

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	1 de 20

# **MANUAL DE LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA 3**

**ELKIN EDUARDO SANABRIA CHANAGA**  
**Qco, M.Sc.**

**ANDRÉS FELIPE YEPEZ**  
**Qco, Ph.D.**

**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PAMPLONA, NORTE DE SANTANDER**  
**COLOMBIA**  
**2019**



## 1. TITULO

# Síntesis de dibenzalacetona

## 2. OBJETIVOS

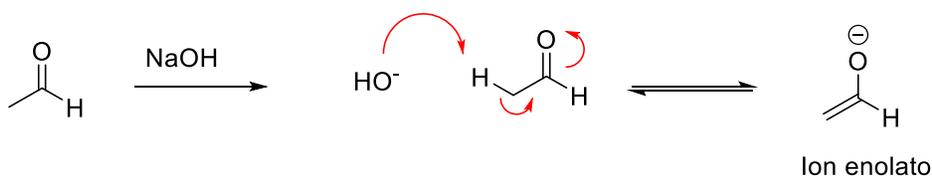
- Comprender y distinguir los aspectos que están implícitos en las reacciones orgánicas propuestas. Teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos.
- Desarrollar una ruta sintética a partir de materias primas comerciales para obtener dibenzalacetona.
- Ser capaz de diseñar procedimientos alternativos o condiciones de reacción eficientes.

## 3. MARCO TEÓRICO

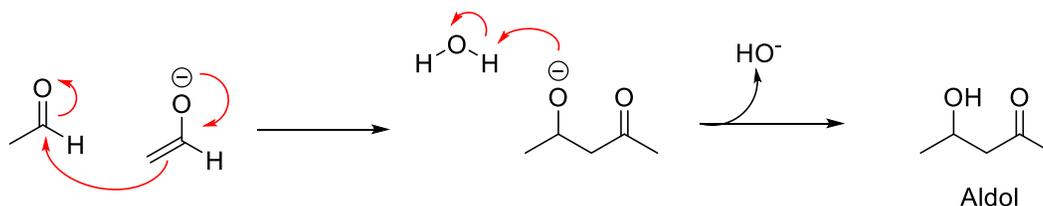
### Condensación de aldehídos y cetonas.

Es la reacción por la que dos moléculas de un aldehído o una cetona se condensan entre sí, formando un compuesto llamado aldol; la reacción se realiza en medio básico (NaOH acuoso y diluido) y a temperatura ambiente.

El aldehído enolizable más simple es el acetaldehído, (etanal,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ ). ¿Qué pasa si se agrega una pequeña cantidad de base, como NaOH, a este aldehído? Algunas moléculas de éste formarán un ion enolato.

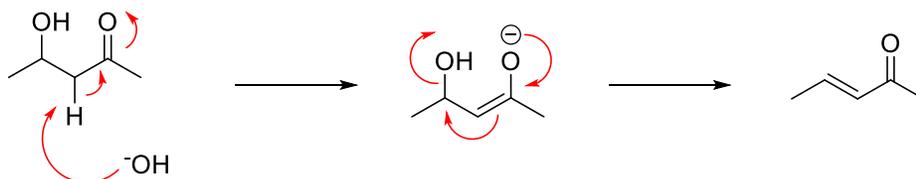


Sólo una pequeña cantidad de ion enolato es formado, por lo que este ion queda rodeado por moléculas de aldehído que no están enolizadas y por lo tanto conservan el carbono carbonílico electrofílico intacto. Cada ion enolato atacará a uno de los aldehídos formando un ion alcóxido, el cual se protonará con una molécula de agua para formar el correspondiente aldol.





El aldol no es el producto que se aísla, debido a que en medio básico los aldoles tienden a sufrir una reacción de deshidratación.



Las reacciones de autocondensación son las más comunes, sin embargo, si se cuenta con un derivado carbonílico que no tenga hidrógenos en el carbono  $\alpha$ , este puede condensarse con otro derivado carbonílico.

En esta práctica se realizará una reacción de condensación cruzada utilizando cetona y aldehído (este último no tiene hidrógenos en el carbono  $\alpha$ ).

#### 4. MATERIALES, EQUIPOS E INSUMOS

Matraz fondo redondo, Pipetas de 5 mL y pipeteador, Espátula, Vidrio de reloj, Vasos de precipitado de 100 mL, Equipo de filtración al vacío. (quitazato, embudo de buchner), Manta calefactora con agitación.

#### 5. REACTIVOS

Benzaldehído, Acetona, NaOH al 10%, Etanol.

#### 6. PROCEDIMIENTO

La síntesis de dibenzalacetona (Figura 1) se realizará siguiendo los pasos que a continuación se listan:

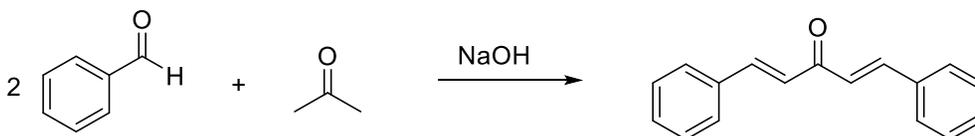


Figura 1. Síntesis de dibenzalacetona.

1. En un balón de fondo redondo se colocan 10 mL de NaOH al 10% y 8 mL de etanol.
2. Posteriormente, se agrega 1 mL de benzaldehído lentamente y con agitación constante.
3. Finalmente, se agregan 0.4 mL de acetona lentamente y se mantiene la agitación por 20 a 30 minutos a temperatura ambiente.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	4 de 20

4. Una vez transcurrido el tiempo se calienta por 30 min a 70 °C.
5. Transcurrido este tiempo, se precipita y se filtra el sólido obtenido. Una vez filtrado se recristaliza de etanol.

## 7. NIVEL DE RIESGO

Muchos de estos compuestos son tóxicos y/o cancerígenos. No dejar botellas abiertas o muestras reposando en el área de trabajo. Preparar las soluciones en la vitrina extractora de gases. Limpiar cualquier derrame. Disponer de los desechos orgánicos en los contenedores apropiados.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Clayden, Greeves, Warren and Wothers. Organic Chemistry. Oxford University Press. 2001.



## 1. TITULO

# Síntesis del paracetamol

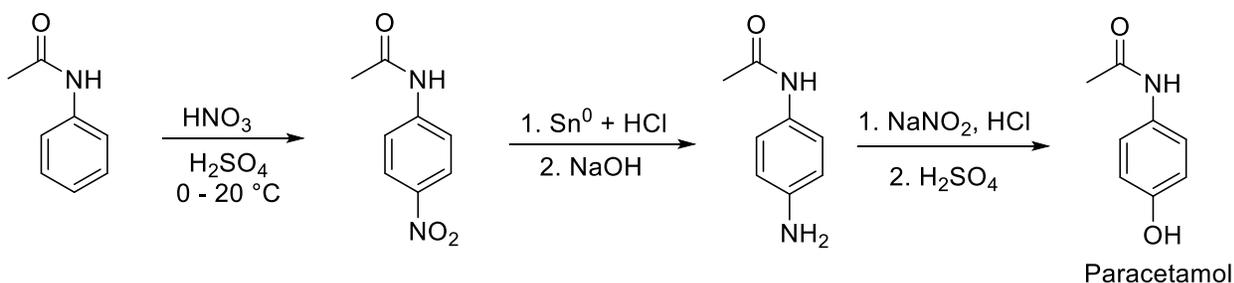
## 2. OBJETIVOS

- El alumno seguirá una secuencia de 3 pasos para la síntesis del paracetamol

## 3. MARCO TEÓRICO

El paracetamol es un medicamento de venta sin receta médica que se da para aliviar la fiebre y el dolor. Si se utiliza correctamente, es un fármaco seguro para tratar una amplia variedad de problemas. Una dosis excesiva puede provocar daño hepático y, en raras ocasiones, hasta la muerte. Por eso, es importante saber cómo administrar este medicamento correctamente.

La síntesis del paracetamol puede realizarse en un proceso de 3 etapas como se muestra a continuación:



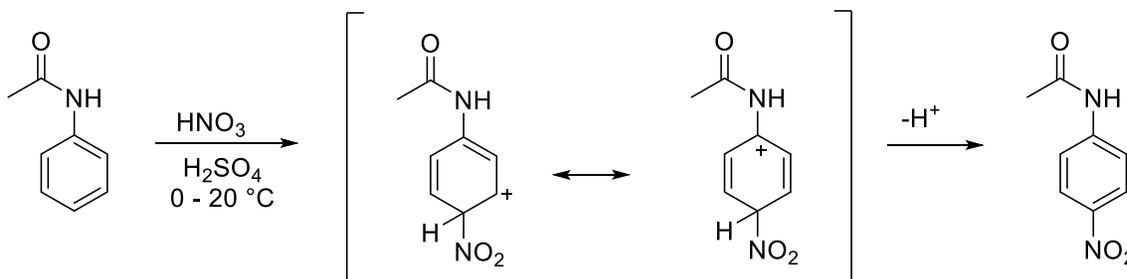
Esquema 1. Formación del paracetamol.

La ruta para sintetizar el paracetamol recorre algunos aspectos importantes de la química orgánica como lo son la sustitución electrofílica aromática, formación de aminas a partir de nitrocompuestos, formación de sales de diazonio y reacciones de diazotación.

### 3.1. Nitración de la acetanilida

La reacción de nitración es una reacción típica de sustitución electrofílica aromática, en la cual se libera la especie  $\text{NO}_2^+$ , que se coordina con la nube electrónica del sistema aromático, la orientación de la sustitución está determinada por el tipo de sustituyente presente en el sistema aromático, en este caso, el sustituyente es activante y orientador *-orto-* y *-para-*, sin embargo, debido al volumen del sustituyente, la reacción se ve favorecida en dirección *-para-*.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	6 de 20



**Esquema 2.** Mecanismo de nitración.

#### 4.1. MATERIALES. EQUIPOS E INSUMOS

Balón fondo redondo de 100 mL, Pipetas de 10 mL y pipeteador, embudo de adición, Espátula, Vidrio de reloj, vasos de precipitado de 250 y 400 mL, Equipo de filtración al vacío. (kitasato, embudo de buchner, papel filtro), Manta con agitación, Probeta de 25 mL, barra de agitación, embudo, erlenmeyers, agitador magnético, condensador.

#### 5.1. REACTIVOS

Acetanilida, ácido sulfúrico, ácido nítrico, sal, agua destilada.

#### 6.1. PROCEDIMIENTO

En un balón de fondo redondo se disuelven lentamente y con agitación 4.0 g de acetanilida en 9 mL de ácido sulfúrico concentrado, una vez disuelta la acetanilida se introduce el sistema en un baño de hielo-sal y se equipa con un condensador, se espera a que la temperatura dentro del sistema se estabilice, se agrega con agitación 4.4 mL de ácido nítrico concentrado gota a gota utilizando un embudo de adición cuidando que la temperatura no supere los 20 °C. Terminada la adición, se deja en agitación por 15 minutos.

Finalizada la reacción, se vierte la matriz de reacción en un vaso de precipitados de 400 mL con 120 mL de agua destilada fría y se agita por 5 minutos. Pasados los 5 minutos se filtra al vacío y se lava con agua destilada fría para eliminar el ácido restante.

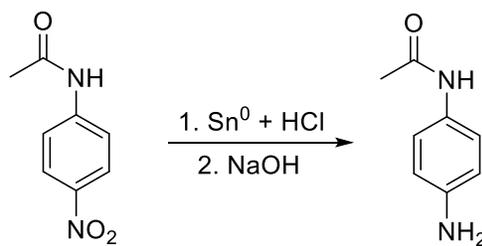
El producto obtenido se pesa para calcular el rendimiento de la reacción y se guarda para continuar con el paso 2.

#### 3.2. Reducción del grupo nitro

Los nitroderivados son compuestos con poca utilidad sintética en la química orgánica, sin embargo, su equivalente reducido, las aminas, son clave en muchos de los proyectos de química orgánica.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	7 de 20

Los nitrocompuestos pueden reducirse de dos maneras, por medio de reacciones de hidrogenación catalítica o por medio de transferencia de protones catalizada por metales reductores. En esta parte se usará la reacción de reducción por transferencia de protones ya que así se evita el uso de hidrógeno molecular, el cual es altamente inflamable.



**Esquema 3.** Reacción de reducción del grupo nitro.

#### 4.2. MATERIALES, EQUIPOS E INSUMOS

Balón fondo redondo de 100 mL, Pipetas de 10 mL y pipeteador, embudo de adición, Espátula, Vidrio de reloj, vasos de precipitado de 250 y 400 mL, Equipo de filtración al vacío. (kitasato, embudo de buchner, papel filtro), Manta con agitación, Probeta de 25 mL, barra de agitación, embudo de extracción, erlenmeyers, agitador magnético, condensador.

#### 5.2. REACTIVOS

p-nitroacetanilida, ácido clorhídrico, estaño, hidróxido de sodio, sal, agua destilada.

#### 6.2. PROCEDIMIENTO

En un balón de fondo redondo equipado con un refrigerante y sumergido en un baño de hielo adicione 5 g de p-nitroacetanilida, 13 g de estaño granulado y un agitador magnético. Adicione con agitación 25 mL de ácido clorhídrico concentrado en porciones de 5 mL a través del refrigerante utilizando una pipeta. Una vez terminada la adición, retire el baño de hielo y caliente al baño maría el sistema de reacción durante 20 minutos sin llegar a ebullición. Una vez terminada la reacción vierta la matriz de reacción sobre un vaso de precipitados sumergido en hielo y adicione 50 mL de hidróxido de sodio al 40% hasta obtener un pH alcalino.

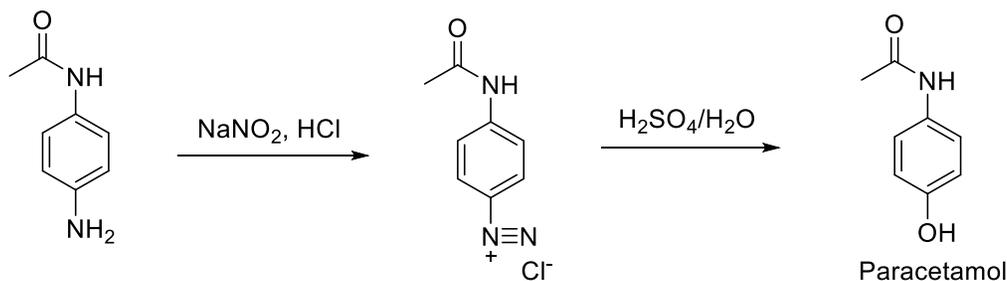
Trasvase el crudo de reacción obtenido, agregue 3 g de sal y extraiga con diclorometano, seque el extracto orgánico con sulfato de sodio y evapore el disolvente. Pese el producto obtenido, y guárdelo para la parte final.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	8 de 20

### 3.3. Obtención del paracetamol

La reacción más importante de las anilinas no sustituidas en el nitrógeno es su transformación en sales de diazonio, intermedios en la preparación de numerosos derivados aromáticos. La reacción se lleva a cabo con nitrito sódico en medio ácido: El anión nitrito es suficientemente básico para reaccionar dos veces con un ácido mineral como el clorhídrico. La doble protonación permite la pérdida de una molécula de agua, obteniéndose así el catión nitrosilo, fuertemente electrófilo y muy reactivo. Este catión se crea "in situ", es decir, en presencia de la anilina. El nitrógeno de las anilinas, muy nucleófilo, puede reaccionar fácilmente con el catión nitrosilo. Esta reacción da lugar a una cascada de intermedios que finalmente conducen a una sal de diazonio. Así entonces, La "diazotación" reacción más útil de las aminas con el ácido nitroso es la reacción de las arilaminas para formar sales de arildiazonio. Las sales de arildiazonio son estables en disoluciones acuosas entre 0° y 10°C. A temperatura s más altas se descomponen. El grupo diazonio se puede sustituir por muchos grupos funcionales incluyendo el -H, -OH, -CN y los halógenos. Las sales de arildiazonio se generan por reacción de una amina primaria aromática con ácido nitroso.

La hidrólisis de una sal de arildiazonio se efectúa por acidificación, generalmente con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, seguida de calentamiento. El grupo hidroxilo del agua reemplaza al N<sub>2</sub> formando un fenol.



**Esquema 4.** Reacción de diazotación para obtener el paracetamol.

### 4.3. MATERIALES, EQUIPOS E INSUMOS

Balón fondo redondo de 100 mL, Pipetas de 10 mL y pipeteador, embudo de adición, Espátula, Vidrio de reloj, vasos de precipitado de 250 y 400 mL, Equipo de filtración al vacío. (kitasato, embudo de buchner, papel filtro), Manta con agitación, Probeta de 25 mL, barra de agitación, embudo de extracción, erlenmeyers, agitador magnético, condensador.

### 5.3. REACTIVOS

p-aminoacetanilida, nitrito de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, sal, agua destilada.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	9 de 20

### 6.3. PROCEDIMIENTO

En un matraz Erlenmeyer de 125 mL coloque 5 g de p-aminoacetanilida, agregue 12.5 mL de ácido clorhídrico 2N (use pipeta graduada de 10 mL y propipeta) y 12.5 mL de agua destilada (use pipeta graduada de 10 mL y propipeta). Inicie la agitación magnética y enfríe la mezcla con hielo hasta alcanzar una temperatura entre 0 y 5°C (use termómetro de -10 a 100 °C). Continuando con la agitación magnética, vierta la mezcla obtenida en la etapa anterior sobre un matraz Erlenmeyer de 250 mL que contenga 2 g de nitrito de sodio disueltos en 25 mL de agua destilada fría y mantenga el matraz de reacción en el baño de hielo. Una vez terminada la adición, retire el baño de hielo y deje agitando magnéticamente la mezcla hasta que alcance la temperatura ambiente. Vierta el producto resultante de la etapa 2, en 25 mL de ácido clorhídrico 1N contenidos en un matraz Erlenmeyer de 250 mL. Caliente a baño maría durante 30 min. con agitación magnética, empleando el equipo de la Figura 1 en el que sustituya el hielo por agua caliente. Deje en reposo la mezcla durante 15 min. y enfríe con hielo. Filtre con vacío y lave con agua hasta pH neutro (use papel pH). El producto final (paracetamol) se puede recrystalizar con agua y se debe caracterizar.

### 7. NIVEL DE RIESGO

El estaño es altamente tóxico, debe manejarse con precaución. Los ácidos utilizados en esta práctica son concentrado por lo que deben trabajarse con cuidado. No dejar botellas abiertas o muestras reposando en el área de trabajo. Preparar las soluciones en la vitrina extractora de gases. Limpiar cualquier derrame. Disponer de los desechos orgánicos en los contenedores apropiados.

### 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fieser, L. F., Organic Experiments 7th edition, D. C. Heath, Lexington, Massachusetts, 1992.
2. Lehman, J. W., Operational Organic Chemistry: A Problem-Solving Approach to the Laboratory Course 3rd edition, Prentice Hall Title, New Jersey, 1999.
3. Carey, F. 1999. Química Orgánica. Mc. Graw-Hill Interamericana, 3ª Edición, p. 820-821. México.
4. Mc Murry, J. 2008. Química Orgánica. Thomson Paraninfo, 7ª Edición, p. 928. México.
5. March, J. 1991. Advanced Organic Chemistry. McGraw-Hill Book Co. pp. 1126. México.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	10 de 20

## 1. TITULO

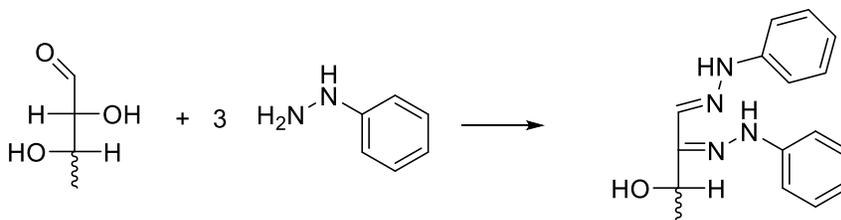
### Formación de osazonas

## 2. OBJETIVOS

- El alumno hará reaccionar dos de los 16 monosacáridos con fenilhidrazina para obtener la respectiva osazona, el cual se puede caracterizar por sus constantes físicas.

## 3. MARCO TEÓRICO

Las osazonas se forman cuando los azúcares reaccionan con fenilhidrazina. La reacción involucra la formación de fenilhidrazona. La reacción puede ser utilizada para identificar monosacáridos. Involucra 2 reacciones: Primero la aldosa con fenilhidrazina produce aldosa-fenilhidrazona por eliminación de una molécula de agua del grupo funcional. El siguiente paso involucra la reacción de una mol de aldosa-fenilhidrazona con dos moles de fenilhidrazina. El carbono alfa es atacado aquí porque es más reactivo que los otros. Se forma una osazona que contiene dos residuos de fenilhidrazina por molécula, mientras que una tercera molécula del reactivo se convierte en anilina y amoníaco. Son compuestos altamente coloreados, y pueden ser detectados fácilmente.



**Esquema 1.** Formación general de osazonas.

La técnica fue desarrollada por Emil Fischer, un químico alemán, para identificar diferentes azúcares. Fischer fue capaz de diferenciar los tipos de azúcar mediante el estudio de los cristales que se formaron a partir de su procedimiento.

## 4. MATERIALES, EQUIPOS E INSUMOS

Matraz fondo redondo de 100 mL, Pipetas de 5 mL y pipeteador, Espátula, Vidrio de reloj, Vaso de precipitado de 400 mL, Equipo de filtración al vacío. (kitasato, embudo de buchner, papel filtro), Manta calefactora con agitación, Probeta de 25 mL, barra de agitación, embudo, erlenmeyers.

## 5. REACTIVOS

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	11 de 20

Fenilhidrazina, Ácido acético, D-glucosa, agua destilada, carbón activado.

## 6. PROCEDIMIENTO

### 1. Preparación del reactivo de fenilhidrazina

En un balón de fondo redondo de 100 mL mezcle 2g (1.8 mL) de fenilhidrazina, 1.8 mL de ácido acético y 16 mL de agua destilada. Adicione una barra de agitación y agite en frío hasta que los reactivos se disuelvan, si la disolución se ve muy oscura, filtre por carbón activado.

### 2. Reacción para la obtención de la D-aldosazona

A la solución anterior añada 0.8 g de D-glucosa y caliente el balón a baño maría hasta que precipite un sólido amarillo-naranja, que es la D-glucosazona (el tiempo aproximado de reacción es 30 minutos). Deje enfriar el sistema a temperatura ambiente y luego sumérjalo en un baño de hielo manteniendo siempre la agitación.

### 3. Separación del producto por filtración

Una vez frío el sistema, filtre el producto utilizando el equipo de filtración al vacío. Lave con agua destilada y permita que el producto se seque al aire.

### 4. Cálculo del rendimiento

Una vez seco, pese el producto obtenido y calcule el rendimiento de la reacción.

## 7. NIVEL DE RIESGO

La fenilhidrazina es altamente tóxica. No dejar botellas abiertas o muestras reposando en el área de trabajo. Preparar las soluciones en la vitrina extractora de gases. Limpiar cualquier derrame. Disponer de los desechos orgánicos en los contenedores apropiados.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Cruz-Sosa, Francisco; López y Célis, Ignacio; Haro-Castellanos, Jorge A.; Barba-Chávez; José M. Manual de prácticas de laboratorio de Química orgánica 2. UAM-I. 2012.
- <http://organica1.org/lab2/155.htm>: Preparación de reactivos.

## 1. TITULO

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	12 de 20

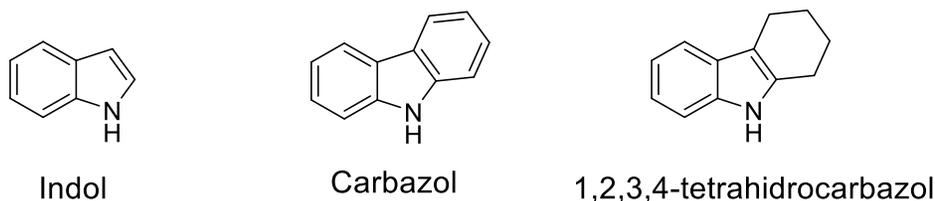
## Síntesis del tetrahidrocarbazol

### 2. OBJETIVOS

- Comprender y distinguir los aspectos que están implícitos en las reacciones orgánicas propuestas. Teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos.
- Sintetizar un derivado de indol a partir de reactivos comerciales.

### 3. MARCO TEÓRICO

1,2,3,4-Tetrahidrocarbazol igual que su análogo carbazol, es un heterociclo aromático de cinco miembros benzocondensado derivado de indol. El núcleo de indol se encuentra en muchos compuestos naturales de interés químico y bioquímico. Por ejemplo, el núcleo de indol está presente en el triptófano que es un aminoácido esencial, en el índigo que es un colorante o en el ácido indolil-3-acético que es una hormona de crecimiento vegetal. Por otro lado, se encuentra en moléculas farmacológicamente activas como Sumatriptán y Frovatriptán ambos empleados como agentes antimigrañas.



**Figura 1.** Estructuras del indol, carbazol y 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

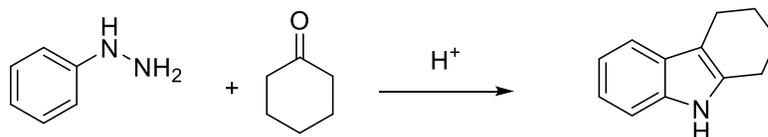
La química del indol comienza a desarrollarse con el estudio del colorante índigo. El índigo se puede convertir en isatina y luego en el oxoindol. En 1866 Adolf von Baeyer llevó a cabo la reducción del oxoindol en el indol usando zinc en polvo. Ciertos derivados del indol fueron colorantes importantes hasta finales del siglo XIX. En la década de 1930, se intensificó el interés por el indol ya que el núcleo de este anillo heterocíclico se encuentra presente en alcaloides importantes, así como en la estructura del triptófano y en las auxinas (hormonas vegetales).



**Figura 2.** Derivados indólicos de relevancia biológica.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	13 de 20

En esta práctica se sintetizará el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol a partir de fenilhidrazina y ciclohexanona utilizando las condiciones de síntesis de indoles de Fischer.



1,2,3,4-tetrahidrocarbazol

**Esquema 1.** Síntesis del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

#### 4. MATERIALES, EQUIPOS E INSUMOS

Balón de fondo redondo de 100 mL, 2 vasos de precipitados de 250 mL, condensador, probeta, manta de calentamiento, soporte, pinzas, embudo büchner, Kitasato, papel filtro.

#### 5. REACTIVOS

Fenilhidrazina, ciclohexanona, ácido acético glacial, agua destilada, metanol, carbón activado.

#### 6. PROCEDIMIENTO

En un balón de fondo redondo de 100 ml se introduce fenilhidrazina (2.46 g.). Se adiciona una disolución de ciclohexanona (2.38 g.) en ácido acético glacial (15 ml) y se calienta a reflujo durante 10 min. Se deja enfriar se añade 25 ml de agua y se recoge el residuo sólido marrón por filtración. Se lava el sólido con agua (3x25 ml). El tetrahidrocarbazol se cristaliza de metanol:agua y debido a la presencia de elementos coloreados indeseados usando carbón activo para decolorar. Para ello lo más adecuado es disolver el producto en el buen disolvente en caliente como es el metanol (unos 30ml si está bastante seco. En caso de estar muy húmedo son necesarios de 60 a 70 ml), proceder al tratamiento con carbón activo y filtrar en caliente. Si aparece abundante producto precipitado por el papel de filtro, se puede recoger con unos ml adicionales de metanol caliente. Aun en caliente añadir al filtrado el mal disolvente (agua) poco a poco hasta aparición de turbidez. Dejar enfriar y filtrar. Determinar el rendimiento y realizar un punto de fusión.

#### 7. NIVEL DE RIESGO

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	14 de 20

Muchos de estos compuestos son tóxicos y/o cancerígenos. No dejar botellas abiertas o muestras reposando en el área de trabajo. Preparar las soluciones en la vitrina extractora de gases. Limpiar cualquier derrame. Disponer de los desechos orgánicos en los contenedores apropiados.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

4. PRACTICAL HETEROCYCLIC CHEMISTRY A. O. Fitton and R. K. Smalley. Acad. Press. London 1968.
5. Joule J.A., Mills K.; Smith G.F. "Heterocyclic Chemistry". 3 ed. Chapman & Hall, London, 1995. Reprinted 1998 by Stanley Thornes.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	15 de 20

## 1. TITULO

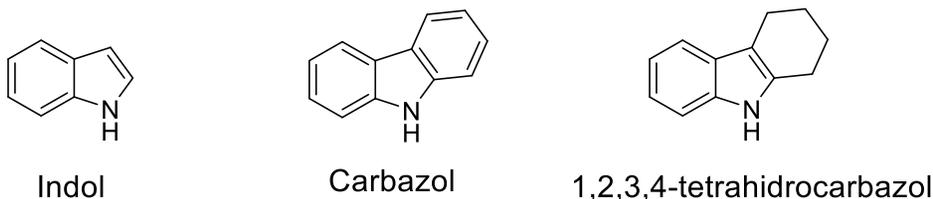
### Nitración del tetrahydrocarbazol

## 2. OBJETIVOS

- Comprender y distinguir los aspectos que están implícitos en las reacciones orgánicas propuestas. Teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos.
- Derivatizar el tetrahydrocarbazol por dos metodologías y compararlas entre sí.

## 3. MARCO TEÓRICO

1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol igual que su análogo carbazol, es un heterociclo aromático de cinco miembros benzocondensado derivado de indol. El núcleo de indol se encuentra en muchos compuestos naturales de interés químico y bioquímico. Por ejemplo, el núcleo de indol está presente en el triptófano que es un aminoácido esencial, en el índigo que es un colorante o en el ácido indolil-3-acético que es una hormona de crecimiento vegetal. Por otro lado, se encuentra en moléculas farmacológicamente activas como Sumatriptán y Frovatriptán ambos empleados como agentes antimigrañas.



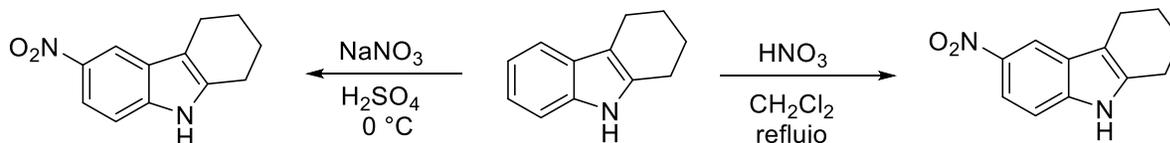
**Figura 1.** Estructuras del indol, carbazol y 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol.

La nitración del indol se hace en condiciones más suaves comparadas con las del sistema de benceno. Los nitro-derivados de sistemas heterocíclicos suelen ser intermediarios clave en la síntesis de diferentes compuestos de interés farmacéutico y biotecnológico debido a la sencillez con la que se pueden convertir en sus equivalentes amino-derivados.

En esta práctica se probarán dos metodologías clásicas reportadas para la nitración del sistema del indol 2,3-disustituido, como el caso del tetrahydrocarbazol.

El tratamiento de este tipo de nitro-derivados se facilita debido a la baja solubilidad que le confiere el grupo nitro a los compuestos orgánicos en general.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	16 de 20



**Esquema 1.** Metodologías para la síntesis de 6-nitro-1*H*-2,3,4,9-tetrahydrocarbazol.

#### 4. MATERIALES, EQUIPOS E INSUMOS

Balón de fondo redondo de 100 mL, vasos de precipitados de 250 mL, condensador, probeta, manta de calentamiento, soporte, pinzas, embudo büchner, Kitasato, papel filtro, pipetas de 10 mL, pipeteador, agitadores magnéticos

#### 5. REACTIVOS

Tetrahydrocarbazol, ácido nítrico, nitrato de sodio, ácido sulfúrico, diclorometano, hielo, agua destilada, metanol, carbón activado.

#### 6. PROCEDIMIENTO

##### Procedimiento 1

En un vaso de precipitados de 100 mL se prepara una solución de tetrahydrocarbazol (1 g, 5.85 mmol) en 5 mL de ácido sulfúrico concentrado en un baño de sal-hielo a 0 °C. Luego, se adiciona gota a gota y con agitación una disolución nitrato de sodio (5.80 mmol) en 5 mL ácido sulfúrico concentrado en un tiempo de 1 hora, manteniendo la temperatura en 0 °C. Finalizada la adición se continua la agitación por 10 minutos más y finalmente se interrumpe la reacción adicionando hielo picado en la matriz de reacción. El precipitado obtenido se filtra y se lava con agua fría. Finalmente, el sólido obtenido se recrystaliza de metanol-agua utilizando carbón activado.

##### Procedimiento 2

En un balón de fondo redondo de 100 mL se agrega 1 g de tetrahydrocarbazol en 20 mL de diclorometano, el sistema resultante se enfría a 10 °C. Por otra parte, se prepara una disolución de HNO<sub>3</sub> concentrado (1.5 mL) en 10 mL de diclorometano. La mezcla resultante se agrega gota a gota y con agitación a la disolución de tetrahydrocarbazol. Finalizada la adición se calienta a reflujo por 2.5 horas. El sólido obtenido se filtra, se lava con agua fría, se seca y se recrystaliza.

#### 7. NIVEL DE RIESGO

Muchos de estos compuestos son tóxicos y/o cancerígenos. No dejar botellas abiertas o muestras reposando en el área de trabajo. Preparar las soluciones en la vitrina

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	17 de 20

extractora de gases. Limpiar cualquier derrame. Disponer de los desechos orgánicos en los contenedores apropiados.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

6. Noland, W. Smith, L. Johnson D. Nitration of indoles II. The mononitration of methyl indoles. *Journal of Organic Chemistry*. 1963.
7. Shufen, Z. Danhong, Z Jinzong, J. Nitration of carbazole and N-alkylcarbazole. *Dyes and pigments*. 1995.
8. Joule J.A., Mills K.; Smith G.F. *Heterocyclic Chemistry*. 3 ed. Chapman & Hall, London, 1995. Reprinted 1998 by Stanley Thornes.

	<b>Laboratorio de Química Orgánica III</b>	<b>Código</b>	FLA-23 V. 00
		<b>Página</b>	18 de 20

## 1. TITULO

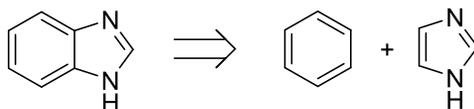
# Síntesis del bencimidazol

## 2. OBJETIVOS

- Comprender y distinguir los aspectos que están implícitos en las reacciones orgánicas propuestas. Teniendo en cuenta los conocimientos adquiridos.
- Desarrollar una ruta sintética de dos pasos a partir de materias primas comerciales para obtener el núcleo de bencimidazol
- Ser capaz de diseñar procedimientos alternativos o condiciones de reacción eficientes.

## 3. MARCO TEÓRICO

El bencimidazol es un núcleo heterocíclico formado por un anillo de benceno y un núcleo de imidazol (esquema 1).

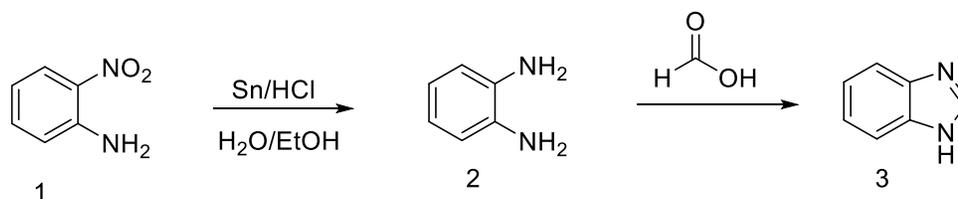


**Esquema 1.** Núcleo del bencimidazol.

El bencimidazol está presente en la vitamina B12 y es considerado una estructura privilegiada en el ámbito farmacéutico debido a que aparece en diferentes tipos de fármacos y además, sus propiedades pueden ser moduladas dependiendo del tipo de sustitución que se efectúe sobre él. Diversos grupos de investigación han estudiado las pautas para acceder a este núcleo.

El núcleo del bencimidazol es altamente aromático, difícil de oxidar y estable frente a reacciones ácido-base, al igual que el imidazol forma sales y derivados metálicos con gran facilidad.

Una de las rutas para obtener este derivado parte de la o-nitroanilina **1**, la cual es reducida para acceder a la o-fenilendiamina **2**, una vez obtenido el compuesto **2**, este se somete a una reacción de anelación utilizando ácido fórmico y así se obtiene a nivel de laboratorio el núcleo del bencimidazol **3** (esquema 2).



**Esquema 2.** Ruta sintética para obtener el bencimidazol.

En esta práctica se realizará la síntesis del bencimidazol en un proceso de dos etapas como el mostrado arriba

#### 4. MATERIALES, EQUIPOS E INSUMOS

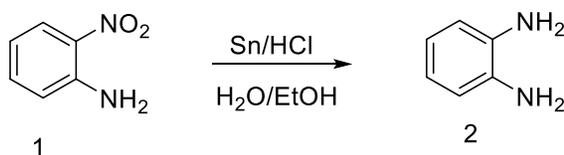
Matraz fondo redondo, condensador, Pipetas de 5 mL y pipeteador, Espátula, Vidrio de reloj, Vasos de precipitado de 100 mL, Equipo de filtración al vacío. (quitazato, embudo de buchner), Manta calefactora con agitación, papel indicador, embudo de extracción con tapa, erlenmeyers.

#### 5. REACTIVOS

o-nitroanilina, HCl concentrado, agua destilada, etanol, NaOH al 20%, ácido fórmico, acetato de etilo, sulfato de sodio.

#### 6. PROCEDIMIENTO

El primer paso es la síntesis de la o-fenilendiamina **2**:



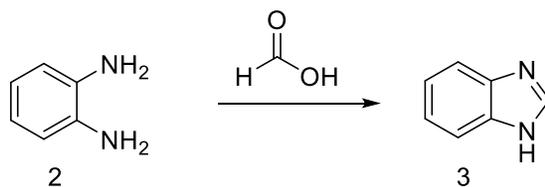
El procedimiento para prepararla es el siguiente:

En un balón de fondo redondo equipado con un condensador y un agitador magnético se coloca el estaño granulado, 0.01 mol de o-nitroanilina, 15 mL de agua y 9 mL de HCl concentrado (en caso de que la nitroanilina no se disuelva, se agrega poco a poco etanol hasta disolución completa). La mezcla de reacción se calienta a reflujo por 1.5 horas, finalizada la reacción se enfría y en caso de que quede estaño sólido, se filtra por succión. Luego, al filtrado se añade lentamente NaOH al 20% en frío hasta que la mezcla tenga un pH neutro o básico.

En este punto se realizarán dos pruebas para la obtención del bencimidazol, en la primera se extraerá la o-fenilendiamina con acetato de etilo y luego se intentará precipitar



en forma de clorhidrato, si esto no funciona, se adicionará ácido fórmico y se calentará a reflujo con el fin de formar el bencimidazol.



## 7. NIVEL DE RIESGO

Muchos de estos compuestos son tóxicos y/o cancerígenos. No dejar botellas abiertas o muestras reposando en el área de trabajo. Preparar las soluciones en la vitrina extractora de gases. Limpiar cualquier derrame. Disponer de los desechos orgánicos en los contenedores apropiados.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

9. Clayden, Greeves, Warren and Wothers. Organic Chemistry. Oxford University Press. 2001.