurano	65.0	Si	7.60	Si
Acetato de etilo*	77.0	No	6.00	Si
Etanol (95-98%)*	78.0	Si	24.6	Si
Ciclohexano	81	No	1.90	Si
Agua*	100.0	-	78.5	No
1,4-Dioxano	101.0	Si	2.20	Si
Tolueno	111.0	No	2.40	Si

*Disolventes más frecuentemente utilizados para la recrystalización.

Los químicos orgánicos dedican un esfuerzo considerable para aislar los productos de sus reacciones puros, por este motivo la gran importancia y vigencia de la técnica de recrystalización para la purificación de sustancias sólidas y en especial los fármacos, compuestos bioactivos con los que se combate a diario muchas enfermedades o dolencias que aquejan a la gran mayoría de la población mundial. La aspirina por ejemplo es un compuesto antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario, mientras que el ibuprofeno es un compuesto antiinflamatorio no esteroide.



Ácido 2-(acetiloxi)-benzoico
Aspirina



Ácido (RS)-2-(4-isobutilfenil)propiónico
Ibuprofeno

En consecuencia con lo anterior, en esta práctica se centra en la purificación del fármaco ácido acetil salicílico o el ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico (ibuprofeno) por recristalización, evaluación del grado de pureza de compuesto por la propiedad física del punto de fusión y finalmente la confirmación de la presencia de grupos funcionales característicos en la estructura utilizando pruebas cualitativas de identificación y espectroscopia Infrarroja (IR).

Procedimiento

Luego de pesar y macerar en un mortero dos capsulas comerciales de ácido acetil salicílico (*u otro fármaco como el ibuprofeno*), traspasar el compuesto triturado a un erlenmeyer y agregar 30 mL de acetato de etilo manteniendo agitación constante hasta disolver la mayor parte de sustancia (si fuese necesario, se debe calentar un poco la disolución para incrementar la solubilidad del compuesto en el disolvente). Luego separar el filtrado por gravedad o vacío usando el embudo adecuado y el papel filtro previamente pesado. Los sólidos insolubles que quedan en el papel seco son pesados por diferencia, con el objeto de reportar los excipientes presentes por gramo de pastilla o capsula.

La disolución acetato etanólica obtenida se colecta en vaso o un erlenmeyer y se transfiere completamente a un embudo de separación. Se adicionan 20 mL de una solución de NaOH 1M previamente preparada, se tapa y se agita suavemente el embudo, permitiendo la liberación de la presión luego de cada agitación, se coloca en embudo sobre un aro o se asegura de la boca con una llave con nuez, para permitir que las fases se separen. Luego de separadas las fases, la fase acuosa se colecta en un vaso de precipitados de 100 mL, el proceso de extracción se repite dos veces más (2 x 20mL NaOH 1M).

“Por seguridad las fases descartadas ya sea orgánica o acuosa de un proceso de extracción siempre deben ser almacenadas hasta que se termine completamente todo el proceso de purificación”

A la fase acuosa obtenida del proceso de extracción se le adiciona una solución 2M de HCl (entre 10 y 15 mL), poco a poco y con agitación continua, hasta un pH igual o inferior a tres, procurando agitar suave y constantemente durante toda la adición. La mezcla se enfría en un baño de hielo para ayudar a la formación de los cristales (si fuese

necesario raspar los bordes del vaso con una varilla de vidrio para acelerar la nucleación). Cuando haya precipitado la mayoría o todo el sólido se filtra y se deja secar a vacío en un embudo Buchner y un papel previamente pesado. Con el peso de sustancia obtenido se puede determinar la composición porcentual por gramo del fármaco.

Para determinar el disolvente ideal para el proceso de recristalización, a una parte del producto obtenido se le realizan pruebas de solubilidad en un set de disolventes polares (etanol, metanol y acetato de etilo) y apolar soluble a temperaturas altas pero insoluble a temperatura ambiente o temperaturas más bajas. Una vez seleccionado el disolvente o la mezcla de disolvente adecuada para la etapa de recristalización, se procede a disolver en un erlenmeyer de 100 mL la mitad del producto obtenido en la menor cantidad de dicho disolvente y se calienta hasta alcanzar la disolución completa (Figura N°4). Si la solución presenta alguna coloración se debe utilizar carbón activado como absorbente para eliminar los contaminantes que originan dicha coloración y filtrar en caliente para separar tanto el carbón activado como las impurezas insolubles que podrían estar presentes en la muestra. La solución saturada del compuesto es colectada en un nuevo erlenmeyer de 100 mL y se deja enfriar a temperatura ambiente y luego en hielo para permitir el proceso de nucleación y la respectiva formación de cristales en la solución.

Una vez obtenidos los cristales se procede a filtrarlos por succión sobre un papel filtro previamente pesado y se dejan secar completamente. Una vez secos, se debe calcular la eficiencia de la cristalización.

$$\left(\text{peso (g) de los cristales obtenidos} / \text{peso (g) de la sustancia inicial} \right) * 100$$

Finalmente a los cristales se les debe determinar el punto de fusión para verificar la pureza, hacer prueba cualitativa de identificación para ácidos carboxílicos y tomar el espectro IR.

PRACTICA N°4

DESTILACIÓN POR ARRASTRE DE VAPOR: AISLAMIENTO DE EUGENOL DEL CLAVO

Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	6 horas	

Objetivos

- ✓ Conocer y apropiarse de la técnica de destilación por arrastre con vapor, una metodología ampliamente utilizada para obtener aceites esenciales a partir de material vegetal de plantas aromáticas y medicinales.
- ✓ Aislar el eugenol del clavo empleando el proceso de destilación por arrastre con vapor y posterior extracción del compuesto fenólico a partir del aceite esencial obtenido.
- ✓ Confirmar la presencia del grupo funcional fenol (ArOH) y el doble enlace Carbono-Carbono ($\text{C}=\text{C}$) en la estructura por medio del espectro infrarrojo (IR) y utilizando pruebas cualitativas de identificación.

Introducción

La separación y purificación de compuestos orgánicos volátiles que son inmiscibles o casi inmiscibles con agua, a menudo se puede lograr por destilación al vapor. La técnica implica normalmente la codestilación de una mezcla de líquidos orgánicos y el agua (aunque algunos sólidos orgánicos también pueden ser separados y purificados por este método). Dentro de los diferentes métodos de destilación, la destilación con vapor es la técnica que utilizada con menor frecuencia, debido a limitaciones que presentan las diferentes sustancias que pueden ser utilizadas. Sin embargo, su mayor utilidad se presenta en el aislamiento de compuestos a partir de sus fuentes naturales.

Si un líquido hierve cuando su presión de vapor se equilibra con la presión exterior, dos líquidos inmiscibles entre sí lo hacen conjuntamente cuando, por un calentamiento gradual, la suma de las presiones de vapor de ambos líquidos iguala la presión exterior. Con base en este hecho, gran número de compuestos orgánicos pueden destilarse a temperaturas inferiores a su punto de ebullición normal sin más que someterlos a una corriente de vapor de agua. Finalmente, la sustancia puede recuperarse del destilado

por simple decantación puesto que, al ser inmiscibles los dos líquidos, existe una clara separación entre las diferentes fases. En resumen, la destilación al vapor proporciona un método para separar y purificar compuestos orgánicos líquidos moderadamente volátiles, además de sólidos que son insolubles o casi insolubles en agua, a partir de compuestos no volátiles. Aunque se utilizan en la destilación por arrastre con vapor condiciones relativamente suaves, no puede ser utilizado para las sustancias que se descomponen en contacto prolongado con vapor o agua caliente, que reaccionan con el agua, o que tienen presiones de vapor de 5 mm Hg (0.006 atm) o menos a 100 °C, todas estas limitaciones significativas para el método.

Por otra parte, los aceites esenciales son sustancias de olores característicos que pueden obtenerse fácilmente a partir de algunas plantas, mediante la destilación por arrastre con vapor, o por extracción con solventes del material vegetal. Dichos aceites se caracterizan por ser una mezcla de compleja de varios compuestos orgánicos volátiles, tales como los terpenos, los alcoholes, los aldehídos, las cetonas, los ésteres los éteres y los fenoles. Un ejemplo de estos aceites esenciales, es el aceite de clavo, el cual es generalmente extraído de las flores secas, en forma de clavos, de árboles de familias *Eugenia caryophyllata* y *Syzygium caryophyllatum*. Este aceite esencial ha sido utilizado en culturas como la griega y la china para el tratamiento del mal aliento y el alivio del dolor. Actualmente, se continúa empleando en la medicina gracias a las propiedades farmacológicas asociadas a sus respectivos constituyentes. El componente principal de este aceite es el eugenol, el cual, se extrae fácilmente de las hojas o tallos más ampliamente de las flores secas. Dicho compuesto, aunque no es un verdadero analgésico local, posee propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

Con base en lo anterior y teniendo en mente que la destilación por arrastre con vapor es una técnica versátil y universalmente utilizada para obtener aceites esenciales de plantas aromáticas y medicinales, en este experimento se llevará a cabo la destilación por arrastre con vapor del aceite esencial del clavo, seguido del respectivo aislamiento de su componente mayoritario el eugenol utilizando la extracción líquido-líquido y finalmente confirmar la presencia del grupo funcional fenol y el doble enlace Carbono-Carbono del radical alílico por medio del espectro infrarrojo y utilizando pruebas cualitativas de identificación.

Procedimiento

Preparación de la muestra:

Pesar aproximadamente 15 g de clavo en un papel y anotar el peso exacto. Romper las semillas utilizando un mortero o cortar los trozos más grandes en pedazos más pequeños con unas tijeras. Mezclar la especia macerada o cortada con 150 mL de agua en un balón fondo redondo de 250 mL, añadir un par de piedras porosas y conectar al

respectivo aparato de destilación (Figura N°5). Se debe permitir que el clavo macerado o cortado permanezca en remojo en el agua durante 15 minutos, antes de comenzar el respectivo calentamiento. Asegúrese de que los trozos de clavo estén completamente mojados (agitar el matraz suavemente, si fuese necesario).

Destilación por arrastre con vapor:

Haga circular el agua de enfriamiento a través del condensador y comience a calentar la mezcla hasta proporcionar una velocidad de destilación constante. Si usted se acerca al punto de ebullición demasiado rápido, podría tener dificultad con la formación de espuma e incluso sobre saltos por recalentamiento (asegúrese de encontrar el calor necesario que proporciona una velocidad constante en el proceso de destilación, una tasa de destilación recomendada sería una gota de líquido recogido cada 3-5 segundos). Continuar la destilación hasta que al menos 50 mL de destilado se han recogido. Normalmente, en una destilación al vapor del destilado será algo turbio debido a la separación del aceite esencial cuando los vapores se enfrían. Sin embargo, usted podría no notar esto y todavía obtener resultados satisfactorios.

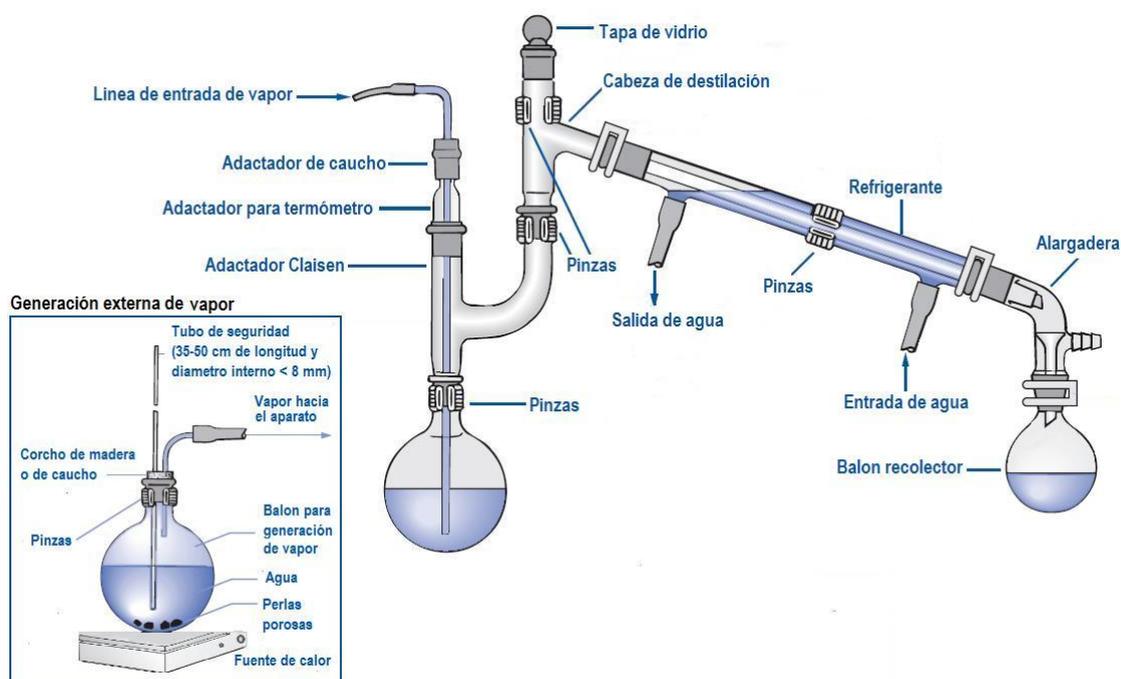


Figura N°5. Equipamiento para destilación por arrastre con vapor- (tomado y traducido de Gilbert, J. C.; Martin, S. F. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, 5th Ed.)

Extracción del aceite esencial:

Transferir el destilado a un embudo de separación y añadir 15 mL de diclorometano para extraer el destilado. Agitar el embudo vigorosamente y ventilar con frecuencia. Permita que las capas se separen (revolver suavemente con una espátula puede algunas veces ayudar a resolver una posible emulsión). Separar la fase orgánica, colocarla

nuevamente en el embudo de decantación y lavarla con aproximadamente 10 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Transferir la capa inferior de diclorometano a un erlenmeyer limpio y seco. Repita este procedimiento de extracción con una nueva porción de 15 mL de diclorometano y colocar en el mismo erlenmeyer que se utilizó en la primera extracción. Se debe tener cuidado de trasvasar gotas visibles de agua, si fuese este el caso, de debe transferir la solución de diclorometano cuidadosamente a un frasco limpio y seco dejando que las gotas de agua detrás. Para llevar a cabo el proceso de secado de la solución se le adiciona al erlenmeyer aproximadamente 2 g de sulfato de sodio anhidro granular. Se deja la solución reposar durante 10-15 minutos y con agitación esporádica.

La evaporación:

Luego de que la solución orgánica se seca, se debe pesar con precisión un tubo de ensayo limpio y seco (este peso es muy importante anotarlo porque permitirá calcular por diferencia la cantidad de eugenol extraído a partir de la flor seca del clavo). Colocar una porción de la capa orgánica seca y travesar al tubo de ensayo (aproximadamente unas tres cuartas partes), dejando atrás el agente desecante empleado. Luego en una cabina de extracción el disolvente diclorometano es evaporado lentamente empleando una suave corriente de aire o nitrógeno y calentamiento a aproximadamente con un baño de agua. Cuando la primera porción se reduce a un pequeño volumen de líquido, añadir una segunda porción de la solución de diclorometano y se evapora como antes. Cuando se evaporado la totalidad del disolvente es apropiado utilizar pequeñas cantidades de disolvente limpio para enjuagar el agente desecante, lo que le permite transferir la totalidad de la solución que queda en el tubo de ensayo previamente tarado. Se debe tener cuidado con una evaporación muy rápida del disolvente y además tenga cuidado con no transferir sulfato de sodio al tubo de ensayo, no dude en pedir al profesor asesoría, él es precisamente un tutor y mediador.

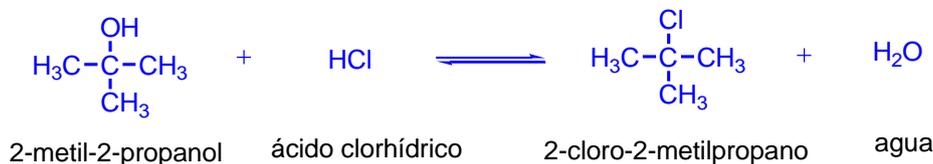
Una vez obtenido el eugenol de debe determinar la cantidad de eugenol aislado y calcular el porcentaje de recuperación de eugenol basado en el peso del material vegetal de partida, las flores secas del clavo. Además se debe identificar la estructura del eugenol por medio del espectro infrarrojo (IR) y confirmar la presencia del grupo funcional fenol (ArOH) y el doble enlace Carbono-Carbono (C=C) utilizando pruebas cualitativas de identificación.

2^{da} Parte

**Protocolos sintéticos para la
preparación de compuestos orgánicos
empleando metodologías que
involucran un solo paso**

PRACTICA N°5

PREPARACIÓN DEL 2-CLORO-2-METILPROPANO VÍA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA UNIMOLECULAR (S_NI)



Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	6 horas	

Objetivos

- ✓ Sintetizar el 2-cloro-2-metilpropano a partir del 2-metil-2-propanol mediante una reacción de sustitución nucleofílica tipo S_NI.
- ✓ Caracterizar el 2-cloro-2-metilpropano mediante la espectroscopia infrarroja (IR) y pruebas cualitativas de identificación de grupos funcionales.

Introducción

Los halogenuros de alquilo son compuestos de gran relevancia en síntesis orgánica, gracias a su remarcada versatilidad. Dicha versatilidad le permite, entre otros, la obtención de alquenos, alcoholes y nitrilos. La naturaleza del enlace carbono-halógeno es polar y por tanto, los halogenuros de alquilo pueden comportarse como electrófilos, además, la mayor parte de su química involucra reacciones polares con nucleófilos y bases. El mejor método para producir halogenuros de alquilo es la síntesis a partir de alcoholes. De hecho, el procedimiento más sencillo para la conversión de un alcohol en halogenuro de alquilo consiste en el tratamiento del alcohol con ácidos como el HCl, HBr o HI. Dicho método funciona muy bien cuando los alcoholes empleados son alcoholes terciarios (R₃C-OH) y se usan haluros de hidrógeno concentrados. Los alcoholes primarios y secundarios también reaccionan con los ácidos, pero a velocidades menores y temperaturas de reacción considerablemente más altas. Asimismo, estos últimos pueden ser sustratos mucho más susceptibles a reacciones colaterales, como son las reacciones de eliminación. La conversión de alcoholes terciarios en el correspondiente halogenuro de alquilo, usando un haluro de hidrógeno

concentrado, es una reacción que lleva a la formación del producto a través de un mecanismo de sustitución unimolecular - S_N1 .

Con base en lo anterior, el objeto de este experimento será preparar el 2-cloro-2-metilpropano, ya que ésta familia de compuestos son importantes precursores o bloques de construcción en todo el entramado sintético. El 2-cloro-2-metilpropano se obtiene mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre el 2-metil-2-propanol y el ácido clorhídrico concentrado. Después del secado, el halogenuro de alquilo crudo se purifica por destilación. Finalmente, la caracterización del producto líquido se realizará mediante la determinación del espectro de infrarrojo (IR) y ensayos de identificación del grupo funcional mediante la prueba de nitrato de plata.

Procedimiento

Medir en una probeta graduada, limpia y seca, 10 mL de 2-metil-2-propanol y transferir a un embudo de separación de 100-150 mL. En una nueva probeta graduada de 50 mL medir la cantidad en mililitros calculado de ácido clorhídrico concentrado a emplear, de acuerdo con la relación estequiométrica 1.0 (2-metil-2-propanol): 3.0 (ácido clorhídrico) y adicionar cuidadosamente el contenido de la probeta al embudo de separación. Una vez transferido todo el contenido, agitar cuidadosamente en forma de espiral, sin invertir y sin tapa el embudo de separación, para mezclar adecuadamente los reactivos (este proceso se debe hacer por 30 segundos).

Trascurrido el tiempo, tapar e invertir con cuidado el embudo, agitar suavemente y ventilar los gases o vapores generados con la apertura de la llave de paso, hasta que no se observe diferencia de presión dentro del embudo (Figura N°3). No agite el embudo hasta que la presión haya sido igualada. Ahora cerrar la llave de paso y agitar el embudo durante 20 minutos, con ventilación periódica. Dejar reposar la mezcla y esperar que se separe en dos capas distintas. Luego de determinar cuál es la capa orgánica, se descarta la capa acuosa. La capa orgánica (principalmente, halogenuro de alquilo crudo) se debe lavar dos veces con porciones de 20 mL de una solución de bicarbonato de sodio al 5% p/v (normalmente se produce un desprendimiento de gases, se debe destapar el embudo hasta que se detenga). Se separa la capa orgánica, y de nuevo se lava secuencialmente con dos porciones de 20 mL de solución saturada de cloruro de sodio.

Retire con cuidado la capa acuosa, transferir el 2-cloro-2-metilbutano a un erlenmeyer limpio y seco de 100-150 mL, el cual previamente se ha colocado aproximadamente 1 g de sulfato de sodio anhidro granular. Agitar el erlenmeyer ocasionalmente durante 5 minutos hasta que el producto está seco, añadir pequeñas porciones de sulfato de sodio anhidro, si el líquido mantiene un aspecto turbio.

Usando una pipeta de Pasteur, transferir cuidadosamente el producto crudo a un balón fondo redondo, añadir un par de piedras porosas y proceder a llevar a cabo el proceso de destilación simple (Figura N°1). Destilar el producto, colectando la fracción que destila entre 45 y 52°C en un balón receptor previamente pesado y dispuesto dentro de un baño de agua-hielo. Una vez finalizado el proceso de destilación, determinar la masa en gramos del 2-cloro-2-metilbutano purificado y calcular el porcentaje de rendimiento, obtener un espectro infrarrojo (con el objeto de Interpretarlo y además compararlo con el espectro que se reproduce en la literatura o bases de datos). Finalmente el grupo funcional más relevante se debe confirmar con la prueba de nitrato de plata, un ensayo de identificación positivo para halogenuros de alquilo terciarios.

EN REVISIÓN

PRACTICA N°6

SÍNTESIS DEL CICLOHEXENO A PARTIR DE LA DESHIDRATACIÓN DEL CICLOHEXANOL: UNA TÍPICA REACCIÓN DE ELIMINACIÓN EI.



Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	6 horas	

Objetivos

- ✓ Preparación del ciclohexeno por medio de la deshidratación del ciclohexanol, empleando el ácido sulfúrico como catalizador.
- ✓ Caracterizar el ciclohexeno mediante la espectroscopia infrarroja (IR) y pruebas cualitativas de identificación de alquenos.

Introducción

Los alquenos son compuestos que pueden ser sintetizados por el tratamiento de un alcohol con un ácido fuerte, en especial ácidos minerales como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico. Los ácidos protonan el grupo hidroxilo del alcohol, convirtiendo éste en un excelente grupo saliente, una molécula de agua. La pérdida de un protón del intermediario produce un alqueno. La reacción de eliminación procede por un mecanismo de eliminación unimolecular EI, donde el alcohol protonado pierde una molécula de agua, luego el precursor es desprotonado por una base, se crea un nuevo doble enlace y el catalizador ácido es regenerado.

En este experimento, el ciclohexeno será obtenido a partir del ciclohexanol. En esta reacción se favorecerá mayoritariamente la regeneración del alcohol precursor si a la reacción se le permite ir hasta el equilibrio. Por ende, para impulsar el avance de la reacción hacia la formación de los productos, el alqueno obtenido debe ser removido del medio de reacción. Esto se consigue empleando la técnica de destilación, gracias a

que el alcohol es más volátil que el ciclohexeno (este último no puede formar puentes de hidrogeno). Finalmente, se debe remover el agua que co-destila con el producto usando algún agente secante. Después del secado, se procederá a la caracterización del producto líquido, la cual se realizará mediante la obtención del espectro infrarrojo (IR) y ensayos de identificación del grupo funcional mediante las pruebas de decoloración de bromo en tetracloruro de carbono y permanganato de potasio.

Procedimiento

Ensamblar el montaje de destilación simple usando un balón de 50 mL de balón de agitación y un balón de 25-50 mL como balón colector (Figura N°1). Se debe asegurar que las pinzas que sostienen el aparato estén adecuadamente dispuestas y ajustadas. El balón recolector debe disponerse dentro de un baño de agua-hielo. Luego pesar una probeta graduada de 10 mL, limpia y seca, tarar la balanza, pesar 10 gramos de ciclohexanol y transferir la sustancia al balón de agitación que será empleado en la destilación. Con una pipeta graduada de 5 mL proceder a medir la cantidad en mililitros calculada de ácido sulfúrico concentrado a emplear, de acuerdo con la relación estequiométrica 1.0 (2-metil-2-propanol): 0.2 (ácido sulfúrico) y adicionar cuidadosamente el contenido de la pipeta al balón de agitación previamente cargado con el ciclohexanol. Una vez transferido todo el contenido, agitar bien y con cuidado permitiendo que se mezcle el sustrato con el catalizador ácido, adicionar dos o tres piedras porosas al balón y ajustar el balón en el montaje. Luego de verificar que las conexiones de las mangueras de agua están ajustadas, dar inicio al proceso de destilación.

Una vez inicia el proceso de destilación, se debe continuar recolectando destilado hasta que la temperatura este cercana a los 85°C. Luego que la destilación ha finalizado, al balón de recolección agregar 1 g de sulfato de sodio anhidro granular, asegúrese de que el producto no tenga una apariencia turbia o presente resistencia a fluir (si ocurre, ser deben agregar otros 0.5 g de sulfato de sodio anhidrido). Una vez el producto este seco se debe transferir el ciclohexeno obtenido a un tubo de ensayo seco y con tapa, previamente pesado. Nuevamente se pesa el tubo de ensayo ahora con la cantidad de producto obtenido y proceder a determinar el respectivo rendimiento de la reacción.

El ciclohexeno tiene un olor muy fuerte. El producto se debe mantener todo el tiempo que sea posible dentro de la cabina de extracción. Esto incluye todo el material de vidrio contaminado. Se recomienda jugar el material de vidrio contaminado con acetona dentro de la cabina de extracción y los residuos se deben disponer en el recipiente apropiado para desechos del laboratorio

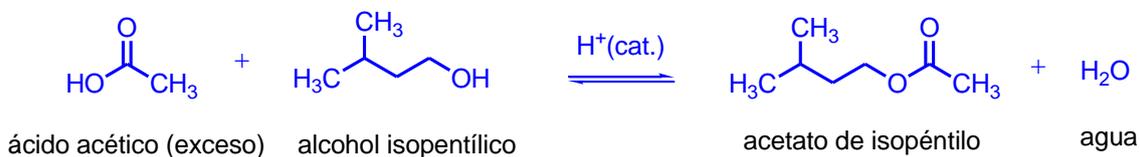
Finalmente se debe obtener un espectro infrarrojo del producto (con el objeto de Interpretarlo y además compararlo con los espectros que se reproduce en la literatura

o bases de datos tanto del compuesto como de su precursor). Finalmente el grupo funcional más relevante, en este caso el alqueno, se debe confirmar con las pruebas de decoloración de bromo en tetracloruro de carbono y solución de permanganato de potasio, ensayo de identificación positivo para compuestos insaturados.

EN REVISIÓN

PRACTICA N°7

REACCIÓN DE ESTERIFICACIÓN DE FISCHER: SÍNTESIS DEL ACETATO DE ISOPÉNTILO



Tipo de práctica:

Duración:

Indicaciones de peligro:

Grupal (2 personas)

6 horas



Objetivos

- ✓ Obtener el acetato de isopéntilo, también conocido como aceite de banana, mediante una reacción de esterificación de Fischer catalizada en medio ácido.
- ✓ Purificar el acetato de isopéntilo y caracterizarlo empleando espectroscopia infrarroja (IR) y pruebas cualitativas de identificación de grupos funcionales.

Introducción

Dentro de las familias de compuestos orgánicos que representan anualmente una gran cantidad de utilidades a la industria mundial de saborizantes y de fragancias se encuentran las cetonas, aldehídos y los ésteres. Estos últimos son de gran relevancia, dado que son los constituyentes principales de aceites esenciales de algunas frutas y flores comunes. Algunos ejemplos de estos tipos de ésteres son el acetato de n-propilo (fragancia de la pera), el acetato de bencilo (fragancia del jazmín) y butirato de metilo (fragancia de la manzana). Existen varias alternativas para sintetizar ésteres. Sin embargo, dentro de los diferentes métodos sintéticos disponibles, las reacciones de esterificación son las más destacadas y comunes para acceder a dichos compuestos.

Con base en lo anterior, el objeto de este experimento será preparar el acetato de isopéntilo, a menudo conocido como *aceite de banana*, ya que éste compuesto presenta su fragancia característica. El acetato de isopéntilo se obtiene mediante la reacción de esterificación directa entre el ácido acético y el alcohol isopéntilo catalizada por un ácido mineral. Debido a que la reacción de esterificación es una reacción de equilibrio, se debe favorecer la formación del éster (desplazar el equilibrio hacia la derecha en

favor del producto). El ácido acético se utiliza en exceso porque es el precursor menos costoso y más fácilmente aislable de la mezcla de reacción. En el procedimiento de aislamiento, la mayor parte del exceso de ácido acético y el alcohol isopentílico remanente se eliminan en la extracción con la solución de bicarbonato de sodio. Después del secado, el éster se purifica por destilación. La pureza del producto líquido se analizará mediante la determinación del espectro de infrarrojo (IR) y su grupo funcional más relevante se confirmará mediante la prueba de hidroxámato.

Procedimiento

Pesar en una balanza una probeta graduada de 10 mL y proceder a tarar. Luego colocar 10 mL de alcohol isopentílico en la probeta y registrar el peso del alcohol a emplear en la respectiva bitácora. El alcohol es adicionado a un balón que hace parte del montaje para reflujo descrito en la figura (Figura N°6). En la misma probeta graduada, sin limpiar o lavar, pesar o medir la cantidad en mililitros calculado de ácido acético glacial a emplear en la síntesis, de acuerdo con la relación estequiométrica 1.0 (alcohol isopentílico): 2.5 (ácido acético glacial) y adicionar el contenido de la probeta al balón. Luego usando una pipeta graduada adicionar 1 mL de ácido sulfúrico concentrado, mezclar inmediatamente el contenido del balón con agitación manual por varios segundos. Añadir un par de piedras porosas (preferiblemente de vidrio ya que el medio ácido ataca los carbonatos del mármol o de la porcelana) o un agitador magnético y volver a conectar el balón al sistema. En seguida, se lleva a cabo el reflujo, por lo tanto, luego de preparar el montaje, revisar las juntas esmeriladas y las mangueras que transportan el agua hacia y desde el refrigerante y hacer circular el agua, se inicia el respectivo calentamiento. El sistema es expuesto al calentamiento continuo bajo reflujo por 60-75 minutos. Luego se procede a desconectar y a remover la fuente de calentamiento, se debe permitir que la mezcla llegue a temperatura ambiente.

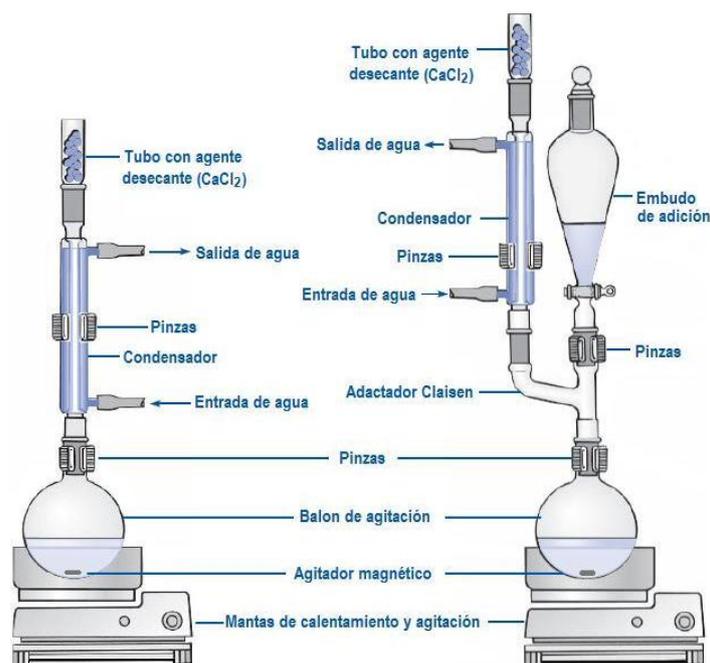


Figura N°6. Equipamiento para realizar calentamiento a reflujo- (tomado y traducido de Gilbert, J. C.; Martin, S. F. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, 5th Ed.)

Una vez el sistema se encuentra a temperatura ambiente se procede a desarmar el aparato de reflujo y empleando un embudo convencional transferir la mezcla de reacción, con cuidado de no trasvasar las piedras de ebullición, a un embudo de separación. Asegúrese de que la llave de paso del embudo este cerrada. Añadir 10 mL de agua, tapar el embudo y mezclar las fases mediante agitación suave y con ventilación periódica (Figura N°3). Dejar que se separen las fases y seguido destapar el embudo y separar la capa acuosa inferior a través de la llave de paso en un vaso de precipitados u otro recipiente adecuado. A continuación, extraer la capa orgánica con 15 mL de una solución de bicarbonato de sodio el 5% tal como se hizo previamente con agua. Lavar la fase orgánica una vez más con 15 mL de una solución saturada de cloruro de sodio.

La fase orgánica que mayoritariamente es el éster crudo se transfiere a un Erlenmeyer limpio y seco de 100-150 mL, el cual previamente se ha colocado aproximadamente 1 g de sulfato de sodio anhidro granular. La mezcla se debe dejar reposar durante 10-15 minutos, mientras se prepara el aparato de destilación simple (Figura N°1). Si en la mezcla presenta resistencia a fluir, turbidez o gotas de agua obvias, se debe transferir el éster a un nuevo Erlenmeyer limpio y seco y añadir de nuevo 0.5 g de sulfato de sodio anhidro para completar el secado.

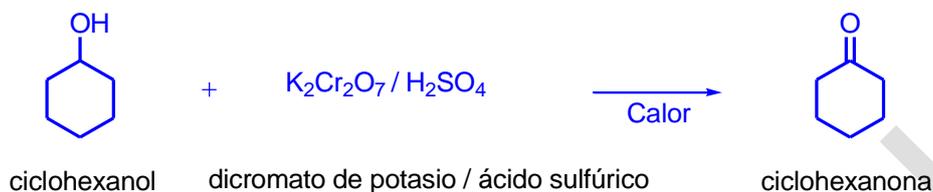
Luego de armar el aparato para llevar a cabo la destilación, la muestra de éster crudo es transferida al balón de destilación. Utilizar una manta de calentamiento para generar el calor. El balón recolector donde se recogerá el producto se debe sumergir en un vaso con hielo para garantizar la condensación y para reducir los olores. El balón debe

ser pesado previamente para poder determinar al final de la destilación el rendimiento de la reacción. Usted debe buscar el punto de ebullición de su producto esperado. Continuar la destilación hasta que sólo una o dos gotas de líquido permanecerá en el balón de destilación. Registre el rango observado el punto de ebullición en su bitácora. Calcular el porcentaje del rendimiento del éster, obtener un espectro infrarrojo (con el objeto de Interpretarlo y además compararlo con el espectro que se reproduce en la literatura o bases de datos). Finalmente el grupo funcional más relevante se debe confirmar con la prueba de hidroxámato, un ensayo de identificación positivo para ésteres.

EN REVISIÓN

PRACTICA N°8

SÍNTESIS DE LA CICLOHEXANONA A PARTIR DE LA REACCIÓN DE OXIDACIÓN DEL CICLOHEXANOL CON DICROMATO DE POTASIO EN MEDIO ÁCIDO



Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	6 horas	

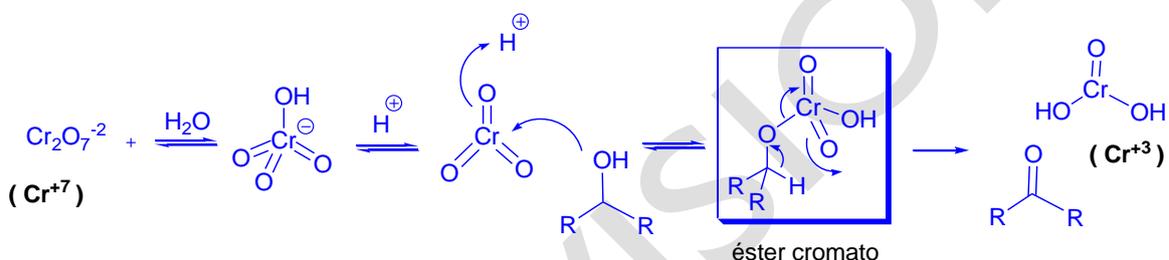
Objetivos

- ✓ Sintetizar la ciclohexanona a partir del ciclohexanol empleando una reacción de oxidación mediada por ácido crómico obtenido *in situ*.
- ✓ Purificar y caracterizar la ciclohexanona empleando espectroscopia infrarroja (IR) y pruebas cualitativas de identificación de grupos funcionales.

Introducción

La oxidación es una de las reacciones más importantes en síntesis química y es el proceso opuesto a la reducción. El concepto general de oxidación, que generalmente se emplea en los cursos de química, se define como un proceso de transferencia de electrones que implica una pérdida de electrones de un ion o un átomo neutro. Este tipo de definición es difícil de aplicar a las reacciones orgánicas debido a que el átomo de carbono forma enlaces covalentes y no suele perder electrones. No obstante, las oxidaciones de compuestos orgánicos, por lo general, implican una pérdida de la densidad electrónica en el carbono, como consecuencia de formar un nuevo enlace entre un átomo de carbono y un átomo más electronegativo tal como nitrógeno, oxígeno o un halógeno. Las oxidaciones se utilizan ampliamente en química orgánica para efectuar transformaciones de grupos funcionales en laboratorio. Por ejemplo, la conversión de un alqueno en un 1,2-diol, de un alcohol primario o secundario a un aldehído o cetona, respectivamente y de un aldehído en un ácido carboxílico.

En el caso de los alcoholes secundarios, un buen método para oxidarlo a cetonas es mediante la *Oxidación de Jones*, la cual consiste en la adición de ácido crómico o de sales crómicas con ácido sulfúrico diluido al alcohol. El mecanismo empieza con la formación de los iones de HCrO_4^- , es decir, Cr(VI) , a partir del ion dicromato en solución. En medio ácido, ésta forma ésteres cromato con un alcohol. El éster cromato se descompone por eliminación del $\text{Cr}^{(IV)} \text{HCrO}^-$, el cual posteriormente reacciona con una especie de $\text{Cr}^{(VI)}$ para producir $2 \times \text{Cr}^{(IV)}$. Estas especies de $\text{Cr}^{(IV)}$ pueden oxidar a los alcoholes de la misma forma, y por lo tanto son reducidos a $\text{Cr}^{(III)}$ (el metal contenido al final en el producto). El $\text{Cr}^{(VI)}$ es naranja y el $\text{Cr}^{(III)}$ es verde, por lo que el progreso de la reacción es fácil de seguir por el cambio de color.



En esta práctica se llevará a cabo la preparación de la ciclohexanona, molécula precursora empleada en la obtención del nylon-6, uno de los productos poliméricos de mayor impacto del siglo XX. La ciclohexanona se obtiene mediante una reacción de oxidación del ciclohexanol mediada por el ácido crómico obtenido in situ a partir de dicromato de sodio o potasio en medio ácido. Después del secado, el éster se purifica por destilación. Una vez más la pureza del producto líquido se estudiará obteniendo el respectivo espectro infrarrojo (IR) y finalmente el grupo funcional más relevante se confirmará mediante las pruebas de identificación de la 2,4-dinitrofenilhidrazona y el reactivo de Fehling.

Procedimiento

Ensamblar el montaje para calentamiento a reflujo dispuesto con embudo de adición descrito en la figura N°6. Pesar en una probeta graduada, 10 g de ciclohexanol y adicionarlos, junto con una barra magnética, al balón de agitación de 100 mL, que hace parte del montaje para reflujo. Posteriormente, el balón se vuelve a conectar al sistema, se introduce en un baño de agua-hielo y se procede a adicionar lentamente la mezcla crómica preparada previamente y que estará contenida en el embudo de adición. Para la obtención de la mezcla crómica inicialmente se debe preparar, en un erlenmeyer de volumen adecuado, 30 mL de una solución acuosa de dicromato de potasio ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) al 30% mol con respecto al ciclohexanol. A dicha solución se le debe adicionar

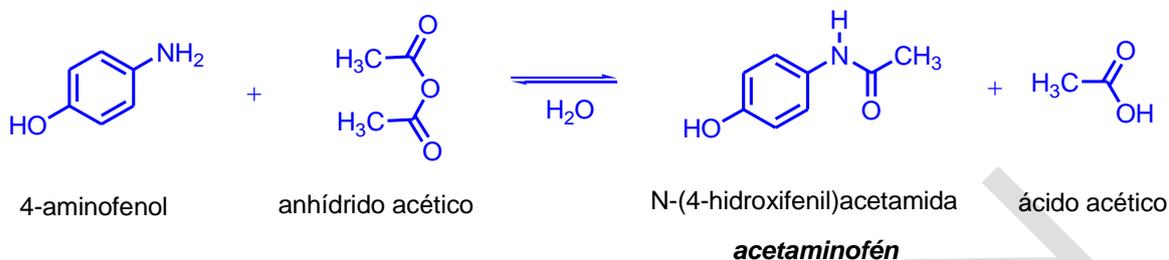
cuidadosamente una cantidad de ácido sulfúrico concentrado en exceso que fue previamente calculada (relación estequiométrica 1:2,5 con respecto al dicromato). La mezcla crómica finalmente es colocada en embudo de adición, y éste a su vez fue ajustado nuevamente al montaje para calentamiento por reflujo. La mezcla crómica se debe verter lentamente sobre el ciclohexanol hasta agotar la mezcla de adición, agitando vigorosamente, en forma continua y procurando que la temperatura se mantenga en un rango entre 55-60°C. Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se debe dejar reposar por un tiempo alrededor de los 30 minutos, agitando el sistema periódicamente a muy bajas revoluciones.

Finalizado este proceso agregar 30 mL de agua a la mezcla contenida en el balón de agitación. Una vez el sistema se encuentra a temperatura ambiente se procede a desarmar el aparato de reflujo y a reacomodarlo, de modo que pueda ser empleado para la destilación simple (Figura N°1) del compuesto crudo. Por lo tanto, luego de preparar el montaje, revisar las juntas esmeriladas y las mangueras que transportan el agua hacia y desde el refrigerante y hacer circular el agua, se inicia el respectivo calentamiento. El líquido destilado se recolecta hasta que ya no tenga una apariencia turbia (de hecho en el balón recolector se deben fácilmente diferenciar dos fases). Una vez terminada la destilación se deben agregar al líquido destilado 2 g de cloruro de sodio (para mejorar la separación de la fase orgánica de la fase acuosa), trasvasar a un embudo de separación y evacuar la fase acuosa, a la cual posteriormente se le debe realizar dos extracciones con 15 mL de éter etílico. Mezclar las fases orgánicas obtenidas en el lavado con éter etílico con la obtenida en la primera separación. Añadir a la mezcla de fases orgánicas obtenidas aproximadamente 1 g de sulfato de sodio anhidro granular. La mezcla se debe dejar reposar durante 10-15 minutos, mientras se debe preparar nuevamente el aparato de destilación simple para proceder a obtener la ciclohexanona pura.

Luego de armar el aparato para llevar a cabo la destilación (Figura N°1), la muestra de ciclohexanona cruda es transferida a un nuevo balón de agitación. Utilizar una manta de calentamiento para generar el calor. El balón recolector pesado previamente para poder determinar al final de la destilación el rendimiento de la reacción. Usted debe buscar el punto de ebullición de su producto esperado. Continuar la destilación hasta que sólo una o dos gotas de líquido permanecerá en el balón de destilación. Registre el rango observado el punto de ebullición en su bitácora. Calcular el porcentaje del rendimiento de la cetona, obtener un espectro infrarrojo (IR). Finalmente el grupo funcional más relevante se debe confirmar mediante las pruebas de identificación de la 2,4-dinitrofenilhidrazona y el reactivo de Fehling, ensayos de identificación positivo para cetonas.

PRACTICA N°9

SÍNTESIS DEL ACETAMINOFÉN MEDIANTE LA ACILACIÓN DEL 4-AMINOFENOL EMPLEANDO ANHÍDRIDO ACÉTICO EN MEDIO ACUOSO



Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	6 horas	

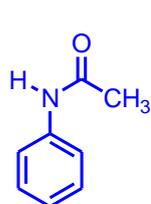
Objetivos

- ✓ Sintetizar la N-(4-hidroxifenil) acetamida, comercialmente conocido como acetaminofén, mediante una reacción de acilación en medio acuoso.
- ✓ Emplear la técnica de recristalización para purificar el acetaminofén y verificar la pureza del producto recristalizado utilizando la medición del punto de fusión.
- ✓ Caracterizar el acetaminofén obtenido luego de la recristalización empleando la espectroscopia infrarroja (IR) y ensayos de identificación de grupos funcionales.

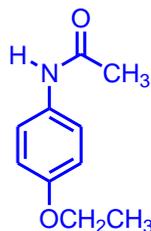
Introducción

En la actualidad cerca del 80% de todas las enfermedades que afectan a los seres humanos son contrarrestadas con fármacos obtenidos a partir de fuentes naturales, principalmente alcaloides. Sin embargo, es de amplio conocimiento que a partir de dichas fuentes, no siempre es posible obtener cantidades significativas del compuesto de interés. Por tanto, surge la imperiosa necesidad de buscar nuevas rutas sintéticas para acceder al compuesto bioactivo con mejores rendimientos, mayor especificidad y la menor cantidad de subproductos (economía atómica). La búsqueda de dichas condiciones, es de hecho uno de los roles más importantes de la síntesis orgánica. Dentro de la amplia gama de fármacos sintéticos caben mencionar las aminas aromáticas aciladas (aminas con el grupo acilo unido al átomo de nitrógeno) son fármacos de venta libre, ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor de cabeza.

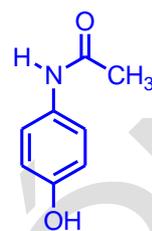
La acetanilida, la fenacetina y el acetaminofén son compuestos que presentan una marcada actividad analgésica (alivian el dolor) e importante actividad antipirética (reducen la fiebre). Junto con la aspirina, el acetaminofén o paracetamol, como también se conoce, se encuentran entre los medicamentos de venta libre más importantes y más vendidos a nivel mundial. En combinación con analgésicos opioides, el paracetamol también se utiliza en el tratamiento de dolores más severos tales como dolor posquirúrgico y para dar atención paliativa en pacientes con cáncer avanzado.



acetanilida



fenacetina



acetaminofén

En este experimento se obtendrá el acetaminofén, un importante analgésico y antipirético ampliamente utilizado para combatir el dolor y la fiebre. La preparación del acetaminofén implica tratar *p*-aminofenol con anhídrido acético en medio acuoso. La amida se obtendrá como un sólido crudo que generalmente contiene impurezas oscuras presentes en el *p*-aminofenol de partida. Estas impurezas, que son colorantes de estructura desconocida, se forman a partir de la oxidación del fenol precursor. La mayor parte de las impurezas coloreadas pueden destruirse por calentamiento del precursor con hidrosulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). El hidrosulfito reduce dobles enlaces en el colorante para producir sustancias incoloras. El acetaminofén obtenido se purificará por recristalización a partir de una mezcla de disolventes adecuada. La pureza del producto se verificará con la medición del punto de fusión, la naturaleza del grupo funcional se identificará empleando ensayos para compuestos fenólicos y la caracterización final se realizará con ayuda del espectro de infrarrojo (IR).

Procedimiento

En un erlenmeyer de 250 mL limpio y seco, pesar 2,0 g de *p*-aminofenol. Usando una probeta graduada de 50 mL medir y proceder a añadir 20 mL de agua al erlenmeyer. En una nueva probeta graduada o una pipeta adecuada, medir la cantidad en mililitros calculado de anhídrido acético a emplear, de acuerdo con la relación estequiométrica 1.0 (*p*-aminofenol): 1.2 (anhídrido acético) y adicionar el contenido al erlenmeyer. Colocar una barra magnética en el fondo del erlenmeyer. Asegúrese de tener la configuración del montaje para calentamiento directo con agitación (Figura N°7). Con agitación suave, calentar la mezcla de reacción directamente sobre la placa. Se debe controlar la temperatura interna utilizando un termómetro (aproximadamente hasta

100 °C). Después que el material sólido se haya disuelto, la mezcla de reacción se calienta durante 10 minutos adicionales, manteniendo en la medida de las posibilidades, la temperatura aproximadamente en 100 °C.

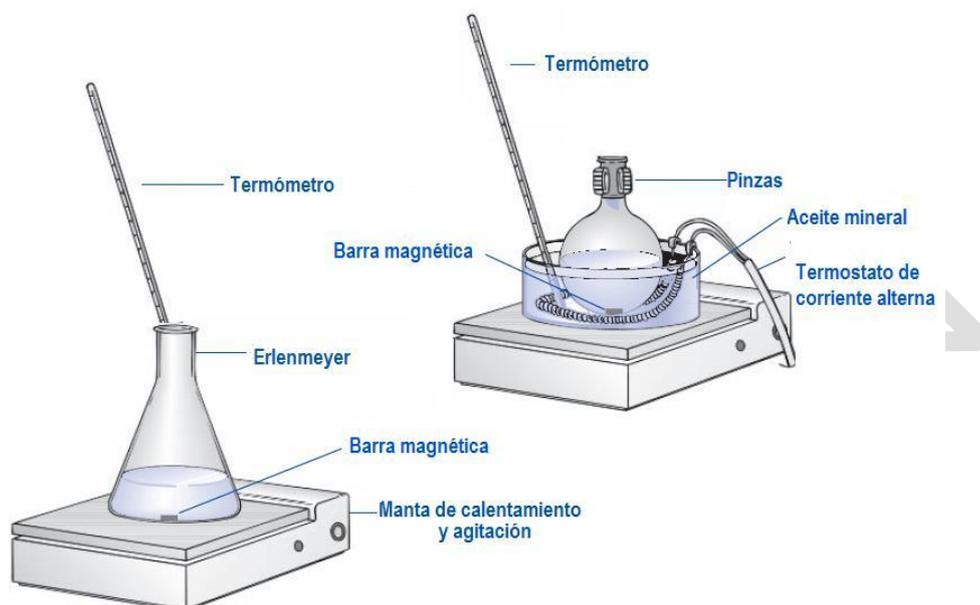


Figura N°7. Equipos de calentamiento, agitación y control de temperatura (tomado y traducido de Gilbert, J. C.; Martin, S. F. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, 5th Ed.)

Una vez ha transcurrido el tiempo de reacción, se procede a retirar el erlenmeyer de la placa de calentamiento y se permite que la mezcla llegue a temperatura ambiente. Si no se ha producido la cristalización, enfriar la mezcla en un baño de hielo por 20-25 minutos. Si fuese necesario ayudar a iniciar la cristalización rayando cuidadosamente el interior del recipiente con una varilla de vidrio. Recoger los cristales en un embudo Buchner provisto de un papel filtro franja negra previamente pesado (Figura N°4). Enjuagar el erlenmeyer con 20 mL de agua fría y transferir esta mezcla nuevamente al embudo Buchner. Lavar los cristales en el embudo con dos porciones adicionales de 10 mL de agua fría. Secar los cristales durante 10 minutos al vacío mientras estos permanecen en el embudo. Durante este período de secado, se deben romper todos los cúmulos de cristales grandes con la ayuda de una espátula. Una vez seco el compuesto obtenido, pesar nuevamente el papel filtro y determinar el rendimiento de reacción para el acetaminofén crudo. Dejar de lado una pequeña muestra con el objeto de comparar el punto de fusión, la apariencia y el color del sólido obtenido, después del siguiente proceso.

Una vez seleccionado el disolvente o una mezcla de disolvente adecuada, se procede al proceso de recristalización (Figura N°4). Por tanto, colocar el producto obtenido en un erlenmeyer de 100 o 250 mL y proceder a disolver totalmente el compuesto en la menor cantidad de disolvente o de mezcla. Generalmente, para la recristalización del

acetaminofén se emplea una solución de metanol en agua al 50%. Una vez el sólido se haya disuelto completamente, adicionar carbón activado (absorbente) para eliminar los contaminantes que originan la coloración y filtrar en caliente para separar tanto el carbón activado como las impurezas insolubles que podrían estar presentes en la muestra. La solución saturada del compuesto es filtrada a través de un papel filtro franja negra convencional, mientras la solución saturada es colectada en un nuevo erlenmeyer de 100 o 250 mL. Luego, dejar enfriar la solución hasta la temperatura ambiente. Cuando la mezcla se ha enfriado lo suficiente, colocar el erlenmeyer en un baño de hielo durante 20 minutos. Si es necesario, inducir la cristalización raspando el interior del recipiente con una varilla de vidrio. Recoger los cristales utilizando nuevamente el embudo Buchner. Secar al vacío los cristales durante 10 minutos.

Una vez secos los cristales, colocar el producto en un vial debidamente etiquetado. Se debe calcular la eficiencia de la cristalización. Finalmente, determinar el punto de fusión de los cristales para verificar la pureza (el acetaminofén puro funde alrededor de 169-171 °C), calcular el rendimiento de la reacción, hacer pruebas cualitativas de identificación para fenoles (ejemplos: decoloración de agua de bromo y prueba de nitrato cérico amónico). Finalmente tomar el espectro IR.

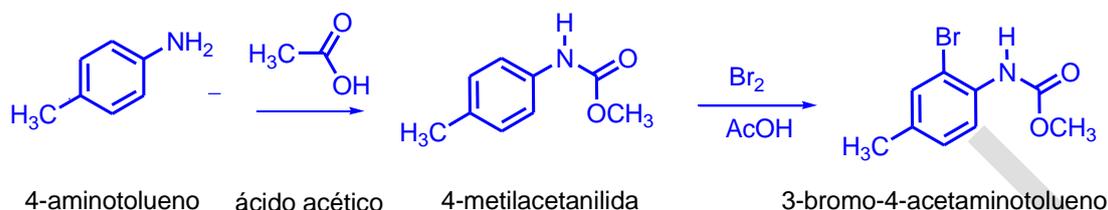
3^{ra} Parte

Protocolos sintéticos para la síntesis de compuestos orgánicos empleando metodologías que involucran dos pasos

EN REVISIÓN

PRACTICA N°10

SÍNTESIS DEL 3-BROMO-4-ACETAMINOTOLUENO A PARTIR DEL 4-AMINOTOLUENO: UNA REACCIÓN DE N-ACETILACIÓN, SEGUIDA DE UNA REACCIÓN DE BROMACIÓN



Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	12 horas	

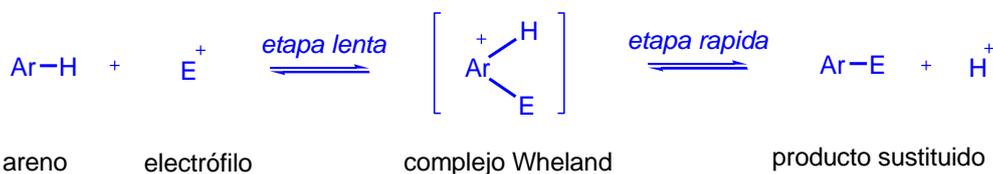
Objetivos

- ✓ Obtener el derivado 3-bromo-4-acetaminotolueno empleando como precursor el 4-aminotolueno a través de una reacción de N-acilación seguida de una bromación regioselectiva.
- ✓ Caracterizar el compuesto intermedio (4-metilacetanilida) y el respectivo producto final, determinando los puntos de fusión, analizando sus espectros infrarrojos (IR) y realizando pruebas cualitativas para la identificación del grupo funcional más representativo.

Introducción

La sustitución electrofílica aromática (S_EAr) es considerada una de las herramientas sintéticas más relevantes de la química orgánica, gracias a que permite acceder a un gran número de compuestos aromáticos mono- y poli-sustituídos. Con esta reacción se pueden introducir diferentes grupos funcionales a un sistema o anillo aromático. El primer paso en el mecanismo de la reacción, involucra una especie electrofílica (E^+) que reacciona con un par de electrones del sistema aromático (reacción de adición). La adición conduce a la formación de un carbocation intermediario (complejo σ o complejo de Wheland). En una segunda etapa, la base conjugada del ácido de Lewis (o un anión presente en el medio de reacción) arranca el protón (H^+) del carbono que

sufrió el ataque electrofílico y los electrones que compartía el átomo de hidrógeno vuelven al sistema π , recuperándose la aromaticidad (reacción de eliminación).



Dentro de las reacciones de sustitución electrofílica aromática se encuentra la reacción de bromación. Dependiendo de los sustituyentes del anillo aromático habrán algunas posiciones que serán más susceptibles que otras para ser sustituidas por la especie electrofílica. Las anilinas son compuestos considerablemente básicos y reactivos, que bajo las condiciones de bromación no permiten obtener un único producto mono-bromado, por lo que se hace necesaria la formación de intermedios tipo acetanilidas, derivados menos básicos y por ende menos reactivos, a través de los cuales se puede acceder a derivados mono-bromados con un alto grado de regioselectividad.

Con base en lo anterior, en esta práctica se llevará a cabo la preparación del 3-bromo-4-acetaminotolueno empleando una metodología de dos pasos, a partir de 4-aminotolueno. Inicialmente, mediante una reacción de N-acilación se obtendrá la respectiva acetanilida a partir del 4-aminofenol. A su vez la acetanilida será utilizada como un precursor para la obtención del 3-bromo-4-acetaminotolueno deseado, vía una reacción de bromación. La pureza del intermedio y del producto final se evaluarán determinando el punto de fusión y sus estructuras moleculares se estudiarán obteniendo los espectros infrarrojos (IR). Finalmente el grupo funcional en ambos casos se confirmará mediante la prueba de identificación para acetanilidas.

Procedimiento

Preparación de la 4-metilacetanilida

Ensamblar el montaje para calentamiento a reflujo simple, descrito en la figura N°6. Pesar en el mismo balón de agitación 3.0 g de 4-toluidina y la cantidad de ácido acético glacial previamente calculada, teniendo en cuenta la relación estequiométrica 1.0 (arilamina):1.5 (ácido acético). Luego de introducir en el balón una barra magnética, se debe adecuar nuevamente el montaje para reflujo. En seguida, se lleva a cabo el reflujo, por lo tanto, luego de revisar las juntas esmeriladas y las mangueras dispuestas en el refrigerante y hacer circular el agua, se inicia el respectivo calentamiento. El sistema a reflujo, es expuesto al calentamiento continuo por 2 horas. Luego remover la fuente de calentamiento, se debe permitir que la mezcla llegue a temperatura ambiente. Si no hay formación de un sólido en el balón de agitación, inducir la cristalización del compuesto trasvasando la mezcla de reacción a un erlenmeyer de 100 mL y colocándolo en un refrigerador o en un baño agua-hielo por 10 -15 minutos. Recoger los cristales en un

embudo Buchner provisto de un papel filtro franja negra previamente pesado (Figura N°4). El compuesto obtenido debe ser recrystalizado y para esto, se debe establecer el disolvente o la mezcla de disolventes adecuados para llevar a cabo dicho procedimiento. Una vez seleccionado el disolvente o la mezcla de disolventes, proceder a iniciar al proceso de recrystalización. Finalmente, luego de calcular el rendimiento de la reacción de acilación, a los cristales obtenidos se les debe medir el punto de fusión, obtener el espectro infrarrojo (IR) y realizar el ensayo cualitativos para la identificación de acetanilidas.

Síntesis del 3-bromo-4-acetaminotolueno

Ensamblar el montaje para calentamiento a reflujo equipado con embudo de adición, descrito en la figura N°6. Pesar en el balón previsto para la agitación 2.0 g de la 4-metilacetanilida previamente obtenida. Luego adicionar en el mismo balón 10 mL de ácido acético glacial y agitar manualmente hasta disolver completamente la acetanilida de partida. Disponer en el embudo de adición 3.6 mL de una disolución de bromo en ácido acético glacial 10 %v/v. Proceder a adicionar la solución de bromo lentamente desde el embudo de separación a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no supere los 55 °C. La adición se debe realizar en 10 minutos. Después que la solución de bromo en ácido acético glacial se ha añadido completamente, la mezcla se debe dejar agitando por un periodo de 90 minutos, para garantizar que la reacción sea completa. Luego verter el contenido del balón de agitación en un vaso de precipitados de 150 mL que contenía 50 mL de agua fría. Enjuagar el balón con 15 mL de agua y adicionar el resultado del enjuague al vaso de precipitados que contiene el producto crudo. Añadir a la solución 10 g. de bisulfito de sodio con el objeto de eliminar el color naranja debido al exceso de bromo en la solución (si la coloración persiste en la solución adicionar más bisulfito de sodio, seguido de agitación mecánica, hasta la decoloración). Colectar el 3-bromo-4-acetaminotolueno crudo en un embudo Buchner y lavar el sólido con cuatro porciones de agua fría. El compuesto se debe dejar secar al vacío por 10 minutos y luego al aire libre. Una vez secó el producto se debe pesar, una pequeña cantidad se almacena de modo que se pueda determinar el punto de fusión y obtener el espectro infrarrojo, el resto del compuesto crudo obtenido de debe usar para el proceso de recrystalización.

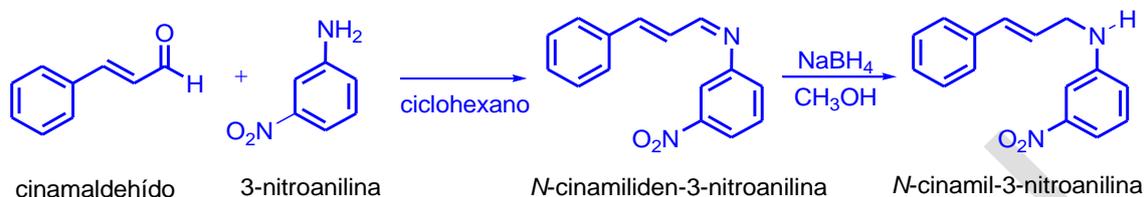
Para llevar a cabo la recrystalización del 3-bromo-4-acetaminotolueno crudo se debe emplear una disolución 50 % agua-metanol (disolver inicialmente el sólido en caliente y en la menor cantidad de alcohol posible). Si fuese necesario emplear carbón decolorante. El compuesto debe ser obtenido como agujas incoloras (punto de fusión de acuerdo con la literatura, 116-117 °C). Finalmente, calcular el porcentaje del rendimiento para la reacción de bromación, determinar el punto de fusión del producto puro, obtener el respectivo espectro infrarrojo (IR) Y preparar la muestra para ser enviada a un análisis de ¹H-RMN.

El bromo es una sustancia muy corrosiva y puede causar serias quemaduras. Los vapores son tóxicos e irritan los ojos, las membranas mucosas y el tracto respiratorio. Debido a que el bromo en solución también emite vapores de bromo esta disolución solo debe ser usada dentro de la cabina de extracción de gases. Se debe tener en todo momento guantes adecuados a lo largo de todo el experimento.

EN REVISIÓN

PRACTICA N° I

OBTENCIÓN DE LA *N*-CINAMIL-3-NITROANILINA VÍA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN ENTRE CINAMALDEHÍDO Y 3-NITROANILINA CON POSTERIOR AMINO REDUCCIÓN



Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	12 horas	

Objetivos

- ✓ Preparación de la *N*-cinamil-3-nitroanilina a través de una reacción de condensación empleando como precursores cinamaldehído y la 3-nitroanilina, con posterior amino reducción regioselectiva de la base de Schiff intermedia.
- ✓ Caracterizar tanto la imina intermedia, como el respectivo producto final, determinando los puntos de fusión, analizando sus espectros infrarrojos (IR) y realizando pruebas cualitativas para la identificación del grupo funcional más representativo.

Introducción

Las iminas son un grupo funcional o aquellos compuestos orgánicos que contienen un doble enlace carbono-nitrógeno (C=N). Estas sustancias, también conocidas como bases de Schiff, son ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica, gracias a que son sustratos versátiles en la preparación de compuestos heterocíclicos nitrogenados. Además debido a su estabilidad, generalmente pueden ser aisladas sin dificultad. Las iminas son comúnmente preparadas a través de una reacción de condensación entre aminas primarias y aldehídos o cetonas, estas últimas con menos frecuencia. El equilibrio en esta reacción generalmente favorece la regeneración del compuesto carbonílico y la amina, de modo que la destilación azeotrópica o el uso de un agente deshidratante tal como tamices moleculares se requieren para desplazar la reacción a favor de la formación de la imina respectiva.

Una de las reacciones más representativas, donde pueden participar las iminas, es en la preparación de aminas secundarias, luego de una reacción de reducción. De hecho, las reacciones de reducción, son una de las reacciones más relevantes de la química orgánica. En las reacciones orgánicas las reducciones a menudo implican un aumento de la densidad de electrones en un átomo de carbono, como consecuencia de la sustitución de un enlace entre el átomo de carbono y uno más electronegativo, en otras palabras, se da la adición de uno o más átomos de hidrógeno al grupo funcional. La reducción química de compuestos orgánicos es efectuada comúnmente usando como agente reductor un hidruro metálico, habitualmente el borohidruro de sodio (NaBH_4), gracias a que el hidruro reactivo puede ser utilizado para reducir un enlace carbono-oxígeno ($\text{C}=\text{O}$) o un doble enlace carbono-nitrógeno ($\text{C}=\text{N}$) en la presencia de un doble enlace carbono-carbono, una reacción con un alto grado de regioselectividad que no se logra empleando reacciones de reducción como la hidrogenación catalítica.

En esta oportunidad se llevará a cabo la preparación de la *N*-cinamil-3-nitroanilina a partir de la condensación de cinamaldehído con la 3-nitroanilina, seguida de la amino reducción de la imina intermedia, empleando el borohidruro de sodio como agente reductor. Teniendo en cuenta que la formación de la imina intermedia es reversible, la reacción se desplazará hacia la formación del producto mediante una destilación azeotrópica. Además este experimento permitirá determinar si el borohidruro de sodio reduce selectivamente el grupo imina del compuesto intermedio, en presencia del doble enlace carbono-carbono ($\text{C}=\text{C}$) y el grupo nitro (NO_2) que también están presentes y son igualmente susceptibles a la reducción. La pureza del intermedio y del producto final se evaluarán determinando el punto de fusión y sus estructuras moleculares se estudiarán obteniendo los espectros infrarrojos (IR). Posteriormente el grupo funcional en ambos casos se confirmará mediante la prueba de identificación para alquenos y aminas secundarias.

Procedimiento

Síntesis de la N-cinamiliden-3-nitroanilina (imina intermedia)

Ajustar el montaje de destilación simple con balones de 50 mL para agitar y recolectar (Figura N°1). Se debe asegurar que las pinzas que sostienen el aparato estén adecuadamente dispuestas y ajustadas. Luego pesar en un vidrio reloj o un papel adecuado 2 g de 3-nitroanilina. Trasferir la sustancia al balón que será empleado para agitar en el proceso de destilación y seguidamente adicionar 20 mL de ciclohexano. Con una pipeta graduada de 5 mL proceder a medir la cantidad en mililitros calculada de aldehído cinámico a emplear, de acuerdo con la relación estequiométrica 1.0 (3-nitroanilina): 1.1 (cinamaldehído) y adicionar el contenido de la pipeta al balón. Una vez trasferido todo el contenido, agitar bien permitiendo que se mezclen los sustratos,

adicionar una barra de agitación magnética al balón y ajustar el balón en el montaje. Luego de verificar que las conexiones de las mangueras de agua están ajustadas, dar inicio al proceso de destilación.

El calentamiento al balón de reacción se debe mantener hasta que se haya destilado la mayoría del ciclohexano presente; Suspender el calentamiento cuando la velocidad de destilación se haya disminuido. Luego añadir nuevamente otros 20 mL de ciclohexano y preceder a reanudar la destilación. Nuevamente se debe detener el calentamiento, retirando la fuente de calor, cuando la mayoría de ciclohexano se haya destilado y/o la velocidad de destilación se haya disminuido considerablemente. Luego se debe permitir que la mezcla llegue a temperatura ambiente, si no hay formación de un sólido en el balón de agitación, trasvasar la masa de reacción a un erlenmeyer e inducir la cristalización ubicándolo en un refrigerador o en un baño agua-hielo por 15 minutos. Recoger los cristales en un embudo Buchner provisto de un papel filtro franja negra (Figura N°4). El compuesto obtenido debe ser recristalizado y para esto, se debe utilizar como disolvente el metanol. La *N*-cinamiliden-3-nitroanilina tiene un punto de fusión de 92-93 °C. Finalmente, luego de calcular el rendimiento de la reacción y medir el punto de fusión a los cristales obtenidos, se debe obtener el espectro infrarrojo (IR) y realizar el ensayo cualitativo para la identificación de alquenos.

Preparación de la N-cinamil-3-nitroanilina

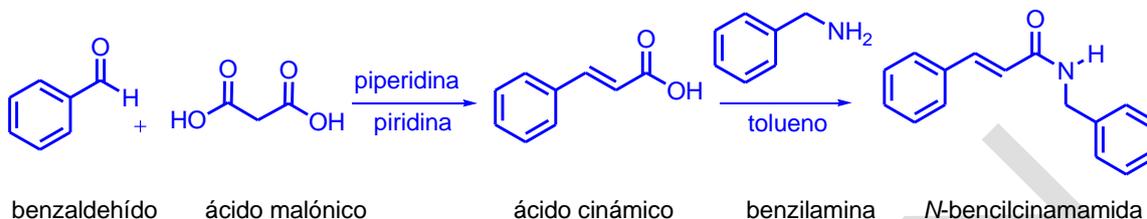
Ensamblar el montaje para calentamiento a reflujo equipado con embudo de adición, descrito en la figura N°6. Pesar en el mismo balón de agitación 2.0 g de la *N*-cinamiliden-3-nitroanilina y proceder a disolverlos en 15 mL de etanol. Luego de introducir en el balón una barra magnética, se debe adecuar nuevamente el montaje para reflujo. Preparar una solución en 15 mL de metanol de la cantidad de borohidruro de sodio previamente calculada, teniendo en cuenta la relación estequiométrica 1.0 (imina intermedia):1.2 (borohidruro de sodio). Disponer dicha solución en el embudo de adición y adicionar gota a gota al balón destinado para llevar a cabo el respectivo calentamiento. La adición se debe completar en 1 minuto. Luego de revisar las juntas esmeriladas y las mangueras dispuestas en el refrigerante y hacer circular el agua, se inicia el respectivo calentamiento. El sistema a reflujo, es expuesto al calentamiento continuo por 20 minutos. Luego remover la fuente de calentamiento y permitir que la mezcla llegue a temperatura ambiente. Añadir 30 mL de agua a la masa de reacción y dejar la mezcla en agitación nuevamente durante otros 20 minutos. Transcurrido el tiempo debe haber en el balón de agitación la formación de cristales. Recoger los cristales y lavarlos con agua en un embudo Buchner provisto de un papel filtro franja negra (Figura N°4). El compuesto obtenido debe ser recristalizado y para esto, se debe utilizar como disolvente etanol al 96%. Secar el producto al aire y/o al vacío. Pesar el producto y calcular el porcentaje de rendimiento; determinar su punto de fusión (el punto de fusión de la *N*-cinamil-3-nitroanilina pura es 106-107 °C). Obtener el

respectivo espectro infrarrojo (IR) llevar a cabo la prueba cualitativa de bromo para identificación de alquenos y finalmente preparar la muestra para ser enviada a un análisis de $^1\text{H-RMN}$.

EN REVISIÓN

PRACTICA N°12

SÍNTESIS DE LA N-BENCILCINAMAMIDA EN DOS PASOS: REACCIÓN DE KNOEVENAGEL SEGUIDA DE UNA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DE AMIDAS



Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	12 horas	

Objetivos

- ✓ Emplear la reacción de condensación de Doebner-Knoevenagel en la obtención del ácido cinámico, a partir de benzaldehído y ácido malónico.
- ✓ Sintetizar la N-bencilcinamamida a partir del ácido cinámico, previamente preparado, vía una reacción de condensación para la síntesis de amidas.
- ✓ Caracterizar el compuesto intermedio (ácido cinámico) y el respectivo producto final, determinando los puntos de fusión, analizando sus espectros infrarrojos (IR) y realizando pruebas cualitativas para la identificación del grupo funcional más representativo.

Introducción

En química orgánica la reacción conocida como “reacción de Knoevenagel” es definida como una condensación entre un aldehído o una cetona con compuestos que posean grupos metilénicos activos, como son el ácido malónico, los ésteres de ácido malónico o el malononitrilo, para la obtención de compuestos carbonílicos α , β -insaturados. Esta reacción, esta relacionada con las reacciones de adición aldólica, condensación de Claisen y síntesis del éster malónico. Si la reacción de condensación se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas de piperidina y en un disolvente orgánico de naturaleza básica, como es el caso de la piridina, se le conoce como la "condensación Knoevenagel-

Doebner¹¹. Un ácido carboxílico α , β -insaturado con una configuración *trans* es obtenido cuando el ácido malónico, junto con benzaldehído, se calienta en piridina, a través de un proceso *in situ* de descarboxilación. Para esta condensación resulta un buen catalizador una amina secundaria, tal como la dietilamina o la piperidina. Por otra parte, las amidas *N*-sustituidas de ácidos carboxílicos son una importante e interesante clase de moléculas orgánicas, las cuales siempre han sido fuente de atención de los químicos orgánicos y medicinales, debido a sus muchas aplicaciones sintéticas y propiedades biológicas. Una reacción muy general para la preparación de amidas, involucra el tratamiento de haluros de acilo con aminas. Otras opciones incluyen anhídridos, o ésteres activados. Reacciones de acilación de aminas se emplean con frecuencia en la preparación de moléculas candidatas de fármaco.

Teniendo lo anterior en mente, en esta práctica se llevará a cabo la obtención del ácido cinámico, a partir de benzaldehído y ácido malónico empleando la reacción de condensación de Doebner-Knoevenagel. El ácido cinámico será precursor de la respectiva *N*-bencilcinamamida de interés, mediante una reacción de una reacción de condensación para la síntesis de amidas catalizada por ácido bórico. La pureza del intermedio y del producto final se evaluarán determinando el punto de fusión de los compuestos y sus estructuras moleculares se estudiarán obteniendo los espectros infrarrojos (IR). Finalmente el grupo funcional en ambos casos se confirmará mediante la prueba de identificación para ácidos carboxílicos y amidas.

Procedimiento

Preparación del ácido cinámico

Ensamblar el montaje para calentamiento a reflujo simple, descrito en la figura N°6. Adicionar en el balón de agitación 3.0 g de benzaldehído y la cantidad de ácido malónico previamente calculada, teniendo en cuenta la relación estequiométrica 1.0 (benzaldehído):1.1 (ácido malónico). Luego adicionar 50 mL de una solución al 10% de piridina en etanol y 0.5 mL de piperidina (catalizador) al balón reactor. Se procede a introducir en el balón una barra magnética y a colocar adecuadamente el montaje para reflujo. En seguida, se lleva a cabo el reflujo, por lo tanto, luego de revisar las mangueras dispuestas en el refrigerante y hacer circular el agua, se inicia el respectivo calentamiento. El sistema a reflujo, es expuesto al calentamiento suave y continuo en un baño de agua por 3 horas. Luego remover la fuente de calentamiento y permitir que la mezcla llegue a temperatura ambiente. Trasvasar la mezcla de reacción a un vaso de 100 mL y proceder a adicionarle 20 mL de una solución 4 N de ácido clorhídrico. Colocar el recipiente en un baño agua-hielo por 15 minutos e inducir la cristalización con agitación (también se puede ayudar a cristalizar rayando la pared del recipiente con una varilla de vidrio). Si aun no hay precipitación se debe agregar más ácido clorhídrico hasta un pH igual a 2 e intentar nuevamente la cristalización, tal como se describió

anteriormente. Recoger, lavar con agua helada y secar al vacío los cristales en un embudo Buchner provisto de papel filtro franja negra (Figura N°4). El compuesto obtenido debe ser recrystalizado y para esto, se debe emplear como disolvente agua (podría ser necesario un volumen considerable de agua para llevar a cabo el proceso de recrystalización). Finalmente, luego de recoger y secar nuevamente los cristales de ácido cinámico puro, se debe calcular el rendimiento de reacción, determinar el punto de fusión de los cristales obtenidos, tomar el espectro infrarrojo (IR) del compuesto y realizar el ensayo cualitativos para la identificación de alquenos y ácidos carboxílicos.

Síntesis de la *N*-bencilcinamida

Ensamblar el montaje para calentamiento a reflujo equipado con una trampa de Dean-Stark, descrito en la figura N°8. Pesar en el balón previsto para la agitación 2.0 g de del ácido cinámico previamente obtenido. Luego, adicionar en el mismo balón la cantidad de bencilamina previamente calculada, teniendo en cuenta la relación estequiométrica 2.0 (ácido cinámico):1.0 (bencilamina). En seguida se debe agregar al balón la cantidad calculada del ácido bórico (10 % mol) el cual hará el papel de catalizador de la reacción. Proceder a introducir en el balón una barra magnética y adecuar nuevamente el montaje para reflujo. Llenar desde la parte superior del refrigerante la trampa Dean-Stark con tolueno anhidro y permitir que rebose hasta que en el balón de reacción se observen mínimo 20 mL de solvente. Una vez todos los reactantes estén en la mezcla, se debe dejar el sistema a reflujo por un periodo de 5 horas, de modo que se pueda garantizar que la reacción sea completa.

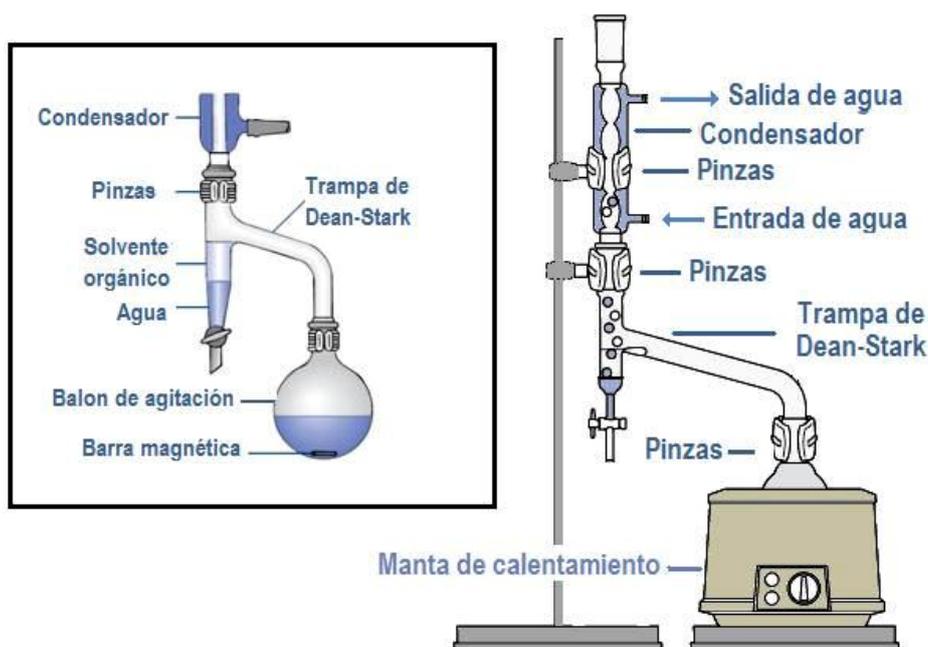


Figura N°8. Equipamiento para realizar una destilación con trampa de Dean-Stark (adaptado de Gilbert, J.; Martin, S. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, 5th Ed.)

Una vez transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se debe dejar enfriar a temperatura ambiente. Luego proceder a agregar el contenido del balón de agitación en un vaso de precipitados de 100 mL y verter sobre la masa de reacción, con constante agitación, pequeñas porciones de hexano. El hexano permitirá que ocurra una precipitación inmediata de un sólido blanco. Colectar *N*-bencilcinamamida cruda en un embudo Buchner y lavar el sólido con dos porciones de hexano. El compuesto se debe dejar secar al vacío por 10 minutos y luego al aire libre. Una vez secó el producto se debe pesar, una pequeña cantidad se almacena de modo que se pueda determinar el punto de fusión obtener el espectro infrarrojo, el resto del compuesto crudo obtenido de debe usar para el proceso de recristalización.

El compuesto debe ser obtenido como sólido blanco (punto de fusión de acuerdo con la literatura, 97 °C). Finalmente, calcular el porcentaje del rendimiento para la condensación, determinar el punto de fusión del producto puro y obtener el respectivo espectro infrarrojo (IR).

PRACTICA N°13

PREPARACIÓN DE LA AZLACTONA (4-BENCILIDEN-2-FENIL-2-OXAZOLIN-5-ONA) A PARTIR DEL ÁCIDO HIPÚRICO, LUEGO DE UNA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN



Tipo de práctica:	Duración:	Indicaciones de peligro:
Grupal (2 personas)	12 horas	

Objetivos

- ✓ Sintetizar la azlactona 4-benciliden-2-fenil-2-oxazolin-5-ona a partir de la glicina empleando una metodología de dos pasos, que involucra una primera reacción de *N*-benzoilación, seguida de una reacción de condensación.
- ✓ Caracterizar el compuesto intermedio (ácido hipúrico) y la respectiva azlactona final, determinando los puntos de fusión, analizando sus espectros infrarrojos (IR) y realizando pruebas cualitativas para la identificación del grupo funcional.

Introducción

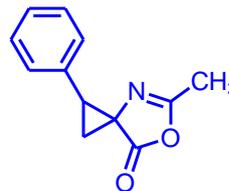
Las oxazolonas y en especial las 5(4*H*)oxazolonas, también conocidas como azlactonas, son un importante grupo de compuestos heterocíclicos, debido a que han demostrado ser sustancias bioactivas y además desempeñan un importante rol como precursores en la síntesis de un gran número de moléculas orgánicas. Dentro de las familias de compuestos que se pueden obtener a partir de estas sustancias se encuentran, entre otras, aminoácidos, aminoalcoholes, amidas y péptidos. Por su parte, los derivados de las oxazolonas, incluidas las benzoxazolonas, ya sean naturales o sintéticas, poseen actividad biológica relevante, por lo que se han propuesto como agentes pesticidas, antimicrobianos, anti-VIH, anticonvulsivos y antitumorales, entre muchas otras.



actividad pesticida



actividad antimicrobiana



actividad antiviral

Las 5(4H)oxazolonas se preparan fácilmente a partir de *N*-aminoácidos protegidos, como es el caso del ácido hipúrico, vía una reacción de deshidratación con un aldehído, anhídrido acético y catalizada por acetato de sodio. El ácido hipúrico (del griego: *hyppos*, caballo; *ouron*, orina) es un ácido orgánico encontrado mayoritariamente en la orina de los caballos y otros herbívoros. El ácido hipúrico se cristaliza en prismas romboédricos que son fácilmente solubles en el agua caliente, funden a 187°C y se descomponen alrededor de los 240°C. Es hidrolizado fácilmente con solución de NaOH caliente para generar el ácido benzoico y la glicina. La síntesis del ácido hipúrico se realiza a partir de cloruro de benzoilo y glicina en un medio de reacción alcalino.

Con base en lo anterior, en esta práctica se pretende sintetizar la azlactona 4-benciliden-2-fenil-2-oxazolin-5-ona a partir del ácido hipúrico empleando una reacción de condensación con benzaldehído en anhídrido acético y catalizada por acetato de sodio. El ácido hipúrico será previamente obtenido a partir de la glicina vía una reacción de *N*-benzoiación. La pureza del intermedio y del producto final se evaluarán determinando el punto de fusión de los compuestos y finalmente sus estructuras moleculares se estudiarán obteniendo los espectros infrarrojos (IR). Siempre que fuese posible se recomienda confirmar la presencia del grupo funcional mediante pruebas cualitativas de identificación.

Procedimiento

Preparación del ácido hipúrico

En un erlenmeyer de 250 mL limpio, seco y provisto una barra magnética en el fondo, disolver 2 g de glicina en 70 mL de una solución de carbonato de sodio al 15%. Asegúrese de tener la configuración del montaje para calentamiento directo con agitación (Figura N°7). En una probeta graduada o una pipeta adecuada, medir la cantidad en mililitros calculado de cloruro de benzoilo a emplear, de acuerdo con la relación estequiométrica 1.0 (glicina): 1.1 (cloruro de benzoilo) y disponer el cloruro en un embudo de adición que se ubica justo encima del erlenmeyer reactor. Con agitación vigorosa y por un periodo de 10 minutos proceder a adicionar gota a gota el contenido del embudo de adición a la disolución de glicina. Después que el cloruro se añada completamente, la mezcla se debe dejar agitando por un periodo de 30 minutos. Se da por terminada la reacción cuando sólo queda un ligero olor a cloruro de benzoilo.

Adicionar pequeñas porciones de una solución de HCl 6 N, hasta que el pH de sea ajustado a un valor de 2. Enfriar La masa de reacción en un baño agua-hielo. Proceder a recoger el precipitado y lavarlo bien con varia porciones de agua fría en un embudo Buchner provisto de un papel filtro franja negra (Figura N°4). Para llevar a cabo la recristalización del ácido hipúrico crudo, inicialmente se debe eliminar el ácido benzoico presente en el crudo de reacción. Por tanto, se debe trasvasar nuevamente el crudo obtenido a un nuevo erlenmeyer de 50 mL y adicionar 20 mL de éter etílico. Agitar por 5 minutos y nuevamente filtrar y secar al vacío en el embudo Buchner. El ácido hipúrico crudo finalmente es recristalizado en 40 mL de una disolución metanol-agua al 50%. El compuesto debe ser obtenido como un sodio blanco (punto de fusión de acuerdo con la literatura, 186-187 °C). Además de calcular el porcentaje de rendimiento para la reacción, al producto puro y seco, se le debe determinar el punto de fusión, obtener el respectivo espectro infrarrojo (IR) y realizar el ensayo cualitativo para la identificación de ácidos carboxílicos.

Síntesis de la azlactona 4-benciliden-2-fenil-2-oxazolin-5-ona

Ensamblar el montaje para calentamiento a reflujo, descrito en la figura N°6. Pesar en el balón de 100 mL previsto para la agitación 2.0 g (0,011 moles) del ácido hipúrico previamente obtenido. Luego adicionar en el mismo balón la cantidad calculada para el benzaldehído, el anhídrido acético y el acetato de sodio anhidro de acuerdo con la relación estequiométrica 1:1:1:3, respectivamente. Luego de introducir en el balón una barra magnética, se debe adecuar nuevamente el montaje para reflujo, introduciendo el balón reactor en un recipiente o baño con agua. En seguida, se debe dar inicio al calentamiento gradual de la mezcla de reacción, mientras se mantiene una agitación constante y vigorosa. Una vez la mezcla se ha vuelto completamente líquida, el calentamiento de la reacción se debe mantener constante por un periodo de 2 horas, a una temperatura cercana a los 100 °C. Una vez se cumpla el tiempo de reacción, se debe remover la fuente de calentamiento y permitir que la mezcla llegue a temperatura ambiente. Retirar el balón de agitación del montaje de reflujo y trasvasar el contenido en su totalidad a un erlenmeyer de 100 mL. Agregar lentamente a la masa de reacción 10 mL de etanol y proceder a dejar la mezcla de reacción en reposo durante toda la noche. Pasadas mínimo las 12 horas, se debe filtrar a vacío el producto cristalino presente en la mezcla, empleando el embudo Buchner provisto de un papel filtro franja negra. La azlactona cruda se debe lavar con dos porciones de etanol frío seguida de dos porciones (aprox. 5 mL) de agua caliente. El compuesto se debe dejar secar al vacío por 20 minutos y luego al aire libre. Una vez secó el producto se debe pesar, una pequeña cantidad se almacena de modo que se pueda determinar el punto de fusión y obtener el espectro infrarrojo, el resto del compuesto crudo obtenido de debe usar para el proceso de recristalización.

Para la recristalización de la azlactona cruda se debe emplear como disolvente tolueno (disolver inicialmente el sólido en caliente y con la menor cantidad posible de disolvente). De acuerdo con la literatura, el punto de fusión del compuesto es 165 °C. Finalmente, se debe calcular el porcentaje del rendimiento de la reacción, determinar el punto de fusión del producto puro, obtener el respectivo espectro infrarrojo (IR) y preparar la muestra para ser enviada a un análisis de ¹H-RMN.

EN REVISIÓN

BIBLIOGRAFÍA

- Gilbert, J. C.; Martin, S. F. (2011) *Experimental Organic Chemistry*, Cengage Learning. 5th Ed. United State.
- Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Engel R. G (2011) *A Small Scale Approach to Organic Laboratory Techniques*. Cengage Learning. 3th Ed. United State.
- Wade, L.G. (2004) *Química Orgánica*. Pearson Prentice Hall. 5a Ed. Madrid.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. (2001) *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford.
- Carey, F. A. (1999) *Química Orgánica*, Mc Graw Hill. 3ra Ed. Mexico.
- Morrison, R. T.; Boyd. R. N. (1996) *Química Orgánica*. Addison. Wesley Iberoamericana. 5ta Ed. Mexico.
- McMurry, J. (2004) *Química Orgánica*, Thomson Learning. 5ta Ed. Mexico.
- Beyer H.; Walter, W. (1987) *Manual de Química Orgánica*, Reverté S. A. Madrid.
- Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. (1989) *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Harlow: Longman. 5th Ed. England.
- Mohrig, J. R.; Hammond, C. N.; Morrill, T. C.; Neckers, D. C. (1998) *Experimental Organic Chemistry: Macroscale and Microscale*. W. H. Freeman, New York.
- Shriner, R. L.; Fuson, R. C.; Curtis, D. Y. (1991) *Identificación sistemática de compuestos orgánicos*, Limusa-Wiley. 1ra Ed. Mexico.
- Durst H.D.; Gokel, G.W. (1985) *Química Orgánica Experimental*, Editorial Reverté, Barcelona.
- Johnson J. R. ; Sandborn, L. T. (1941) *3-Bromo-4-aminotoluene*, Organic Syntheses, Coll. Vol. 1, p.111-112.
- Ingersoll A. W.; Babcock, S. H. (1943) *Hippuric Acid*, Organic Syntheses. Coll. Vol. 2, p.328.
- Buck J. S.; Ide, W. S. (1943) *Az lactone of α -Benzoylamino- β -(3,4-Dimethoxy-phenyl)-Acrylic Acid*, Organic Syntheses. Coll. Vol. 2, p.55.
- Thayer, F. K. (1941) *m-Nitrocinnamic acid*, Organic Syntheses. Coll. Vol. 1, p.398.
- Chiba, S.; Narasaka, K. ed. Ricoi A. (2008) *Amino Group Chemistry*, Wiley-VCH, Germany.
- Chalis, M. S.; Butler, A. R. ed. Patai, S. (1968) *The chemistry of Amino Group*, Wiley Interscience Publishers, New York.
- Tang, P. (2005) *Boric Acid Catalyzed Amide Formation from Carboxylic Acids and Amines: N-Benzyl-4-Phenylbutyramide*, Organic Syntheses. Vol. 81, p. 262-272.
- de Rosa, M. F.; Savariz, F. C. (2005) *Síntese e estude de fotoestabilidade de derivados azalactonicos encapsulados em β -ciclodextrina*. Ecl. Quim. 30 (4), 75-81.