



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**COMPENDIO DE PRÁCTICAS**  
**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA III**  
**CLAVE 1521 2024-2**

**Elaborado y revisado por Profesores del Departamento de QUÍMICA ORGÁNICA:**

Gema Susana Cano Díaz.	Fernando León Cedeño
Blas Flores Pérez	Martha Menes Arzate
Héctor García Ortega	Margarita Romero Ávila
Irma Gavilán García	Guillermo Salazar Vela
Cristina del Carmen Jiménez Curiel	Marcos Soto Hernández
Cecilio Álvarez Toledano	Yolanda Caballero Arroyo
Mario Alfredo García Carrillo	Elizabeth Gómez Pérez
Juan Gómez Dueñas	Yolanda González Quezada
María de los Ángeles Olvera León	Ana Adela Sánchez Mendoza
José Oscar Humberto Pérez Díaz	Marcos Soto Hernández
Katia Solorzano Maldonado	

**PROGRAMA EXPERIMENTAL DE QUÍMICA ORGÁNICA III (1521) QFB**  
SEMESTRE 2024/02.

<b>ACTIVITIVIDAD.</b>		
Semana del 29.01.024	<b>INICIO DE SEMESTRE.</b>	
29.01.2024 al 02.02.2024	<b>Sesión 1.</b>	Medidas de seguridad. Reglamentos de laboratorio. Criterios de evaluación. Indicaciones generales.
05.02.2024 al 09.02.2024	<b>Sesión 2.</b>	<b>Taller:</b> RMN <sup>13</sup> C y revisión del grupo carbonilo.
12.02.2024 al 16.02.2024	<b>Sesión 3.</b>	PRÁCTICA No. 0. Aminación reductiva.
19.02.2024 al 23.02.2024	<b>Sesión 4.</b>	PRÁCTICA No. 1. Síntesis de pirroles. Obtención del 1-fenil-2,5-dimetilpirrol.
26.02.2024 al 01.03.2024	<b>Sesión 5.</b>	PRÁCTICA No. 2. Síntesis de indoles. Obtención de 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.
04.03.2024 al 08.03.2024	<b>Sesión 6.</b>	Seminaro de RMN.
11.03.2024 al 15.03.2024	<b>Sesión 7.</b>	PRÁCTICA No. 3a. Síntesis de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina. Primera parte.
18.03.2024 al 22.03.2024	<b>Sesión 8.</b>	PRÁCTICA No. 3b. Síntesis de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina. Segunda parte.
<b>25.03.2024 al 29.03.2024 SEMANA SANTA</b>		
1.04.2024 al 05.04.2024	<b>Sesión 9.</b>	PRÁCTICA No. 4. Síntesis de 2,3-difenilquinoxalina.
08.04.2024 al 12.04.2024	<b>Sesión 10.</b>	PRÁCTICA No. 5. Síntesis de pirimidinas. Obtención de la 3,5-dietoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.
15.04.2024 al 19.04.2024	<b>Sesión 11.</b>	PRÁCTICA No. 6. Síntesis de furanos. Obtención de furfural.
22.04.2024 al 26.04.2024	<b>Sesión 12.</b>	Seminaro de RMN.
29.04.2024 al 03.05.2024	<b>Sesión 13.</b>	PRÁCTICA 7. Aminoácidos y péptidos. Reacción de Pseudo Sanger.
06.05.2024 al 10.05.2024	<b>Sesión 14</b>	PRÁCTICA 8. Identificación de carbohidratos, proteínas y lípidos en leche.
13.05.2024 al 17.05.2024	<b>Sesión 15.</b>	<b>Entrega de calificaciones.</b>
<b>20.05.2024</b> <b>a</b> <b>24.05.2024</b>	<b>FIN DE CURSO</b>	

Días feriados: lunes 05 de febrero, viernes, 08 de marzo personal administrativo, lunes 18 de marzo, miércoles 01 mayo, viernes 10 de mayo y miércoles 15 de mayo. Semana Santa del 25 al 29 de marzo 2024.

## PRÁCTICA No. 0. AMINACIÓN REDUCTIVA.

### ➤ OBJETIVOS

- Sintetizar una amina por medio de la reacción de aminación reductiva.
- Conocer y aplicar algunas de las técnicas de la química verde.

### ➤ PROBLEMA

En el inicio de este en el laboratorio se retomarán conceptos adquiridos durante las clases de Química Orgánica I y conceptos de reacción de aminas con grupos carbonílicos para formar nuevos enlaces C-N. ¿Por qué es importante la reacción de derivados de nitrógeno con los compuestos carbonílicos?

### ➤ REACTIVOS (enlistar en la tabla los reactivos que se emplearán en la práctica)

Benzaldehído	Borohidruro de sodio
<i>m</i> -nitroanilina	Etanol
Hexano	Acetato de etilo

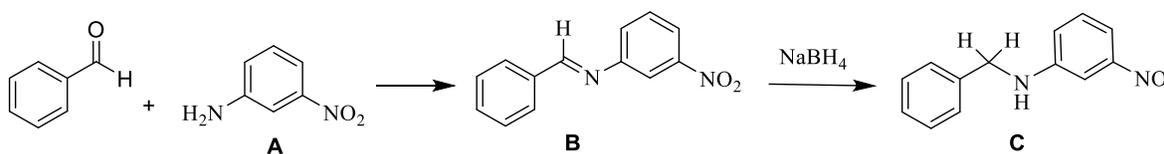
### ➤ EQUIPO (enlistar en la tabla los equipos que se emplearán en la práctica)

Balanza analítica	Aparato Fisher-Johns
Lámpara UV-vis	Parrilla de calentamiento con agitación magnética.

### ➤ MATERIAL POR EQUIPO O POR PERSONA

Agitador de vidrio	1	Cromatoplaca de sílica-gel	1
Recipiente eléctrico para baño María	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Recipiente de peltre	1	Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Tubo capilar	2
Bolsa de plástico con etiqueta	1	Vidrio de reloj	1
Espátula	1	Probeta de 10 mL	1
Cámara de elución	1	Pipeta de 5 mL	1

### ➤ DESARROLLO EXPERIMENTAL



Coloque en el vaso de precipitados **0.0916 g de *m*-nitroanilina** (0.0006 mol), adicione **0.126 mL de benzaldehído** (0.1990 g, 0.0018 mol), agite durante **10 minutos**, se irá formando la imina que es un sólido amarillo. Introduzca en matraz a un baño de hielo, al enfriar terminará de precipitar la imina formada (intermediario impuro), puede si así lo desea

apartar un cristal que le sirva para colocar en la cromatografía en capa fina como intermediario. Adicione a la imina formada (intermediario impuro), 1.3 mL de etanol, y posteriormente **0.0666 g de NaBH<sub>4</sub>** (0.0017 mol), en pequeñas porciones (la reacción es exotérmica), observará que el sólido amarillo irá cambiando a color naranja, conforme se forma la amina. Agite la mezcla de reacción por **5 minutos más**, coloque un vaso de precipitados o en un matraz que contenga 2.3 mL de una mezcla hielo agua. Filtre al vacío y si lo desea purifique el producto obtenido mediante recristalización utilizando etanol como disolvente ideal.

Elabore una cromatografía en capa fina utilizando como eluyente una mezcla 8:2 hexano:acetato de etilo, colocando la imina en esta la imina (intermediario impuro) y la amina producto final.

Punto de fusión de la imina: **66-68°C**

Punto de fusión de la **N-(3-nitrofenil)bencilamina: 102-104°C**, sólido amarillo cristalino, aproximadamente 100 mg se disuelven en 10 mL de etanol caliente.

Punto de fusión de la 3-nitroanilina: **111-114°C**.

	Punto de fusión (°C)	R <sub>F</sub>
A	113-114	0.2
B	66-68	0.5
C	102-104	0.4

Práctica propuesta por el Dr. Fernando León Cedeño.

#### ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Touchette, K. M.; Reductive Amination: A Remarkable Experiment, for the Organic Laboratory, *Journal of Chemical Education*, **2006**, 83, [6], 929-930.
2. Merle, W. C.; Ciszewski, J. T.; Bhatti, M. M.; Swanson, W. F.; Wilson, A. M.; A Simple Secondary Amine Synthesis: Reductive Amination Using Sodium Triacetoxyborohydride, *Journal of Chemical Education*, **2000**, 77, [2], 270-271.
3. León-Cedeño, F.; Experiencias en la Implementación de las Técnicas de Química Verde (o Química Sustentable), *Anuario Latinoamericano de Educación Química*, **XXIV, 2008-2009**, 133-143.
4. Menche, D.; Arikan, F.; Li, J.; and Rudolph, Directed Reductive Amination of  $\beta$ -Hydroxy-ketones: Convergent Assembly of the Ritonavir/Lopinavir Core, *Organic Letters*, **2007**, 9, 267-270.
5. Abdel-Magid, F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; and Shah, R. D.; Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures, *Journal of Organic Chemistry*, **1996**, 61, 3849-3862.
6. Cho, T.; and Kang, S. K.; Direct and Indirect Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Solid Acid-Activated Sodium Borohydride under Solvent-Free Conditions, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 5725- 5734.

## ➤ ANEXO

### I.- Conocimientos previos

1. Reacción de los compuestos carbonílicos con derivados de nitrógeno.
2. Mecanismo de formación de iminas.
3. Mecanismo de aminación reductiva.

### II.- Cuestionario

- a) Elabore un diagrama de flujo del procedimiento que le permitirá realizar la aminación reductiva en el laboratorio. Indicando los desechos generados y el tratamiento de mismo.
- b) ¿Qué es la Química Sustentable?
- c) ¿Cuáles son los doce principios de la Química Sustentable?
- d) ¿Cuál es la función del borohidruro de sodio en la reacción?
- e) ¿Cuáles son los papeles del etano durante la práctica?
- f) ¿Cómo se lleva a cabo una cromatografía en capa fina?

### III.- Preparación de reactivos\*

NA

### IV.- Disposición de residuos

**D1:** Etanol, agua, ácido clorhídrico, boro hidruro de sodio, sales de boro. Filtrar, mandar los sólidos a incineración, neutralizar el filtrado, recuperar el disolvente orgánico por destilación y mandar el residuo a incineración.

**D2:** Trazas de producto, solución hidroalcohólica. Filtrar, mandar los sólidos a incineración. Destilar el filtrado para recuperar el etanol.

**D3:** Capilares.

**D4:** Cromatoplacas. Enviar a incineración.

**D5:** Hexano/Acetato de etilo 8:2.

**D6:** Papel filtro algodón. Enviar a incineración.



## PRÁCTICA 1. SÍNTESIS DE PIRROLES. OBTENCIÓN DE 1-FENIL-2,5-DIMETILPIRROL.

### ➤ OBJETIVOS

- Ilustrar la reacción de Paal-Knorr.
- Obtener el 1-fenil-2,5-dimetilpirrol a través de una reacción de condensación entre un compuesto 1,4-dicarbonílico y la anilina.
- Revisar el interés farmacológico de los derivados de pirrol.

### ➤ PROBLEMA

¿Cómo pueden sintetizarse pirroles trisustituidos mediante la síntesis de Paal-Knorr? ¿Cuál es su mecanismo de reacción? ¿El mecanismo de reacción es el mismo sin importar si el medio es ácido, básico o neutro? ¿Cuáles son las fuentes de nitrógeno que pueden emplearse en esa síntesis? ¿Por qué son importantes los pirroles en el área Químico Farmacéutico Biológica? ¿Se han sintetizado pirroles mediante la síntesis de Paal-Knorr a nivel industrial? ¿Se han sintetizado pirroles a nivel industrial empleando técnicas de química sustentable?

### REACTIVOS

Acetonilacetona (2,5-hexanodiona) (QP)	Ácido clorhídrico diluido.* (3 mL de agua y 0.2 mL de ácido clorhídrico concentrado)
Anilina recién destilada (QP)	Etanol (disolvente) (QP)
Ácido clorhídrico (38%) (RA)	Etanol (disolvente para recristalizar) (QP)

\*Ver Anexo

### ➤ EQUIPO

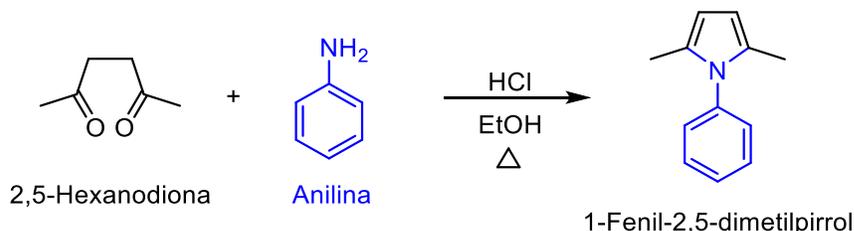
Balanza analítica	Aparato Fisher-Johns para determinación de punto de fusión
Parrilla eléctrica con agitación magnética	Bomba de agua sumergible.

### ➤ MATERIAL

Agitador de vidrio	1	Pinzas de tres dedos con nuez	1
Barra para agitación magnética	1	Bomba de agua	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Matraz bola de fondo plano de 25 mL	1	Vasos de precipitados de 100 mL	2
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Vidrio de reloj	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1		

### ➤ DESARROLLO EXPERIMENTAL

#### Reacción.



	2,5-hexanodiona	Anilina	1-fenil-2,5-dimetilpirrol
Masa molar (g/mol)			
Densidad (g/mL)			
Punto de fusión (°C)			
Masa (g)			
Volumen (mL)			
Cantidad de sustancia (mol)			

### Procedimiento:

En un matraz Quickfit se colocan **0.0980 mL de anilina (0.100 g, 0.0010 mol)**, **0.12 mL de 2,5-hexanodiona (0.1141 g, 0.0010 mol)** y **1 gota de ácido clorhídrico concentrado y 2 mL de etanol**. La mezcla **se calienta a reflujo durante 25 minutos**. Al terminar la reacción, se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y se vierte en una solución de HCl diluido (0.2 mL de HCl concentrado se adicionan a 3 mL de agua) **recuerde que se adiciona el ácido al agua** y que la solución de ácido diluido se prepara en un baño de hielo. Posteriormente, se filtra el producto a vacío y se purifica el producto por par de disolventes etanol-agua. Se deja secar el producto a vacío y se determina el punto de fusión 50-51°C es el reportado en la literatura.

### ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaur, R., Rani, V., & Abbot, V. (2017). Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: An overview. *J Pharm Chem Chem Sci*. 2017; 1 (1): 17 - 32. *J Pharm Chem Chem Sci 2017 Volume 1 Issue, 1*.
2. Zarganes-Tzitzikas, T., Neochoritis, C. G., & Dömling, A. (2019). Atorvastatin (Lipitor) by MCR. *ACS medicinal chemistry letters*, 10(3), 389 - 392.
3. Balakrishna, A., Aguiar, A., Sobral, P. J., Wani, M. Y., Almeida e Silva, J., & Sobral, A. J. (2019). Paal-Knorr synthesis of pyrroles: from conventional to green synthesis. *Catalysis Reviews*, 61(1), 84 - 110.
4. Heravi, M. M., & Zadsirjan, V. (2020). Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Advances*, 10(72), 44247-44311.
5. Hwang, S. Y., Kim, J. J., Park, E. J., & Hwang, T. S. (2020). Synthesis of Polyketone Anion Ion Exchange Fibers by Paal-Knorr Reaction and Its Physico-Chemical Properties. *Macromolecular Research*, 1 - 7.
6. Rezanejade Bardajee, G., Ghaedi, A., Hazrati, H., & Jafarpour, F. (2020). An efficient synthesis of highly substituted functionalized pyrroles via a four-component coupling reaction catalyzed by Fe (III)-Schiff base/SBA-15. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 50(12), 1213 - 1220.
7. Gui, Q. W., He, X., Wang, W., Zhou, H., Dong, Y., Wang, N., ... & He, W. M. (2020). The clean preparation of multisubstituted pyrroles under metal-and solvent-free conditions. *Green Chemistry*, 22(1), 118 - 122.
8. Li, J. J. (2021). Paal-Knorr Pyrrole Synthesis. In *Name Reactions* (pp. 418-420). Springer, Cham.
9. Schirmacher, R. H., Rösch, D., & Thomas, F. (2021). Hexafluoroisopropanol as solvent and promotor in the Paal-Knorr synthesis of *N*-substituted diaryl pyrroles. *Tetrahedron*, 131985

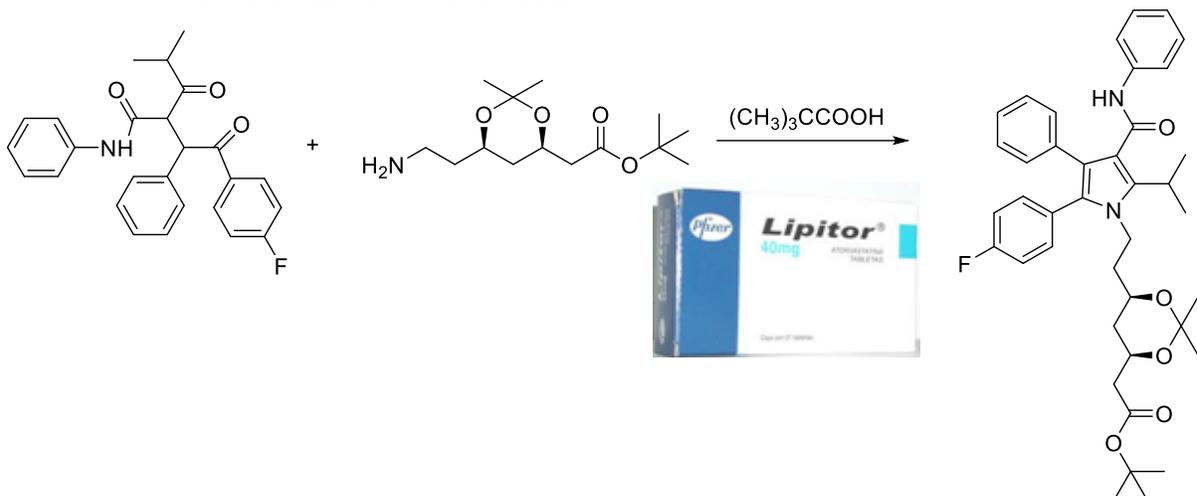
## ANEXO

### I.- Conocimientos previos

1. Mecanismo de reacción más probable en la reacción de ciclación de pirroles empleando la síntesis de Paal-Knorr.
2. Métodos de obtención de compuestos 1,4-dicarbonílicos.
3. 3 métodos alternos de obtención de pirroles.
4. Importancia en el área química farmacéutica de los derivados del pirrol.

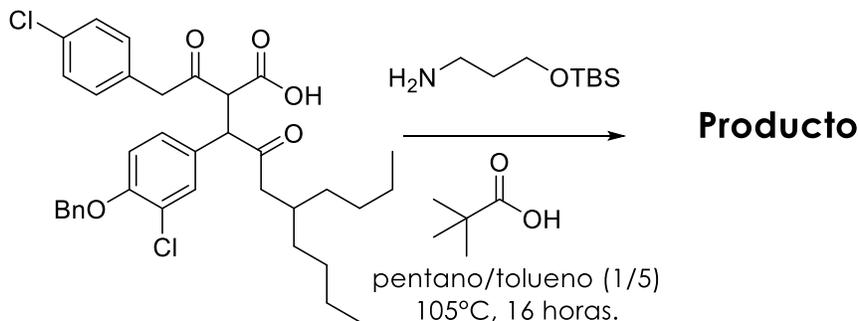
### II.- Cuestionario

- a) La atorvastatina (Lipitor) es un inhibidor selectivo y competitivo de la HMG-CoA reductasa, que es la enzima limitante responsable de la conversión del 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A a mevalonato, un precursor de los esteroides, incluyendo el colesterol, se usa para tratar el colesterol alto, y para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y ataque cardíaco, u otras complicaciones del corazón en personas con diabetes tipo 2, enfermedad coronaria u otros factores de riesgo. Escriba el mecanismo de la siguiente reacción que permite su síntesis en kilogramos e indique cuál sería la función de cada uno de los reactivos.



Novozhilov, Y.V., Dorogov, M.V., Blumina, M.V. et al. An improved kilogram-scale preparation of atorvastatin calcium. *Chemistry Central Journal* 9, 7 (2015). <https://doi.org/10.1186/s13065-015-0082-7>

1. Escriba el mecanismo y el producto de la siguiente reacción e indique cuál fue la función de cada uno de los reactivos.



2. Escriba la estructura de 3 pirroles que presenten actividad farmacológica.
3. Consulte el artículo Afsina, C. M. A., Rohit, K. R., & Anilkumar, G. (2022). A Green Protocol for the Synthesis of N-Aryl Pyrroles: A Modified Clauson-Kaas Approach Using Zinc Catalyst. *Results in Chemistry*, 100350. Donde se llevó a

cabo el estudio de la síntesis de Clauson-Kaas mediante irradiación con microondas y empleando  $Zn(OTf)_2$  como catalizador y explique cómo favorecen estas condiciones la formación de los pirroles monosustituídos.

4. Explique la diferencia entre la síntesis de Paal-Knorr y la síntesis de Clauson-Kaas e indique qué tipo de pirroles sustituidos permite obtener cada una.
5. La síntesis de Paal-Knorr permite obtener pirroles, tiofenos y furanos. Consulte el artículo Abbat, S., Dhaked, D., Arfeen, M., & Bharatam, P. V. (2015). Mechanism of the Paal-Knorr reaction: the importance of water mediated hemialcohol pathway. *RSC advances*, 5(107), 88353-88366. Y explique con sus palabras cómo llevaron a cabo el estudio de la influencia del agua en el mecanismo de reacción.

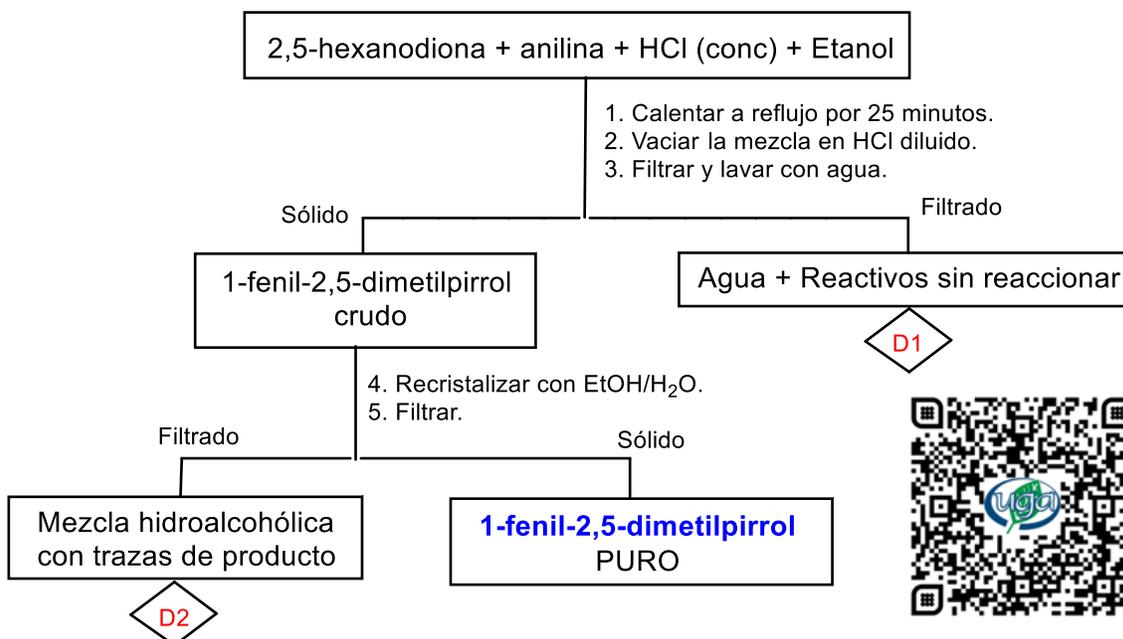
### III.- Preparación de reactivos\*

Para preparar el ácido clorhídrico diluido se utilizarán 3 mL de agua destilada y 0.2 mL de ácido clorhídrico concentrado por cada equipo o estudiante trabajando individual.

### IV.- Disposición de residuos.



## Obtención de 1-fenil-2,5-dimetilpirrol.



**D1:** Determinar pH, decolorar, neutralizar de ser necesario. Observar si hay formación de precipitado, de ser así, separarlo por filtración y enviarlo a incineración, el filtrado desecharlo al drenaje.

**D2:** Guardar el etanol para destilarlo al final del semestre, solo si la cantidad de etanol es considerable.

**D3:** Papel filtro, algodón. Enviar a incineración.

## PRÁCTICA 2. SÍNTESIS DE INDOLES. OBTENCIÓN DEL 1,2,3,4-TETRAHIDROCARBAZOL.

### ➤ OBJETIVOS

- Ilustrar la síntesis de indoles de Fischer.
- Preparar el 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol, a partir de la fenilhidrazona de la ciclohexanona en presencia de un catalizador ácido.
- Revisar la importancia farmacológica de los derivados del indol.

### ➤ PROBLEMA

Los indoles se encuentran presentes en diversos productos naturales. Existen varios que ellos que presentan actividad farmacológica importante. Una de las síntesis más conocidas para la síntesis de indoles es la de Fischer. ¿Cómo se sintetizan los indoles mediante la síntesis de Fischer? ¿Cuáles son las condiciones que favorecen esta síntesis? ¿Qué ácidos pueden utilizarse para llevar a cabo la síntesis? ¿Qué sustratos favorecen la formación de regioisómeros?

### ➤ REACTIVOS

Fenilhidrazina (QP)	Metanol (QP)
Ciclohexanona (QP)	Ácido acético glacial (RA)

### ➤ EQUIPO

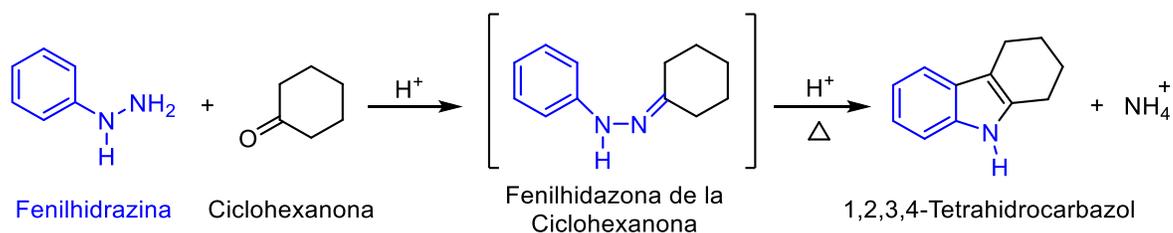
Parrilla eléctrica con agitación magnética	Bomba de agua sumergible.
--	---------------------------

### ➤ MATERIAL POR EQUIPO O POR PERSONA.

Agitador de vidrio	1	Pinzas de tres dedos con nuez	2
Barra para agitación magnética	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente de peltre	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Espátula	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Matraz bola de fondo plano de 25 mL	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Matraz Erlenmeyer 125 mL	1	Vaso de precipitados de 250 mL	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Vidrio de reloj	1
Matraz Kitasato 125 mL con manguera	1		

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

### Reacción.



	Fenilhidrazina	Ciclohexanona	1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol
Masa molar (g/mol)			
Densidad (g/mL)			
Punto de fusión (°C)			
Masa (g)			
Volumen (mL)			
Cantidad de sustancia (mol)			

### Procedimiento.

En un matraz de fondo plano de 50 ml. Quickfit, coloque **0.135 mL de ciclohexanona (0.125 g, 0.00125 mol)**, **0.9 ml. de ácido acético glacial** y **0.12 mL de fenilhidrazina (0.1317 g, 0.0012 mol)** (Nota 1), se adiciona la barra de agitación magnética, se adapta el refrigerante de agua en posición de reflujo y se calienta la mezcla de reacción a reflujo por **30 minutos**. Se deja enfriar a temperatura ambiente, y se lava el sólido, primero con **dos porciones de agua destilada fría de 1.5 mL** cada una en el mismo matraz donde quedó la mezcla de reacción, se filtra a vacío, y se recrystaliza el producto crudo por par de disolventes etanol-agua (Nota 2). Se determinan el punto de fusión del producto que se encuentra reportado en la literatura como de. 119-120°C sólido blanco y el rendimiento.

### Notas:

1. La fenilhidrazina es tóxica y puede causar severas quemaduras en la piel, POR LO QUE DEBE SER MANEJADA CON PRECAUCIÓN, EN LA CAMPANA Y CON GUANTES DE HULE.
2. Si los cristales del producto son blancos, y su punto de fusión es cercano al del compuesto puro (116°C-118°C) puede dejarlo así, de otra manera purifique por medio de una recrystalización de etanol-agua y obtendrá un punto de fusión de 118-120°C.

### ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vogel, A. I.; *Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5<sup>TH</sup>. Ed., págs. 1161 - 1162, Ed. Longman, London **1989**.
2. Paquette, L. A.; *Fundamentos de Química Heterocíclica*, págs. 169 - 171. Ed. Limusa, México, **1987**,
3. Acheson, R. M.; *Química Heterocíclica*, págs. 216 - 218, Ed. Publicaciones Cultural, México, **1981**.
4. Allen, C. F. H., & Wilson, C. V. (**1943**). The use of N<sup>15</sup> as a tracer element in chemical reactions. The mechanism of the Fischer indole synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 65(4), 611-612.
5. Heravi, M. M., Rohani, S., Zadsirjan, V., & Zahedi, N. (**2017**). Fischer indole synthesis applied to the total synthesis of natural products. *RSC advances*, 7(83), 52852 - 52887.
6. Susick, R. B., Morrill, L. A., Picazo, E., & Garg, N. K. (**2017**). Pardon the interruption: a modification of Fischer's venerable reaction for the synthesis of heterocycles and natural products. *Synlett: accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry*, 28(1), 1.
7. Colella, M., Degennaro, L., & Luisi, R. (**2020**). Continuous Flow Synthesis of Heterocycles: A Recent Update on the Flow Synthesis of Indoles. *Molecules*, 25(14), 3242.

8. Al-Ostoot, F. H., Salah, S., & Khanum, S. A. (2021). Recent investigations into synthesis and pharmacological activities of phenoxy acetamide and its derivatives (chalcone, indole and quinoline) as possible therapeutic candidates. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 1 - 37.
9. Hussain, K., Alam, M. J., Hussain, A., Kumar, N., Kumar, A., Raj, A., & Siddique, N. A. (2021). A Comprehensive Review on Indole Nucleus with Therapeutic Significance. *Journal of Pharmaceutical Research*, 1(03), 149 -160.

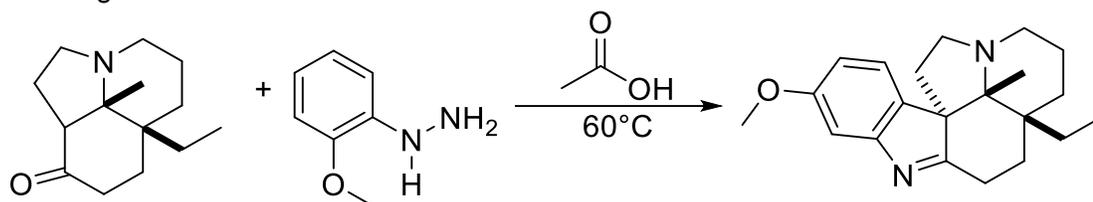
## ANEXO

### I.- Conocimientos previos

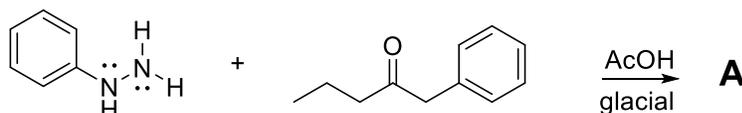
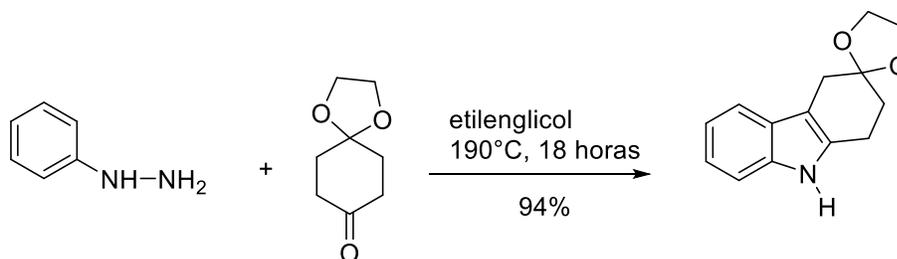
- Métodos generales de preparación de indoles.
- Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
- Propiedades y toxicidad de los reactivos y del producto obtenido.
- Importancia en química farmacéutica de los derivados del indol.

### II.- Cuestionario

- a) Escriba la reacción que efectuó durante la práctica para sintetizar el 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol y su fundamento.
- b) Indique qué contenía el matraz después del calentamiento a reflujo y cuál fue la función del ácido acético.
- c) ¿Cómo se evita que quede fenilhidrazina sin reaccionar?
- d) Conforme a lo aprendido en la sesión virtual de laboratorio, proponga el mecanismo de la siguiente transformación:



- e) Proponga un procedimiento experimental que le permita obtener el producto de la reacción anterior e indique cuál sería la función de cada reactivo y de los sustratos, y que se llevaría a cabo en cada paso de la síntesis.
- f) Escriba mecanismo detallado de las siguientes reacciones e indique qué intermediarios se forman y cómo se lleva a cabo la transposición sigmatrópica en cada caso:



### III.- Preparación de reactivos\*

NA



**PRÁCTICA No. 3a. OBTENCIÓN DE 1,4-DIHIROPIDINAS. SÍNTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-2,6-DIMETIL-1,4-DIHIROPIDINA. Primera parte.**

➤ **OBJETIVOS**

- Ilustrar la síntesis de Hantzsch, obteniendo una piridina sustituida.
- Obtener un intermediario, una 1,4-dihidropiridina, la cual se va a utilizar como sustrato en una reacción de oxidación para obtener la piridina correspondiente.
- Revisar el interés farmacológico de este tipo de compuestos.

➤ **PROBLEMA**

Las 1,4-dihidropiridinas se pueden sintetizar fácilmente como intermediarios en la síntesis de piridinas de Hantzsch. ¿A partir de qué materias primas se pueden sintetizar 1,4-dihidropiridinas mediante la síntesis de Hantzsch? ¿Qué condiciones de reacción favorecen la formación de las 1,4-dihidropiridinas como intermediarios en la síntesis de Hantzsch? ¿Cuál es la importancia de las dihidropiridinas en el área Químico Farmacéutico Biológica?

➤ **EQUIPO PARA SÍNTESIS CALENTANDO A REFLUJO.**

Balanza analítica	Aparato Fisher-Johns para determinación de punto de fusión
Parrilla eléctrica con agitación magnética	Bomba de agua sumergible.

➤ **REACTIVOS**

Formaldehído (37%) (QP)	Acetoacetato de metilo (QP)
Acetato de etilo (QP)	Acetato de amonio (QP)
Hidróxido de amonio concentrado (RA)	Etanol (QP)

➤ **MATERIAL POR EQUIPO O POR PERSONA PARA PROCEDIMIENTO DE QUÍMICA VERDE.**

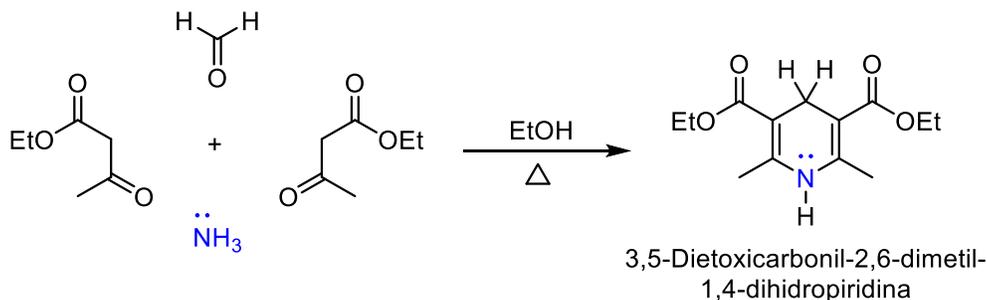
Frasco ámbar 10 mL (lo aportará cada equipo)	1
--	---

➤ **MATERIAL POR EQUIPO O POR PERSONA PARA PROCEDIMIENTO CALENTANDO A REFLUJO.**

Agitador de vidrio	1	Pinzas de tres dedos con nuez	2
Barra para agitación magnética	1	Pipeta de 5 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Espátula	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Tapón esmerilado	1
Matraz bola de fondo plano de 25 mL	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 250 mL	1
Vidrio de reloj	1		

## ➤ DESARROLLO EXPERIMENTAL

### Reacción.



	Acetoacetato de etilo	Hidróxido de amonio	Formaldehído.	3,5-dietoxycarbonyl-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
Masa molar (g/mol)				
Densidad (g/mL)				
Punto de fusión (°C)				
Masa (g)				
Volumen (mL)				
Cantidad de sustancia (mol)				

### Procedimientos.

**Convencional.** En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se adicionan los siguientes reactivos: **0.96 mL** acetoacetato de etilo, 0.62 mL de hidróxido de amonio (**Nota 1**) y **0.28 mL** de formaldehído acuoso (formalina) al 37% y **1 mL** de etanol (**Nota 2**), se le adapta un refrigerante de agua en posición de reflujo. La mezcla de reacción se agita bajo una agitación magnética vigorosa y se calienta a reflujo por 30 minutos, se levanta el sistema y se deja enfriar a temperatura ambiente, posteriormente, se introduce en un baño de hielo y se filtra el producto a vacío (**Nota 3**). El producto crudo se purifica por recristalización con la mínima cantidad de etanol caliente. El producto puro se aísla por medio de una filtración al vacío. El producto puro tiene un punto de fusión de (183-184 °C). Se realiza el mismo procedimiento utilizando como aldehído en lugar de formaldehído 0.31 mL de furfural.

**Química verde.** En un frasco ámbar con tapa, se adicionan los siguientes reactivos: 0.7 mL (0.26 g, 9.34 mmol) de formaldehído acuoso (formalina) al 37%, 2.5 mL (2.5525 g, 19.61 mmol) de acetoacetato de etilo y 3.1 mL (0.6235 g, 17.78 mmol) de hidróxido de amonio concentrado (28%). Las paredes del frasco se lavan con 0.95 mL de etanol. Una vez que ya esté preparada la mezcla de reacción, el frasco se tapa y se deja reposar durante una semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se coloca dentro de un vaso de precipitados de 50 mL y se deja enfriar utilizando un baño de hielo. La suspensión resultante se filtra, y el sólido se lava cuidadosamente con 3 porciones (de 1 mL cada una) de etanol frío. El producto crudo se purifica por recristalización con la mínima cantidad de etanol caliente.

El producto puro se aísla por medio de una filtración al vacío. Se calcula el rendimiento y se reporta el punto de fusión del producto (reportado: 183-184 °C).

#### Notas.

1. También puede emplearse hidróxido de amonio como fuente de nitrógeno en lugar de acetato de amonio.
2. La reacción es exotérmica.
3. Se obtiene una segunda cosecha de producto menos puro, agregando agua a las aguas madres, filtrando el precipitado y recristalizando de la manera ya indicada.

#### ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaur, P., Sharma, H., Rana, R., Prasad, D. N., & Singh, R. K. (2012). Comparative study of various green chemistry approaches for the efficient synthesis of 1, 4-dihydropyridines. *Asian Journal of Chemistry*, 24(12), 5649.
2. Contreras-Cruz, D. A., Cantú-Reyes, M., García-Sánchez, J. M., Peña-Ortíz, D., Sánchez-Carmona, M. A., & Miranda, L. D. (2019). Shedding Blue Light on the Undergraduate Laboratory: An Easy-to-Assemble LED Photoreactor for Aromatization of a 1, 4-Dihydropyridine. *Journal of Chemical Education*, 96(9), 2015 - 2020.
3. Mayan k G. Sharma, Juhee Pandya, Divyang M. Patel, Raturajsinh M. Vala, V. Ramkumar, Raghunandankumar Subramanian, Vivek K. Gupta, Ramesh L. Gardas, Anuradha Dhanasekaran & Hitendra M. Patel (2019) One-Pot Assembly for Synthesis of 1,4-Dihydropyridine Scaffold and Their Biological Applications, Polycyclic Aromatic Compounds, <https://doi.org/10.1080/10406638.2019.1686401>
4. Valadi, K., Gharibi, S., Taheri-Ledari, R., & Maleki, A. (2020). Ultrasound-assisted synthesis of 1, 4-dihydropyridine derivatives by an efficient volcanic-based hybrid nanocomposite. *Solid State Sciences*, 101, 106141.
5. Kusampally, U., Dhachapally, N., Kola, R., & Kamatala, C. R. (2020). Zeolite anchored Zr-ZSM-5 as an eco-friendly, green, and reusable catalyst in Hantzsch synthesis of dihydropyridine derivatives. *Materials Chemistry and Physics*, 242, 122497.
6. Reheim, M. A. M. A., Hafiz, I. S. A., & Rady, H. S. E. A. (2021). Microwave assisted the short time clean synthesis of 1, 3-diketones as building blocks in heterocyclic synthesis: a facile synthesis and antimicrobial evaluation of new dihydropyridine, 4H-pyrane, dihydropyridazine, pyrimidine and pyrazole derivatives. *Molecular Diversity*, 1 - 15.
7. Correa, I. T. S., da Costa-Silva, T. A., & Tempone, A. G. (2021). Bioenergetics impairment of *Trypanosoma cruzi* by the antihypertensive manidipine: A drug repurposing strategy. *Acta Tropica*, 214, 105768.
8. Alpointi, L. H., Picinini, M., Urquieta-Gonzalez, E. A., & Corrêa, A. G. (2021). USY-zeolite catalyzed synthesis of 1, 4-dihydropyridines under microwave irradiation: structure and recycling of the catalyst. *Journal of Molecular Structure*, 1227, 129430.
9. Abdullah, H. S. T. S. H., Asseri, S. N. A. R. M., Mohamad, W. N. K. W., Kan, S. Y., Azmi, A. A., Julius, F. S. Y., & Chia, P. W. (2021). Green synthesis, characterization and applications of silver nanoparticle mediated by the aqueous extract of red onion peel. *Environmental Pollution*, 271, 116295.

## ANEXO

### I.- Conocimientos previos

- Métodos generales de obtención de dihidropiridinas
- Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
- Método de la síntesis de Hantzsch
- Conocimiento de recristalización.

### II.- Cuestionario

- a) ¿Cuál sería el Mecanismo de reacción que permitiría obtener la 1,4-dihidropiridina sintetizada en la práctica?
- b) Busque los procedimientos propuestos en las siguientes referencias y compárelos:  
**“Rapid And Convenient Synthesis Of The 1,4-Dihydropyridine Privileged Structure”** Cheung, L. L. W.; Styler, S. A.; Dicks, A. P. *J. Chem. Educ.*, **2010**, *87*, 628 - 630. [doi.org/10.1021/ed100171g](https://doi.org/10.1021/ed100171g)  
P. Kaur, H. Sharma, R. Rana, D. Prasad, and R. K. Singh, **“Comparative Study of Various Green Chemistry Approaches for the Efficient Synthesis of 1, 4-Dihydropyridines,”** *Asian J. Chem*, **24**, **2012**, 5649 – 5651.
- c) Busque un procedimiento reciente en la biblioteca digital de la UNAM, compárelo con lo propuesto del manual, tomando en cuenta la sustentabilidad del procedimiento efectuado y las condiciones de reacción y diga cuál seleccionaría usted justificando su respuesta.

#### Bibliografía sugerida:

1. Norcross, B. E., Clement, G., & Weinstein, M. (1969). The Hantzsch pyridine synthesis: a factorial design experiment for the introductory organic laboratory. *Journal of Chemical Education*, *46*(10), 694.
2. Cheung, L. L., Styler, S. A., & Dicks, A. P. (2010). Rapid and convenient synthesis of the 1, 4-dihydropyridine privileged structure. *Journal of Chemical Education*, *87*(6), 628-630.
3. Jiang, L., Ye, L. D., Gu, J. L., Su, W. K., & Ye, W. T. (2019). Mechanochemical enzymatic synthesis of 1, 4-dihydropyridine calcium antagonists and derivatives. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, *94*(8), 2555-2560.
4. Calvino-Casilda, V., & Martín-Aranda, R. M. (2020). Ordered mesoporous molecular sieves as active catalyts for the synthesis of 1, 4-dihydropyridine derivatives. *Catalysis Today*, *354*, 44-50.
5. Stiti, M. Z., Belghobsi, M., Habila, T., Goffin, E., de Tullio, P., Pirotte, B., ... & Khelili, S. (2020). Synthesis and vasodilator activity of new 1, 4-dihyropyridines bearing sulfonylurea, urea and thiourea moieties. *Chemical Papers*, *74*(3), 915-928.
6. Sharma, M. G., Pandya, J., Patel, D. M., Vala, R. M., Ramkumar, V., Subramanian, R., ... & Patel, H. M. (2019). One-Pot assembly for synthesis of 1, 4-dihydropyridine scaffold and their biological applications. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 1-11.
7. Torchy, S., Cordonnier, G., Barbry, D., & Vanden Eynde, J. J. (2002). Hydrogen transfer from Hantzsch 1, 4-dihydropyridines to carbon-carbon double bonds under microwave irradiation. *Molecules*, *7*(7), 528-533.
8. El-Moselhy, T. F., Sidhom, P. A., Esmat, E. A., & El-Mahdy, N. A. (2017). Synthesis, docking simulation, biological evaluations and 3D-QSAR study of 1, 4-dihydropyridines as calcium channel blockers. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, *65*(10), 893-903.

9. Baraldi, P. T., Noel, T., Wang, Q., & Hessel, V. (2014). The accelerated preparation of 1, 4-dihydropyridines using microflow reactors. *Tetrahedron Letters*, 55(13), 2090-2092.

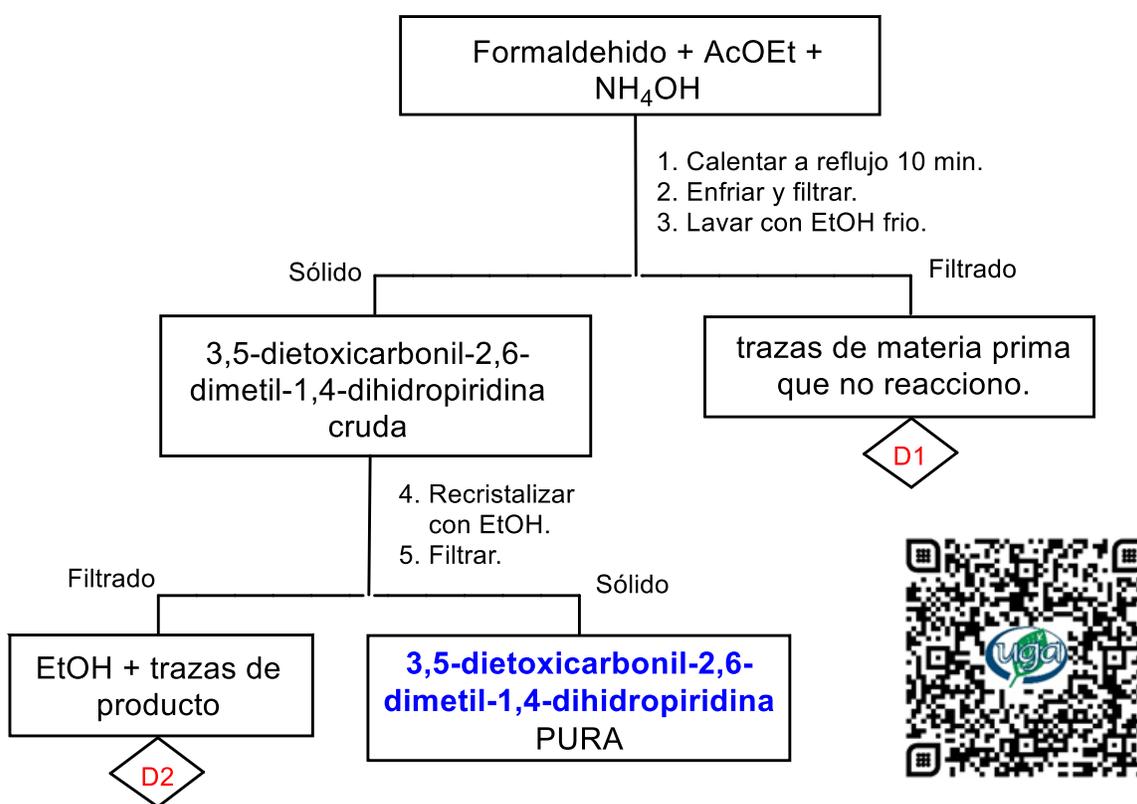
### III.- Preparación de reactivos\*

NA

### IV.- Disposición de residuos



Obtención de 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina.



**D1:** Al filtrado determinarle pH, neutralizar en caso necesario, de aparecer color o sólido suspendido tratar con carbón activado y enviar a incineración y desechar la solución neutra al drenaje.

**D2:** Guardar el etanol para destilar al final del semestre. Solo si la cantidad de etanol es considerable.

**D3:** Papel filtro, algodón. Enviar a incineración.

**PRÁCTICA No.3b. OBTENCIÓN DE PIRIDINAS. SÍNTESIS DE LA 3,5-DIETOXICARBONIL-2,6-DIMETILPIRIDINA. Segunda parte.**

➤ **OBJETIVOS**

- Obtener una piridina por medio de la oxidación de una 1,4-dihidropiridina.
- Aislar una piridina en función de sus propiedades ácido-base.
- Revisar la importancia farmacéutica de este tipo de compuestos.

➤ **PROBLEMA**

¿Cómo se puede realizar la oxidación de las 1,4-dihidropiridinas y obtener piridinas pentasustituidas? ¿Cómo se lleva a cabo el mecanismo de oxidación de las dihidropiridinas? ¿A nivel biológico cómo es el mecanismo? ¿Por qué son importantes las piridinas en el área Químico Farmacéutico Biológica? ¿Influyen los sustituyentes de éstas en su actividad Biológica?

➤ **REACTIVOS** (enlistar en la tabla los reactivos que se emplearán en la práctica)

Ácido nítrico concentrado (RA)	Etanol
Peróxido de hidrógeno comercial 5%	Carbonato de sodio (QP)

➤ **EQUIPO**

Balanza analítica	Bomba de agua sumergible
Aparato Fisher-Johns	

➤ **MATERIAL POR EQUIPO O INDIVIDUAL**

Agitador de vidrio	1	Pipeta de 1 mL	2
Barra para agitación magnética	1	Pipeta de 5 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de vidrio	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Jeringa	1	T para vacío	1
Matraz bola de fondo plano de 25 mL	1	Tapón esmerilado	1
Matraces Erlenmeyer de 125 mL	1	Trampa para gases nitrosos	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Parilla eléctrica con agitación magnética	1	Vasos de precipitados de 250 mL	2
Pinzas de 3 dedos con nuez	2	Vidrio de reloj	1



3. Se debe de tener cuidado al neutralizar la mezcla de reacción, porque se puede formar espuma abundante debido al gas que se desprende.

➤ **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Norcross, B. E., Clement, G., & Weinstein, M. (1969). The Hantzsch pyridine synthesis: a factorial design experiment for the introductory organic laboratory. *Journal of Chemical Education*, 46(10), 694.
2. Baumann, M., & Baxendale, I. R. (2013). An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles. *Beilstein journal of organic chemistry*, 9(1), 2265-2319.
3. Henry, G. D. (2004). De novo synthesis of substituted pyridines. *Tetrahedron*, 29(60), 6043-6061.
4. Allahi, A., & Akhlaghinia, B. (2020). WEB (water extract of banana): An efficient natural base for one-pot multi-component synthesis of 2-amino-3, 5-dicarbonitrile-6-thio-pyridines. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 1-9.
5. Mohamed, E. A., Ismail, N. S., Hagra, M., & Refaat, H. (2021). Medicinal attributes of pyridine scaffold as anticancer targeting agents. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 1-17.

## **ANEXO**

### **I.- Conocimientos previos**

1. Métodos generales de preparación de piridinas.
2. Síntesis de Hantzsch.
3. Fundamento químico, estequiometría y mecanismo de reacción.
4. Análisis del procedimiento en la formación de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina y de la 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.
5. Importancia biológica de 4 derivados de la piridina.

### **II.- Cuestionario**

- a) Proponga el mecanismo de oxidación de la 1,4-dihidropiridina bajo las condiciones empleadas en la práctica.
- b) ¿Qué diferencias substanciales observa en los compuestos obtenidos en la primera y en la segunda parte de la práctica? Justifique su respuesta.
- c) Busque la estructura de 3 derivados de piridinas que presenten actividad biológica y explique si los sustituyentes en la misma son responsables de dicha actividad o el anillo heterocíclico en sí.

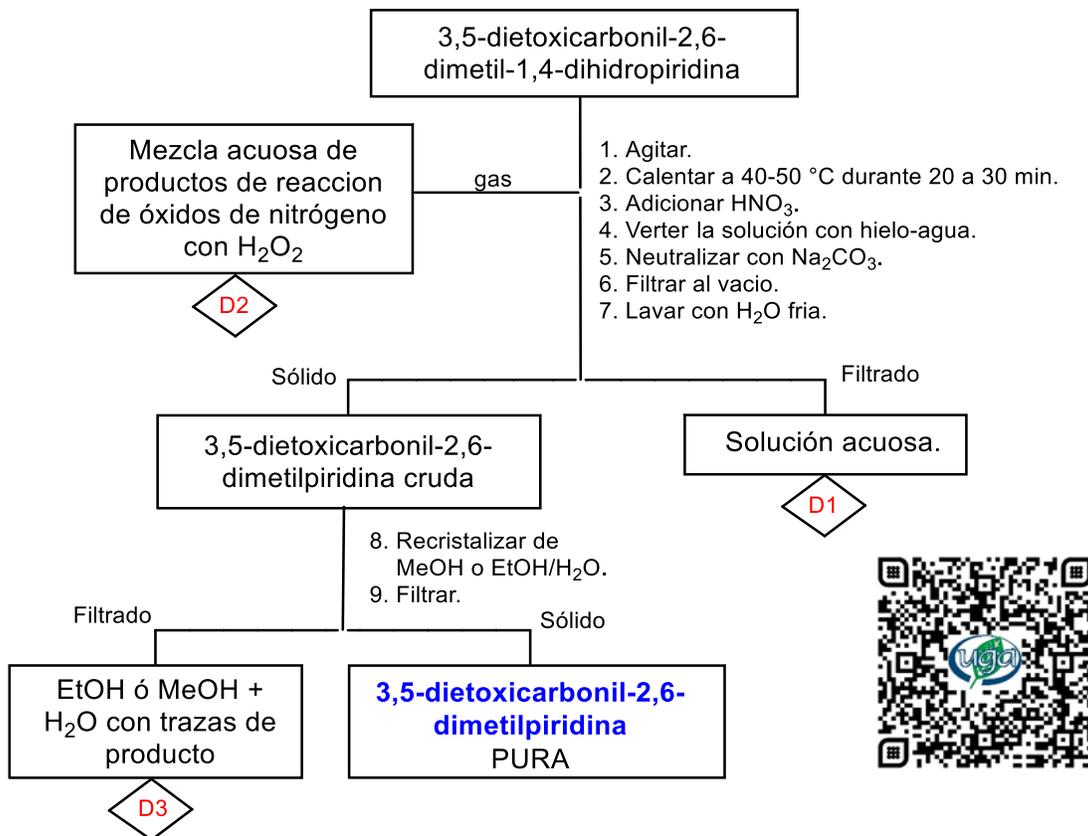
### **III.- Preparación de reactivos\***

NA

#### IV.- Disposición de residuos



### Obtención de 3,5-dietoxicarbonil-2,6-dimetilpiridina.



- D1:** Filtrar la solución, el sólido se empaqua para incineración y el líquido se desecha neutro.
- D2:** Decolorar con carbón activado si es necesario. Filtrar y desecha neutra la solución. El sólido de empaqua para incineración.
- D3:** Guardar para recuperar por destilación al final del semestre.
- D4:** Papel filtro, algodón. Enviar a incineración.

## PRÁCTICA No. 4. OBTENCIÓN DE PIRAZINAS. OBTENCIÓN DE LA 2,3-DIFENILQUINOXALINA.

### ➤ OBJETIVOS

- Llevar a cabo la síntesis de una pirazina.
- Ilustrar la formación de la 2,3-difenilquinoxalina.
- Revisar el interés en química farmacéutica de las pirazinas.

### ➤ PROBLEMA

¿Qué son las pirazinas? ¿Se encuentran presentes en sistemas biológicos? ¿Por qué es importante estudiarlas y saber cómo pueden sintetizarse? ¿Cuáles son los fundamentos de la síntesis de pirazinas? ¿Bajo qué condiciones puede realizarse la reacción de obtención de la 2,3-difenilquinoxalina?

- **REACTIVOS** (enlistar en la tabla los reactivos que se emplearán en la práctica)

Bencilo (QP)	Isopropanol
orto-Fenilendiamina (1,2-diaminobenceno) (QP)	Ácido acético glacial
Metanol (QP)	Etanol (QP)

### ➤ EQUIPO

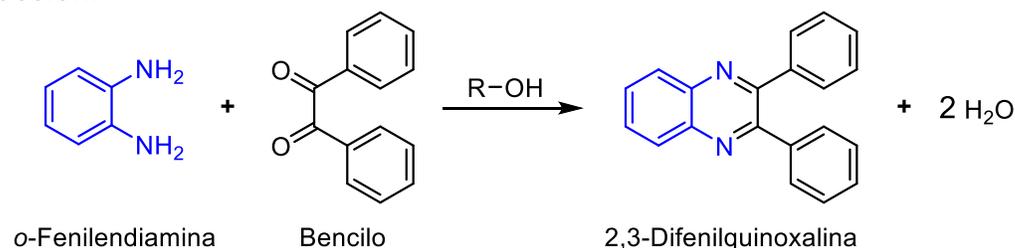
Balanza analítica	Parrilla de calentamiento con agitación magnética
Fisher-Johns	

### ➤ MATERIAL POR EQUIPO O INDIVIDUAL

Agitador de vidrio	1	Pipeta de 1 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Vasos de precipitados de 100 mL	2
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 250 mL	1
Pinzas de tres dedos con nuez	1	Vidrio de reloj	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente de peltre	1

### ➤ DESARROLLO EXPERIMENTAL

#### Reacción.



## Procedimiento.

En un vaso de precipitados de 100 mL se colocan **1.15 mmol de bencilo** y ***o*-feniléndiamina 1.2 mmol**. Los reactivos se mezclan perfectamente por agitación con una varilla de vidrio y se adiciona 1 mL de etanol (podrían haber sido metanol o 2-propanol o ácido acético). Se continúa la agitación manual con la varilla de vidrio durante unos minutos, no más de quince. Durante ese tiempo, se deberá observar la formación de un precipitado color beige. El producto crudo se purifica por medio de una recristalización con etanol en el mismo vaso de precipitados donde se encuentra la mezcla de reacción. Se calcula el rendimiento y se determina el punto de fusión (reportado 120-122 °C).

**Nota.** También se puede utilizar ácido acético en lugar del alcohol.

### ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Joule, J. A.; Mills, K.; and Smith, G.F.; *Heterocyclic Chemistry*, 3<sup>rd</sup>. Ed., págs. 214 - 215, Ed. Chapman & Hall, London, **1995**.
2. Jampilek, J. (2014). Recent advances in design of potential quinoxaline anti-infectives. *Current medicinal chemistry*, 21(38), 4347 - 4373.
3. Tariq, S., Somakala, K., & Amir, M. (2018). Quinoxaline: an insight into the recent pharmacological advances. *European journal of medicinal chemistry*, 143, 542 - 557.
4. Abbass, E. M., Khalil, A. K., Mohamed, M. M., Eissa, I. H., & El-Naggar, A. M. (2020). Design, efficient synthesis, docking studies, and anticancer evaluation of new quinoxalines as potential intercalative Topo II inhibitors and apoptosis inducers. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104255.
5. Kaushal, T., Srivastava, G., Sharma, A., & Negi, A. S. (2019). An insight into medicinal chemistry of anticancer quinoxalines. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 27(1), 16 - 35.
6. Montana, M., Montero, V., Khoumeri, O., & Vanelle, P. (2020). Quinoxaline derivatives as antiviral agents: a systematic review. *Molecules*, 25(12), 2784.
7. Tantawy, E. S., Amer, A. M., Mohamed, E. K., Abd Alla, M. M., & Nafie, M. S. (2020). Synthesis, characterization of some pyrazine derivatives as anti-cancer agents: In vitro and in Silico approaches. *Journal of Molecular Structure*, 1210, 128013.
8. Bashirzadeh, M., & Behbahani, F. K. (2020). Ethylene glycol and H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> as a green medium for the preparation of quinoxaline derivatives at room temperature. *European Chemical Bulletin*, 9(1), 33 - 37.
9. Biesen, L., & Müller, T. J. (2021). Multicomponent and One-pot Syntheses of Quinoxalines. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(4), 980-1006.

## ANEXO

### I.- Conocimientos previos

1. Métodos generales de obtención de pirazinas.
2. Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
3. Propiedades de los reactivos y del producto obtenido.
4. Interés en química farmacéutica de las pirazinas.

### II.- Cuestionario

- a) Escriba el mecanismo de reacción que le permitió obtener la 2,3-difenilquinoxalina.

- b) Mencione 2 métodos diferentes al empleado en la práctica que le permitan obtener quinoxalinas.
- c) ¿Tiene alguna inferencia el *pka* de cada alcohol empleado en el rendimiento de la reacción?
- d) Influye la longitud de la cadena del alcohol empleado y si es ramificado o no en el rendimiento obtenido de la 2,3-difenilquinoxalina?
- e) Explique por qué son importantes las pirazinas en el área Química Farmacéutica Biológica.
- f) Escriba los 12 principios de Química Sustentable y mencione cuáles se cumplieron durante el experimento efectuado.

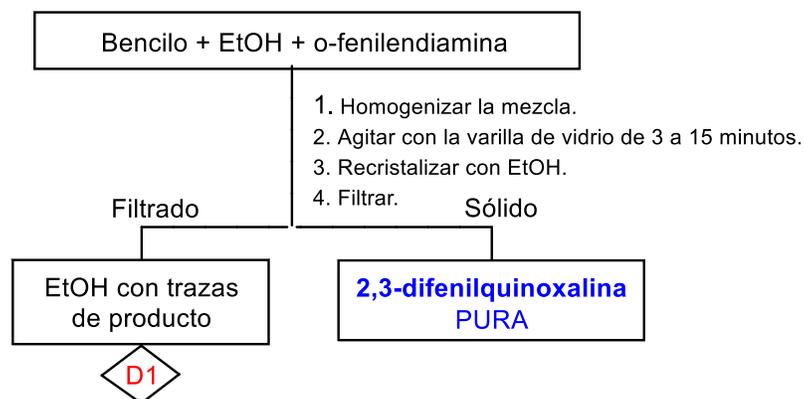
### III.- Preparación de reactivos\*

NA

### IV.- Disposición de residuos



## Obtención de la 2,3-difenilquinoxalina.



**D1:** Recuperar el etanol si es una cantidad es significativa mediante destilización, después de haber filtrado el sólido.

**D2:** Papel filtro, algodón. Enviar a incineración



## PRÁCTICA No. 5. SÍNTESIS DE PIRIMIDINAS. OBTENCIÓN DE LA 5-ETOXICARBONIL-4-FENIL-6-METIL-2-OXO-1,2,3,4-TETRAHIDROPYRIMIDINA.

### ➤ OBJETIVOS

- Llevar a cabo la síntesis de una pirimidina.
- Ilustrar la formación de la 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.
- Revisar el interés en farmacia de las pirimidinas.

### ➤ PROBLEMA

¿Qué reactivos son necesarios para sintetizar una tetrahidropirimidina mediante la síntesis de Biginelli? ¿Cuál es el fundamento de la síntesis de Biginelli? ¿Se pueden emplear diferentes ácidos para catalizar la reacción? ¿Se pueden emplear disolventes Eutécticos Profundos para llevar a cabo la reacción? ¿Se pueden emplear ácidos naturales para llevar a cabo la reacción? ¿Se obtienen mejores resultados al realizar la reacción a temperatura ambiente o calentado la reacción a reflujo? ¿Por qué es importante estudiar las pirimidinas en el área Químico Farmacéutico Biológica?

### ➤ REACTIVOS

Benzaldehído (QP)	Acetoacetato de etilo (QP)
Urea (QP)	Ácido clorhídrico concentrado (QP)
Etanol	Jugos naturales con diferente acidez

### ➤ EQUIPO (enlistar en la tabla los equipos que se emplearán en la práctica)

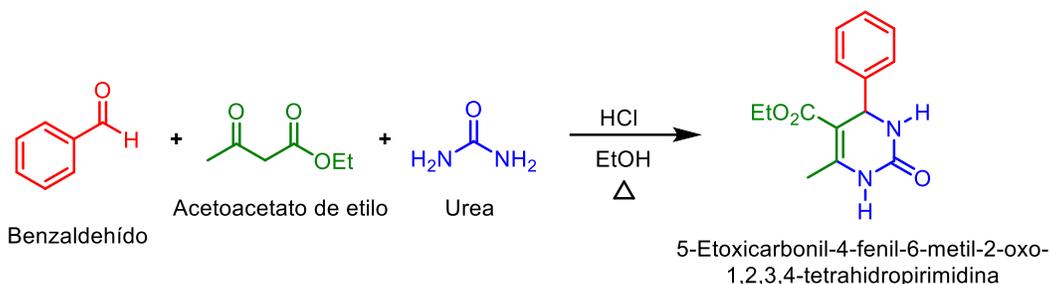
Balanza analítica	Parrilla de calentamiento con agitación
Aparato Fisher-Johns	

### ➤ MATERIAL POR EQUIPO O POR PERSONA

Agitador de vidrio	1	Pinzas de tres dedos con nuez	2
Barra para agitación magnética	1	Pipeta de 5 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Espátula	1	Refrigerante para agua con mangueras	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Tapón esmerilado	1
Matraz bola de fondo plano de 25 mL	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 250 mL	1
Parrilla eléctrica con agitación magnética	1	Vidrio de reloj	1

## ➤ DESARROLLO EXPERIMENTAL

### Reacción.



En un frasco vial se colocan 0.13 mL, de benzaldehído, 0.5 mL de etanol, 0.242 mL de acetoacetato de etilo, 0.075 g de urea y una gota de HCl. Agitar y dejar reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 7 días. Pasado este tiempo, con etanol muy frío transferir el contenido del matraz al embudo Büchner mediante filtración al vacío, dejar secar y determinar punto de fusión y rendimiento. Si los cristales son blancos no hay necesidad de recrystalizar el producto. El punto de fusión es 208-210°C.

## ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klampfl, C. W.; Himmelsbach, M.; Buchberger, W.; and Klein, H.; *Analytica Chimica Acta*, 2002, 454, 185-191.
2. S. V. Ryabukhin, A. S. Plaskon, E. N. Ostapchuk, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, *Synthesis*, **2007**, 417-427.
3. Capanec, I.; Litvić, M.; Bartolinčić, M.; and Lovrić, M.; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 4275-4280.
4. Bose, A.K.; Manhas, M.S.; Pednekar, S.; Ganguly, S.N.; Dang, H.; He, W.; and Mandadi, A.; *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 1901-1903.
5. Bose, A. K.; Pednekar, S.; Ganguly, S. N.; Chakraborty, G.; and Manhas, M. S.; *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 8351-8353.
6. León-Cedeño, F.; *Anuario Latinoamericano de Educación Química*, **2008-2009**, XXIV, 133-143
7. León-Cedeño, F.; *Educación Química*, **2009**, octubre, 441-446
8. Anastas, P. T.; Warner, J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, p.30. Oxford University Press: New York, 1998.
9. Rios-Quiroz, H. J.; León-Cedeño, F.; La reacción de Biginelli empleando técnicas de la química sustentable, trabajo presentado en el 29º Congreso Nacional de Educación Química (2010).
10. De Fatima, A.; Braga, T. C.; Neto, D. N.; B. S.; Oliveira, B. G. F.; da Silva, D. L.; Modolo, L. V. *Journal of Advanced Research*, **2015**, 6, 363-373.

## ANEXO

### I.- Conocimientos previos

1. Métodos generales de obtención de pirimidinas.
2. Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
3. Propiedades de los reactivos y del producto obtenido.

#### 4. Interés en química farmacéutica de las pirimidinas.

### II.- Cuestionario

- ¿En qué consiste la síntesis de Biginelli?
- ¿Cuál es el beneficio que tiene el llevar a cabo la síntesis empleando principios de Química Sustentable?
- ¿Qué ventaja tiene utilizar disolventes amigables con el ambiente?
- ¿Proponga un mecanismo de reacción de la síntesis de Biginelli?

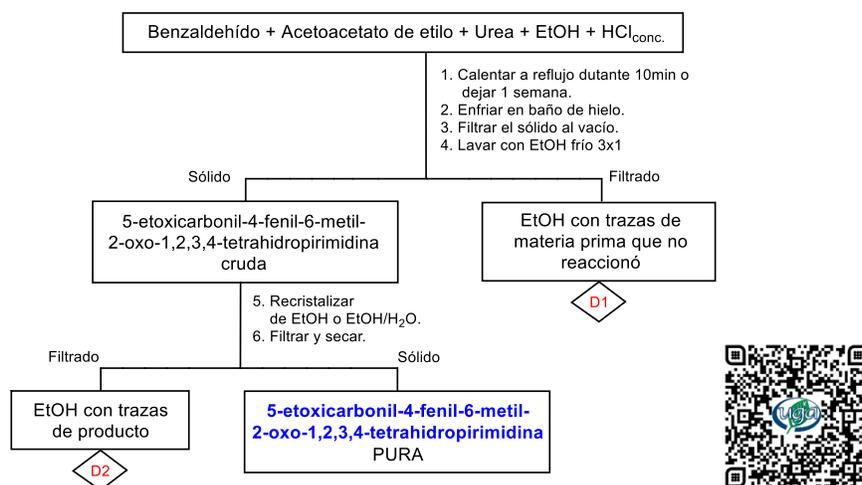
### III.- Preparación de reactivos\*

NA

### IV.- Disposición de residuos



## Obtención de 5-etoxicarbonil-4-fenil-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina.



**D1:** Filtrar si es necesario y empacar el sólido para incineración, neutralizar con NaOH. Si la cantidad de EtOH es mayor de 20% guardar para su recuperación.

**D2:** Guardar para destilar al final del semestre.

**D3:** Papel filtro, algodón. Enviar a incineración.

## PRÁCTICA No. 6. SÍNTESIS DE FURANOS. OBTENCIÓN DE FURFURAL.

### ➤ OBJETIVOS

- Obtener el furfural por deshidratación de pentosas en medio ácido.
- Identificar el producto obtenido por medio de un derivado y otras pruebas de identificación.
- Revisar el interés de la química farmacéutica en los derivados de furano.

### ➤ PROBLEMA

¿Qué fuentes naturales son ricas en pentosanos? ¿La hidrólisis de pentosanos de diferentes fuentes naturales permiten obtener furfural? ¿Qué tipo de ácidos pueden emplearse para hidrolizar los pentosanos?

### ➤ REACTIVOS

REACTIVOS	CANTIDAD
Salvado u otra fuente de pentosanos	7.5 g
Sulfato de sodio anhidro (QP)	5.0 g
Cloruro de sodio (QP)	3.0 g
Solución de la 2,4-dinitrofenilhidrazina*	2.0 mL
Carbonato de sodio (QP)	3.0 g
Ácido clorhídrico al 12%	40 mL
Reactivo de Tollens*	0.5 mL
Acetato de anilinio*	0.2 mL
Acetato de etilo (QP)	2 mL
Hexano (QP)	2 mL

\*Ver Anexo

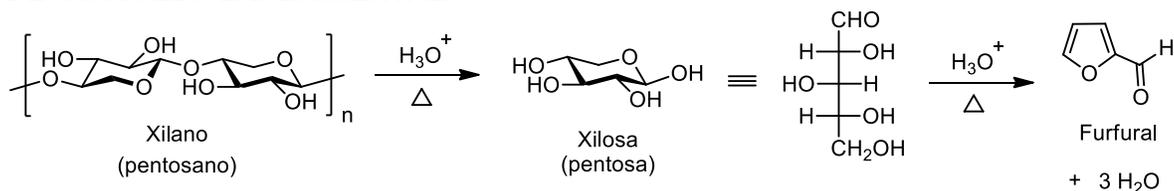
### ➤ EQUIPO

Balanza analítica	Parrilla de calentamiento con agitación
Lámpara UV-vis	Aparato Fisher-Johns
Bomba de agua sumergible	

### ➤ MATERIAL POR EQUIPO O POR PERSONA

Agitador de vidrio	1	Pinzas de tres dedos con nuez	2
Anillo metálico (en campana)	1	Pipeta beral	1
Colector	1	Probeta de 25 mL	1
Embudo de separación de 50 mL c/tapón	1	Recipiente de peltre	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Espátula	1	Refrigerante para agua con mangueras	2
Frasco vial	1	T de destilación	1
Matraz bola de fondo plano de 50 mL	1		
Matraz bola de fondo plano de 125 mL	1	Tubo de ensaye	2
Matraz Erlenmeyer de 125 mL	1	Vaso de precipitados de 100 mL	2
Vidrio de reloj	1	Cámara de elución	1

## ➤ DESARROLLO EXPERIMENTAL



En un matraz de fondo plano de 125 mL, con una boca Quickfit, coloque 7.5 g de salvado (Nota 1) y 40 mL de ácido clorhídrico al 12% adicione la barra de agitación magnética. Adapte el refrigerante de agua en posición de destilación y caliente la mezcla a ebullición suave, utilizando la parrilla de calentamiento con agitación magnética. Colecte el destilado hasta un volumen de 20-25 mL (Nota 2). Realice las pruebas de identificación.

- En un vial o tubo de ensayo coloque 0.5 mL de una solución de 2,4-dinitrofenilhidrazina y 1 mL del destilado acuoso. Observe la formación de un sólido de color anaranjado, 2,4-dinitrofenilhidrazona del furfural.
- En una tira de papel filtro de 1 cm impregnada con acetato de anilino, adicione 1 o 2 gotas del residuo acuoso, observe el color que toma el papel. Una prueba positiva queda indicada por la aparición de un color rojo cereza en el papel.
- En un tubo de ensayo coloque 0.5 mL del reactivo de Tollens y 1 mL del residuo acuoso. Mezcle homogéneamente el contenido del tubo y caliente unos minutos en baño María. Observe la formación de un espejo de plata que se deposita en las paredes del tubo.

*Reactivo de Tollens.* Coloque en un tubo de ensayo de una a tres gotas de solución de  $\text{AgNO}_3$  al 10%, adicione una gota de solución de  $\text{NaOH}$  al 5%, agite y agregue solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 50% hasta disolución del sólido formado teniendo precaución de no agregar exceso de este último.

### Notas.

- Otras materias primas utilizadas en esta práctica son: All bran, Olote finamente molido, bagazo de caña, cáscara de cacahuate, xilosa, avena y cualquier fuente rica en pentosanos. Olote, grano de maíz y salvado dan los mejores resultados.

## ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams, R.; VoorHees, V.; *Organic Synthesis, Coll. Vol. I*, pag. 281.
- Paquette, L. A.; *Fundamentos de Química Heterocíclica*, págs. 117-118. Ed. Limusa, México, **1987**.
- Acheson, R. M.; *Química Heterocíclica*, págs. 157-159. Ed. Publicaciones Cultural, México, **1981**.
- Avendaño, C. Introducción a la Química farmacéutica págs. 482, 647 - 648. 2da. Edición. Ed. McGraw-Hill, España 2001.

## ANEXO

### I.- Conocimientos previos

- Métodos generales de obtención de furanos.
- Fundamento químico y mecanismo de la reacción.
- Derivados del furfural con importancia en alimentos.

4. Técnicas de preparación del reactivo de Tollens, de la solución de la 2,4-dinitrofenilhidrazina y del acetato de anilino.

## II.- Cuestionario

- ¿Cuáles fueron las reacciones que le permitieron realizar la identificación del furfural?
- Proponga los mecanismos de reacción de cada reacción de identificación.
- Proponga el mecanismo de hidrólisis de los pentosanos y de formación del furfural.
- ¿Cuál fue la función del diclorometano en la práctica?
- ¿Al terminar la destilación del diclorometano, qué contenía el matraz de reacción?
- ¿Por qué es necesario adicionar ácido nítrico concentrado al espejo de plata?

## III.- Preparación de reactivos\*

Papel impregnado de acetato de anilina: a 20 mL de ácido acético concentrado, adicionar 10 mL de anilina poco a poco y agitando, tomar el pH que debe ser entre 6 y 6.5. Si hay algún precipitado filtrar. Humedezca las tiras de papel filtro (1 x 2 cm) y séquese. Pruébense antes de usarse, poniendo una gota del furfural en una tira, debe aparecer un color rojo fresa.

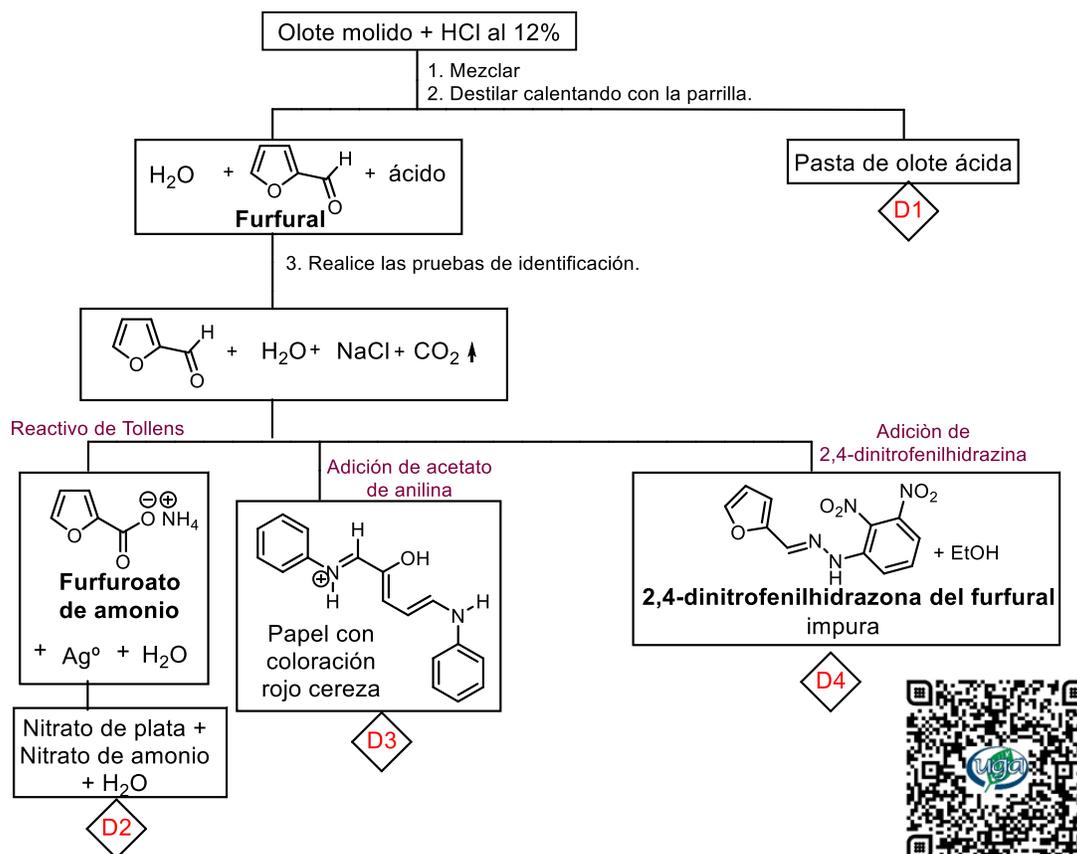
Preparación de la solución de la 2,4-dinitrofenilhidrazina. Disolver 2 g de 2,4-dinitrofenilhidracina en 100 mL de metanol, adicionar lentamente y con precaución 4.0 mL de ácido sulfúrico. La mezcla debe hacerse enfriando exteriormente con hielo.

Preparación del reactivo de Tollens. En un frasco vial se colocan tres gotas de solución de  $\text{AgNO}_3$  al 10%, se adiciona una gota de solución de NaOH al 5%, se agita y agrega la solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 50% hasta disolución del sólido formado teniendo precaución de no agregar exceso de este último. Se agregan de 2 a 3 gotas del aldehído a probar para formar el espejo de plata.

#### IV.- Disposición de residuos



### Obtención de furfural



**D1:** Determinar pH (ácido). Neutralizar con lejía de sosa o con desechos básicos para neutralizar (DBN) y desechar al cesto de sólidos para incinerar.

**D2:** Solicitar el tratamiento para recuperar plata (llevar a pH con ácido nítrico y agregar NaCl para precipitar el AgCl).

**D3:** Guardar para incineración.

**D4:** Filtrar la solución, destilar el etanol si la cantidad es considerable y empacar el sólido para incineración.

**D5:** Papel filtro, algodón. Enviar a incineración.

## PRÁCTICA 7. AMINOÁCIDOS & PÉPTIDOS. REACCIÓN PSEUDO SANGER.

### ➤ OBJETIVOS

- Ejemplificar la reacción tipo Sanger para identificación del amino terminal de una cadena peptídica.
- Sintetizar derivados 2,4-dinitrofenil-AA por medio de una reacción  $S_NAr$ .

### ➤ PROBLEMA

¿Cómo se lleva a cabo una reacción de  $S_NAr$ ? ¿Cuál es el mecanismo de la  $S_NAr$ ? ¿Cómo se llevó a cabo la elucidación de la insulina? ¿En qué consiste una reacción de Pseudo Sanger?

### ➤ REACTIVOS

2,4-Dinitroclorobenceno	Disolución L-Fenilalanina*
Disolución Glicina*	Disolución L-Leucina*
HCl concentrado	Disolución $\beta$ -Alanina*
Etanol	$K_2CO_3$
$NaHCO_3$	$Na_2CO_3$
Diclorometano	

\*Ver Anexo

### ➤ EQUIPO

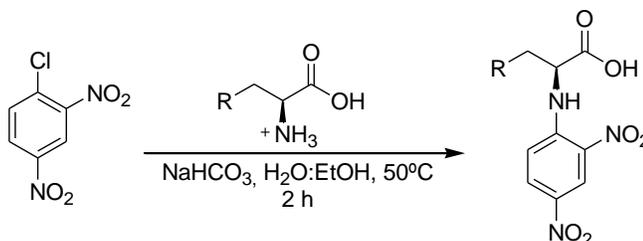
Balanza analítica	Aparato Fisher-Johns
Parrilla de calentamiento con agitación magnética	

### ➤ MATERIAL POR EQUIPO O POR PERSONA

Baño María	1	Barra para agitación magnética	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Matraz Erlenmeyer 250 mL	1
Embudo de separación de 50 mL	1	Matraz Erlenmeyer de 125 mL	2
Espátula	1	Pinzas de 3 dedos con nuez	2
Probeta de 10 mL	1	Recipiente de peltre	1
Vidrio de reloj	1	Termómetro de 0° a 350°C	1
Vasos de precipitados de 100 mL	2		

### ➤ DESARROLLO EXPERIMENTAL

#### Reacciones:



En un baño de agua a 50° C (Figura 1) coloque un matraz de bola de 25 mL provisto de agitador magnético y agregue 0.15 gramos de Glicina (1.91 mmol, 1 Eq) y 0.8097 gramos Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.64 mmol, 4 Eq) o 4 Eq de bicarbonato de sodio, o 4 equivalentes de carbonato de potasio, disueltos en 5 mL de agua destilada agite magnéticamente por un periodo de 3 minutos, a esta disolución se agregan 0.4 gramos de 2,4-dinitroclorobenceno DNCB (1.98 mmol, 1 Eq) y 10 mL de etanol, tape con un tapón de plástico. Agite vigorosamente la reacción a 50° C por lapso de 1 hora. Una vez finalizada la reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y se diluye con 10 mL de agua y se vierte a un embudo de separación y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), el producto deseado está en la fase acuosa. Se mezclan las fases acuosas y se acidifican con HCl concentrado (pH 2-3), hasta la formación de un sólido amorfo color amarillo.

Se filtra al vacío, se retiran del matraz Kitasato las aguas madre y se colocan en el contenedor de residuos apropiado y se seca el sólido amarillo paja, se pesa y se determina el punto de fusión de DNB-Gly descompone 195-202° C.



Figura 1. Sistema para la reacción pseudo Sanger.

### ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carey F. A.; Giuliano R. M. Química Orgánica 2014, Editorial McGraw Hill, 9na Edición, México.
  - Klein, D. R. Organic Chemistry 2016, Editorial John Wiley & Sons, 1era Edición, Nueva Jersey, Estados Unidos de Norteamérica.
  - Sanger, F. *Biochemistry J.* **1945**, 39(5), 507-515.
  - Levy, A. L.; Chung, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 2899-2900.
  - Hamilton, P. B. *Nature* **1965**, 205(4968), 284-285.
  - Friesen, J. B. *J. Chem. Educ.* **2015**, 92, 487-504.
  - Weyermann, C.; Roux, C.; Champad, C. *J. Forensic Sci.* **2011**, 56(1) 102-108
  - Girod, A.; Ramotoswki, R.; Weyermann C. *Forensic Sci. Int.* **2012**, 223(1-3) 10-24.
- \*Práctica propuesta por el Dr. Oscar Humberto Pérez Díaz.

### ANEXO

I.- Conocimientos previos

- Reacción de Pseudo Sanger.
- ¿Cómo se forma un enlace peptídico?
- ¿Cómo se sintetizan las iminas?

### II.- Cuestionario

- ¿Cómo se elucidó la estructura de la insulina empujando la técnica de Sanger?
- ¿Podrías emplear como base NaOH, en lugar de bicarbonato? Justifica tu respuesta.

- c) ¿Por qué se emplean 4 equivalentes de bicarbonato de sodio para esta reacción?
- d) ¿Por qué la reacción se lleva a cabo en agua?
- e) ¿Podrías emplear algún otro disolvente?
- f) ¿La reacción se llevaría de igual manera empleando un medio ligeramente ácido?

### III.- Preparación de reactivos\*

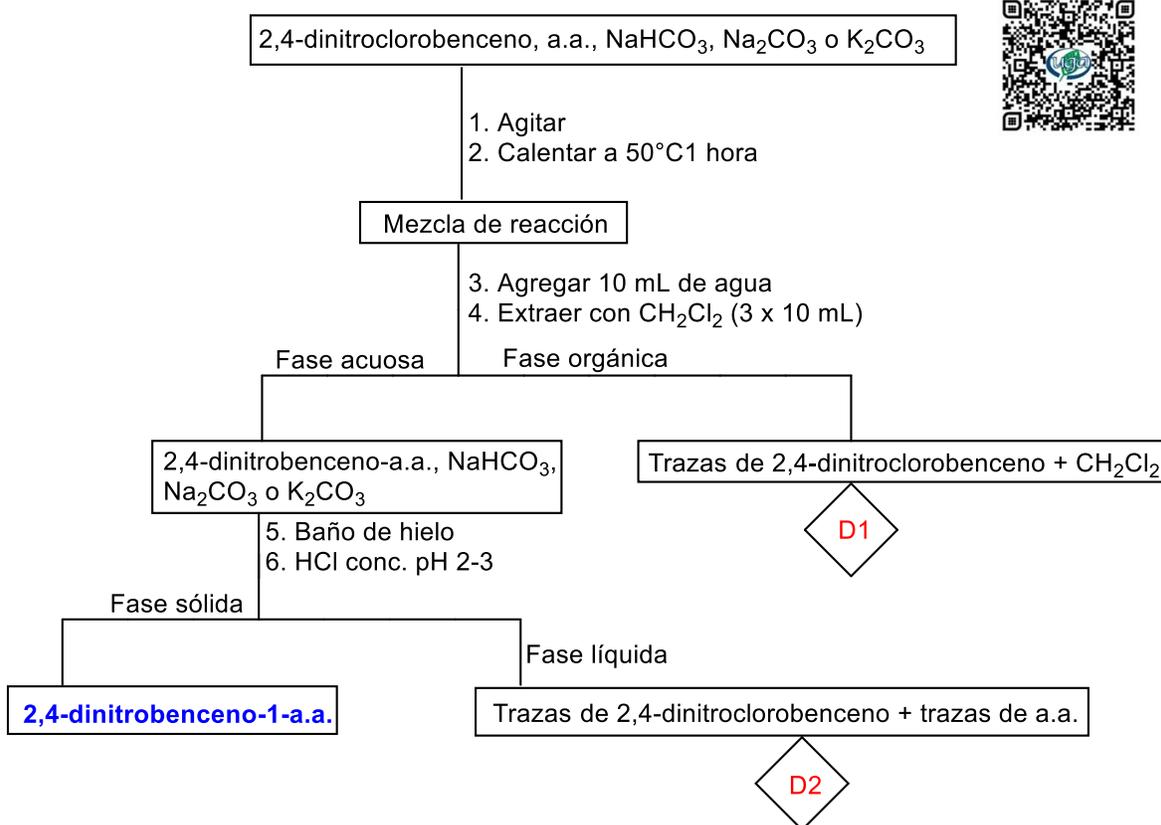
Las disoluciones de los aminoácidos se preparan en agua y se coloca 0.5 g del aminoácido a preparar por cada 100 mL de agua.

La disolución de ninhidrina es al 2% en etanol. Se prepara disolviendo 2 g en 100 mL de alcohol etílico o etanol.

### IV.- Disposición de residuos



## Aminoácidos & Péptidos Reacción Pseudo Sanger.



- D1:** Filtrar el sólido y recuperar el disolvente por destilación si la cantidad es considerable, sino enviar a incineración.
- D2:** Filtrar el sólido, neutralizar y desechar al drenaje.
- D3:** Papel filtro, algodón.

## PRÁCTICA No. 8. IDENTIFICACIÓN DE PROTEÍNAS, LÍPIDOS Y CARBOHIDRATOS.

### ➤ OBJETIVOS

- Comprobar de forma sencilla la existencia de proteínas, grasas y azúcares en un alimento básico como la leche.
- Observar el comportamiento de las proteínas lácteas ante determinados cambios físicos y químicos.

### ➤ PROBLEMA

¿Todos los tipos de leche tienen la misma cantidad de proteínas? ¿Cuáles son los factores que permiten llevar a cabo la desnaturalización de proteínas? ¿Qué es un azúcar reductor? ¿Cómo pueden identificarse los azúcares reductores mediante pruebas cualitativas simples?

### ➤ REACTIVOS (enlistar en la tabla los reactivos que se emplearán en la práctica)

Solución saturada de NaCl	Solución de NaOH al 20 %
Ácido clorhídrico (concentrado)	Leche entera
Leche entera	La cantidad que sea necesaria
Solución de CuSO <sub>4</sub> al 1 %	Sudán III
Solución de HCl al 19 %	Ácido nítrico concentrado
Agua destilada	Reactivo de Fehling 10 mL

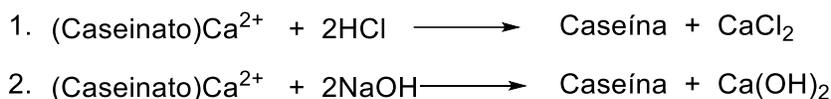
\*Ver Anexo

### MATERIAL POR EQUIPO POR PERSONA

Embudo de filtración rápida	1	Espátula de acero inoxidable	1
Pipeta de 1 mL	1	Gradilla para tubos de ensayo	1
Baño María	1	Pinzas para sujetar tubos de ensayo	1
Pipeta Pasteur o Beral	1	Tubos de ensayo	12
Pipeta de 10 mL	1	Vasos de precipitados de 100 mL	1

### ➤ DESARROLLO EXPERIMENTAL PROTEÍNAS

#### Reacciones.



#### Procedimiento.

Preparar una serie de cuatro tubos de ensayo y numerarlos:

- 1) Al tubo No. 1 añadir 2 mL de leche y 2 mL de HCl concentrado.
- 2) Al tubo No. 2 adicionar igual cantidad de leche y 2 mL de una solución saturada de NaCl.
- 3) Al tubo No. 3 agregar 2 mL de leche y 2 mL de NaOH al 20%.

- 4) Al tubo No. 4 añadir 2 mL de leche y después calentar y dejar reposar, si no se observa sedimentación de partículas, volver a calentar y dejar reposar nuevamente hasta observar sedimentación.

Anotar los resultados obtenidos y comparar los diferentes tubos.

Tubo	Contenido	Observaciones
1	Leche/HCl	
2	Leche/NaCl	
3	Leche/NaOH	
4	Leche/ $\Delta$	

**Tabla 1. Desnaturalización de proteínas.**

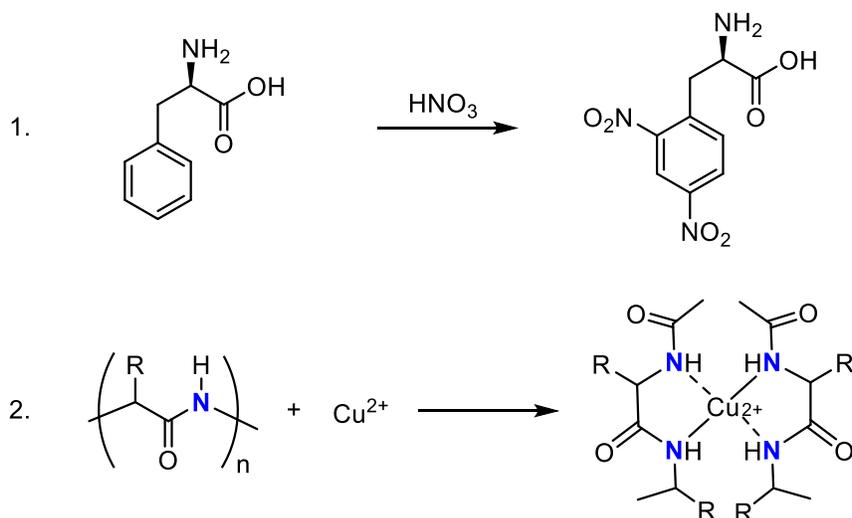
### Prueba Xantoprotéica y de Biuret.

#### Información.

**Xantoproteica:** Esta prueba caracteriza a los aminoácidos aromáticos. Estos aminoácidos son esenciales y precursores de otros compuestos biológicos. Ellos son la fenilalanina, tirosina y triptófano. Sus cadenas laterales poseen un anillo aromático. La tirosina es como la fenilalanina pero, con un grupo hidroxilo en su anillo aromático, lo que la hace más reactiva. Esta reacción se debe a la presencia de un grupo fenilo en la molécula proteica. En esta prueba se produce la nitración del anillo bencénico presente en los aminoácidos aromáticos de las proteínas mediante la reacción con el ácido nítrico concentrado, obteniéndose compuestos que son los responsables de darle esa coloración amarilla a la mezcla resultante de las proteínas junto con el ácido nítrico.

**Biuret:** Es una reacción típica de los enlaces peptídicos en la cual los átomos de cobre del reactivo se unen a varios grupos amino y se produce una coloración rosa violeta, pero no es sensible para dipéptidos o aminoácidos libres.

#### Reacciones.



## Procedimiento.

### 1. Prueba Xantoproteica.

- Recoger con una espátula el precipitado de la leche coagulada (caseína), ponerlo en un trozo de papel filtro y secarlo.
- Poner en un tubo de ensayo una pequeña porción del precipitado seco, añadir unas gotas de ácido nítrico concentrado y calentar ligeramente; observar el resultado.

### 2. Prueba de Biuret.

- Colocar en un tubo una disolución de la proteína, añadir un volumen igual de NaOH al 20%, agitar y agregar de 4 a 5 gotas de  $\text{CuSO}_4$  al 1%, agitar nuevamente e interpretar los resultados.

Prueba	Observaciones
Xantoproteica	
Biuret	

Tabla 2. Pruebas xantoproteica y Biuret.

## Lípidos.

### Información.

Las grasas se colorean de rojo-anaranjado con el colorante Sudán III. Esto se debe a que el Sudán III es un colorante lipófilo (soluble en grasas). Por esa afinidad a los ácidos grasos hace que la mezcla de estos con el colorante se ponga de color rojo, mezclándose totalmente y convirtiéndose en un colorante específico utilizado para revelar la presencia de grasas.

### Procedimiento.

Colocar 2mL de leche en un tubo de ensayo, añadir 10 mL de agua y unas gotas de Sudán III, agitar fuertemente y observar, enseguida añadir 1 mL de HCl al 19% y calentar; pueden aparecer dos o tres fases:

- 1) Fase Superior: formada por las grasas.
- 2) Fase intermedia: formada por agua y ciertos compuestos solubles, como la lactosa y algunas proteínas disueltas (lactoalbúmina y lactoglobulina).
- 3) Fase Inferior: con las proteínas coaguladas y precipitadas.

## Carbohidratos.

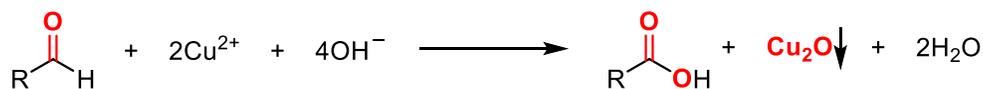
### Información.

Los monosacáridos y la mayoría de los disacáridos poseen poder reductor, debido al grupo carbonilo que tienen en su molécula. El poder reductor consiste en la capacidad de un átomo o de un ion de ceder uno o más electrones a otro átomo o ion, que quedará reducido. Este carácter puede ponerse de manifiesto por medio del reactivo de Fehling, a una reacción redox llevada a cabo entre ellos y el sulfato de cobre (II). Las soluciones de esta sal tienen color azul.

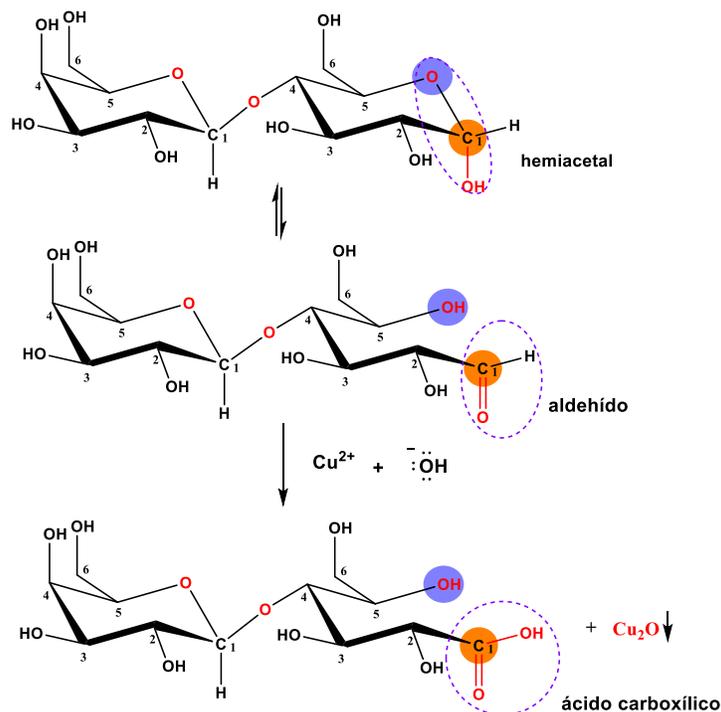
Tras la reacción con el azúcar reductor se forma óxido de cobre I de color rojo. De este modo, el cambio de color indica que se ha producido la citada reacción y que, por tanto, el azúcar presente es reductor. El hecho de que tengan poder reductor se debe al grupo aldehído

que reacciona con el cobre del reactivo de Fehling (azul soluble) reduciéndolo a óxido de cobre I (rojo anaranjado, menos soluble).

### Reacción.



### Lactosa es un azúcar reductor



### Procedimiento.

#### Reconocimiento de azúcares en la leche.

Con ayuda de una pipeta Pasteur o pipeta beral recoger la fase soluble de la prueba anterior, filtrar y poner 1 mL de este filtrado en un tubo de ensayo. A este tubo agregar 1 mL del reactivo de Fehling (o de Benedict) y calentar durante unos minutos. La prueba se considera positiva si aparece un precipitado de óxido de cobre (I) de color rojo, lo cual indica la presencia de un azúcar reductor.

#### ➤ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pavia, D. F.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S. Jr.; *Introduction to Organic Laboratory Techniques: A contemporary approach*. 1998 Harcourt College Pubs. Philadelphia.
2. Gilbert, J. C.; Martin, S. F.; *Experimental Organic Chemistry: A Miniscale and microscale approach*, 2011, 5ª. Ed. Cengage Learning, Boston M. A.
3. Boyer, R. F.; *Modern Experimental Biochemistry*. Prentice Hall, 2011. New York.

4. Vogel, A. I.; *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4th. Ed. Longmans. Londres **1978**, 1078.
5. *Manual de preparación de reactivos*. Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales. Universidad de Santander, Bucaramanga. **2006**.

## ANEXO

### I.- Conocimientos previos

1. Desnaturalización de proteínas, estructura primaria de las proteínas.
2. Colorantes afines a los lípidos.
3. Reacciones de óxido-reducción.
4. Aminoácidos y carbohidratos presentes en leche.

### II.- Cuestionario

- a) ¿Qué es la caseína?
- b) Explica el fundamento de cada una de las reacciones que llevaste a cabo.
- c) ¿De los factores que influyen en la desnaturalización de las proteínas, cuáles se utilizaron en la práctica?
- d) ¿Cuál fue la función del Sudan III en la práctica? De no haber contado con éste cuál otro colorante pudiste haber empleado.
- e) ¿Qué cambio físico permite ver que se llevó a cabo la reacción aminoácidos aromáticos con el ácido nítrico?

### III.- Preparación de reactivos\*

#### Benedict:

Preparación: Disolver 86.5 g de citrato de sodio ( $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) y 50 g de carbonato de sodio anhidro ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) en 350 mL de agua destilada. De ser necesario filtrarla. Por otra parte, preparar una solución de 8.65 g de sulfato de cobre (II)  $\text{CuSO}_4$  en 50 mL agua destilada. Adicionar esta segunda solución a la primera agitando constantemente. Llevar la mezcla de ambas soluciones a 500 mL. La solución debe ser cristalina de color azul; en caso de presentar cierta turbidez será necesario volver a filtrar.

Uso: A la solución de Benedict adicionar 0.4 mL de una solución al 2% del carbohidrato en cuestión. Calentar a ebullición por aprox. 2 minutos y enfriar en seguida. La reacción es positiva cuando precipita  $\text{Cu}_2\text{O}$  de color que va de amarillo a naranja-rojizo.

#### Fehling:

**Preparación. Solución A.** Disolver 34.64 g de sulfato de cobre (II) en agua, con unas gotas de ácido sulfúrico diluido, en seguida llevar a 500 mL con agua destilada.

**Preparación. Solución B.** Disolver 60 g de hidróxido de sodio puro y 173 g de sal de Rochelle pura (tartrato de Na-K) en agua, filtrar si es necesario, llevar esta mezcla a 500 mL.

Mantener ambas soluciones separadas y bien selladas.

Uso: Mezclar en partes iguales inmediatamente antes de usarse de 2 a 3 mL de la solución de Fehling, adicionar 2 gotas (0.05 g) del compuesto por analizar y calentar en baño María de 3 a 4 minutos. La prueba positiva se observa al precipitarse óxido de cobre (II) de color que puede variar de amarillo a rojo.

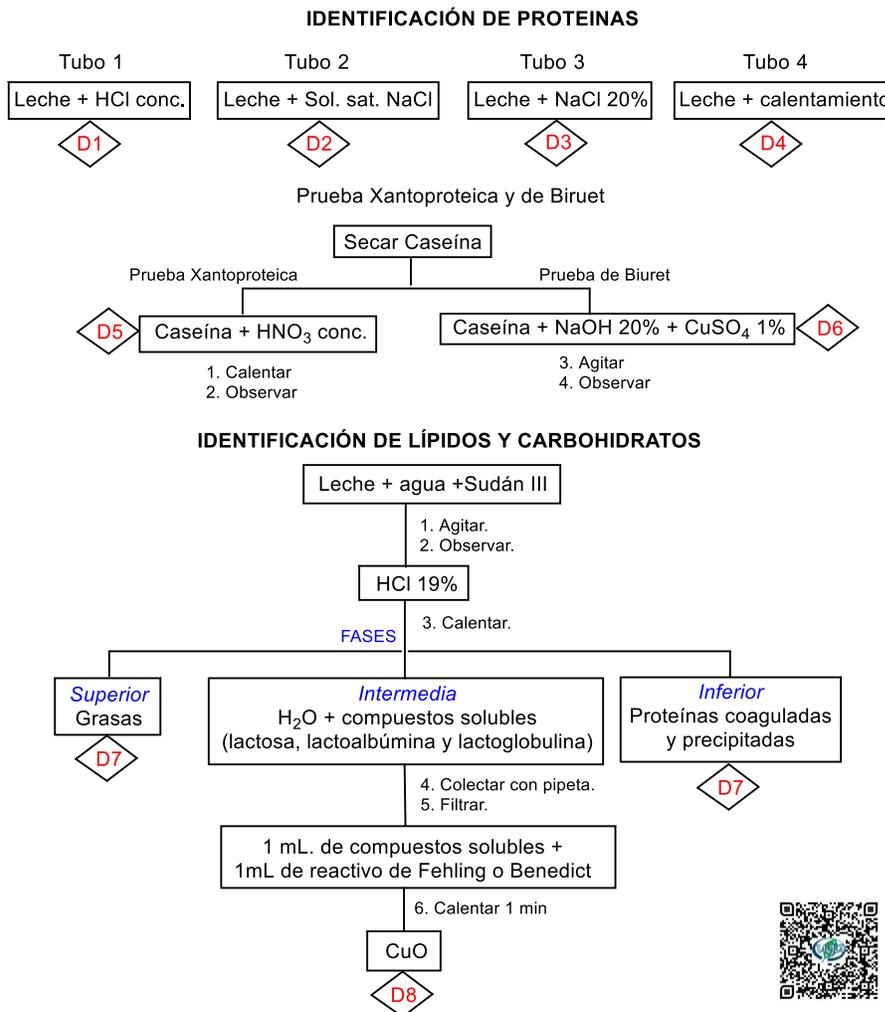
**SUDAN III: Preparación.** Disolver 1 g de sudan III en polvo en 30 mL de ácido acético  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$  y completar con 70 mL de agua destilada (calentar).

**Sudan III 0.2%. Preparación.** Pesar 200 mg de Sudán III y disolver en 100 mL de etanol al 70%, la mezcla se homogeniza calentando en baño María a  $90^\circ\text{C}$  y se deja en reposo durante 24 horas.

#### IV.- Disposición de residuos



### Identificación de proteínas, lípidos y carbohidratos en productos lácteos.



## **V.- Reglamento de Higiene y Seguridad para los Laboratorios de la Facultad de Química.**

### **Reglamento de Higiene y Seguridad para laboratorios de la Facultad de Química.**

**ARTÍCULO 1.** El presente Reglamento es aplicable en todos aquellos espacios de la Facultad de Química donde se realice trabajo experimental, sea de docencia o de Investigación. Estos sitios, para efectos del presente Reglamento, serán denominados laboratorios.

Su cumplimiento es obligatorio para el personal académico administrativo y alumnos y no excluye otra reglamentación que resulte aplicable.

Deberá exhibirse en un lugar visible en cada laboratorio de la Facultad de Química.

**ARTÍCULO 2.** Es necesario que el personal que trabaja en cada laboratorio conozca los sistemas de alerta, las zonas de menor riesgo, las rutas de evacuación, el equipo para combatir siniestros y las medidas de seguridad en cada laboratorio, así como los procedimientos establecidos para actuar en caso de presentarse una emergencia.

**ARTÍCULO 3.** Los laboratorios deberán estar acondicionados, como mínimo, con lo siguiente:

1. Un control maestro para energía eléctrica.
  2. Un botiquín de primeros auxilios.
  3. Extintores.
  4. Un sistema de ventilación adecuado.
  5. Agua corriente.
  6. Drenaje.
  7. Un control maestro para suministro de gas en los lugares donde se utilice.
  8. Señalamientos de protección civil.
- Todos los laboratorios que trabajen con sustancias químicas (NOM-018-STPS-2015). Deberán tener, además:
1. Regadera
  2. Lavaojos.
  3. Polvo para derrames.

**ARTÍCULO 4.** Cada uno de los Departamentos y Unidades Académicas de la Facultad deberán nombrar al menos a un responsable de seguridad.

**ARTÍCULO 5.** En los laboratorios de enseñanza de Licenciatura, al realizar actividades experimentales, nunca deberá estar una persona sola. El número mínimo de personas deberá ser de dos y al menos una de ellas deberá ser parte del personal académico de la Facultad.

En caso de los laboratorios de Investigación el número mínimo de personas que deberán permanecer es de dos, sin importar su nombramiento.

**ARTÍCULO 6.** Para trabajar en los laboratorios, es obligatorio usar bata, lentes de seguridad y en caso de ser necesario guantes; es responsabilidad del usuario contar

con el equipo mencionado. Queda prohibido el uso de lentes de contacto, pelo suelto y zapatos abiertos.

**ARTÍCULO 7.** Queda prohibido fumar y consumir alimentos o bebidas en los laboratorios.

**ARTÍCULO 8.** Todas las áreas donde se realice trabajo con material radiactivo deberán estar claramente identificadas. Para poder manipular este material radiactivo es indispensable aprobar el curso de capacitación, así como la obtención del dosímetro correspondiente.

**ARTÍCULO 9.** Para poder realizar trabajo experimental con Organismos Genéticamente Modificados (OGMs), se deberá informar a la Comisión Interna de Bioseguridad. El manejo y disposición adecuada de estos organismos, se llevará a cabo de acuerdo con el reglamento interno de cada Departamento.

**ARTÍCULO 10.** En caso de trabajar con compuestos que contengan azufre, selenio y fósforo o cualquier sustancia olorosa se deberá informar a la Coordinación de Seguridad Prevención de Riegos y Protección Civil para su conocimiento. Para el manejo de las mencionadas sustancias deberán seguirse las recomendaciones establecidas en las hojas de seguridad correspondientes que estarán disponibles en cada laboratorio ([NOM-018-STPS-2015](#)).

**ARTÍCULO 11.** Las puertas de acceso y salidas de emergencia deberán estar siempre libres de obstáculos y en posibilidad de ser utilizadas ante cualquier eventualidad. El responsable del área deberá verificar el cumplimiento de este artículo.

**ARTÍCULO 12.** Las regaderas deberán funcionar correctamente, contar con el drenaje adecuado, estar lo más alejadas posible de instalaciones o controles eléctricos y libres de todo obstáculo que impida su uso. El responsable del área deberá verificar el cumplimiento de este artículo.

**ARTÍCULO 13.** La localización de los controles maestros de energía eléctrica y suministros de gas en cada laboratorio, deberá estar señalada adecuadamente, de manera que puedan ser identificados con facilidad.

**ARTÍCULO 14.** Las tuberías de cada laboratorio deberán estar señaladas de acuerdo con la norma oficial mexicana correspondiente ([NOM-0026 STPS 2008](#)).

**ARTÍCULO 15.** Cada laboratorio deberá contar con un botiquín de primeros auxilios. Su contenido será el siguiente: LISTA COMPONENTES DEL BOTIQUÍN (link con oficio de contenido de botiquín AAPAUNAM-UNAM). El responsable se hará cargo de revisarlo periódicamente. [Circular 001 Contenidos del botiquín](#).

**ARTÍCULO 16.** Los extintores de incendios deberán ser de CO<sub>2</sub> y de polvo químico seco, según lo determine el Departamento de Prevención y Combate de Siniestros de la UNAM. Deberán ser recargados periódicamente de conformidad con los resultados de la supervisión que se realiza regularmente o después de haber sido utilizados. En caso de que un extintor sea utilizado, deberá informarse a la

Coordinación de Seguridad, Prevención de Riesgos y Protección Civil para obtener un extintor de reemplazo temporal. El extintor debe tener la fecha de la última recarga y cuando se le debe de dar mantenimiento.

**ARTÍCULO 17.** Todo el personal académico, administrativo y estudiantes deberán de tener conocimiento de los procedimientos de seguridad establecidos para emergencias ocasionadas por incendios, derrames o personas accidentadas. Estos procedimientos se deben de tener a la vista en cada laboratorio.

**ARTÍCULO 18.** Los sistemas de extracción de gases deberán mantenerse sin estorbos ni impedimentos para su correcto funcionamiento. Se les deberá proporcionar el mantenimiento preventivo o correctivo que solicite el responsable de cada área.

**ARTÍCULO 19.** Los sistemas de suministro de agua corriente y de drenaje, deberán recibir el mantenimiento preventivo o correctivo que solicite el responsable de cada área, tan pronto como sea posible.

**ARTÍCULO 20.** Los lugares donde se almacenen reactivos, disolventes, equipos, materiales, medios de cultivo y todo aquello relacionado o necesario para el funcionamiento correcto de los laboratorios, estarán sujetos a este Reglamento en su totalidad.

**ARTÍCULO 21.** Queda prohibido desechar sustancias o materiales al drenaje, a la basura municipal o al medio ambiente. Todos los laboratorios deberán contar con procedimientos básicos para la disposición adecuada de los residuos y del personal responsable de su tratamiento.

**ARTÍCULO 22.** Queda prohibido pipetear directamente con la boca cualquier líquido.

**ARTÍCULO 23.** Al finalizar las actividades cotidianas, el responsable o el profesor correspondiente en los laboratorios de enseñanza deberá verificar que queden cerradas las llaves de gas, agua, vacío, etc., así como apagar todos los equipos que se hayan utilizado. En caso de requerir que algún equipo trabaje continuamente, deberán indicarse tanto en el interior como en el exterior del laboratorio correspondiente, en forma claramente visible y legible, las precauciones que deben seguirse, así como la información para localizar al responsable.

**ARTÍCULO 24.** Queda prohibido dejar experimentos bajo condiciones de calentamiento a reflujo toda la noche, fines de semana y en periodo vacacional excepto cuando cuenten con un sistema de recirculación de agua.

**ARTÍCULO 25.** En cada laboratorio de la Facultad deberán exhibirse, visible y legiblemente, los teléfonos de emergencia a los cuales llamar en caso de requerirlo.

**ARTÍCULO 26.** Los anaqueles, libreros y muebles de oficina que puedan caerse, deberán estar sujetos. Los cilindros vacíos o que contengan gases deberán estar asegurados individualmente para prevenir accidentes.

**ARTÍCULO 27.** Queda prohibido que menores de edad permanezcan en el laboratorio sin la autorización por escrito del responsable del área.

**ARTÍCULO 28.** El personal (académicos, administrativos o estudiantes) que labora, o realiza sus actividades en los laboratorios, debe informar al responsable del área o a su jefe inmediato si padece alguna enfermedad que requiera atención especial y pueda generar incidentes dentro del área.

**ARTÍCULO 29.** A todas las Unidades, Centros o Departamentos que estén certificados se regirán por el reglamento general y será complementado por su reglamento interno.

**ARTÍCULO 30.** Todas aquellas cuestiones que no estén específicamente señaladas en el presente Reglamento deberán ser resueltas por la Coordinación de Seguridad, Prevención de Riesgos y Protección Civil, la cual se apoyará en la Dirección de la Facultad.

**ARTÍCULO 31.** Cualquier alteración de las condiciones de seguridad, o en el cumplimiento del presente Reglamento, deberá ser reportada a la Coordinación de Seguridad, Prevención de Riesgos y Protección Civil.

**ARTÍCULO 32.** Las personas que sean sorprendidas haciendo mal uso de equipos, materiales, instalaciones, etc., propias de los laboratorios, o de las señalizaciones instaladas para protección civil, serán sancionadas conforme a la Legislación Universitaria, según la gravedad de la falta cometida.

**ARTÍCULO 33.** En el caso de los alumnos, las sanciones aplicables serán las que decida el H. Consejo Técnico de la Facultad, conforme a las disposiciones de la Legislación Universitaria.

**ARTÍCULO 34.** Si se trata de personal académico o administrativo, se levantarán las actas correspondientes y se dictarán las sanciones conforme a las disposiciones de la Ley Federal del Trabajo.

**ARTÍCULO 35.** Cada área académica deberá tener un Reglamento Interno de Higiene y Seguridad que será complementario al presente Reglamento, en tanto no lo contravengan.

**ARTÍCULO 36.** Se informará de este reglamento, así como de los particulares, a los usuarios de cada área académica, quienes deberán firmar de enterado.

**ARTÍCULO 37.** Queda prohibido realizar cualquier tipo de modificación a los procedimientos experimentales indicados en los manuales de prácticas vigentes de las licenciaturas de la Facultad de Química. En caso de considerarse necesaria la actualización o cambios en los procedimientos, éstos deberán ser avalados por escrito por la Jefatura del Departamento Académico correspondiente.

**ARTÍCULO 38.** Queda prohibido el uso de audífonos durante la estancia dentro de los laboratorios o talleres, así como el uso de teléfono celular o cualquier otro dispositivo ajeno al propósito de la actividad que se esté realizando.

**ARTÍCULO 39.** Los equipos o dispositivos experimentales deben ser armados, instalados y operados en su totalidad dentro de los laboratorios.

**ARTÍCULO 40.** No se permite construir alteraciones, bodegas, anexos o ampliaciones, de manera temporal o definitiva, en áreas comunes o al interior o exterior de los laboratorios sin la autorización correspondiente.

**ARTÍCULO 41.** Cuando un académico concluya su relación laboral con la Facultad de Química, por jubilación, renuncia, cambio de adscripción, etc., deberá disponer, de acuerdo con la normatividad correspondiente, de los materiales, reactivos, residuos y equipos, de ser el caso, que estén bajo su responsabilidad o resguardo. El Jefe de Departamento correspondiente será el responsable de dar seguimiento al cumplimiento de esta disposición.

**ARTÍCULO TRANSITORIO ÚNICO.** El presente Reglamento entrará en vigor al día siguiente de su aprobación por el Consejo Técnico, el 20 de junio de 2013. Última modificación 6 de septiembre de 2018.

## **VI.- Reglamento para los Estudiantes y Profesores de los Cursos Experimentales del Departamento de Química Orgánica.**