



**Universidad Complutense de Madrid**  
*Departamento de Química Orgánica I*  
Facultad de Ciencias Químicas  
Ciudad Universitaria s/n, 28040 Madrid

# **PRÁCTICAS DE QUÍMICA ORGÁNICA I**

**(Curso 2015-2016)**

**CURSO 2º  
GRADO EN QUÍMICA**

## NOTA PREVIA

Los alumnos han realizado ya las prácticas de *OPERACIONES BÁSICAS DE LABORATORIO (O.B.L.)* (Curso 1º) y, por tanto, conocen las siguientes técnicas:

- Destilación sencilla, fraccionada y a vacío.
- Cristalización y sublimación.
- Extracción sencilla y múltiple. Extracción ácido-base. Secado y desecantes.
- Técnicas cromatográficas en capa fina y en columna.
- Calefacción con reflujo de disolvente.

El alumno dispone de diferentes videos editados por el Departamento de Química Orgánica para la revisión personal de las diferentes técnicas. Estos videos están disponibles en el campus virtual de la UCM (ver el apartado de Seminarios de Trabajo), y en la página Web del Departamento de Química Orgánica. Asimismo, es conveniente que el alumno repase los guiones de las prácticas de *Operaciones Básicas de Laboratorio* que tratan de dichas técnicas (prácticas 9, 10, 11 y 12).

### A) OBJETIVOS GENERALES DE LA ASIGNATURA.

- Aplicar las distintas técnicas utilizadas en el Laboratorio de Química Orgánica a problemas concretos. En su caso, deberá elegir entre dos o tres opciones.
- Interpretar los protocolos para el **desarrollo** de una reacción y el **aislamiento, purificación y caracterización** del producto, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:
  - ✓ Cálculos estequiométricos.
  - ✓ Rendimiento teórico.
  - ✓ Propiedades de los componentes de la mezcla de reacción.
- Evaluación de los resultados obtenidos en función de los objetivos planteados.

### B) PLAN DE TRABAJO. MÉTODOS Y EVALUACIÓN.

- Las prácticas se desarrollan en dos semestres: 5 sesiones el primer semestre y 5 sesiones el segundo semestre (incluye examen teórico) a lo largo de 10 días (**de 10:00 a 13:30 o de 15:00 a 18:30 h**; este horario es susceptible de cambio atendiendo al correspondiente a las clases teóricas de cada grupo particular) y se llevan a cabo *simultáneamente* turnos de mañana y turnos de tarde.
- Los alumnos deberán llevar completo el **Manual de Prácticas** (depositado en la página web del Departamento y en el Campus Virtual) que incluye las normas básicas de funcionamiento y seguridad, los guiones de cada una de las prácticas e instrucciones para la elaboración del cuaderno de laboratorio.
- El Profesor debe resaltar el objetivo de la práctica y responder a las preguntas que el alumno debe hacerse para interpretar el guión. El alumno tiene que saber en todo momento qué tiene entre manos y la finalidad de cada operación.
- El alumno elaborará un **cuaderno de laboratorio** de acuerdo con las indicaciones que se recogen en el apartado denominado "Cuaderno de Laboratorio", que se entregará el día del examen.
- Al finalizar la práctica el alumno mostrará al Profesor los *productos obtenidos*, debidamente caracterizados.
- Una vez finalizado el laboratorio se realizará un **examen teórico** de 1 hora de duración.
- La *calificación* se realizará teniendo en cuenta el examen teórico, los resultados obtenidos, su progreso o evolución y el cuaderno de laboratorio.

## C) PROGRAMA DE LA ASIGNATURA

### Prácticas del primer semestre

#### 1. Separación y purificación de los componentes de una mezcla (2 sesiones)

- Técnicas de aislamiento de compuestos orgánicos: aminas, ácidos, fenoles y compuestos neutros.
- Purificación de compuestos orgánicos mediante técnicas de destilación, recristalización y sublimación.
- Caracterización de los compuestos obtenidos: punto de fusión/punto de ebullición.

#### 2. Síntesis de dos medicamentos (2 sesiones)

- Ácido acetilsalicílico. Síntesis, purificación mediante recristalización y caracterización (punto de fusión). Cálculo del rendimiento de la reacción.
- Paracetamol. Síntesis, purificación mediante recristalización y caracterización (punto de fusión). Cálculo del rendimiento de la reacción.
- Análisis de analgésicos comerciales por cromatografía en capa fina.

#### 3. Síntesis de cloruro de *terc*-butilo (1 sesión)

- Reacción de sustitución del grupo hidroxilo del *terc*-butanol por cloruro. Aislamiento mediante extracción y purificación y caracterización por destilación (punto de ebullición). Cálculo del rendimiento de la reacción.

### Prácticas del segundo semestre

#### 4. Nitración del clorobenceno (3 sesiones)

- Síntesis, aislamiento y purificación de los isómeros orto/para por cromatografía en columna de gel de sílice. Cálculo del rendimiento de la reacción.

#### 5. Síntesis de alcanfor e isoborneol (2 sesiones)

- Oxidación del borneol a alcanfor. Purificación mediante sublimación y caracterización (punto de fusión). Cálculo del rendimiento de la reacción.
- Reducción del alcanfor a isoborneol. Purificación mediante sublimación y caracterización (punto de fusión). Cálculo del rendimiento de la reacción.

## D) RECURSOS DEL LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA

- El sector de laboratorio correspondiente a un grupo/profesor es *autónomo* en cuanto a infraestructura básica y específica; consta generalmente de uno o dos espacios separados, denominados “U”
- Cada alumno recibirá una taquilla ubicada en una “U” determinada, con dotación suficiente para que **no utilice** el material o los servicios instalados en otras Ues o taquillas, y será responsable del material que contiene.
- Cada dos Ues disponen de un armario en el pasillo que contiene el material común (**material de U**). *Este material sirve doblemente al turno de mañana y al de tarde y puede ser compartido por más de un grupo*, por lo que debe guardarse siempre en condiciones de ser utilizado. Existen también armarios generales que contienen material general común de todo el laboratorio.
- La dotación de las taquillas individuales y armarios se encuentra en las hojas situadas en el interior/exterior de los mismos.
- Cada grupo dispone de un juego completo de disoluciones preparadas, reactivos y disolventes necesarios en cada práctica (los envases estarán **etiquetados con el código de color correspondiente a cada sector**) que se sitúan en los estantes de una U. El ácido clorhídrico

concentrado, el ácido acético glacial, el anhídrido acético o cualquier otro reactivo lacrimógeno o tóxico deberán *abrirse y cerrarse en la vitrina más próxima*. Al finalizar cada sesión, todas las botellas y botes deberán quedar situados en el lugar original para que el técnico de laboratorio pueda reponer su contenido o trasladarlos a su lugar de almacenamiento. Si en el momento de dar comienzo una sesión práctica, se observa descolocación o carencia de alguno de los disolventes o reactivos necesarios para la práctica se dará cuenta de la incidencia al Profesor.

- En todas las Ues existe **un rotavapor, un granatario, 1 bomba de membrana y 2 microbombas**. En los puntos de vacío se debe filtrar y destilar pero NO SECAR. Con objeto de preservar las bombas de membrana y las microbombas, se ha intercalado una trampa de líquidos/gases en cada puesto de trabajo. Las trampas deben quedar **limpias** al término de la sesión.
- En el laboratorio existen **una estufa, 6 bloques** para determinar **puntos de fusión** y **4 lámparas UV**. Tres de ellas (254 nm) están sobre las poyatas, en un receptáculo negro, y una portátil (254/366 nm) que se guarda en el armario de material general.
- El **botiquín** permanecerá abierto durante toda la sesión de prácticas y será manejado exclusivamente por los profesores.
- En la entrega y recogida de taquillas todo el material individual *debe estar limpio y completo*. NO SE ACEPTARÁ MATERIAL SUCIO O ROTO.

## MEDIDAS DE SEGURIDAD EN EL LABORATORIO

### Equipos de Protección Individual (EPI).

La indumentaria de los alumnos, profesores y personal técnico en los laboratorios debe ser la adecuada y contener los elementos de protección individual (EPI) adecuados: gafas de seguridad, bata de laboratorio, guantes, cabellos recogidos, calzado cómodo, y ropa adecuada.

### Gafas de seguridad:

- ✓ **Es obligatorio el uso de gafas de seguridad siempre que se encuentre en el recinto del laboratorio, aunque no se realice ningún experimento en ese momento.**
- ✓ No es aconsejable utilizar lentes de contacto ya que, en caso de accidente, pueden introducirse partículas de reactivos o disolventes entre la lente y el ojo dañando a éste.
- ✓ En caso de que algún reactivo penetre en los ojos, se acudirán rápidamente al lavaojos más cercano, se aclarará con agua abundante durante aproximadamente 5 minutos y se avisará al Profesor responsable.

### Servicios de emergencia.

- ✓ Es obligatorio conocer la localización y disponibilidad de todos los servicios: botiquín, lavaojos, duchas, mantas ignífugas y extintores.

### Prevención de Incendios.

- ✓ En un laboratorio de Química Orgánica se trabaja frecuentemente con disolventes inflamables (éter de petróleo, etanol, acetona, etc.), y siempre existe el riesgo de incendios. Por ello está terminantemente **prohibido fumar** en el laboratorio, así como encender cualquier llama.
- ✓ Actualmente, todas las fuentes de calefacción disponibles en los laboratorios son eléctricas pero pueden provocarse incendios por deflagración o explosión de vapores.
- ✓ En caso de utilizar mecheros con fines determinados, debe hacerse en vitrinas o zonas ventiladas, y alejadas de materiales inflamables
- ✓ Los líquidos inflamables **no se calentarán nunca al fuego directo, ni en un vaso abierto.**
- ✓ Antes de desmontar los aparatos en que se hayan utilizado disolventes, se esperará a que éstos hayan alcanzado la temperatura ambiente.
- ✓ Los aparatos en que se calientan sustancias, con o sin desprendimiento gaseoso, no deben estar completamente cerrados.
- ✓ Existen **mantas ignífugas** situadas en el pasillo central, para sofocar llamas que afecten a la ropa o partes del cuerpo. En caso de incendio, deben abrirse con ambas manos siguiendo las instrucciones y cubrir en su totalidad a la persona afectada.

### Extintores

- ✓ Es necesario conocer su funcionamiento antes de comenzar a trabajar en el laboratorio. El procedimiento de manejo de extintores es el referido en el Plan de Autoprotección elaborado por la UCM/Facultad de Ciencias Químicas (Abril, 2001) y consta de tres etapas:
  - *Operaciones previas a la extinción.*
    - ← Elegir el extintor adecuado al tipo de fuego previsible:

Tipo de fuego	CO <sub>2</sub>	Polvo
Sólidos	NO	SÍ
Líquidos	NO	SÍ
Gases	NO	SÍ
Eléctrico	SÍ	SÍ

- ← Extraer el extintor de su soporte o emplazamiento.
  - ← Desplazarse hasta el lugar del conato de incendio.
  - ← Situarse en la proximidad del foco de incendio, asegurándose de que desde ese punto existe un camino de repliegue ante una eventualidad. Si hay alguna corriente de aire en la zona del incendio colocarse de espaldas al sentido de la corriente.
  - ← La duración de un extintor es muy corta por lo que no se debe utilizar hasta estar junto al fuego.
- *Operaciones durante la extinción.*
    - ← No invertir el extintor.
    - ← Retirar la anilla de seguridad.
    - ← Sujetar la manguera con una mano y accionar la válvula de disparo con la otra.
    - ← Dirigir el chorro de agente extintor hacia la base de las llamas, procurando mantener el extintor lo más vertical posible (no es necesario mantenerlo en vilo; puede accionarse desde el suelo).
    - ← Efectuar un movimiento de barrido en zig-zag de fuera hacia dentro. En el caso de fuego de combustibles sueltos o líquidos inflamables, evitar que el chorro por el efecto de sople y choque extienda la superficie en ignición y/o provoque proyecciones de partículas inflamadas.
    - ← Evitar que el chorro de agente extintor toque a las personas.
    - ← En caso de extintores de polvo, evitar que éste caiga sobre el área incendiada en forma de llovizna.
- *Operaciones posteriores a la extinción.*
    - ← Remover con cualquier elemento (un palo, una barra, etc.) los restos y comprobar que el fuego se ha sofocado.
    - ← Ventilar el local.
    - ← Enviar a su recarga o notificar a mantenimiento qué extintor se ha utilizado.
    - ← Efectuada la recarga, volver a colocar en su emplazamiento, listo para una nueva eventualidad.

### Manejo de Reactivos.

- ✓ Todos los reactivos deben ser manejados con cuidado. Se debe evitar el contacto con la piel. En caso de que éste se produzca, se debe aclarar la parte afectada con agua abundante, y nunca se deben utilizar disolventes orgánicos ya que pueden aumentar la absorción del reactivo en la piel.
- ✓ También debe evitarse al máximo la inhalación de vapores de compuestos orgánicos, particularmente de disolventes aromáticos o clorados. Se debe utilizar la vitrina **siempre** que el profesor lo indique. Durante su utilización hay que cerciorarse de su buen funcionamiento y de que permanece cerrada el mayor tiempo posible.
- ✓ No se debe pipetear jamás con la boca ningún compuesto químico ni disolución; para ello se usan los aspirapipetas.

- ✓ **No se deben dejar nunca abiertas las botellas o recipientes con reactivos o disolventes.**
- ✓ Está terminantemente prohibido comer o beber en el laboratorio.

**Vertidos.**

- ✓ Los ácidos y bases fuertes y los compuestos tóxicos **no se verterán** en los desagües, sino en los contenedores adecuados.
- ✓ **Los disolventes orgánicos no se verterán nunca por los desagües**, sino que se intentarán recuperar siempre que sea posible para su reutilización. En caso contrario, se almacenarán en unos bidones de plástico disponibles en el laboratorio. *Se diferenciará entre disolventes halogenados y no halogenados, y se dispondrán recipientes especiales para la recogida de acetona.*
- ✓ No se deben arrojar al fregadero residuos sólidos (tapones, trozos de plato poroso) que puedan obturar el desagüe, sino a la papelera.
- ✓ Los trozos de vidrio se depositarán en el contenedor adecuado para ello.

**Visitas.-** *Queda prohibida la entrada en el laboratorio a toda persona ajena al mismo.*

**Cualquier incidencia que se produzca en el laboratorio, que afecte a la seguridad en el trabajo, deberá comunicarse inmediatamente al Profesor que esté al cargo del grupo, el cual, a su vez, informará al Coordinador de las Prácticas**

## NORMAS GENERALES

**Material que el alumno debe llevar al acudir al laboratorio:**

<b>Bata de laboratorio</b>	Espátula de laboratorio
<b>Gafas de seguridad</b>	Bolígrafo
<b>Cuaderno de laboratorio (DIN A4)</b>	Rotulador para vidrio
<b>Guión de Prácticas completo</b>	Pinzas de madera
Tijeras y un paño de algodón	1 Fotografía tamaño carnet

Con objeto de evitar roturas y deterioros en las instalaciones y equipos, el Profesor explicará brevemente su uso el primer día de prácticas. *El incumplimiento de las normas por el alumno se penalizará con la expulsión del laboratorio aplicándosele el régimen de ausencias injustificadas que pueden dar lugar al suspenso en la asignatura.* Igualmente se resolverá en el caso de incumplimiento de las *normas de seguridad e higiene* (vertidos en desagües, accidentes previsibles, etc.), *así como la carencia de bata, gafas de seguridad, cuaderno de laboratorio o guión completo de prácticas.*

### **Preparación de la Práctica.**

Antes de acudir al laboratorio para comenzar una sesión de prácticas es preciso haber preparado la práctica que se vaya a realizar ese día. Ello incluye haber leído el guión, comprendido el fundamento teórico de la misma y realizado los cálculos previos para saber las cantidades exactas de los reactivos que se van a necesitar para preparar una disolución.

### **Puntualidad.**

El tiempo de permanencia en el laboratorio es limitado y hay que aprovecharlo. Al comienzo de cada práctica se dan a los alumnos una serie de explicaciones y detalles concretos sobre la práctica a realizar. *Es imprescindible asistir a dichas explicaciones para poder trabajar de forma adecuada.* El retraso injustificado o repetidamente justificado puede dar lugar al suspenso en la asignatura.

- ✓ Con objeto de evitar roturas y deterioros en las instalaciones y equipos, el Profesor explicará brevemente su uso el primer día de prácticas. *El incumplimiento de las normas por el alumno se penalizará con la expulsión del laboratorio.* Igualmente se resolverá en el caso de incumplimiento de las *normas de seguridad e higiene* (vertidos en desagües, accidentes previsibles, etc.), *así como la carencia de bata, gafas de seguridad, cuaderno de laboratorio o guión completo de prácticas.*

### **Limpieza.**

El material de la taquilla debe estar siempre limpio. Es preferible guardarlo limpio al terminar una sesión de prácticas, ya que de esta forma se encontrará listo para su utilización en la siguiente sesión.

Cualquier sólido o líquido que se derrame, tanto por la mesa como por el suelo, deberá ser limpiado inmediatamente. En caso de duda sobre el mejor método a seguir en cada caso, consulte al Profesor.

Al terminar la sesión de prácticas el material debe quedar limpio y ordenado, tanto el particular como el de uso general. Los reactivos quedarán ordenados (no cambiados de mesa ni abandonados junto a las balanzas).



## Metodología de Trabajo.

1. Durante el desarrollo de las prácticas, hay veces en las que es necesario esperar un determinado tiempo antes de pasar al punto siguiente. *Sin dejar nunca desatendido el experimento*, se puede aprovechar el tiempo para preparar elementos o material que se van a necesitar después (filtros de pliegues, disoluciones, etc.), para limpiar material, para realizar cálculos, para preguntar dudas al Profesor, etc..
2. *Etiquetar adecuadamente* los contenidos de los recipientes. Muchos compuestos orgánicos pueden tener la misma apariencia y puede resultar peligroso confundirlos.
3. No se deben introducir pipetas en las botellas o frascos generales de reactivos, para evitar el riesgo de contaminación accidental. Se pone en un recipiente (vaso de precipitados) la cantidad aproximada de reactivo que se vaya a necesitar, y se introduce en él la pipeta. *De igual forma, los reactivos sobrantes nunca se devolverán a sus recipientes originales*. Por lo tanto, para no desperdiciarlos, es necesario calcular bien las cantidades y pasar los reactivos sobrantes a otro/a compañero/a que pueda necesitarlos.
4. El vidrio caliente tiene la misma apariencia que el frío. Hay que esperar a que se enfríe antes de desmontar un aparato que se ha estado calentando.
5. Los profesores se encargarán de cortar los cromatofolios que necesiten sus alumnos y suministrar los capilares de CCF necesarios (nunca se deben utilizar capilares de punto de fusión para este fin). Los viales, tapones y tubos de RMN son material retornable una vez limpios.
6. Es necesario tener mucho cuidado de que *no entre nada en contacto* (gomas de refrigerante, cordón del enchufe, la propia mano) **con una placa de calefacción** en funcionamiento o recién apagada.
7. Cuando se está realizando una extracción es conveniente guardar siempre las dos fases, hasta estar seguro de que alguna de ellas no interesa.
8. Las **cuestiones** relativas a cada práctica se entregarán al Profesor al término de cada práctica y se las devolverá su Profesor una vez que estén revisadas y calificadas.

## EL CUADERNO DE LABORATORIO

Durante la realización de cualquier trabajo en un laboratorio, es fundamental la utilización de un **cuaderno** de laboratorio (al igual que otros materiales de laboratorio). No se debe confiar nunca en la memoria para la retención de un dato u observación, ni emplear hojas sueltas para hacer anotaciones.

**Antes** de entrar en el laboratorio se debe realizar una cierta preparación de la práctica, que redundará en un ahorro posterior de tiempo. Las **reglas generales** de esta preparación previa son:

1. Leer cuidadosamente en el Guión de Prácticas el experimento que se va a realizar, identificando todo el material y reactivos necesarios (*consulte el material disponible en el Campus Virtual con el fin de familiarizarse con el material y el procedimiento experimental*).
2. Buscar las propiedades físicas (p.f., p. eb., densidades de líquidos, etc), así como Riesgos específicos y consejos de prudencia (frases R y S) de los reactivos que se van a emplear (p.ej en el catálogo de Sigma-Aldrich, Fluka, Acros u otros proveedores, disponibles también on-line).
3. Calcular los pesos moleculares de los reactivos, anotarlos en el cuaderno bajo la reacción química prevista, y calcular las cantidades concretas que se van a utilizar.

*El cuaderno de laboratorio es el registro permanente de todo lo que se realiza en el laboratorio durante el periodo de prácticas.* Debe contener los detalles y documentación necesarios para que el mismo experimento pueda repetirse posteriormente por otra persona. Por tanto, deben seguirse las **siguientes indicaciones**:

1. Debe tratarse de un cuaderno auténtico, no una serie de hojas sueltas que después se grapen o sujetan.
2. Escribir, a mano, en tinta, no en lápiz. Hacer correcciones si es necesario, para que el cuaderno resulte legible.
3. En cada práctica se comienza con el título, objetivo, ecuaciones químicas necesarias, datos sobre los reactivos (toxicidad, precauciones, etc) y una breve descripción del experimento.
4. Si se utiliza un aparato, se debe incluir un esquema del mismo.
5. Seguidamente se anotan las cantidades usadas en el experimento y las incidencias que se observen en el transcurso del mismo. En todos los casos en que se sintetiza un compuesto el procedimiento consta de tres fases bien definidas:
  - I. **Descripción de la reacción:** orden de adición de los reactivos, cantidades [g ó mL, (moles)], condiciones de reacción (temperatura, tiempo, etc.).
  - II. **Aislamiento del producto de reacción (crudo o bruto de reacción):** procedimiento para separar el producto del disolvente utilizado en la reacción, de las sales u otros productos inorgánicos que se hayan podido formar o de algunos de los reactivos utilizados que no se hubieran consumido totalmente y fueran **solubles** en agua o en disoluciones acuosas de diferente pH.
  - III. **Purificación y caracterización del producto:** separación del producto de las impurezas procedentes de la mezcla de reacción que lo acompañan después de su aislamiento (generalmente, reactivos en exceso **insolubles** en agua o en disoluciones acuosas de diferente pH y subproductos de reacción).

6. En todos los casos en que se sintetiza un compuesto, debe calcularse el **rendimiento obtenido**. Para ello, en primer lugar hay que calcular cuál es el *reactivo limitante* en nuestro caso, seguidamente se calcula el rendimiento teórico de la reacción, y, por último, el rendimiento real en cada caso. Si se trata de una síntesis por pasos, se calcula el rendimiento de cada uno de los pasos de la forma señalada anteriormente. El rendimiento global del proceso es el producto de los rendimientos de cada uno de los pasos.
7. Todos los compuestos sintetizados deben ser caracterizados mediante la técnica apropiada.
8. Se pueden incluir placas de cromatografía que no hayan sido introducidas en reveladores químicos, aunque es preferible un dibujo a escala de la misma.
9. Por último, se anotan los resultados obtenidos y las conclusiones a que se llegan con los mismos. Se incluirán, de forma clara y concisa, las explicaciones que se consideren oportunas para justificar los errores o datos incorrectos, o que no se ajusten a lo esperado en un principio.
10. En todos los casos, los datos deben ir acompañados de sus unidades y con el número de dígitos adecuado a la precisión con que se ha realizado la medida

# P1 – SEPARACIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS COMPONENTES DE UNA MEZCLA

(Duración: 2 sesiones)

## 1. Introducción.

### 1.1. Extracción Ácido-Base

La **extracción** líquido-líquido es la técnica más empleada para separar un producto orgánico de una mezcla de reacción o para aislarlo de sus fuentes naturales. Puede definirse como **la separación de un componente de una mezcla de reacción por medio de un disolvente orgánico en contacto con una fase acuosa**. Los distintos solutos presentes en dicha mezcla se distribuyen entre las fases acuosa y orgánica de acuerdo con sus solubilidades relativas. Conviene recordar que, para un mismo volumen de disolvente orgánico, es más efectivo realizar varias extracciones (con *porciones del disolvente*), que una sola con todo el volumen.

La extracción ácido-base es la técnica más eficaz para separar compuestos orgánicos con propiedades ácidas o básicas, y está basada en el empleo de disoluciones ácidas o alcalinas capaces de convertir selectivamente determinadas sustancias en sales solubles en agua e insolubles en disolventes orgánicos. Así, una disolución de *hidróxido sódico* al 5-10% convierte, por ejemplo, los **ácidos carboxílicos** (R-COOH) en sus sales sódicas (R-COO<sup>-</sup> Na<sup>+</sup>). Los **fenoles** (ArOH) experimentan una transformación semejante con el mismo reactivo. Por esta causa, puede utilizarse una solución de hidróxido sódico para extraer o separar un ácido carboxílico o un fenol, en solución de un disolvente orgánico, de otros compuestos básicos o neutros. Las sales sódicas de los ácidos carboxílicos y de los fenoles son fácilmente convertibles en los compuestos de partida por simple tratamiento de la fase acuosa básica con un ácido.

Las disoluciones acuosas de *bicarbonato sódico* convierten también los ácidos carboxílicos en sus respectivas sales sódicas, pero no son lo suficientemente básicas para formar sales con los compuestos fenólicos. Esto permite la separación de ácidos carboxílicos y fenoles: el ácido carboxílico se extrae en primer lugar de la solución en el disolvente orgánico utilizando una solución de bicarbonato sódico y, posteriormente, el fenol con solución de hidróxido sódico.

Asimismo, el *ácido clorhídrico diluido* se emplea para la extracción de **sustancias básicas** de sus mezclas con otras neutras o ácidas, ya que transforma los compuestos básicos, por ejemplo NH<sub>3</sub> o una amina orgánica, en los correspondientes hidrocloruros solubles en agua. El compuesto de partida se recupera por simple tratamiento con una base.

En una extracción ácido-base, los compuestos **neutros** (hidrocarburos, derivados halogenados, alcoholes, compuestos carbonílicos) permanecen en la fase orgánica y se aíslan de la misma al final del proceso.

### 1.2. Agentes Desecantes.

Cuando se lleva a cabo una extracción la fase orgánica arrastra cierta cantidad de agua por lo que, antes de realizar una posterior purificación de los productos, *hay que secarla*. Para ello se usan sustancias químicas que reaccionan de alguna forma con el agua o absorben ésta, eliminándola, y que se denominan *agentes desecantes*.

**Características.** Un buen desecante debe reunir determinadas condiciones:

- ✓ *No reaccionar* (o ser compatible) con la sustancia cuya disolución se va a secar.
- ✓ Poseer una gran *eficacia*, es decir, eliminar el agua completamente.

- ✓ Tener una gran *capacidad* de secado, lo que implica ser capaz de eliminar una gran cantidad de agua por unidad de peso de desecante.
- ✓ Secar *rápidamente*.
- ✓ Ser *fácilmente separable* de la disolución o líquido objeto del secado.

### Tipos de desecantes.

- a) **Reversibles:** Forman hidratos por reacción *reversible*; por ello, si se calientan desprenden el agua retenida. *Es imprescindible eliminar estos desecantes antes de destilar.*

MgSO <sub>4</sub>	Universal
CaCl <sub>2</sub>	Hidrocarburos, derivados halogenados, éteres. No debe utilizarse para ácidos, alcoholes, fenoles, aminas, cetonas, ésteres
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Universal
NaOH, KOH	Aminas
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Cetonas, ésteres, alcoholes, aminas

- b) **Irreversibles:** Reaccionan con el agua de forma *irreversible*. Secan mejor a altas temperaturas.

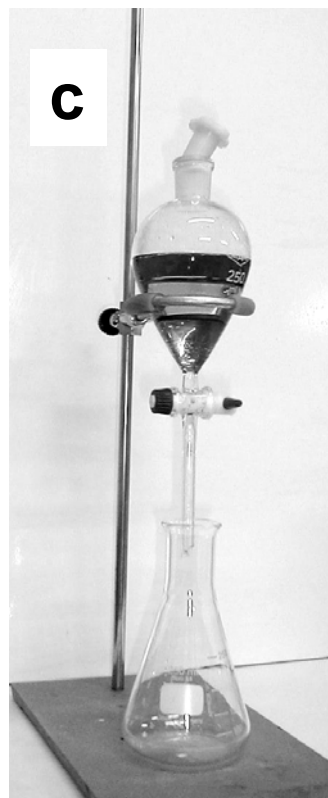
Na	Éteres, alcanos, hidrocarburos aromáticos
CaH <sub>2</sub>	Éteres, aminas terciarias
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Hidrocarburos, derivados halogenados, éteres, nitrilos
CaO	Alcoholes de bajo peso molecular

**Otros desecantes.** Agentes adsorbentes que actúan por adsorción de agua en su superficie. Son la *gel de sílice* y los '*tamices moleculares*' (zeolitas de tamaño de poro variable).

### 1.3. Utilización del embudo de decantación.

El tapón y la llave (que se lubrica con grasa, *sólo* si es de vidrio esmerilado) deben estar bien ajustados. El embudo de decantación debe manejarse con ambas manos; con una se sujeta el tapón, asegurándolo con la palma de la mano, y con la otra se manipula la llave (a). Se invierte el embudo y se abre la llave para eliminar la presión de su interior; se agita con suavidad durante uno o dos segundos y se abre de nuevo la llave. Cuando deja de aumentar perceptiblemente la presión en el interior, se asegura el tapón y la llave y se agita enérgicamente durante uno o dos minutos (b). Se pone de nuevo en contacto con la atmósfera a través de la llave (a), se vuelve a cerrar ésta y se apoya, ya en posición normal, en un aro metálico con unos trozos de tubo de goma que lo protegen de las roturas (c). Se destapa y se deja en reposo (c) hasta que sea nítida la separación entre las dos capas del líquido. En la parte inferior debe tenerse siempre un vaso de precipitados de gran tamaño, con objeto de poder recoger todo el líquido en caso de que el embudo se rompiera por accidente. No obstante, las diferentes capas se recogen en matraces erlenmeyer.

Después de separadas ambas fases, se saca la inferior por la llave y la superior por la boca; así se previenen posibles contaminaciones.



## 2. Material y aparatos.

1 Gradilla con 12 tubos de ensayo  
1 Kitasato 250 mL  
1 Probeta 100 mL  
1 Embudo extracción con tapón  
1 Matraz 100 mL B-29  
1 Embudo Büchner 4 cm  $\Phi$   
1 Soporte con aro y nuez  
6 Erlenmeyer 50 y 100 mL  
2 Erlenmeyer 250 mL

1 Embudo cónico 7 cm  $\Phi$   
1 Vaso precipitados 100 mL  
Bloque de puntos de fusión  
Placa calefactora  
Pipetas Pasteur  
Capilares para puntos de fusión  
Papel de Filtro  
Sublimador  
Aparato de destilación completo

## 3. Reactivos y disolventes.

Muestra problema (20 mL de disolución en éter)  
Disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%: 2 x 25 mL  
Disolución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  al 5%: 30 mL  
Disolución acuosa de HCl al 10%: 3 x 25 mL

Sulfato magnésico anhidro  
Ácido clorhídrico conc. (35%)  
Hidróxido sódico sólido  
Diétiléter

## 4. Procedimiento Experimental

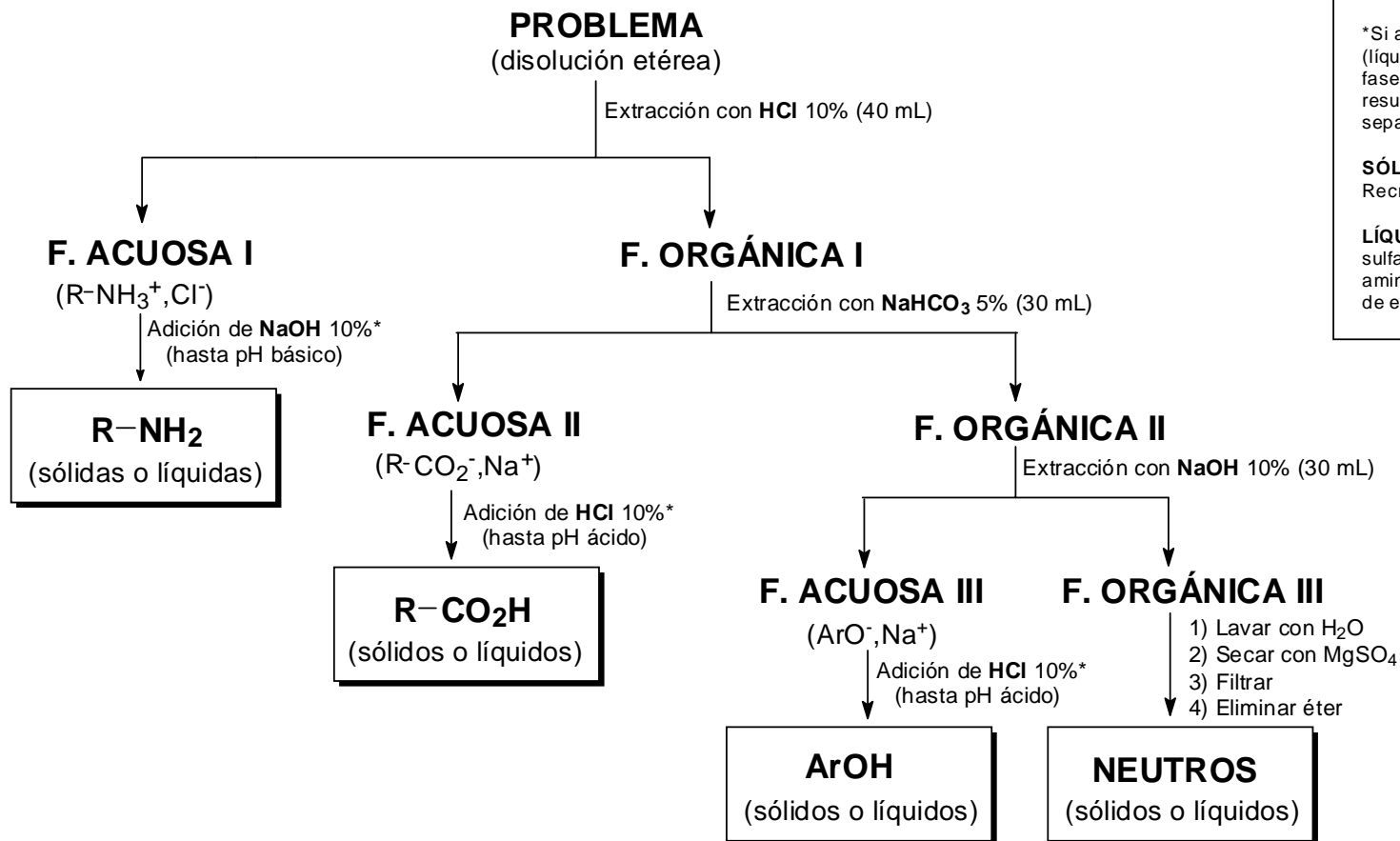
El objetivo de la práctica es separar, aislar y caracterizar los componentes de una muestra problema suministrada por el profesor al inicio de la práctica. Cada muestra contiene dos compuestos con diferentes propiedades ácido-base, disueltos en un disolvente orgánico (éter etílico en este caso). Las posibles sustancias se recogen en la siguiente tabla junto con sus puntos de fusión y/o puntos de ebullición, puesto que la medida de los mismos será el criterio que se seguirá para la caracterización e identificación final.

<b>Tabla de constantes físicas de los compuestos orgánicos utilizados en P1</b>			
<b>Grupo funcional</b>	<b>Compuesto</b>	<b>p. eb. (°C)*</b>	<b>p. f. (°C)* (disolvente recristalización)</b>
AMINAS	Piperidina	105	
	Anilina	184	
	Bencilamina	192	
	<i>o</i> -Toluidina	201	
	<i>p</i> -Toluidina		45
	Quinoleína	240	
ÁCIDOS	Ácido fenilacético		76
	Ácido <i>o</i> -toluico		102
	Ácido <i>m</i> -toluico		110
	Ácido benzoico		121
	Ácido salicílico		158
	Ácido <i>p</i> -toluico		177
	Ácido $\beta$ -naftoico		184
	Ácido <i>p</i> -clorobenzoico		239
FENOLES	2,4,6-Triclorofenol		67
	$\alpha$ -Naftol		94
	$\beta$ -Naftol		122
	<i>p</i> -Hidroxibifenilo		165
NEUTROS (varios grupos funcionales)	Cloruro de acetilo	55	
	Benceno	80	
	Tolueno	110	
	<i>m</i> - y <i>p</i> -Xileno	138-139	
	<i>p</i> -Cimeno	176	
	Nitrobenceno	209	
	<i>p</i> -Tolunitrilo	217	
	Difeniléter	252	28
	Benzofenona		48
	<i>p</i> -Diclorobenceno		54
	Naftaleno		81
	Benzanilida		161
	Alcanfor		175
	Antraceno		216

\*error:  $\pm 2$  °C

El esquema de separación de una muestra problema que contiene un ácido carboxílico, un fenol, una amina y un compuesto neutro, se representa en la siguiente página. El alumno deberá diseñar de forma similar un esquema para su problema utilizando las cantidades indicadas, y actuar según las instrucciones del recuadro para conseguir separar, aislar y purificar los componentes de la mezcla.

## SEPARACIÓN Y PURIFICACIÓN DE LOS COMPONENTES DE UNA MEZCLA





### Purificación de los componentes de la mezcla.

Una vez separados los componentes de la mezcla, éstos deben ser purificados, ya que en el proceso de su aislamiento las distintas fases orgánicas pueden contener un componente que no se haya extraído bien en la fase acuosa correspondiente. En esta práctica los procesos de purificación se reducen a tres operaciones básicas: recristalización, sublimación y/o destilación.

En cualquier caso, *si el producto fuera sólido, debe consultarse al Profesor sobre las posibles opciones.*

### Identificación de los componentes de la mezcla.

Una vez aislados y purificados los dos componentes de la mezcla, se procederá a la medida de sus puntos de fusión (sólidos) o de ebullición (líquidos, medido durante la destilación). Mediante la comparación con la tabla, podrá deducirse la estructura de cada uno de ellos, que se entregará al profesor para su aprobación. En el caso de que alguna de las moléculas propuestas no sea correcta, deberá repetirse el proceso siguiendo las indicaciones del profesor.

**NOTA.** Para completar la información sobre cada una de estas operaciones básicas debe consultarse el guión de prácticas de la asignatura de *Operaciones Básicas de Laboratorio* (primer curso), así como la información disponible en el Campus Virtual.

### Cuestiones.

- ¿Cómo se puede destruir una emulsión?
- ¿Qué es el coeficiente de reparto de una sustancia?
- Diseñe un esquema que permita separar una mezcla de anilina (R-NH<sub>2</sub>),  $\beta$ -naftol (Ar-OH, fenol) y *p*-diclorobenceno (neutro) en sus componentes y describa el procedimiento de purificación de cada uno en función de sus propiedades físicas.
- Un alumno seca cuidadosamente una muestra de clorobenceno sobre MgSO<sub>4</sub>, pero a continuación destila su producto directamente, sin separar el desecante. Indique y explique las dificultades que pueda encontrar.
- Experimentalmente, se observa que un líquido destila entre 130–143 °C y presenta turbidez. Describa brevemente el fundamento y la finalidad de las siguientes operaciones que se realizan con él:  
*....el líquido se diluye en éter etílico, se añade sulfato magnésico anhidro y después se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida..... (PRECAUCIÓN: No subir la temperatura del baño por encima de 30 °C).*
- Relacione los desecantes que se indican con los compuestos orgánicos que se desean secar:

	<i>n</i> -BuNH <sub>2</sub>	<i>n</i> -PrOH	<sup>1</sup> Pr-Br	Et <sub>2</sub> O	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	AcOEt	PhCl	<sup>1</sup> Pr <sub>2</sub> NH
MgSO <sub>4</sub>								
CaO								
Na								
KOH								
CaH <sub>2</sub>								
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>								
CaCl <sub>2</sub>								
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>								

- Formule las correspondientes reacciones químicas que tienen lugar cuando los desecantes de tipo "irreversible" que se indican en la cuestión anterior reaccionan con el agua.

## P2 – SÍNTESIS DE DOS MEDICAMENTOS

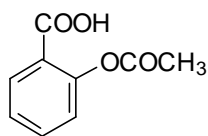
(Duración: 2 sesiones)

### 1. Introducción

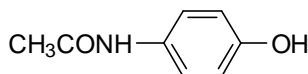
A lo largo de la historia, se han utilizado muchos productos naturales para curar enfermedades, obtenidos de plantas, de animales o de minerales. Por otra parte, se han realizado transformaciones químicas sobre estos compuestos naturales, a fin de obtener compuestos de mayor utilidad, o con menores efectos secundarios. Un ejemplo lo constituyen los analgésicos, compuestos que se emplean para reducir el dolor, o los antipiréticos, que disminuyen la fiebre.

La *aspirina* (ácido acetilsalicílico, ácido 2-acetoxibenzoico) es uno de los medicamentos de mayor uso y consumo mundial desde que fue sintetizado en 1899, por su conocida acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria sobre el organismo. Asimismo su moderado efecto anticoagulante permite su utilización en la prevención del infarto de miocardio. Puede considerarse como uno de los primeros compuestos derivados de un producto natural: el ácido salicílico, presente en la corteza de los sauces (*salix alba*) como salicina (un glicósido de sabor amargo) o esterificado formando diversos ésteres, usados desde 1876, como es el caso del salicilato de metilo o aceite de gaulteria, ampliamente empleado como linimento. El 'Merck Index', que es una enciclopedia de compuestos químicos, fármacos y compuestos con actividad biológica, recoge la siguiente información sobre la aspirina: <<ácido acetilsalicílico; cristales monoclinicos laminares o tipo aguja; p.f. 135° (calentamiento rápido); sin olor, pero en presencia de humedad ambiental se hidroliza lentamente dando ácidos acético y salicílico; un gramo se disuelve en 300 mL de agua a 25° y en 100 mL de agua a 37°, en 5 mL de alcohol y en 17 mL de cloroformo.>>

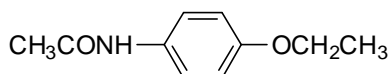
El *paracetamol*, al igual que la aspirina, tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, pero no antiinflamatorias. También es un medicamento ampliamente utilizado, sobre todo por personas con problemas estomacales, ya que no produce los efectos secundarios de la aspirina. En el 'Merck Index' aparece bajo el epígrafe 'Acetaminophen', que es el nombre con el que se le conoce en Estados Unidos, con la siguiente información: <<grandes prismas monoclinicos a partir de agua; p.f. 169-170.5°; muy poco soluble en agua fría, pero bastante en agua caliente; soluble en metanol, etanol, dimetilformamida, acetona y acetato de etilo; prácticamente insoluble en éter de petróleo y pentano.>>



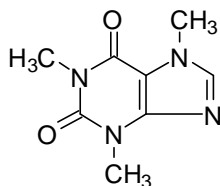
Aspirina  
Acido acetilsalicílico



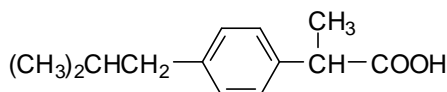
Paracetamol  
4-Acetamidofenol



Fenacetina  
p-Etoxiacetanilida



Cafeina



Ibuprofeno  
Acido 2-(4-isobutilfenil)-propiónico

### Principios activos habituales en analgésicos comerciales

El objetivo de esta práctica es, por una parte, la síntesis de dos compuestos de conocida actividad farmacológica (ácido acetilsalicílico y *p*-acetamidofenol o paracetamol) haciendo uso de reacciones de *O*- y *N*-acetilación habituales en los procesos de síntesis orgánica. En segundo lugar, utilizando estos compuestos como patrón, se investigará, por CCF, la composición de una serie de productos farmacéuticos comerciales de uso frecuente.

El ácido acetilsalicílico se preparará por acetilación del ácido salicílico comercial, con anhídrido acético en condiciones anhidras, y usando ácido sulfúrico como catalizador. Es decir, se llevará a cabo una esterificación empleando las condiciones más habituales para este tipo de reacciones.

En el caso del paracetamol, primero se solubilizará en agua la amina, convirtiéndola en su clorhidrato. Para poder acetilar ahora este grupo amino, es necesario neutralizar el correspondiente clorhidrato, empleando para ello un tampón acetato. Seguidamente se lleva a cabo la acetilación por adición de anhídrido acético al medio acuoso.

La mayor parte de los analgésicos que se consumen habitualmente suelen ser una mezcla de varios compuestos farmacológicamente activos, entre los que se pueden señalar el ácido acetilsalicílico, el paracetamol, el ibuprofeno y la cafeína, como los más abundantes. Utilizando la técnica de la CCF, se determinarán los componentes de una serie de analgésicos comerciales de uso habitual, para lo que se utilizarán como patrones los productos sintetizados en la práctica, junto a cafeína comercial.

## 2. Aparatos y material

2 Erlenmeyer 50 mL	1 pipeta 5 mL
2 Erlenmeyer 100 mL	1 aspirapipetas
1 embudo 4 cm	cromatofolios
1 embudo büchner 4 cm	1 cubeta para CCF
1 kitasato	1 gradilla con 12 tubos de ensayo
1 matraz 100 mL B-29	2 vasos de precipitados 100 mL.
1 tapón B-29	Capilares para p.f.
1 probeta 25 mL	Capilares para cromatografía
1 probeta 100 mL	Lámpara UV
1 baño de hielo	Viales 6 mL
1 baño de agua	Bloque de p.f.
1 placa agitación-calefacción	Varilla de vidrio
1 pieza de agitación	Algodón
Pipetas Pasteur	
1 termómetro normal	

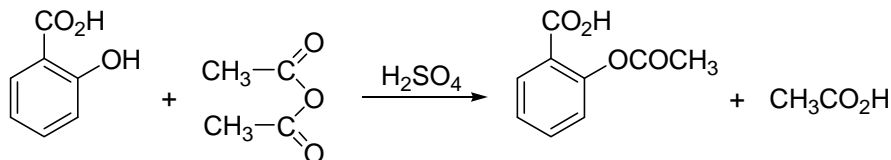
## 3. Reactivos

Ácido salicílico	Acido sulfúrico concentrado
Ácido clorhídrico 12 M	AcOEt/AcOH 99 : 1
Acetato sódico trihidrato	Medicamentos problema
Anhídrido acético	Patrón de cafeína
<i>p</i> -aminofenol	Etanol 96%
carbón activo	

## 4. Procedimiento Experimental

### 5.1 Síntesis de Analgésicos

#### a) Acido acetilsalicílico

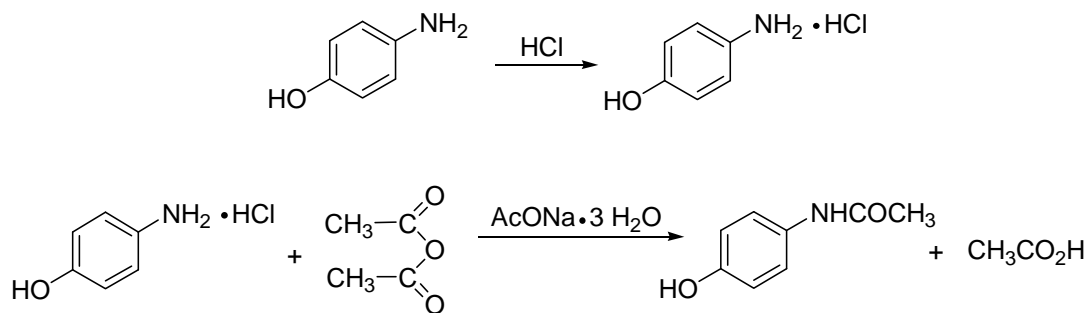


En un matraz de 100 mL se ponen, por este orden, 9 mmol de ácido salicílico, 26,5 mmol de anhídrido acético y 2-3 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Al agitar la mezcla suavemente todo el ácido salicílico se disuelve; si no se observa la disolución espontánea en 5 min, puede iniciarse la reacción calentando, muy suavemente, el matraz en la placa. La reacción exotérmica que se produce mantiene la temperatura del matraz unos minutos; al cabo de unos 15 minutos la disolución se habrá enfriado a unos 35-40 °C y el contenido del matraz será una masa sólida de ácido acetilsalicílico.

Se añaden entonces 20 mL de agua fría para hidrolizar los restos de anhídrido acético, se agita bien la suspensión y los cristales se recogen por filtración en un embudo Büchner, lavándolos con agua muy fría y secando cuidadosamente. Pesar el producto obtenido y determinar el rendimiento obtenido.

Una parte de la aspirina sintetizada se guarda en un vial convenientemente etiquetado y el resto se recrystaliza de tolueno. Determinar el punto de fusión de ambas fracciones.

#### b) *p*-Acetamidofenol



En un Erlenmeyer de 100 mL se pesan 19 mmol de *p*-aminofenol y se añaden, sucesivamente 25 mL de agua y 1.6 mL de ácido clorhídrico 12 M con agitación, hasta que se disuelva totalmente el clorhidrato de la amina formado (se añade, alguna gota más de ácido clorhídrico si es necesario). La temperatura de la disolución debe mantenerse entre 40-50°C en todo momento.

Se prepara la disolución de la base necesaria para la acetilación disolviendo 2.5 g de acetato sódico trihidrato en 8 mL de agua en un erlenmeyer de 50 mL, y se añade, de una vez y con agitación, a la disolución templada del clorhidrato de la amina. Seguidamente se añaden rápidamente 21 mmol de anhídrido acético, manteniendo la temperatura y la agitación vigorosa durante 10 minutos.

Transcurrido ese tiempo se enfría la mezcla introduciéndola en un baño de agua-hielo, hasta que comienza la cristalización del paracetamol; a veces es necesario rascar un poco las paredes del recipiente para que comience la cristalización. Una vez iniciada la misma, se mantiene en el baño de agua-hielo para asegurar que cristaliza todo el compuesto. Los cristales de paracetamol bruto se filtran a vacío con el Büchner, lavándolos después con agua muy fría y secando cuidadosamente.

Una parte del paracetamol sintetizado se guarda en un vial convenientemente etiquetado y el resto se recrystaliza de agua. Determinar el punto de fusión de ambas fracciones.

NOTA: Si el fenol o el producto final contienen impurezas (reconocibles por el color oscuro que contamina los cristales), deben eliminarse por tratamiento de la disolución caliente con carbón activo durante 2-3 minutos, seguido por filtración en filtro de pliegues.

## 5.2 Análisis por CCF de los medicamentos sintetizados

### Preparación de los patrones y el problema

NOTA: Puede prepararse un patrón de aspirina, paracetamol y cafeína comerciales para todo el grupo

1. Se preparan 2 mL de disolución patrón de concentración 2% (m:v) en etanol del 96%, de cada uno de los compuestos sintetizados (paracetamol y aspirina recrystalizados).
2. Se tritura cuidadosamente  $\frac{1}{4}$  de pastilla del fármaco (aspirina y paracetamol comerciales), aplastándolo con la espátula entre papeles de filtro, hasta reducirlo a un polvo fino que se introduce en un vial convenientemente etiquetado. Se añaden 3 mL de etanol al 96%, se agita vigorosamente y se deja decantar la mezcla hasta que el líquido sobrenadante quede transparente. En la parte inferior del vial quedarán depositados los componentes de la pastilla utilizados como excipiente (generalmente almidón, celulosa microcristalina o gel de sílice).
3. Como método alternativo para eliminar los excipientes, puede utilizarse una pipeta Pasteur en la que se introduce un pequeño copo de algodón a modo de filtro, la muestra pulverizada, y a continuación 5 mL de etanol como eluyente.

### Análisis por CCF de los compuestos obtenidos

1. En una placa de cromatografía dibujar una línea con lápiz a 1 cm del borde inferior y señalar en ella 4 puntos equidistantes.
2. Empleando capilares diferentes para aplicar cada compuesto, depositar una microgota de los dos compuestos sintetizados puros y los dos patrones comerciales en los puntos señalados. Se debe procurar que las manchas sean de un diámetro inferior a 0.5 mm y estén bien separadas (ver figura 2).
3. Examinar la placa a la luz UV para comprobar que se ha aplicado suficiente compuesto en cada una de las manchas y, si es necesario, añadir algo más a alguna de ellas. Comprobar también si hay que repetir la preparación de la placa porque se han mezclado dos manchas o hay salpicaduras.
4. Desarrollar el cromatograma empleando una mezcla AcOEt/AcOH 99:1 como eluyente. Cuando el frente del disolvente haya alcanzado una altura cercana al borde superior de la placa (aproximadamente 0.5 cm de distancia al mismo), sacar la placa de la cubeta y señalar la altura alcanzada por el mismo.
5. Calcular los  $R_f$  de los distintos patrones y compararlos con los de los compuestos sintetizados para determinar su identidad y pureza.

### 5.3 Análisis por CCF de un analgésico comercial de composición desconocida

1. Preparar una disolución patrón de cafeína y de la muestra de analgésico comercial de composición desconocida siguiendo el procedimiento descrito anteriormente.
2. En una placa de cromatografía dibujar una línea con lápiz a 1 cm del borde inferior y señalar en ella 4 puntos equidistantes.
3. Con un capilar de CCF, depositar una microgota de la solución problema en un punto central de la línea. En el resto de los puntos señalados, depositar microgotas análogas correspondientes a aspirina, paracetamol y cafeína.
4. Proceder como en el apartado anterior, y desarrollar el cromatograma empleando una mezcla AcOEt/AcOH 99:1 como eluyente. Cuando el frente del disolvente haya alcanzado una altura cercana al borde superior de la placa (aproximadamente 0.5 cm de distancia al mismo), sacar la placa de la cubeta y señalar la altura alcanzada por el mismo.
5. Calcular los  $R_f$  de los distintos patrones y compararlos con los del compuesto problema.
6. Determinar los componentes del analgésico problema.

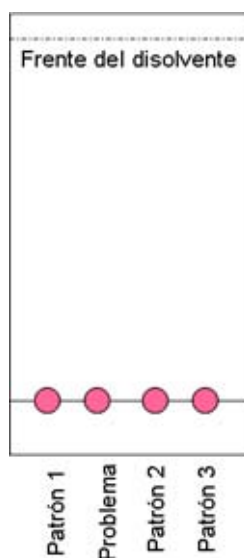


Figura 2

### Cuestiones.

- 1.- ¿Por qué debe utilizarse material y reactivos perfectamente secos en la síntesis de la aspirina?
- 2.- ¿Por qué puede emplearse el agua como disolvente en la síntesis de paracetamol?
- 3.- Formular el mecanismo completo de ambas síntesis. ¿Qué misión tiene la adición de ácido sulfúrico en la síntesis de la aspirina?
- 4.- La aspirina es relativamente insoluble en agua. ¿Por qué no se utiliza este disolvente para purificarla por recristalización, como en el caso de ácido salicílico?
- 5.- En ocasiones, un frasco de aspirina recién abierto puede tener un olor característico a vinagre. ¿Qué nos sugiere este olor con respecto al medicamento contenido en la muestra? ¿Qué efectos podríamos esperar de la ingestión de la misma?
- 6.- ¿Afecta al factor de retención del ácido acetilsalicílico la presencia de cafeína en la cafiaspirina?
- 7.- Se desean preparar 2,5 g de 4-acetoxiacetanilida a partir de 4-hidroxianilina (riqueza del 97 %) y anhídrido acético. Suponiendo un rendimiento práctico del 85 %, calcule las cantidades necesarias de los reactivos.

## P3 – SÍNTESIS DE CLORURO DE *TERC*-BUTILO

(Duración: 1 sesión)

### 1. Introducción

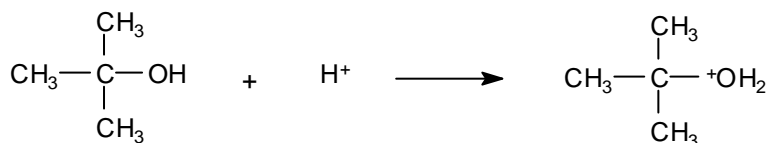
Los **derivados halogenados** de bajo peso molecular son compuestos ampliamente usados como disolventes y como intermedios sintéticos. Así, el clorometano se usa en la síntesis de clorometilsilanos, intermedios importantes en la manufactura de las siliconas, el diclorometano es uno de los componentes de los disolventes utilizados para eliminar pinturas, el cloruro de vinilo se utiliza fundamentalmente para preparar el cloruro de polivinilo (PVC) y el tetrafluoreteno para preparar el teflón, siendo ambos plásticos de amplia difusión. Sin embargo, el uso de algunos de estos derivados halogenados se ha restringido debido a problemas de toxicidad o contaminación, como es el caso del cloroformo, usado antiguamente como anestésico y que ha resultado ser un posible cancerígeno, o los freones, responsables del agujero de la capa de ozono.

El cloruro de *terc*-butilo (2-cloro-2-metilpropano) es un derivado halogenado ampliamente empleado como intermedio sintético, especialmente en alquilaciones del tipo Friedel-Crafts, tanto en la industria agroquímica como en la perfumería, utilizándose, por ejemplo, en la fabricación industrial del 'lilial' (3(4-*terc*-butilfenil)-2-metil-propanal). Este compuesto es un ingrediente de los aromas utilizados en la fabricación de jabones, suavizantes, ambientadores y cosméticos, ya que proporciona un suave olor a flores del tipo lirio de los valles, bastante duradero. Normalmente se emplea la mezcla de isómeros, aunque el S(+) tiene un aroma más intenso que el R(-). Puede encontrarse, por ejemplo, en la colonia Vetiver Hombre de Adolfo Domínguez.

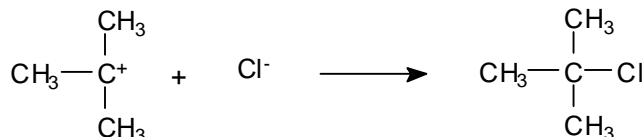
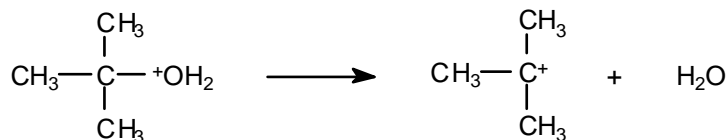
### 2. Reacción de Sustitución Nucleófila

Los alcoholes, tanto primarios, como secundarios o terciarios, reaccionan con haluros de hidrógeno en disolución acuosa para formar los correspondientes haloalcanos, aunque existen diferencias considerables de reactividad entre ellos.

Esta reacción tiene lugar por un mecanismo de Sustitución Nucleófila Unimolecular (SN1). En primer lugar, el oxígeno del alcohol, que es rico en electrones (y por tanto una base de Lewis o un nucleófilo), reacciona con el protón del ácido. Esta protonación es muy rápida, y tiene lugar tan pronto se mezclan los dos compuestos.



De esta forma, el grupo hidroxilo se transforma en el grupo OH<sub>2</sub><sup>+</sup>, que es un buen grupo saliente, dando lugar a la formación de un carbocatión.



Este carbocatión es terciario y, aunque extremadamente reactivo como todos los intermedios de este tipo, está lo suficientemente estabilizado por los tres grupos metilo y por la solvatación, por lo que existe durante el tiempo suficiente como para sufrir el ataque de un nucleófilo, como el anión cloruro, existente en el medio

Debido a la estabilidad del carbocatión terciario, la energía de activación para la reacción de formación del carbocatión es relativamente pequeña. Dado que ésta es la etapa limitante de la velocidad, la reacción global es relativamente rápida. Los alcoholes secundarios lo hacen más lentamente, (necesitan de 5 a 10 minutos), y los primarios necesitan calefacción a temperaturas más elevadas, lo que constituye la base del llamado ensayo de Lucas (que se lleva a cabo en presencia de cloruro de zinc como catalizador), para la diferenciación de alcoholes..

### 3. Aparatos y material

2 erlenmeyer 50 ó 100 mL	1 pieza de agitación
1 matraz 50 mL B-14	1 embudo cónico
1 matraz 100 mL B-29	1 alargadera de vacío
2 matraces 25 mL B-14	1 manta calefactora 100 mL
1 refrigerante recto B-14	1 vaso de precipitados de 100 ml
1 cabeza de destilación B-14	1 placa agitación-calefacción
1 termómetro esmerilado	1 probeta 25 mL
1 embudo de decantación 250 mL	1 probeta 100 mL
Gradilla con tubos de ensayo	

### 4. Reactivos

Alcohol <i>terc</i> -butílico	Alcohol <i>n</i> -butílico
Acido clorhídrico 12 M	Alcohol <i>sec</i> -butílico
Solución saturada NaHCO <sub>3</sub>	
Cloruro cálcico escoriforme	

### 5. Procedimiento Experimental:

#### 5.1 Obtención de cloruro de *terc*-butilo

En un matraz de 100 mL, se colocan 0.1 mol de alcohol *terc*-butílico y se agregan, con cuidado, 0.24 mol de ácido clorhídrico 12 M, agitando la mezcla durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se trasvasa a un embudo de separación de 250 mL, se tapa el embudo y se agita liberando la presión a través de la llave, de la manera habitual. Se deja en reposo hasta que se separen claramente las dos capas.

La capa acuosa se saca del embudo y se desecha, y la fase orgánica se lava con 20 mL de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, liberando con frecuencia la presión que se genera en el interior del embudo. Desechada nuevamente la capa acuosa, se lava el cloruro de *terc*-butilo con 15 mL de agua, se pasa a un erlenmeyer de 50 mL, y se seca tapado sobre cloruro cálcico escoriforme, agitando de vez en cuando, hasta que quede transparente y claro.

Una vez seco el cloruro de *terc*-butilo, se decanta a un matraz con Boca B-14 de tamaño apropiado y se destila siguiendo el procedimiento que se detalla en las técnicas generales, recogiendo, en un recipiente previamente tarado, la fracción que destile en el intervalo comprendido entre 48 y 52 °C. Se pesa el destilado y se calcula el rendimiento de la reacción.



## 5.2 Reacción comparativa de alcoholes con ácido clorhídrico

NOTA: Es conveniente preparar con antelación un vaso con agua a ebullición para poder realizar la prueba en las condiciones adecuadas.

En tres tubos de ensayo se introducen, respectivamente, 1.5 ml de *n*-butanol, *sec*-butanol y *terc*-butanol, y se añaden a cada uno 5 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se observa atentamente **si se produce turbidez de la mezcla**, lo cual indica el comienzo de la reacción, y se anota el tiempo necesario. Los tubos en los que después de 10 min de reposo a temperatura ambiente la disolución permanezca clara y homogénea se colocan en un vaso con agua a ebullición durante 15 min y se observa si ocurre algún cambio.

Anotar las diferencias de comportamiento observadas para cada alcohol en función de su estructura química, y comentar los resultados en la Memoria de Laboratorio:

Fórmula	Tipo de Alcohol	Tiempo de reacción (T.A.)	Tiempo de reacción (caliente)	Aspecto final

## Cuestiones

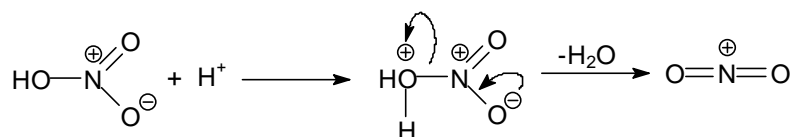
1. ¿Por qué se utiliza una disolución saturada de bicarbonato sódico para lavar la fase orgánica en la síntesis del cloruro de *terc*-butilo? ¿Cuál es la composición del gas que se desprende?
2. ¿Podría emplearse NaOH en su lugar, evitando así el desprendimiento de gases? ¿Por qué?
3. Es razonable postular que parte del carbocatión intermedio formado en la reacción de Sustitución Nucleófila del *terc*-butanol con ácido clorhídrico evolucione a través de la pérdida de un protón para dar un alqueno (producto de Eliminación). Explicar, formulando las reacciones implicadas, por qué no se detecta en este caso la formación de dicho alqueno.
4. Calcular el rendimiento en la síntesis de 2-butanol sabiendo que la reacción de 3 g de 2-clorobutano con NaOH acuoso da lugar a 1,2 g de producto.

## P4 – NITRACIÓN DEL CLOROBENCENO

(Duración: 3 sesiones)

### 1. Introducción

La nitración del clorobenceno es un ejemplo de reacción de sustitución electrófila aromática. El verdadero reactivo es el ion nitronio,  $\text{NO}_2^+$ , que se forma en este caso por la acción del ácido sulfúrico, un ácido muy fuerte. Las sales de nitronio son especialmente higroscópicas y muy inestables, por esa razón se generan *in situ*, como en el presente caso.



La nitración es una reacción bastante general de derivados aromáticos; de ahí que incluso el clorobenceno, que posee un sustituyente desactivante, pueda convertirse con buenos rendimientos en los productos mononitrados (*orto*- y *para*-cloronitrobenceno).

Algunos nitrocompuestos de carácter aromático son importantes intermedios para la síntesis de productos de consumo, tales como los colorantes azoicos, algunas drogas antibacterianas, etc. Ello se debe a que el grupo nitro puede ser fácilmente reducido a amina y se introduce con relativa facilidad, como ya hemos indicado. Por otra parte, la inclusión del grupo nitro en un compuesto aromático modifica sensiblemente las propiedades físicas de este compuesto por su polaridad intrínseca; por ejemplo, se incrementa la solubilidad en disolventes polares y aumenta el punto de fusión y de ebullición; también se modifican fuertemente sus propiedades espectroscópicas (se desplaza la longitud de onda de absorción hacia el visible). De todo ello se tomará buena nota en el presente experimento al comparar las propiedades del clorobenceno y de sus derivados mononitrados isómeros, el *orto*- y el *para*-cloronitrobenceno.

Además, en este experimento se analiza la mezcla de reacción por cromatografía en capa fina. Ambos isómeros se aislarán de la mezcla por cromatografía preparativa en columna de gel de sílice usando como eluyente una mezcla de disolventes previamente optimizada.

### 2. Reacciones con refrigerante de reflujo

Las reacciones se llevan a cabo generalmente en disolución. Aquellas reacciones que son demasiado lentas, o no progresan, a temperatura ambiente, requieren calefacción, mientras que las que son demasiado rápidas o poco selectivas, se realizan a baja temperatura.

La palabra reflujo significa <retorno, vuelta atrás>. Un montaje para reflujo permite realizar procesos a temperaturas superiores a la ambiente (reacciones, recristalizaciones, etc.), evitando la pérdida de disolvente y que éste salga a la atmósfera. Es frecuente que las reacciones que transcurren a temperatura superior a la ambiente se lleven a cabo a reflujo, es decir, a la temperatura de ebullición del disolvente elegido. Por tanto, eligiendo el disolvente adecuado, se puede controlar la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción.

Para llevar a cabo una reacción se emplea como reactor un matraz de fondo redondo, de una o varias bocas. El matraz debe tener el tamaño adecuado al volumen final de la reacción una vez añadidos los reactivos y el disolvente, sabiendo que un matraz no debe llenarse más de la mitad de su capacidad.

Nunca se debe calentar una reacción en un matraz cerrado, ya que la sobrepresión que se genera podría hacerlo estallar. Por otra parte, si el matraz se dejara abierto, el disolvente acabaría evaporándose, y su contenido quedaría sometido a una calefacción excesiva que podría provocar su descomposición. Para evitarlo, en las reacciones que se efectúan a temperatura superior a la ambiente, es necesario colocar un *refrigerante de reflujo* en la boca

del matraz. A medida que aumenta la temperatura, y hasta que se alcanza la temperatura de ebullición del disolvente, los vapores del mismo ascienden por el interior del refrigerante, donde se condensan por acción del agua fría de la camisa exterior, y vuelven a caer al matraz, estableciéndose un *reflujo* continuo de disolvente, de modo que el volumen de disolvente se mantiene constante durante todo el tiempo de reacción. Con objeto de garantizar la máxima capacidad de enfriado del refrigerante, el agua debe entrar por la toma inferior y salir por la superior, manteniendo un flujo moderado pero continuo, de forma que la camisa del refrigerante esté siempre llena de agua fría.

La mezcla de reacción debe agitarse desde el principio, tanto para evitar que el líquido hierva a saltos formando grandes burbujas de vapor en su superficie, como para garantizar la máxima homogeneidad posible. Para ello se suele utilizar una pieza de agitación magnética y una placa de agitación-calefacción, salvo que se trate de reacciones viscosas o de grandes volúmenes, en cuyo caso se utilizan agitadores mecánicos y mantas de calefacción.

Para que el calentamiento del matraz sea eficaz y uniforme, se introduce hasta la mitad en un baño que transfiere el calor desde la placa, y la temperatura de la reacción se controla introduciendo un termómetro en el baño (ver figura 1), sabiendo que la temperatura en el interior del matraz suele ser unos 10 °C inferior a la del baño. Para calentar por debajo de 100 °C, se puede emplear un baño de agua, aunque debido a la elevada humedad que genera en torno a la reacción, no es recomendable si se necesitan condiciones anhidras en el interior del matraz. Para temperaturas superiores, se emplean baños de aceite (mineral o de silicona) o de grafito, en recipientes de vidrio, cerámica o aluminio. La utilización de termómetros de contacto, que regulan la temperatura de la placa, permiten programar la temperatura del baño y, por tanto, de la reacción.

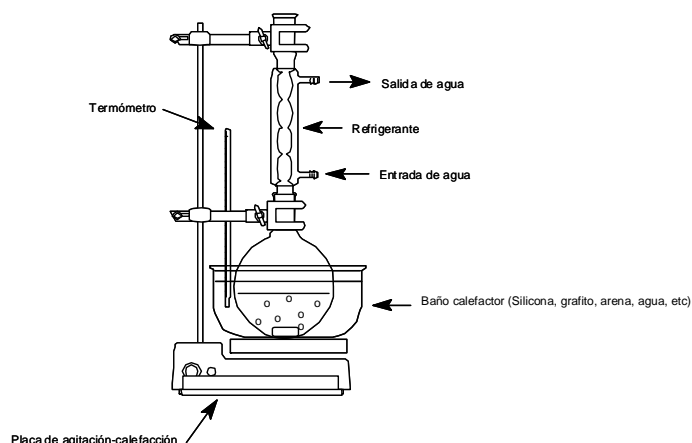


Figura 1

### 3. Material y aparatos.

Erlenmeyer 250 mL  
 Erlenmeyer 100 mL  
 Embudo de extracción 250 mL  
 Embudo cónico  
 Matraz esférico 100 mL B-29  
 Matraz 50 mL de dos bocas B-14  
 Termómetro  
 Probeta 25 mL  
 Imán  
 Pipeta de 5 mL  
 Aspirapipetas

Embudo de adición  
 Columna de cromatografía  
 Cubeta de cromatografía 8 x 8 cm  
 Capilares de puntos de fusión  
 Capilares para aplicación en CCF  
 Pipetas Pasteur  
 Cromatofolios  
 Agitador magnético  
 Tubos de ensayo  
 Papel de filtro  
 Vaso de precipitados 250 mL

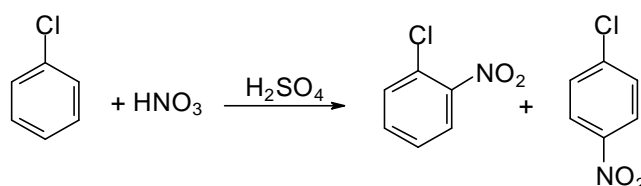
#### 4. Reactivos y disolventes.

Clorobenceno  
HNO<sub>3</sub>  
H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>  
Diclorometano  
Sulfato magnésico anhidro  
Disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> al 10%

Gel de sílice flash  
Arena de mar  
Algodón  
Hexano  
Acetato de etilo

#### 5. Procedimiento Experimental.

##### Parte A: Síntesis



En un matraz esférico de dos bocas y de 50 mL de capacidad, provisto de un agitador magnético, un embudo de adición y un refrigerante de reflujo, se colocan 9,43 mmol de clorobenceno. Desde un embudo de adición se añade la *mezcla nitrante*, previamente enfriada, muy lentamente y con agitación suave, de manera que la temperatura de la mezcla no sobrepase los 30°C (**NOTA 1**). Una vez que se ha completado la adición (aproximadamente 5 minutos), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas (**NOTA 2**). Después se vierte la mezcla de reacción cuidadosamente en un vaso de precipitados de 100 mL provisto con hielo picado (~25 mL) y se extrae con 25 mL de diclorometano (DCM). La fase orgánica se lava con agua (2 x 25 mL) y, seguidamente, con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> (10%) (**NOTA 3**). A continuación, se lava con agua (2 x 10 mL), se separa la fase orgánica y se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida (**NOTA 4**). El residuo se enfría, se pesa y se determina su punto de fusión (**NOTA 5**).

**NOTA 1.** La mezcla nitrante se prepara mezclando 4 mL de agua con 0.75 mL de HNO<sub>3</sub> y 11 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. ¡PRECAUCIÓN!: Los ácidos concentrados se vierten siempre sobre agua y no al revés, y no se pipetea con la boca. En este caso el orden de adición es HNO<sub>3</sub> y después H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, siempre muy lentamente y rodeando el erlenmeyer usado en la preparación con hielo picado. La agitación suave ayuda a la disipación del calor (mucho cuidado con el manejo de los ácidos y de la mezcla nitrante, ya que es corrosiva para la piel).

**NOTA 2.** Ya que la reacción se lleva a cabo en medio heterogéneo es conveniente que la mezcla de reacción se agite vigorosamente durante ese tiempo.

**NOTA 3.** Siga con atención los cambios de densidad relativa de la fase orgánica y de la fase acuosa pues no sólo depende de la densidad de los disolventes (DCM>H<sub>2</sub>O), sino también de la naturaleza y de la concentración de los productos extraídos en ambas fases.

**NOTA 4.** Elevar la temperatura del baño hasta 50 °C. Es **necesario** eliminar *muy bien* el clorobenceno que haya quedado sin reaccionar.

**NOTA 5.** Mientras se lleva a cabo la reacción de nitración descrita en la **Parte A** se ensayarán condiciones de separación por CCF de los componentes de una muestra patrón de *orto*- y *para*-cloronitrobenceno al objeto de aplicar estos resultados en la **Parte B**. Siguiendo las instrucciones del profesor se ensayarán: hexano, hexano/AcOEt=9/1, hexano/AcOEt=1/1. Determine el R<sub>f</sub> de los dos compuestos en cada caso.

### Parte B: Separación y aislamiento de los isómeros orto/para por cromatografía en columna de gel de sílice.

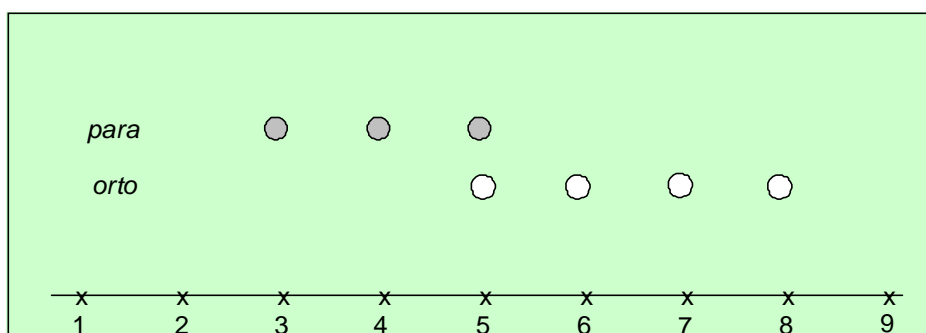
Se procederá siguiendo el método operatorio descrito en el Apéndice: *Cromatografía en capa fina y en columna*, introduciendo la muestra dispersada en el disolvente y utilizando como eluyente la mezcla elegida previamente como óptima.

La columna se rellena con 15 g de gel de sílice para cromatografía a media presión (gel de sílice "flash") y se compacta empleando n-hexano. Como muestra, se pesa una cantidad exacta en torno a **300 mg** del sólido crudo procedente de la reacción (*para/orto* 66/34), y se introduce **homogeneizada con el adsorbente**.

Una vez introducida la muestra, se eluye con la mezcla de disolventes recogiendo de 5 a 6 mL de eluyente en cada tubo (Volumen aproximado necesario de mezcla de disolventes: 200 mL).

Después de analizar el contenido de los tubos por CCF, se juntan las fracciones que son puras e idénticas y se evapora el disolvente a presión reducida. A continuación, se pesan estas fracciones y se calcula el rendimiento teniendo en cuenta el rendimiento de la etapa de purificación y el **peso total** del producto crudo obtenido.

**NOTA:** La separación de los dos isómeros debe seguir un desarrollo similar al mostrado en la figura; cuanto menor sea el número de tubos con mezcla de compuestos, mayor será la eficacia de la separación



## Cuestiones

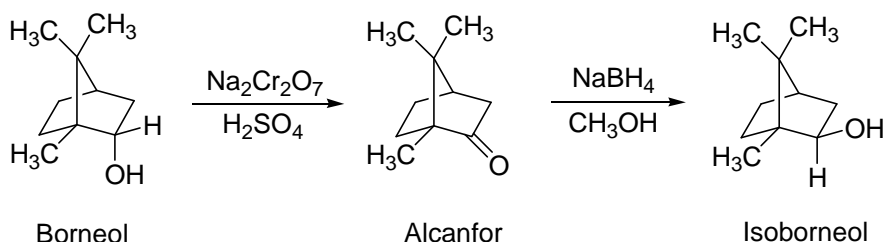
1. ¿Qué puede suceder si sube la temperatura de la mezcla de reacción por encima de 30 °C?
2. ¿Por qué se lava la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub>?
3. Justifique el procedimiento **completo** seguido para el aislamiento del crudo de reacción: "Después se vierte la mezcla de reacción cuidadosamente.....y se evapora el disolvente a presión reducida (NOTA 4)".
4. Se desean obtener 8 g de 4-metoxinitrobenceno a partir de metoxibenceno. Suponiendo un rendimiento práctico del 60%, calcule la cantidad de metoxibenceno que debe utilizar.
5. En relación al comportamiento observado para el clorobenceno, ¿qué diferencias tanto de velocidad como de orientación cabría esperar en la nitración de: a) bromobenceno; b) nitrobenceno; c) benceno; d) tolueno; e) acetanilida?

## P5 – SÍNTESIS DE ALCANFOR E ISOBORNEOL

(Duración: 2 sesiones)

### 1. Introducción

El objetivo de esta práctica es la interconversión de grupos funcionales mediante procesos de oxidación y reducción. Para ello, se transformará el borneol en isoborneol pasando a través de la correspondiente cetona, que es el alcanfor.



Los *borneoles* son productos naturales, en concreto monoterpenos bicíclicos, que poseen un origen biosintético común y se encuentran en una gran variedad de organismos vivos. Los primeros terpenos se aislaron de las plantas, sometiendo éstas a una destilación en corriente de vapor. Los compuestos así obtenidos se llamaron *aceites esenciales*, y su estudio se inició en el siglo XVI debido a su interés en perfumería. Los *borneoles* tienen propiedades terapéuticas ya que en un estudio realizado en ratones se ha demostrado que el borneol y el isoborneol presentes en el aceite de valeriana producen un efecto sedante. La importancia de estos compuestos se debe a su relación con el alcanfor, ya que son intermedios en la síntesis de éste diseñada a partir de  $\alpha$ -pineno.

El alcanfor (1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano-2-ona) se aísla del árbol del alcanfor (*cinnamomun camphora*). Desde el punto de vista estructural posee dos centros estereogénicos, pero solo se conocen dos estereoisómeros que son enantiómeros entre sí, de los cuales el dextro (1*R*,4*R*) es el producto que se encuentra en la naturaleza y el más abundante. Debido a su penetrante y agradable olor, se ha utilizado con fines medicinales, si bien carece de efectos terapéuticos. La principal aplicación del alcanfor es como plastificante en la fabricación de celuloide, aunque hoy día su importancia ha disminuido debido a la sustitución de este material por otros plásticos.

En esta práctica se realiza la preparación de **isoborneol** a partir de su epímero, el **borneol**. Ambos son alcoholes secundarios y sus estructuras difieren únicamente en la configuración del carbono unido al grupo hidroxílico. Para transformar el borneol en isoborneol es necesario, por tanto, invertir la configuración del carbono indicado. Para ello se utilizarán dos reacciones habituales en la química de alcoholes y cetonas: a) la oxidación de alcoholes secundarios, que conduce a la correspondiente cetona y b) la reducción de una cetona al/los alcohol/les secundario/s. La oxidación del borneol se lleva a cabo con un oxidante convencional (dicromato sódico en medio ácido) y conduce al **alcanfor**, cetona que se reduce con borohidruro sódico en metanol. Este reductor actúa transfiriendo "hidruro" al sustrato por su cara menos impedida, por lo que el producto principal de la reacción es el isoborneol.

## 2. Oxidación de Borneol a Alcanfor

### 2.1. Aparatos y Material

2 Erlenmeyer de 100 mL	1 Matraz 50 mL 2 bocas B-14
1 Cubeta de acero (baño de hielo)	1 Matraz 100 mL B-29
1 Vidrio de reloj	1 Sublimador
1 Probeta de 25 mL	1 Pipeta de 5 mL
1 Embudo de adición	1 Pieza de agitación
1 Embudo cónico	1 Magnetoagitador
1 Embudo de decantación 250 mL	Capilares para puntos de fusión
1 Refrigerante de bolas B-14	

### 2.2. Reactivos y disolventes

Borneol	Sulfato magnésico anhidro
Dicromato sódico	Disolución de bicarbonato sódico 5%
Ácido sulfúrico conc. 96%	Éter etílico

### 2.3. Procedimiento Experimental

*Preparación de la mezcla sulfonítrica:* Sobre una disolución fría (baño de hielo) de 2,8 mmol de dicromato sódico en 2,5 mL de agua se añaden, cuidadosamente, 0,6 mL de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla oxidante se mantiene en baño de hielo hasta su utilización.

**NOTA:** ¡PRECAUCIÓN!: Los ácidos concentrados no se pipetea con la boca. En este caso el orden de adición es  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  y después  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , siempre muy lentamente y rodeando el erlenmeyer usado en la preparación con hielo picado.

En un matraz de dos bocas de 50 mL provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición y pieza de agitación, se ponen 3,25 mmol de borneol y 4 mL de éter etílico. La disolución se enfría en un baño de hielo y se añaden, gota a gota y con agitación, la mezcla oxidante previamente preparada. Terminada la adición, la mezcla de reacción se agita 5 minutos más a  $0^\circ\text{C}$  y se pasa a un embudo de decantación. El matraz de reacción se lava primero con 10 mL de éter etílico y después con 10 mL de agua y ambos líquidos de lavado se añaden a la mezcla contenida en el embudo de decantación. A continuación, se decanta la fase etérea (se puede añadir más agua al embudo para ver mejor la separación de las fases) y la fase acuosa se extrae con éter etílico (2 x 10 mL). Los extractos etéreos se juntan y se lavan con 10 mL de disolución de bicarbonato sódico al 5% y después con 10 mL de agua. La fase orgánica se decanta y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El desecante se filtra, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida (rotavapor) **sin calentar** y se pesa el residuo. El producto crudo obtenido se purifica por sublimación y se determina su punto de fusión utilizando un capilar cerrado por los dos extremos.

## 3. Reducción de Alcanfor a Isoborneol

### 3.1 Aparatos y Material

1 Matraz de 50 mL de dos bocas	1 Cubeta de acero (baño de hielo)
1 Pipeta de 5 mL	1 Embudo Büchner
1 Vaso de 100 mL	1 Kitasato
1 Vidrio de reloj	1 Magnetoagitador
1 Sublimador	1 Vial con tapón
	1 Capilar para puntos de fusión

### 3.2. Reactivos y disolventes

Alcanfor  
Borohidruro sódico  
Metanol

### 3.3. Procedimiento Experimental

**NOTA:** Indispensable el uso de vitrina. La manipulación del borohidruro sódico debe realizarse con extremo cuidado y el material utilizado para llevar a cabo esta reacción debe estar completamente seco.

En un matraz de 50 mL provisto de dos bocas y refrigerante de reflujo se disuelven 1,7 mmol del alcanfor obtenido anteriormente en 2 mL de metanol y se añaden 4,0 mmol de borohidruro sódico en pequeñas porciones. La mezcla de reacción debe mantenerse a temperatura ambiente, por lo que si es necesario se enfriará en un baño de hielo. Terminada la adición, la mezcla se calienta sobre la placa del magnetoagitador durante un minuto y después se introducen unos 5-10 g de hielo picado en el matraz, precipitando un sólido blanco que se separa por filtración. El producto obtenido se seca, se pesa, y una muestra pesada del mismo se purifica por sublimación. A continuación se determina el punto de fusión utilizando un capilar cerrado por ambos extremos. Finalmente, se calcula el rendimiento global de la transformación realizada.

## Cuestiones.

- 1.- Suponiendo que la transformación de borneol en isoborneol se produce con un rendimiento global del 63%, ¿de cuántos gramos de borneol debemos partir para obtener 1,5 g de isoborneol?. ¿Qué rendimiento tendría la reacción de oxidación de borneol a alcanfor si se obtuvieron 1,92 g de este último?. Considerando los datos de los apartados anteriores, ¿cuál es el rendimiento de la reducción del alcanfor?.
- 2.- Formule el mecanismo de la reducción de (1*R*,4*R*)-alcanfor con NaBH<sub>4</sub> en metanol y justifique el resultado estereoquímico observado.
- 3.- Formule y nombre todos los productos que se obtienen en la reducción de (1*R*,4*R*)-alcanfor con NaBH<sub>4</sub>. ¿Qué relación mantienen entre ellos?.
- 4.- Proponga un procedimiento alternativo para purificar el alcanfor obtenido en la reacción de oxidación, basándose en las propiedades físicas y químicas de los compuestos implicados.
- 5.- ¿Por qué no debe calentarse el baño del rotavapor durante el aislamiento del alcanfor?



## BIBLIOGRAFÍA

1. D.L. Pavia, G.M. Lampman, G.S. Kriz Jr., *"Química Orgánica Experimental"*. Eunibar, Barcelona, 1978.
2. C.F. Wilcox Jr., *"Experimental Organic Chemistry. A Small-scale Approach"*. MacMillan Publishing Company, New York, 1988
3. K.L. Williamson, *"Macroscale and Microscale Organic Experiments"*, D.C. Heath & Co, Lexington, Massachusetts, 1989.; Houghton Mifflin Co., New York, 1999
4. R.Q. Brewster, C.A. VanderWerf, W.E. McEwen, *"Curso Práctico de Química Orgánica"*, Alhambra, Madrid, 1982.
5. M.A. Martínez Grau, A.G. Csáký, *"Técnicas experimentales en síntesis orgánica"*, Ed. Síntesis, Madrid, 2001.
6. H.D. Durst, G.W. Gokel, *"Química Orgánica Experimental"*, Ed. Reverté, Barcelona, 1985
7. The Merck Index.
8. Rodríguez Yunta, M. J.; Gómez Contreras, F.: *"Curso experimental en Química Orgánica"*, Editorial Síntesis, 2008. ISBN: 978-84-975655-9-2.

## Apéndice: CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA Y EN COLUMNA

### 1. Cromatografía en capa fina.

NOTA: El alumno recibirá las placas cortadas por el Profesor, así como los capilares; deben prepararse ambas cosas con antelación y elegir las placas de forma que su tamaño se ajuste a las necesidades.

1. Se traza con lápiz una línea a 1 centímetro del borde, y sobre ella se marcan los puntos de aplicación de manera que la separación entre puntos sea de 0,5 cm, aproximadamente.
2. Se introduce un capilar de cromatografía en una disolución de la muestra en el disolvente adecuado, y se aplica sobre el punto marcado. Entre cada una de las muestras aplicadas, el capilar debe limpiarse empleando disolvente limpio.
3. Antes de proceder a la elución de la placa, se coloca bajo la lámpara UV para asegurarse de que todos los puntos tienen suficiente cantidad de muestra, y que no hay solapamientos entre las manchas. *Si alguno de los puntos presenta una coloración muy débil, o no se ve nada, hay que volver a aplicar más muestra sobre el mismo punto de aplicación hasta que la mancha sea perfectamente visible. En caso de que se observen manchas por salpicaduras, así como manchas demasiado grandes o solapadas unas con otras, es preferible repetir la placa.*
4. La placa ya sembrada se introduce en la cubeta de cromatografía, en la que se ha depositado la mezcla de disolventes adecuada hasta una altura de unos 0,5 cm.
5. Cuando el frente del disolvente alcanza una altura de 0,5-1 cm desde el borde superior, se saca la placa de la cubeta, se traza una línea a la altura exacta a la que ha llegado el disolvente, se deja secar y se somete a la luz UV para analizar las manchas y marcar su contorno y altura.
6. Calcular el  $R_f$  del componente (o componentes) de la sustancia problema y compararlos con los de los patrones.

### 2. Cromatografía en columna.

#### **Llenado de la columna**

1. Introducir una pequeña cantidad de algodón con ayuda de una varilla en el estrechamiento de la columna, procurando que no quede muy apelmazado para no dificultar el paso del eluyente durante la separación cromatográfica.
2. Sujetar firmemente la columna en posición vertical a un soporte (por dos puntos).
3. *(Opcional)* Introducir una pequeña cantidad de arena de forma que quede un lecho uniforme sobre la base de algodón (aprox. 1 cm de espesor).
4. Preparar una suspensión (o *papilla*) con el adsorbente (en este caso, gel de sílice) y el disolvente que se va a utilizar como eluyente (elegir el menos polar si se va a emplear una mezcla).
5. Colocar un matraz erlenmeyer debajo de la columna, añadir un poco del disolvente utilizado para preparar la papilla e introducir ésta en la columna con ayuda de un embudo de sólidos. La columna se golpea ligeramente con la mano o con ayuda de un trozo de goma para que el adsorbente se deposite de manera uniforme, a la vez que se abre la llave de la columna para permitir la salida del disolvente. *Es muy importante evitar la formación de grietas, burbujas o grumos durante el proceso de llenado y compactado de la columna, ya que pueden afectar a la separación.* Las paredes de la columna se lavan con pequeñas cantidades del disolvente utilizado para eliminar los

restos de adsorbente. **El proceso de compactado puede agilizarse con ayuda de un compresor, que se adapta a la parte superior de la columna mediante un septum.**

6. Una vez compactada la columna, se deja eluir el disolvente hasta cubrir ligeramente el adsorbente y se cierra la llave de la columna. [*Opcionalmente*, se puede añadir un lecho de arena (aprox. 1 cm de espesor) con objeto de proteger el frente de las salpicaduras que pueden producirse al añadir la muestra a separar y nuevas cantidades de eluyente. En este caso el nivel del disolvente debe quedar ligeramente por encima del nivel de la arena.
7. La superficie superior del adsorbente (o, en su caso, de la franja de arena) deben quedar perfectamente horizontales para una buena separación. *El adsorbente no debe secarse nunca* ya que se formarían canales y burbujas de aire que dificultan la separación.

### **Introducción de la muestra.**

#### **A. Muestra en disolución.**

1. Disolver la muestra en la mínima cantidad (1 mL) de disolvente o mezcla de disolventes que se va a utilizar como eluyente e introducirla directamente, con ayuda de una pipeta, en la parte superior de la columna, sin que se deforme el frente del adsorbente.
2. Abrir la llave de la columna hasta que la disolución enrase el nivel de la arena. Se cierra la llave y se añaden 0.5 mL de eluyente. Se vuelve a abrir la llave y se repite la operación hasta que el sobrenadante quede incoloro. De este modo la muestra se adsorbe en una banda lo más estrecha posible lo que permitirá una mejor separación.

#### **B. Muestra dispersada en el adsorbente.**

1. Depositar una pequeña cantidad (una o dos puntas de espátula) del adsorbente utilizado (en este caso, gel de sílice) en un vaso de precipitados de 100 mL, añadir una disolución de la muestra en 1 mL de diclorometano (en general, en un disolvente en el que la muestra sea perfectamente soluble) y mezclar íntimamente. Al evaporarse el disolvente, el adsorbente debe quedar perfectamente desagregado y suelto.
2. La muestra adsorbida en la gel de sílice se introduce en la parte superior de la columna con ayuda de un embudo de sólidos perfectamente seco. En este caso, el nivel de eluyente existente en la columna debe ser el adecuado para “mojar” completamente la muestra.
3. Se añaden 0.5 mL de eluyente que se va a utilizar en la separación y se abre la llave hasta que el sobrenadante enrase el nivel del adsorbente. Esta operación se repite al menos dos veces más hasta observar que el sobrenadante aparece incoloro y, entonces, se procede a la separación tal como se detalla más adelante.

### **Separación.**

1. Llenar la columna con el eluyente que se va a utilizar, teniendo cuidado de no deformar el frente del adsorbente.
2. Abrir la llave de la columna y recoger las distintas fracciones en tubos de ensayo o matraces Erlenmeyer.
3. Cuando se hayan recogido varias fracciones, evaluar por CCF si la separación ha sido efectiva.
4. Reunir las fracciones que posean la misma composición y eliminar el disolvente por destilación a vacío en el rotavapor.
5. Pesar el compuesto o los compuestos puros obtenidos y determinar su punto de fusión, en el caso de que sean sólidos.

**NOTA FINAL:** Para completar la información debe consultarse el guión de prácticas de la asignatura de primer curso *Operaciones Básicas de Laboratorio*, así como la información disponible en el Campus Virtual.