



PROTOCOLOS EXPERIMENTALES ACTUALES Y HERRAMIENTAS EMERGENTES EN PRÁCTICAS DE QUÍMICA ORGÁNICA

MANUAL DE PRÁCTICAS

ANDRÉS AGUILAR GRANDA

NORMA CASTILLO RANGEL

CRISTINA DEL CARMEN JIMENEZ CURIEL

JOSÉ OSCAR HUMBERTO PÉREZ DÍAZ

MARÍA DEL CONSUELO SOCORRO SANDOVAL GARCÍA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	2
INTRODUCCIÓN	3
SECCIÓN I	4
PROTOCOLOS EXPERIMENTALES ACTUALES	4
ANTECEDENTES.....	5
SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA ALIFÁTICA BIMOLECULAR (S _N 2).....	10
Síntesis de 2-Butoxinaftaleno	10
OXIDACIÓN DE UN ALCOHOL SECUNDARIO PARA OBTENER UNA CETONA	17
Síntesis de Benzofenona	17
OLEFINACIÓN DE WITTIG	24
Síntesis de 4-Nitrocinamato de etilo	24
CONDENSACIÓN ALDÓLICA CRUZADA.....	31
Síntesis de 6-Fenilhexa-3,5-dien-2-ona.....	31
REACCIONES DE CARBONILOS	37
Aminación reductiva	37
DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS	45
Butirato de etilo	45
FORMACIÓN DE ANILLOS HETEROCÍCLICOS DE 6 MIEMBROS CON 2 HETEROÁTOMOS.....	51
Síntesis de la 5,6-Difenil-2,3-dihidropirazina	51
OBTENCIÓN DE ALFA-AMINO NITRILOS	59
REACCIÓN DE STRECKER	59
Síntesis de 2-(2,4-Dimetoxifenil)-2-morfolinoacetonitrilo	59
SECCIÓN II.....	66
HERRAMIENTAS EMERGENTES EN PRÁCTICAS DE QUÍMICA ORGÁNICA	66
SÍNTESIS AUTOMATIZADA DE DIBENZALACETONA.....	67
Condensación Claisen-Schmidt en Plataformas de Síntesis	67
SÍNTESIS AUTOMATIZADA DE BENCILIDENMALONONITRILO.....	73
Condensación de Knoevenagel en Plataformas de Síntesis	73

PRESENTACIÓN

Este manual de prácticas de Química Orgánica, titulado *Protocolos Experimentales Actuales y Herramientas Emergentes en Prácticas de Química Orgánica*, es el producto del proyecto PE204623, Síntesis de Compuestos Orgánicos, financiado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), a través del Programa de Apoyo a Proyectos para Innovar y Mejorar la Educación (PAPIME), por un periodo de dos años (2023-2024).

El proyecto se llevó a cabo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, teniendo como un Responsable Académico a la Dra. María del Consuelo Socorro Sandoval García, como corresponsable al Dr. Andrés Aguilar Granda, con la participación de los doctores: Norma Castillo Rangel, José Oscar Humberto Pérez Díaz y Cristina del Carmen Jimenez Curiel, y la colaboración de los alumnos Miguel Alberto Flores Ortiz, David Amir Jiménez Hernández, Máximo Gabriel Juárez Ramos, Ángel Mota Belmont, Daniela Rojas Lhoman y Fátima Susana Vázquez Juárez.

INTRODUCCIÓN

La constante actualización de los planes de estudio demanda la implementación de nuevos protocolos experimentales que permitan una visión actual, innovadora y atractiva para los estudiantes y su perfil de egreso. Estas actualizaciones, forman parte fundamental de la visión de la enseñanza de la química y de su formación integral, en los que se incluyen: la prevención de accidentes y disminuir al máximo posible la generación de residuos que ayuden a la protección del medio ambiente. Por ello, la enseñanza de la química orgánica experimental continúa desarrollando diversas técnicas para obtener protocolos experimentales que se realicen a microescala, maximizando rendimientos y en medida de lo posible minimizando el uso de disolventes o reactivos tóxicos, irritantes o cancerígenos disminuyendo los riesgos a la salud y el medio ambiente.

En esta línea de pensamiento, la búsqueda de la estandarización de protocolos digitales a través de condiciones experimentales automatizadas, como las operaciones controladas, el orden de adición, la adición gota a gota de los reactivos y el control sobre las variables de proceso, permiten llevar a la síntesis orgánica a un proceso de digitalización. La combinación de estos sistemas garantiza la reproducibilidad y optimización de metodologías para la obtención de resultados, reduciendo los costos dentro de un laboratorio. En este sentido, la experimentación automatizada ha resultado ser una estrategia prometedora para acelerar la generación de nuevas moléculas, sin embargo, en la mayoría de los casos, la accesibilidad a este tipo de sistemas para la comunidad científica se ve limitada debido a los altos costos, a los materiales específicos de su diseño y también a la ingeniería involucrada en su construcción, adquiriendo cada vez más interés e importancia en la enseñanza experimental a nivel licenciatura.

Con base en lo anterior el presente manual de prácticas titulado "Protocolos experimentales actuales y herramientas emergentes en prácticas de química orgánica", presenta 10 prácticas innovadoras que buscan actualizar los protocolos experimentales actuales que se imparten en las asignaturas de Química Orgánica a nivel licenciatura, buscando implementar, técnicas sustentables en combinación con la tecnología de vanguardia.

SECCIÓN I

PROTOCOLOS EXPERIMENTALES ACTUALES

ANTECEDENTES

Las técnicas de microescala son un método de enseñanza analítico-sintético de laboratorio de química, que se fundamenta en el empleo de pequeñas cantidades de reactivos químicos, el uso de técnicas sencillas de síntesis y que por ende disminuyen la cantidad de desechos generados.

Históricamente, las técnicas de microescala han estado disponibles desde hace varias decenas de años. Los pioneros en el desarrollo de estas técnicas fueron Emish y Pregl en Europa central a mediados del siglo XIX. A partir de este periodo, se continuó trabajando en algunas instituciones educativas, sin embargo, no se emplearon masivamente en las universidades debido a que no se tenían las mismas preocupaciones ambientales que se tienen en la actualidad.¹

1976 fue un parteaguas, en Estados Unidos de Norteamérica se solicitó minimizar la cantidad de materiales peligrosos producidos (RCRA) y se implementaron las regulaciones concernientes a la disposición de residuos peligrosos (Toxic Substance Control Act, TSCA) mismas que dieron la pauta para la implementación de la Química en microescala en las escuelas.²

La mala calidad del aire, así como incendios y explosiones al interior de los laboratorios, junto con malestares en la salud de los estudiantes que laboraban en los laboratorios fueron sin duda las principales causas para que en 1980 tres investigadores: Dana W. Mayo, Ronald M. Pike y Samuel S. Butcher decidieran el empleo de la microescala en los laboratorios de química orgánica en la Universidad de Bowdoin, sentando así el inicio del empleo de las técnicas de microescala en las universidades de Estados Unidos de Norteamérica y posteriormente extendiéndose al resto del mundo.³

Otro factor de gran relevancia para la implementación de estas técnicas fue el desarrollo/disponibilidad de las balanzas analíticas electrónicas y con ello la posibilidad de cuantificar reactivos con exactitud en escala de miligramos (mg).

¹ Karpenko-Jereb, L. V., & Shaposhnik, V. A. (2012). Fritz Pregl, inventor of quantitative elemental microanalysis of organic compounds. *Journal of Analytical Chemistry*, 67, 600-602.

² John H. Penn " Penn, J. H. (1999). Microscale Chemistry in the USA. *Educación Química*, 10(2), 107-113.

³ Mayo, D. W., Singh, M. M., Pike, R. M., & Szafran, Z. (2018). A major revolution in the Chemistry laboratory. *Educación Química*, 10(2), 102-106.

En Latinoamérica, México fue pionero ya que en 1995 se inauguró el Centro Mexicano de Química en Microescala (CMQM) por el Doctor Jorge Ibáñez y el Maestro Arturo Fregoso. A partir de entonces diversas instituciones mexicanas de educación superior han implementado las técnicas de microescala en sus experiencias docentes cotidianas.

Al tomar importancia el empleo de la microescala en los laboratorios de enseñanza de química y su gran impacto positivo, como la producción de una pequeña cantidad de residuos, la disminución de contaminación por residuos generados en el proceso de aprendizaje, la menor exposición de materiales tóxicos, así como, la disminución considerable de los riesgos de explosiones e incendios, la mejor calidad del aire al interior de los laboratorios de enseñanza, aunado al incremento de la posibilidad de reciclado y la reducción de la necesidad de almacenamiento de grandes cantidades de reactivos debido a la reducción en la cantidad de químicos que deben adquirirse y por lo tanto los costos de adquisición permiten realizar experimentos que sean menos costosos, menos tóxicos al ambiente/estudiantes, más seguros y cumpliendo totalmente con los requerimientos de enseñanza.

Actualmente se han añadido beneficios pedagógicos a los beneficios iniciales de seguridad y de salud, algunos de ellos son: una mejora en la técnica de los estudiantes al trabajar con cantidades pequeñas, la posibilidad de realizar un mayor número de reacciones, también, se disminuyen los tiempos de reacción, se pueden discutir mejor los resultados del experimento, con ello se fomenta el pensamiento crítico del estudiante, permite realizar preguntas más detalladas y una mejor interpretación del experimento.

El trabajar las reacciones en menor escala disminuye la cantidad de reactivos necesarios para realizar el experimento, se abaten los costos por compra de reactivos y también el costo por desecho generado y su respectivo tratamiento.

Si bien se requiere invertir en un inicio por la adquisición de equipo y material adecuado para trabajar en microescala, la disminución de costos de reactivos empleados, disolventes y de operación de las reacciones provoca que rápidamente se recupere la inversión inicial.

Evolucionando en el cuidado del ambiente, se desarrolló una nueva rama de la Química en la década de 1990's, a esta rama se le denominó Química Verde por su traducción literal del idioma inglés, sin embargo, el término más apropiado en idioma español es el de Química Sostenible. La filosofía de la Química Sostenible es el uso de una serie de principios que reducen o eliminan el uso o generación de sustancias peligrosas, en el

diseño, aplicación y manufactura de productos químicos lo que implica el trabajo en el diseño de los productos o de los procesos que se utilizan.⁴

Numerosos investigadores de la UNAM han realizado previamente diversos trabajos para implementar el uso de energías sostenibles, así como el uso de diversos principios de la Química Sostenible.⁵

La Química sostenible se basa en 12 principios, que son: 1. Prevención, 2. Economía atómica, 3. Metodologías que generan sustancias de toxicidad reducida, 4. Generar productos eficaces, pero no tóxicos. 5. Reducir el uso de sustancias auxiliares, 6. Disminuir el consumo energético, 7. Uso de materias primas renovables, 8. Evitar la derivatización, 9. Uso de catálisis, 10. Generar productos biodegradables, 11. Metodologías analíticas y 12. Minimizar el potencial de los accidentes Químicos.

En el 2018, Paul Anastas, considerado como uno de los padres de la Química Sostenible, publicó un artículo de revisión crítico,⁶ a 20 años del surgimiento de la Química sostenible, una visión de cada uno de los 12 principios:

1. Prevención: Es preferible evitar la producción de un residuo que reciclarlo, tratarlo o disponer de él una vez que se haya formado. La disposición de un residuo químico implica un gasto económico, ambiental y social importante, además, tiene un impacto en el ecosistema, en la salud del trabajador, los alrededores, los consumidores y del público en general, por lo que se deben seleccionar las materias primas, efectuar el diseño de la síntesis química, los pasos que serán requeridos para la síntesis, los catalizadores, los grupos protectores, los disolventes y las operaciones unitarias que serán necesarias para separar, aislar o purificar los productos obtenidos con el fin de disminuir la generación de residuos y los costos para su disposición. Se debe considerar la posibilidad de realizar reacciones en un solo paso que evitan el aislamiento, purificación, separación y uso de disolventes. El apoyarse utilizando

⁴ Serrano, M. D. C. D. (2009). Química verde: un nuevo enfoque para el cuidado del medio ambiente. *Educación química*, 20(4), 412-420.

⁵ a) Miranda, R., Noguez, O., Velasco, B., Arroyo, G., Penieres, G., Martínez, J. O., & Delgado, F. (2009). Irradiación infrarroja: una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde. *Educación química*, 20(4), 421-425.; b) Ávila Zárraga, J. G., Gavilán García, I. C., & Cano Díaz, G. S. (2015). *Teoría y experimentos de Química Orgánica con enfoque de Química Verde*. Universidad Nacional Autónoma de México

⁶ Erythropel, H. C., Zimmerman, J. B., de Winter, T. M., Petitjean, L., Melnikov, F., Lam, C. H., & Anastas, P. T. (2018). The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles. *Green chemistry*, 20(9), 1929-1961.

catalizadores con los cuales permitan incrementar la selectividad de las reacciones y la reducción de procesos complejos.

2. Economía atómica: Los métodos sintéticos deben de diseñarse para maximizar la incorporación de la mayor cantidad de átomos de los reactivos usados en el proceso al producto final. Se deben utilizar materias primas que permitan prevenir la generación de residuos. Existen parámetros que han sido utilizados, por ejemplo, el rendimiento de la reacción y desde que se inició. Si se toma en cuenta el rendimiento es posible calcular la economía atómica experimental que se obtiene dividiendo el rendimiento teórico entre la suma de la masa de todos los reactivos y se multiplica por 100 para obtener el valor final en porcentaje.⁷
3. Metodologías que generen sustancias de toxicidad reducida o sin toxicidad para el ser humano y para el ambiente: Implica reducir el peligro pensado en la exposición y tomar en cuenta los peligros ambientales y físicos.
4. Generar productos eficaces, pero no tóxicos: Los productos químicos deben de diseñarse para que cumplan su función minimizando su toxicidad al identificar las sustancias peligrosas y reemplazarlas por menos peligrosas o por no peligrosas.
5. Reducir el uso de sustancias auxiliares: Se debe evitar el uso de sustancias auxiliares como: disolventes, agentes de separación y en caso de que su uso sea indispensable se debe buscar que sean inocuas. Se debe buscar disminuir el uso de disolvente, reemplazarse si se puede y si se puede utilizar agua, mejor. Usar líquidos iónicos o fluidos supercríticos. Se puede utilizar agua con tensoactivos o buscar la sustitución de los disolventes por disolventes más amigables con el ambiente.⁸
6. Disminuir el consumo energético: Si es posible se deben efectuar las reacciones bajo condiciones de presión y temperatura ambientales. Para disminuir el consumo energético el químico debe considerar el emplear métodos alternos para efectuar las reacciones como el uso de microondas, la sonoquímica, la electroquímica y la fotoquímica que incrementan la eficiencia de la energía y permitir que se lleven a cabo las reacciones en condiciones más suaves y en tiempos más cortos lo que se ve reflejado en el costo de la reacción.
7. Uso de materias primas renovables: Se deben buscar síntesis diseñadas donde materias primas que sean renovables y no aquellas que se están agotando.
8. Evitar la derivatización: Si es posible, evitar el uso de grupos protectores y su remoción en los procesos pues los pasos extra pueden generar más residuos. Los grupos

⁷ <http://www.scranton.edu/faculty/cannm/green-chemistry/english/organicmodule.shtml> (accessed December 2017).

⁸ F. P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T. H. M. Petchey, J. H. Clark, T. J. Farmer, A. J. Hunt, C. Robert McElroy and J. Sherwood (2016) *Sustainable Chem. Processes*, 4, 7–30.

protectores requieren de materias primas, incrementan el número de intermediarios, se requiere su aislamiento y purificación, mayor número de pasos en la síntesis y produce más residuos.

9. Uso de catálisis: El uso de catalizadores disminuye los requerimientos energéticos, incrementa la selectividad y reduce los residuos, incrementa la economía atómica de las reacciones, los catalizadores empleados deben ser lo más selectivos posibles.
10. Generar productos biodegradables: Los productos químicos deben de diseñarse de tal forma que los productos finales tengan la función requerida y que finalmente no persistan en el medio ambiente, sean inocuos y degradables. Se debe buscar que se biodegraden, oxidén o se hidrolicen espontáneamente.
11. Metodologías analíticas: Se deben de buscar metodologías analíticas que permitan determinar el tiempo real de reacción, es decir metodologías que permitan dar un seguimiento a la formación del producto deseado, se puede estudiar la reacción en ausencia de disolvente, aprovechar el uso de reactores continuos, se puede estudiar el mecanismo de reacción, el químico se puede ayudar de la espectrometría de masas, el IR, la RMN, la cromatografía de líquidos, o de una simple CCF, para seguir su reacción.
12. Minimizar el potencial de los accidentes químicos: Las sustancias deben de seleccionarse para minimizar los accidentes incluyendo explosiones e incendios. Es importante diseñar procesos en donde se minimicen los riesgos del trabajador o químico que va a efectuar la síntesis tanto para la salud como de operación.

Inicialmente sólo se empleaban para la métrica de la Química Sostenible la Economía atómica y el factor E, sin embargo, actualmente se usan un mayor número de parámetros que determinan el grado de sustentabilidad de una reacción, tales como: el % de Productividad de Masa (%MP), Proceso de Intensidad de Masa, Eficiencia de átomos de carbono, entre otros.⁹

⁹ a) Andraos, J., & Sayed, M. (2007). On the use of "green" metrics in the undergraduate organic chemistry lecture and lab to assess the mass efficiency of organic reactions. *Journal of Chemical Education*, 84(6), 1004.
b) Sheldon, R. A. (2018). Metrics of green chemistry and sustainability: past, present, and future. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6(1), 32-48.

SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA ALIFÁTICA BIMOLECULAR (S_N2)

Síntesis de 2-Butoxinaftaleno

I. Introducción

Las reacciones de sustitución nucleofílica alifática, conocidas así porque involucran la sustitución de un grupo saliente por un nucleófilo en el átomo de carbono con hibridación sp^3 son reacciones muy comunes y versátiles en química orgánica para cambiar de un grupo funcional a otro, por ello la importancia de estudiarlas y comprender el mecanismo por el cual proceden facilita entender los factores que afectan las condiciones bajo las cuales pueden ocurrir.

En toda reacción química existe una relación directa entre la velocidad a la cual ocurre la reacción y las concentraciones de los reactivos. La rapidez de una reacción de sustitución nucleofílica alifática depende también de factores como, la temperatura, el disolvente y la naturaleza del sustrato utilizado, por ello, el estudio y comprensión de la cinética involucrada también es importante.

En un mecanismo bimolecular, están involucradas dos especies químicas y son las responsables de su particular cinética. Estas especies reaccionan de forma concertada para alcanzar un máximo energético en un diagrama de energía. A este punto de máxima energía se le denomina estado de transición (ET) y corresponde al paso determinante de la transformación. Como en el único paso del mecanismo, el estado de transición, intervienen tanto el sustrato como el nucleófilo, la rapidez de la reacción dependerá de las concentraciones de ambas especies, por ello, la cinética de esta reacción es de segundo orden.

El átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en los alcoholes posee determinada acidez que, dependiendo de la base usada y de la naturaleza del grupo hidroxilo, alifático o aromático, para formar alcóxidos que son nucleófilos fuertes y pueden reaccionar con haluros de alquilo primarios por un mecanismo S_N2 para formar éteres.

Los catalizadores de transferencia de fase son ampliamente usados en síntesis orgánica porque las reacciones se llevan a cabo entre dos fases inmiscibles con buenos

rendimientos y frecuentemente con alta selectividad: Las sales cuaternarias de amonio o fosfonio son frecuentemente usadas en este tipo de catálisis, otra ventaja del uso de este tipo de catalizadores es el uso de disolventes menos peligrosos considerándola como una metodología verde, además el peso total requerido del catalizador es mínima y se complementa con técnicas no convencionales como sonicación o irradiación por microondas.

II. Objetivos

- Obtener un éter a partir de un haluro de alquilo primario mediante una reacción de sustitución nucleofílica alifática bimolecular.
- Observar las condiciones experimentales que se requieren para promover una reacción que sigue un mecanismo S_N2 .
- Observar y conocer la importancia de un catalizador de transferencia de fase en una reacción con un mecanismo tipo S_N2 .
- Conocer y utilizar fuentes de energía alternativas al calentamiento convencional, ultrasonido y microondas en síntesis orgánica.

III. Conocimientos previos

1. Características del mecanismo de sustitución nucleofílica alifática bimolecular (S_N2).
2. Condiciones de reacción particulares para favorecer un mecanismo tipo S_N2 .
3. Utilidad industrial de la sustitución nucleofílica alifática como método de síntesis de diferentes materias primas.
4. Clasificación de nucleófilos como fuertes, moderados y débiles.
5. Clasificación de grupos salientes (moléculas neutras, bases débiles y sulfonatos/fosfatos).
6. Reacción de Williamson, fundamento y condiciones de reacción.
7. Acidez de fenoles y naftoles.
8. Catalizadores de transferencia de fases, fundamento, ventajas en síntesis orgánica.
9. Uso de energías alternativas al calentamiento convencional, ultrasonido y microondas.
10. Propiedades físicas, químicas y toxicidad de reactivos y productos.

IV. Reactivos

Acetato de etilo	2 mL	Hexano	8 mL
Bromuro de <i>n</i> -butilo	0.35 mL	Lentejas de hidróxido de sodio	2 lentejas
β -naftol	0.35 g	Metanol	5 mL
Etanol	1 mL	Bromuro de tetrabutilamonio (TBAB)	0.16 g

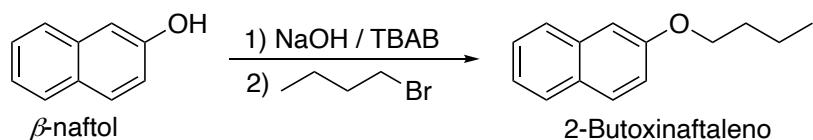
V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión	Balanza analítica
Lámpara de luz UV	Microondas
Ultrasonido	

VI. Material

Barra de agitación magnética	1	Parrilla de calentamiento con agitación	1
Bomba recirculadora de agua sumergible	1	Pinzas de tres dedos con nuez	3
Cámara de elución con tapa	1	Probeta graduada de 10 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Recipiente de plástico para baño de hielo	1
Matraz bola fondo plano de 25 mL	1	Refrigerante de agua con mangueras	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Vaso de precipitados de 50 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 10 mL	1
Mortero con pistilo	1	Vidrio de reloj	1
Nave de pesado	1		

VII. Reacción y relación estequiométrica



Datos	β -naftol	Bromuro de <i>n</i> -butilo	2-Butoxinaftaleno
Masa molar (g / mol)			
Densidad (g / mL)			
Punto de fusión o ebullición (°C)			
Masa (g)			
Volumen (mL)			
Cantidad de sustancia (mol)			

VIII. Procedimiento experimental

Calentamiento convencional

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL provisto con una barra de agitación magnética añadir 0.35 g de β -naftol y 1 mL de etanol, dejar en agitación; con ayuda del mortero pulverizar 2 lentejas de NaOH, pesar 0.11 g del pulverizado y adicionar a la mezcla de reacción, agitar hasta homogenizar (se debe realizar rápido para evitar la hidratación del NaOH). Adicionar 0.16 g de TBAB y 0.4 mL de bromuro de *n*-butilo, calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 45 minutos.

Al terminar el tiempo de reacción, verter la mezcla en un vaso de precipitados de 10 mL con aproximadamente 3 g de hielo para promover la precipitación del producto. Lavar los cristales con 5 mL de agua helada. Guardar un poco de muestra para determinar punto de fusión y recristalizar el producto de metanol-agua.

Retirar el líquido madre para secar el producto. Pesar el sólido formado y determinar el punto de fusión tanto del producto crudo como del puro y β -naftol. Realizar una cromatografía en capa fina del producto puro comparándolo con el β -naftol usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2.

Ultrasonido

Precalentar el baño del ultrasonido a 60°C. En un matraz bola de fondo plano de 25 mL añadir 0.35 g de β -naftol y 1 mL de etanol; con ayuda del mortero pulverizar 2 lentejas de NaOH, pesar 0.11 g del pulverizado y adicionarlos a la mezcla de reacción (se debe realizar rápido para evitar la hidratación del NaOH). Adicionar 0.16 g de TBAB y 0.40 mL de bromuro de *n*-butilo, colocar el matraz con la mezcla de reacción y el refrigerante en posición de reflujo durante 30 min en el ultrasonido.

Al terminar el tiempo de reacción, verter la mezcla de en un vaso de precipitados de 10 mL con aproximadamente 3 g de hielo para promover la precipitación del producto. Lavar los cristales con 5 mL de agua helada. Guardar un poco de muestra para determinar punto de fusión y recristalizar el producto de metanol-agua.

Retirar el líquido madre y secar el producto. Pesar el sólido formado y determinar el punto de fusión tanto del producto crudo como del puro y β -naftol. Realizar una cromatografía en capa fina del producto puro comparándolo con el β -naftol usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2.

Microondas

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL provisto con una la barra de agitación magnética añadir 0.35 g de β -naftol y 1 mL de etanol, dejar en agitación; con ayuda del mortero pulverizar 2 lentejas de NaOH, pesar 0.11 g del pulverizado y adicionar a la mezcla de reacción dejando agitar hasta homogenizar (se debe realizar rápido para evitar la hidratación del NaOH). Adicionar 0.16 g de TBAB y 0.4 mL de bromuro de *n*-butilo, colocar el matraz con la mezcla de reacción dentro del microondas, adaptar el refrigerante de aire y el refrigerante de agua en posición de reflujo, cerrar el microondas e iniciar los 20 minutos de radiación a una temperatura de 70°C y potencia de 100 W.

Al terminar el tiempo de reacción, verter la mezcla en un vaso de precipitados de 10 mL con aproximadamente 3 g de hielo para promover la precipitación del producto. Lavar los cristales con 5 mL de agua helada. Guardar un poco de muestra para determinar punto de fusión y recristalizar el producto con metanol-agua.

Retirar el líquido madre y secar el producto. Pesar el sólido formado y determinar el punto de fusión tanto del producto crudo como del puro y β -naftol. Realizar una cromatografía en capa fina del producto puro comparándolo con el β -naftol usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 8:2.

IX. Cuestionario

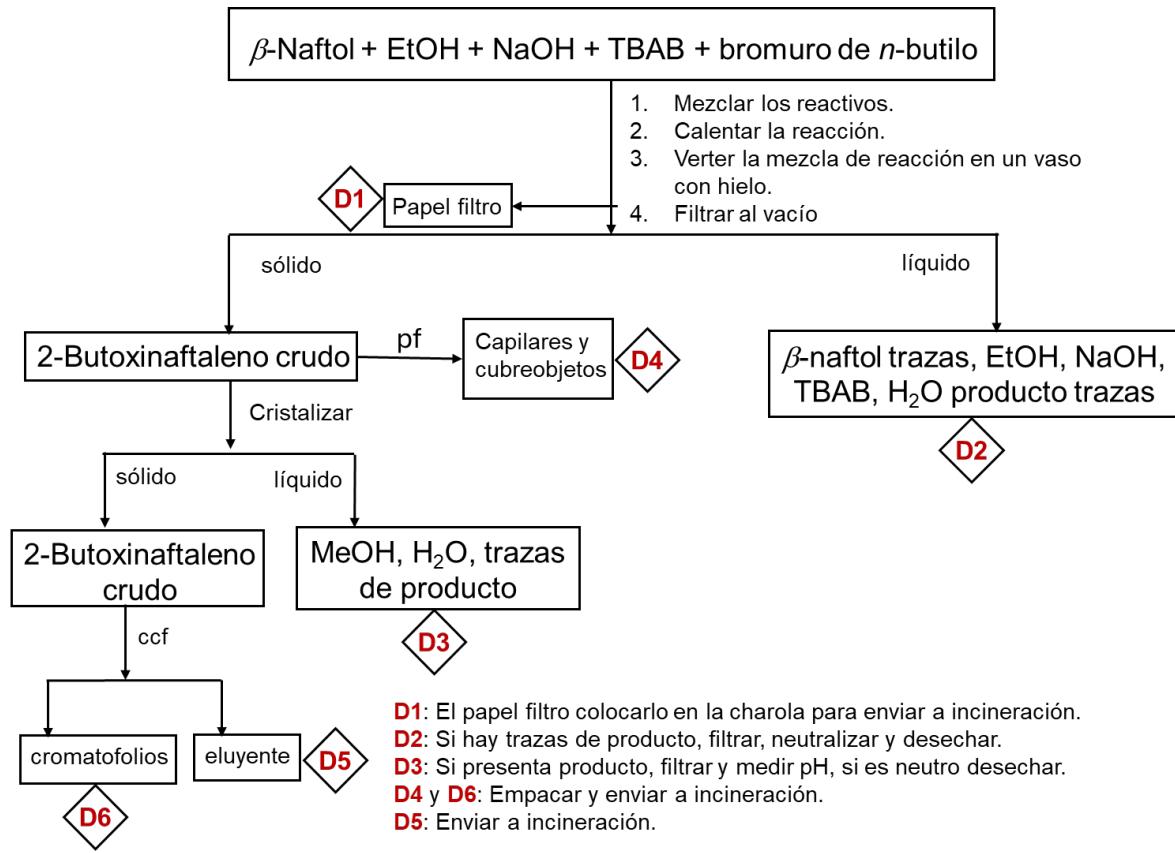
1. ¿Por qué la reacción para obtener butoxinaftol es bimolecular?
2. Prediga en cada caso, ¿cuál nucleófilo reaccionará más rápido frente a CH_3I ?
 - a) $^-\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$
 - b) $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$
 - c) $^-\text{SH}/^-\text{OH}$
3. Dibuje el mecanismo de la reacción de sustitución nucleofílica alifática entre el β -naftol y el bromuro de *n*-butilo.
4. ¿Por qué es necesario mezclar primero el β -naftol con NaOH y posteriormente hacerlo reaccionar con el bromuro de *n*-butilo?
5. ¿Por qué es necesario calentar la reacción?
6. ¿Cuál es la función del bromuro de tetrabutilamonio?

7. Compare los rendimientos obtenidos con el ultrasonido, el microondas y el calentamiento convencional, explique, ¿cuál posee una mayor eficiencia y por qué?

X. Bibliografía

- 1) McMurry, J. (2023) *Organic Chemistry*, 10ma Edición, Estados Unidos de Norteamérica, Editorial Openstax.
- 2) Wade, L. G. Jr. (2012) *Química Orgánica* 7a edición, España, Prentice Hall.
- 3) Abimannan, P; Rajendran, V. (2014) Ultrasound Assisted Synthesis of 1-Butoxynaphthalene Under Liquid-Liquid Multi-Site-Phase Transfer Catalysis Condition and Their Kinetics. *International Journal of Science and Research* 3(12), 150-1655.
- 4) Peng, Y.; Song, G. (2002) Combined microwave and ultrasound assisted Williamson ether synthesis in the absence of phase-transfer catalysts. *Green Chemistry*, 4, 349-351.
- 5) Hommer, H. (1998). La aplicación del ultrasonido en la Química, *Educación Química*, 9(2), 91-93.
- 6) Lidstrom, P., Tierney, J., Wathey, B., & Westman, J. (2001). Microwave assisted organic synthesis: a review. *Tetrahedron*, 57(45), 9225-9283.

XII. Manejo de residuos



- D1:** El papel filtro colocarlo en la charola para enviar a incineración.
D2: Si hay trazas de producto, filtrar, neutralizar y desechar.
D3: Si presenta producto, filtrar y medir pH, si es neutro desechar.
D4 y D6: Empacar y enviar a incineración.
D5: Enviar a incineración.

OXIDACIÓN DE UN ALCOHOL SECUNDARIO PARA OBTENER UNA CETONA

Síntesis de Benzofenona

I. Introducción

Uno de los métodos para obtener aldehídos y cetonas es por oxidación de alcoholes, los alcoholes primarios al reaccionar con agentes oxidantes permiten formar aldehídos y si sufren una sobre oxidación forman ácidos carboxílicos. Los alcoholes secundarios al reaccionar con un agente oxidante forman cetonas. Dentro de los agentes oxidantes más comunes se encuentra el ácido crómico (H_2CrO_4) y diversos complejos de CrO_3 ampliamente usados como reactivos en los procesos de oxidación en el laboratorio. En el mecanismo de oxidación con ácido crómico se forma inicialmente un éster crómico, el cual experimenta una eliminación 1,2 produciendo el enlace doble del grupo carbonilo.

Aunque estos derivados sean excelentes agentes oxidantes, presentan el problema de ser tóxicos para la salud ya que el contacto con derivados hexavalentes de cromo puede provocar una fuerte irritación de la piel, quemaduras e incluso con exposición prolongada cáncer. También estos derivados pueden llegar a contaminar el ambiente si sus residuos no son correctamente tratados por lo cual pueden generar un gran impacto ambiental.

Para disminuir este impacto ambiental y reducir el riesgo que presenta el manejo de estos derivados, se buscan alternativas a reacciones de uso común implementando los principios de la química verde en los procesos de síntesis orgánica. El NaClO es un reactivo adecuado para llevar a cabo este tipo de transformaciones, es un compuesto de uso comercial, barato y no genera productos tóxicos como los reactivos de cromo, es altamente soluble en agua y se descompone rápidamente en el aire, agua o suelo, debido a estas cualidades cumple con las características necesarias para la oxidación de alcoholes en el laboratorio exemplificando un proceso de Química Verde.

El NaOCl es una fuente de oxígeno para la oxidación de un alcohol a un aldehído o una cetona, es necesario colocar ácido acético que proporciona el medio ácido para llevar a cabo la reacción, es importante considerar que en condiciones ácidas el NaOCl se descompone para formar Cl_2 y agua, esto se promueve por el calentamiento de la mezcla de reacción por lo que se debe implementar una trampa para atrapar estas especies.

Generalmente, en los procesos de síntesis se utiliza calor como fuente de energía para llevar a cabo las transformaciones químicas, sin embargo, existen métodos energéticos diferentes para propiciar una reacción química como el uso de ultrasonido, este se basa en el proceso de cavitación que consiste en concentrar la energía difusa del sonido, el colapso de burbujas debido a este proceso produce una gran cantidad de calor local.

En la actualidad, en una gran cantidad de reacciones orgánicas se utiliza la irradiación de microondas como fuente de energía debido a que es amigable con el medio ambiente al reducir los tiempos de reacción proporcionando rendimientos similares o mejores.

II. Objetivos

- Ejemplificar un método para obtener cetonas mediante la oxidación de alcoholes adaptando la reacción a las condiciones de química verde al usar NaOCl.
- Conocer y utilizar fuentes de energía alternativas al calentamiento convencional, ultrasonido y microondas.

III. Conocimientos previos

1. Métodos de obtención de aldehídos y cetonas.
2. Oxidación. Diferentes agentes oxidantes. Acción sobre alcoholes y grupo carbonilo de aldehídos y cetonas.
3. Mecanismo de oxidación con NaOCl en medio ácido.
4. Propiedades físicas, químicas y toxicidad de reactivos y productos.
5. Reacciones de identificación de aldehídos y cetonas, derivados usados para su caracterización.
6. Química verde. Los 12 principios de la Química verde.
7. Uso de energías alternativas al calentamiento convencional, ultrasonido, microondas.

IV. Reactivos

Acetato de etilo	1 mL	Hexano	9 mL
Ácido acético	0.4 mL	Hipoclorito de sodio al 12-13%	6 mL
Bencidrol	0.3 g	Lentejas de hidróxido de sodio	4 lentejas
Disolución de hidróxido de sodio al 10 %	1 mL	2,4-dinitrofenilhidrazina	1 mL

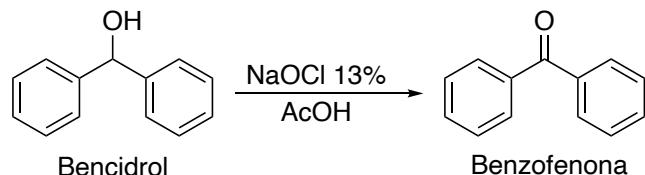
V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión	Balanza analítica
Lámpara de luz UV	Microondas
Ultrasonido	

VI. Material

Agitador de vidrio	1	Parrilla de calentamiento con agitación	1
Barra de agitación magnética	1	Pinzas de tres dedos con nuez	3
Bomba recirculadora de agua sumergible	1	Probeta graduada de 10 mL	1
Cámara de elución con tapa	1	Recipiente de peltre	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente de plástico para baño de hielo	1
Espátula	1	Refrigerante de agua con mangueras	1
Frasco vial	2	Tapón para matraz 14/23	1
Matraz bola fondo plano de 25 mL	1	Trampa de humedad microescala	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Tubo de ensaye 13x100	2
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vaso de precipitados de 25 mL	1
Nave de pesado	1	Vidrio de reloj	1

VII. Reacción y relación estequiométrica



Datos	Bencidrol	Hipoclorito de sodio	Benzofenona
Masa molar (g/mol)			
Densidad (g/mL)			
Punto de fusión o ebullición (°C)			
Masa (g)			
Volumen (mL)			
Cantidad de sustancia (mol)			

VIII. Procedimiento experimental

Elaborar una trampa de hidróxido de sodio y algodón, colocar en la trampa de humedad un pedazo pequeño de algodón y 4 lentejas de NaOH, finalmente otro pedazo pequeño de algodón, como se muestra en la Figura 1.



Figura 1. Trampa de NaOH para atrapar los vapores de la reacción.

Calentamiento a convencional

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL provisto con una barra de agitación magnética, añadir 0.3 g de bencidrol. Colocar el matraz en un baño de hielo y adicionar 6 mL de la disolución de NaClO al 13%. NOTA: Antes de adicionar el ácido acético tener preparado el sistema de reflujo para ser montado rápidamente. Adicionar lentamente en la campana 0.4 mL de ácido acético y tapar el matraz con el tapón para regresar a la mesa de trabajo (no retirar el tapón hasta colocar el refrigerante con la trampa de NaOH). Montar el sistema con el refrigerante en posición de reflujo y la trampa de NaOH. Calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 40 minutos con agitación vigorosa.

Al término del tiempo de reacción, dejar enfriar el sistema y transferir la mezcla a un vaso de precipitados. Medir el pH del seno de la reacción y ajustarlo a pH 7 agregando gotas de la disolución de NaOH al 10% si es necesario. Una vez ajustado el pH colocar el vaso de precipitados en un baño de hielo y promover la formación de cristales raspando las paredes. Filtrar al vacío los cristales formados realizando lavados con agua fría. Secar al vacío el producto retirando el líquido madre del matraz Kitasato.

Determinar el punto de fusión del producto. Realizar una cromatografía en capa fina comparando el producto y el bencidrol usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 9:1.

Ultrasonido

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL añadir 0.3 g de bencidrol, colocar el matraz en un baño de hielo y adicionar 6 mL de la disolución de NaClO al 13%. NOTA: Antes de adicionar el ácido acético tener preparado el sistema de reflujo para ser montado rápidamente. Adicionar lentamente en la campana 0.4 mL de ácido acético, tapar el matraz con el tapón para regresar a la mesa de trabajo (no retirar el tapón hasta colocar el refrigerante con la trampa de NaOH). Montar el sistema con el refrigerante en

posición de reflujo y la trampa de NaOH. Colocar el baño del ultrasonido a 60°C durante 15 minutos.

Al término del tiempo de reacción, dejar enfriar el sistema y transferir la mezcla a un vaso de precipitados. Medir el pH del seno de la reacción y ajustarlo a pH 7 agregando gotas de la disolución de NaOH al 10% si es necesario. Una vez ajustado el pH colocar el vaso de precipitados en un baño de hielo y promover la formación de cristales raspando las paredes. Filtrar al vacío los cristales formados realizando lavados con agua fría. Secar al vacío el producto retirando el líquido madre del matraz Kitasato.

Determinar el punto de fusión del producto. Realizar una cromatografía en capa fina comparando el producto y el bencidrol usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 9:1.

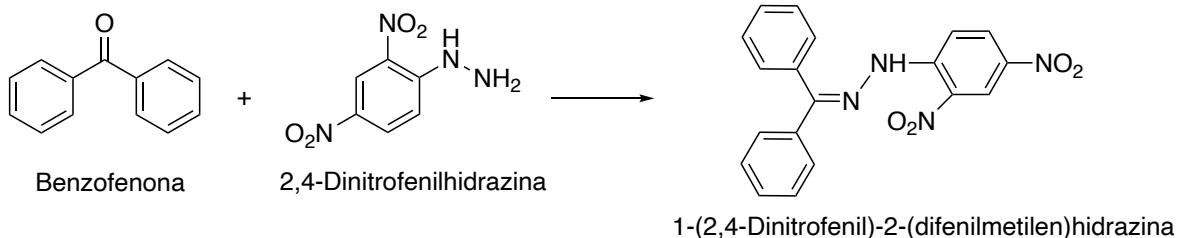
Microondas

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL provisto con una barra de agitación magnética añadir 0.3 g de bencidrol. Colocar el matraz en un baño de hielo y adicionar 6 mL de la disolución de NaClO al 13%. NOTA: Antes de adicionar el ácido acético tener preparado el sistema de reflujo para ser montado rápidamente. Adicionar lentamente en la campana 0.4 mL de ácido acético, tapar el matraz con el tapón para regresar a la mesa de trabajo (no retirar el tapón hasta colocar el refrigerante con la trampa de NaOH). Adaptar el refrigerante de aire y el refrigerante de agua en posición de reflujo con la trampa de NaOH. Cerrar el microondas e iniciar los 5 minutos de radiación a una temperatura de 90°C y potencia de 100 W con agitación vigorosa.

Al término del tiempo de reacción, dejar enfriar el sistema y transferir la mezcla de reacción a un vaso de precipitados. Medir el pH del seno de la reacción y ajustarlo a pH 7 agregando gotas de la disolución de NaOH al 10% si es necesario. Una vez ajustado el pH colocar el vaso de precipitados en un baño de hielo y promover la formación de cristales raspando las paredes. Filtrar al vacío los cristales formados realizando lavados con agua fría. Secar al vacío el producto retirando el líquido madre del matraz Kitasato.

Determinar el punto de fusión del producto. Realizar una cromatografía en capa fina comparando el producto y el bencidrol usando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 9:1.

Prueba de identificación



- Blanco: En un tubo de ensaye colocar una muestra pequeña de bencidrol y disolver en 0.3 mL de etanol y adicionar 2-3 gotas de una disolución de 2,4-dinitrofenilhidrazina, agitar vigorosamente, reposar y observar.
- Producto: En un tubo de ensaye colocar una muestra pequeña del producto y disolver en 0.3 mL de etanol, adicionar 2-3 gotas de una disolución de 2,4-dinitrofenilhidrazina, agitar vigorosamente, reposar y observar.

IX. Cuestionario

- ¿Por qué es necesario adicionar ácido acético al medio de reacción?
- ¿Por qué el uso de NaOCl se considera un método de oxidación amigable con el medio ambiente?
- Dibuje el mecanismo de la oxidación del bencidrol con NaOCl y ácido acético.
- Dibuje la reacción que ocurre entre el producto y la 2,4-dinitrofenilhidrazina y explique qué se debe observar para identificar la formación del producto.
- En la cromatografía en capa fina, ¿el producto será más o menos polar que el bencidrol? Justifique.

X. Bibliografía

- McMurry, J. (2023) *Organic Chemistry*, 10ma Edición, Estados Unidos de Norteamérica, Editorial Openstax.
- Gevorg. S. (2023, 31 marzo). Alcohol Oxidation Mechanisms and Practice Problems. Chemistry Steps. www.chemistrysteps.com/oxidation-of-alcohols/
- Wade, L. G. Jr. (2012) *Química Orgánica* 7a edición, España, Prentice Hall.
- Khuong K. S. (2017) Greener Oxidation of Benzhydrol: Evaluating Three Oxidation Procedures in the Organic Laboratory, *J. Chem. Educ.* 94 (4), 534-537.
- Carreño, L.Á., Rueda, A. M., Reyes, S., Muñoz, F., Cancino, J., Fernández, M. (2022) *Química verde: Conceptos básicos y aplicaciones*. Colombia, Ediciones UIS.

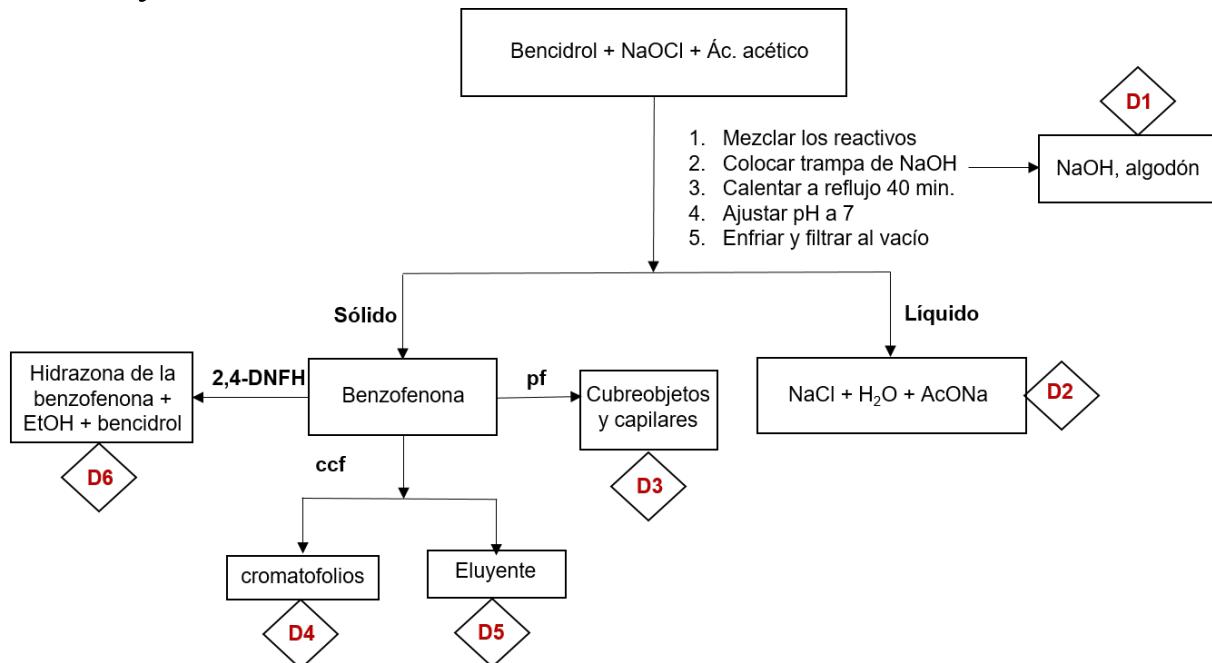
- 6) Hommer, H. (1998). La aplicación del ultrasonido en la Química, *Educación Química*, 9(2), 91-93.
- 7) Lidstrom, P., Tierney, J., Wathey, B., & Westman, J. (2001). Microwave assisted organic synthesis: a review. *Tetrahedron*, 57(45), 9225-9283.

XI. Preparación de reactivos

Disolución de NaOH al 10% (10 mL). Pesar 0.1 de NaOH, colocar en un matraz aforado de 10 mL y disolver en la mínima cantidad de agua destilada, de ser necesario coloque el matraz en un baño de hielo (si se calienta mucho el matraz), una vez disuelto, aforar a un volumen de 10 mL con agua destilada.

Disolución de 2,4-dinitrofenilhidrazina (8.5 mL). En un matraz Erlenmeyer de 50 mL colocar 0.2 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina y adicionar 8 mL de metanol usando agitación constante, poco a poco adicionar ácido sulfúrico concentrado por las paredes del matraz hasta observar disolución total del soluto (aproximadamente 0.4 mL). Es necesario usar guantes y lentes de seguridad y preparar la disolución en la campana de extracción.

XII. Manejo de residuos



D1: El algodón colocarlo en la charola de residuos para enviar a incineración.

D2: Si presenta producto, filtrar y medir pH, si es neutro desechar.

D3 y D4: Empacar y enviar a incineración.

D5: Enviar a incineración.

D6: Adsorber la disolución con carbón activado, filtrar y enviar el carbón activado a incineración.

OLEFINACIÓN DE WITTIG

Síntesis de 4-Nitrocinamato de etilo

I. Introducción

La olefinación de Wittig es una reacción empleada en química orgánica para la formación de enlaces C-C, en la cual se hace reaccionar a un aldehído/cetona en presencia de un yluro de trifenilfosfonio, para dar como producto un alqueno y óxido de trifenilfosfina como subproducto. Esta reacción fue nombrada en honor al químico alemán Georg Wittig quien la describió por primera vez en 1954, lo que le valió recibir el premio Nobel de Química en 1979.

Las condiciones de reacción convencionales para la formación selectiva de alquenos con configuración *E*, emplean yluros estabilizados y aldehídos, la mayoría de los ejemplos son realizados en disolventes orgánicos como tolueno, DMF o DMSO. Si se emplean aldehídos, se puede predecir fácilmente la geometría del doble enlace del alqueno formado, si se emplean yluros no estabilizados se obtiene con alta selectividad la configuración *Z* del alqueno, por su parte si el yluro está estabilizado (proveniente de ésteres o cetonas) el alqueno *E* es obtenido con alta selectividad.

Históricamente las metodologías para llevar a cabo la reacción de Wittig habían empleado reactivos peligrosos y procedimientos relativamente complicados para ser enseñados en el laboratorio de docencia a nivel licenciatura, sin embargo, actualmente con las técnicas de laboratorio moderno, la síntesis de Wittig ha podido ser realizada a nivel licenciatura con procedimientos bastante sencillos y más seguros. El uso de agua como disolvente en la reacción de Wittig ya ha sido empleada con anterioridad, usando sales de fosfonio modificadas las cuales son solubles en agua, permitiendo que este tipo de reacciones sean consideradas dentro del ámbito de química verde.

II. Objetivos

- Ejemplificar la síntesis de alquenos mediante la reacción de Wittig en la cual se hace reaccionar un carbonilo con un yluro de fosfonio.
- Realizar una reacción de Wittig en medio acuoso, considerada como química sustentable.

- Confirmar la configuración del alqueno obtenido mediante el análisis espectroscópico del producto por ^1H RMN.

III. Antecedentes

1. Características de Yluros de fósforo.
2. Condiciones convencionales de reacción de la reacción de Wittig.
3. Mecanismo de reacción de la olefinación de Wittig.
4. Selectividad de la conformación de los alquenos obtenidos por la reacción de Wittig y las condiciones de reacción para obtener los isómeros *E* y *Z*.
5. Otros métodos de olefinación: Julia, Horner-Wadsworth-Emmons, reactivo de Tebbe.
6. Propiedades físicas, químicas y toxicológicas (CRETIB) de reactivos y productos

IV. Reactivos

4-nitrobenzaldehído	0.6 mL	Bromoacetato de etilo	0.9 mL
Trifenilfosfina	1.45 g	NH ₄ OH concentrado	5 mL
Disolución saturada NaHCO ₃	10 mL	Disolución NaHSO ₃ 10%	10 mL
Disolución saturada NaCl	10 mL	Etanol	15 mL

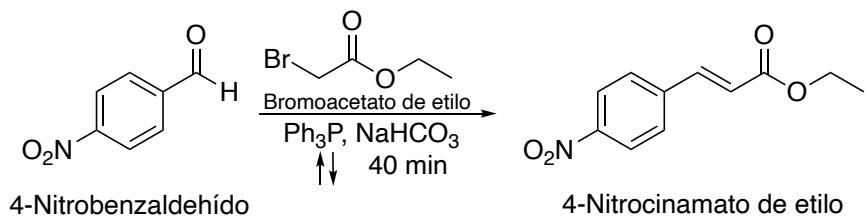
V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión	Balanza analítica
Lámpara de luz UV	Rotavapor

VI. Material

Barra de agitación magnética	1	Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1
Bomba recirculadora de agua sumergible	1	Nave de pesado	1
Cámara de elución con tapa	1	Parrilla de calentamiento con agitación	1
Colector	1	Pinzas de tres dedos con nuez	3
Embudo Büchner con alargadera	1	Probeta graduada de 10 mL	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente de peltre	1
Embudo de separación de 50 mL con tapón	1	Recipiente de plástico para baño de hielo	1
Espátula	1	Refrigerante de agua con mangueras	1
Frasco vial	2	T de vacío	1
Matraz bola fondo plano de 25 mL	1	Trampa para gases	1
Matraz bola fondo plano de 125 mL	1	Vaso de precipitados de 30 mL	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Vaso de precipitados de 50 mL	1
Matraz Kitasato de 50 mL con manguera	1	Vidrio de reloj	1

VII. Reacción y relación estequiométrica



Datos	4-Nitrobenzaldehído	Bromoacetato de etilo	Trifenilfosfina	4-Nitrocinnamato de etilo
Masa molar (g/mol)				
Densidad (g/mL)				
Punto de fusión o ebullición (°C)				Fusión 136–138
Masa (g)				
Volumen (mL)				
Cantidad de sustancia (mol)				

VIII. Procedimiento experimental

Bromoacetato de etilo: Es Lacrimógeno. Emplear guantes, lentes, bata de protección y realizar la adición en la campana.

En un matraz bola de 25 mL de fondo plano provisto con una barra de agitación magnética añadir 1.45 g de trifenilfosfina, 10 mL de disolución saturada de NaHCO_3 y 0.6 gramos de *p*-nitrobenzaldehído, tapar el matraz con el tapón de vidrio. Preparar un refrigerante de agua en posición de reflujo, colocar en la parte superior del refrigerante una T de vacío con oliva. En la T de vacío, adaptar la trampa de gases, cuidando que el tubo de la trampa quede sumergido en 5 mL de NH_4OH contenidos en un matraz Kitasato de 50 mL, como se muestra en la Figura 1.

Llevar a la campana el matraz de reacción con el tapón, medir con mucho cuidado con ayuda de una jeringa 0.9 mL de bromoacetato de etilo (**lacrimógeno**) se debe tener cuidando de no tocar las paredes del matraz. Una vez adicionado el bromoacetato de etilo, llevarlo tapado a la mesa y colocar rápidamente el refrigerante adaptado a la trampa de gases y colocar el tapón en la T de vacío. Calentar a reflujo la mezcla de reacción por 30 minutos con agitación vigorosa la mezcla de reacción.

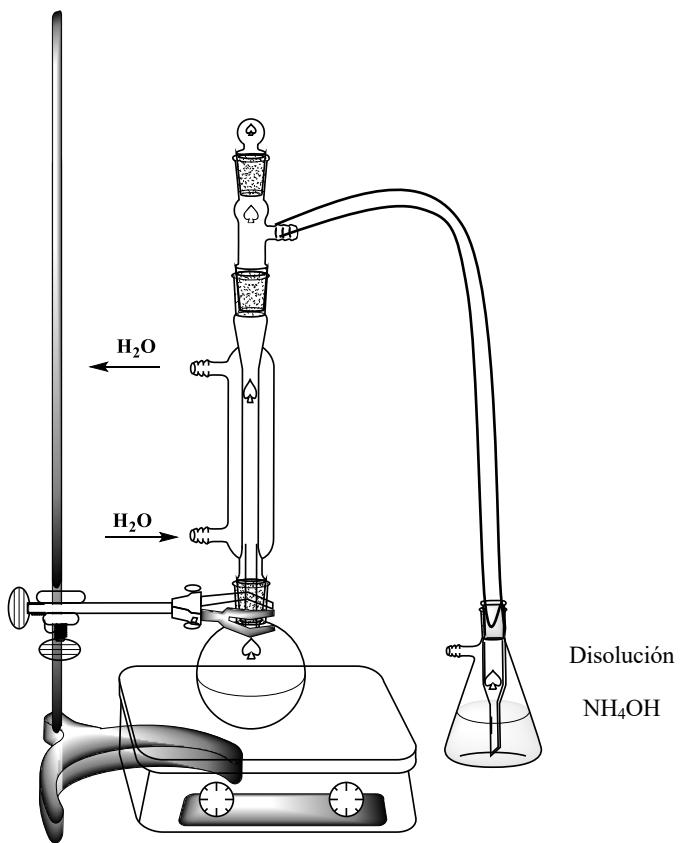


Figura 1. Sistema para la reacción de Wittig

Después del tiempo de reacción, suspender el calentamiento, dejar enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente transferir la mezcla de reacción a un embudo de separación de 50 mL y realizar una extracción múltiple con 15 mL de AcOEt (3 x 5 mL), juntar todas las fases orgánicas y desechar la fase acuosa. En el embudo de separación lavar la fase orgánica con 10 mL de una disolución de NaHSO₃ al 10% y separar la fase acuosa. Repetir el procedimiento, pero ahora lavar la fase orgánica con 10 mL de salmuera (disolución saturada NaCl), y separar la fase orgánica, secar con Na₂SO₄ para retirar el exceso de agua.

La fase orgánica se vierte en un matraz bola de 125 mL con ayuda de un embudo de filtración rápida y un poco de algodón. Enjuagar el Na₂SO₄ empleado con 3 mL más de AcOEt para recuperar la mayor cantidad del producto. Posteriormente, remover el disolvente al vacío empleando un rotavapor (en el matraz quedará una disolución de color café). Una vez eliminado todo el disolvente, enfriar la disolución con ayuda de un baño de hielo hasta formar un sólido amarillo-marrón. Con ayuda de una espátula pulverizar el sólido.

Filtrar al vacío el sólido obtenido y lavar los cristales con 6 mL etanol helado (en 2 lavados de 3 mL c/u). Cuantificar la masa obtenida, determinar el punto de fusión del producto crudo y realizar una CCF del producto contra el *p*-nitro benzaldehído (materia prima), empleando como eluyente una mezcla de Hex:AcOEt 8:2.

IX. Cuestionario

1. ¿Por qué se obtiene el alqueno con configuración *E* principalmente?
2. ¿Qué función tienen los lavados con NaHSO₃ y NaCl a la mezcla de reacción?
3. ¿Qué información te brinda la cromatoplaca realizada?
4. ¿Cómo podrías confirmar que se obtuvo el alqueno con configuración *E*?
5. Justifica con bases científicas por qué el Óxido de trifenilfosnina es soluble en etanol y el producto no lo es.

X. Bibliografía

- 1) a) Wittig, G.; Schönlkopf, U. (1954) Über Triphenyl-phosphine-methylene als olefinbildende Reagenzien. *Chemische Berichte* 87(9), 1318-1330. b) Wittig, G. (1980) From Dilys to Ylides to my Idyll. *Science* 210(4470), 600-604.
- 2) a) El Batta, A.; Jian, C.; Zhao, W.; Anness, R.; Cooksy, A.L.; Bergdahl, M. (2007) Wittig Reactions in Water Media Employing Stabilized Ylides with Aldehydes. Synthesis of α , β -Unsaturated Esters from Mixing Aldehydes, α -Bromoesters, and Ph₃P in Aqueous NaHCO₃. *Journal of Organic Chemistry* 74(14), 5244-5259. b) Leung, S.H.; Angel, S.A. (2004) Solvent-Free Wittig Reaction: A Green Organic Chemistry Laboratory Experiment. *Journal of Chemical Education* 81(10), 1492-1493. c) Wu, J.; Li, D.; Zhang, D. (2005) Aqueous Wittig Reactions of Aldehydes with In Situ Formed Semi Stabilized Phosphorus Ylides. *Synthetic Communications* 35(19) 2543-2551. d) Kelly, M.J.B.; Fallot, L.B.; Gustafson, J.L.; Bergdahl, M. (2016) Water Mediated Wittig Reactions of Aldehydes in the Teaching Laboratory: Using Sodium Bicarbonate for the in-Situ Formation of Stabilized Ylides. *Journal of Chemical Education* 93(9), 1631-1636.
- 3) McMurry, J. (2023) *Organic Chemistry*, 10ma Edición, Estados Unidos de Norteamérica, Editorial Openstax
- 4) Bruice, Paula Yurkanis (2008) *Química Orgánica* 5ta. Edición, México. Editorial Prentice Hall

- 5) Carey Francis A. (2014) *Química Orgánica*, 9na. Edición, México, Editorial McGraw-Hill.

XI. Preparación de reactivos

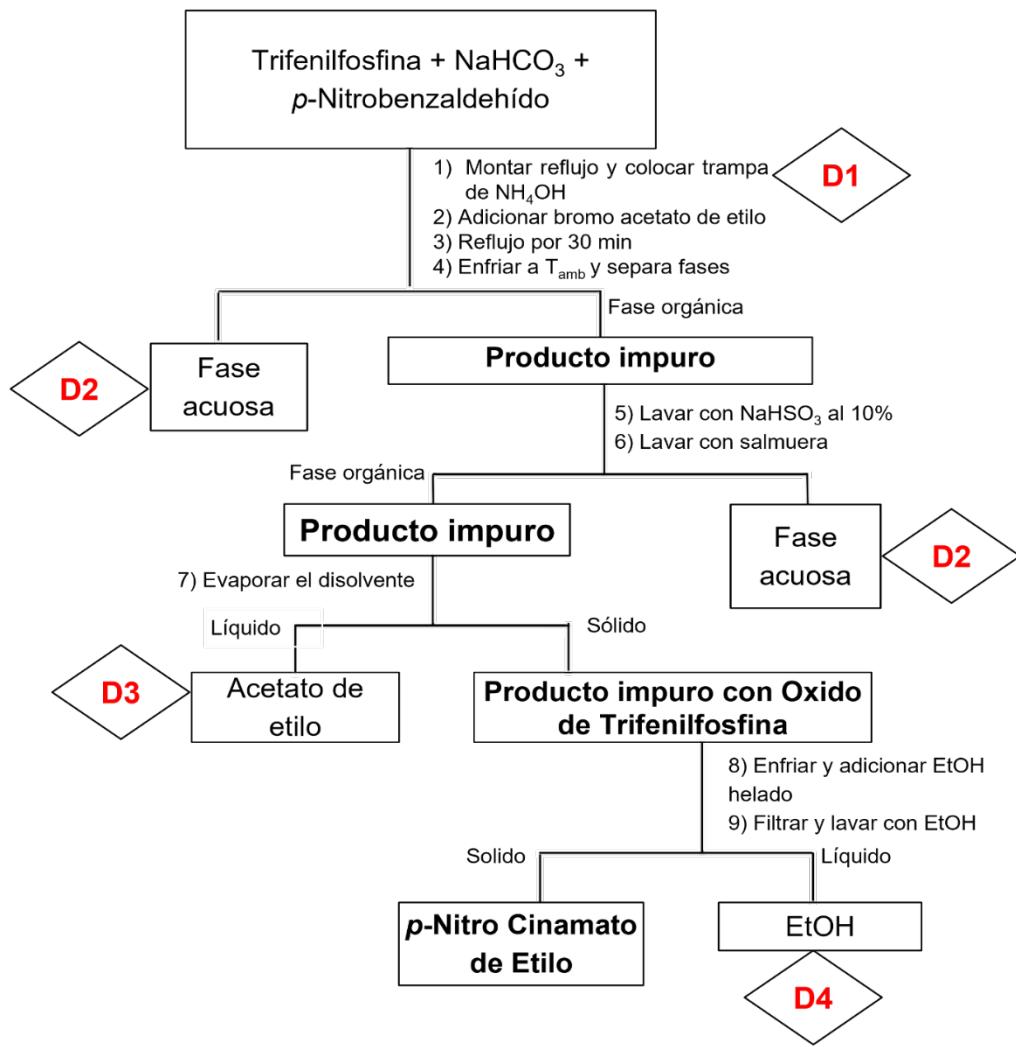
Disolución de (NaHCO₃) Saturada (100 mL). Pesar 15 g de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y añadir en un vaso de precipitados de 250 mL que contenga 100 mL de agua destilada, agitar hasta su total disolución.

Disolución de NaHSO₃ 10% (100 mL). Pesar 10 g de NaHSO₃ y añadir a un matraz aforado de 100 mL, adicionar agua y agitar hasta disolver completamente, posteriormente aforar a 100 mL con agua destilada.

Disolución de NaCl Saturada (100 mL). Pesar 35 g de NaCl y añadir al interior de un vaso de precipitados que contenga 100 mL de agua destilada, agitar hasta su total disolución.

XII. Manejo de residuos

Diagrama de flujo de la reacción de Wittig



CONDENSACIÓN ALDÓLICA CRUZADA

Síntesis de 6-Fenilhexa-3,5-dien-2-ona

I. Introducción

La condensación aldólica cruzada es una reacción orgánica que ocurre entre dos compuestos que contengan un grupo carbonilo: uno de ellos debe tener átomos de hidrógeno en el carbono alfa, es decir, en el carbono adyacente al grupo carbonilo de la acetona. La reacción ocurre en medio básico al abstraer un hidrógeno de la posición alfa, que son ácidos para la formación del carbánion, este se adiciona al grupo carbonilo del cinamaldehído que carece de hidrógenos en el átomo de carbono alfa. Esta reacción da como resultado la formación de un nuevo enlace carbono-carbono y la formación de un grupo hidroxilo (OH) que posteriormente se deshidrata proporcionando una insaturación entre los átomos de carbono alfa y beta al grupo carbonilo de la acetona al realizarse la condensación que al conjugarse con el enlace doble del cinamaldehído proporciona un dieno.

Objetivos

- Ejemplificar una reacción de condensación aldólica cruzada en presencia de una cetona con hidrógenos en el carbono alfa (acetona) y un aldehído que carece de ellos (cinamaldehído).
- Aplicar los métodos: destilación simple, arrastre de vapor e hidrodestilación teniendo en cuenta su pureza por c.c.f y cantidad. Con la finalidad de obtener cinamaldehído (materia prima) a partir de material vegetal canela.

II. Conocimientos previos

1. Métodos de extracción de aceites esenciales
2. Aceites esenciales que se obtienen de la canela.
3. Condensación aldólica cruzada.
4. Mecanismo de la condensación aldólica cruzada.
5. Propiedades físicas, químicas y toxicidad de reactivos y productos.
6. Los 12 principios de la Química verde.

III. Reactivos

Acetato de etilo	2 mL	Etanol	6 mL
Acetona	0.14 mL	Hexano	50 mL
Canela	100 g	Hidróxido de sodio 2 M	4 mL
Cinamaldehído*	0.14 mL	Sulfato de sodio anhidro	0.5 g

*Obtenido por el alumno en un vial que contiene Na_2SO_4 anhidro.

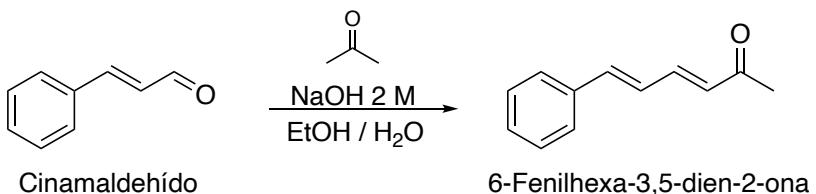
V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión	Balanza analítica
Lámpara de luz UV	Rotavapor

VI. Material

Barra de agitación magnética 2"	1	Parrilla de calentamiento con agitación	1
Bomba recirculadora de agua	1	Pinzas de tres dedos con nuez	3
Cámara de elución con tapa	1	Porta termómetro	1
Colector	1	Recipiente de peltre	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente de plástico para baño de hielo	1
Embudo de adición	1	Refrigerante de agua con mangueras	1
Embudo de separación de 250 mL	1	T de destilación	1
Espátula	1	Tapón de hule bihoradados	2
Matraz balón de fondo plano de 25 mL	1	Termómetro	1
Matraz balón de fondo plano de 500 mL	1	Tubo doblado en forma de U	1
Matraz Erlenmeyer de 250 mL	3	Trampa de Clevenger	1
Matraz Erlenmeyer de 500 mL	2	Varilla de vidrio	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vial	

VII. Reacción y relación estequiométrica



Datos	Cinamaldehído	Acetona	NaOH 2 M	6-Fenilhexa-3,5-dien-2-ona
Masa molar (g / mol)				
Densidad (g / mL)				
Punto de fusión o ebullición (°C)				
Masa (g)				
Volumen (mL)				
Cantidad de sustancia (mol)				

VIII. Procedimiento experimental

Destilación simple

En un matraz bola de fondo plano de 500 mL, se coloca, una barra magnética de 2 pulgadas y 100 g de canela triturada junto con un volumen de 270 mL de agua, de manera que ésta cubra en su mayor parte al material vegetal. Se realiza el montado del equipo (Figura 1), y se comienza el calentamiento. Destilar hasta dejar aproximadamente 30 mL de cola de destilación.

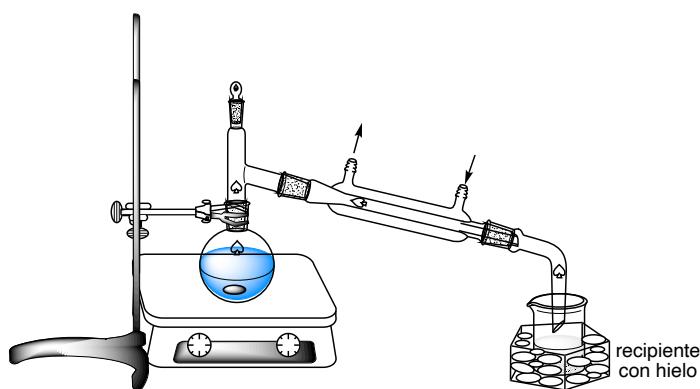


Figura 1 Equipo de destilación simple

Arrastre de vapor

En un matraz Erlenmeyer de 500 mL, colocar aproximadamente 300 mL de agua junto con una barra de agitación de 2 pulgadas, en otro matraz del mismo volumen agregar 100 g de canela. Montar el sistema de arrastre de vapor (Figura 2) y comenzar el calentamiento. Colectar de destilado aproximadamente 270 mL

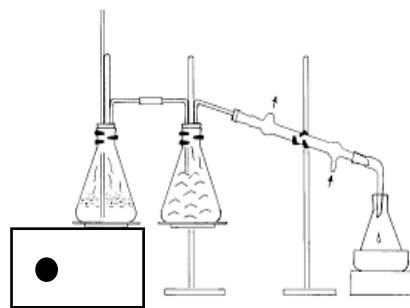


Figura 2. Equipo de arrastre de vapor

Hidrodestilación

En un matraz bola de fondo plano de 500 mL, se coloca una barra de agitación magnética de 2 pulgadas, 100 g de canela triturada*, adicionar agua a manera que cubra la mayor

cantidad del material vegetal y llegue a la mitad del matraz balón. Adaptar el equipo (Figura 3), y se comienza el calentamiento. En la trampa de Clevenger, en cuanto haya aceite colocar en un vial de 5 mL que contenga Na_2SO_4 anhidro. Para con él, efectuar la reacción[§]. Drenar aparte lo que tiene un color blanquizco para posteriormente extraer con AcOEt (2x35 mL), secar la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, decantar y concentrar con la ayuda de un rotavapor, para obtener más cinamaldehído.

* Que no quede en forma de polvo y que tampoco los trozos de canela superen los 2 cm de largo.

[§] (Alrededor de cinco ciclos, terminar al no ver aceite presente). La razón de drenar es para ser utilizado al momento en la reacción. Ya que si se deja enriquecer el cinamaldehído se solubiliza en estas condiciones y el fin de ir retirando es ir realizando la condensación.

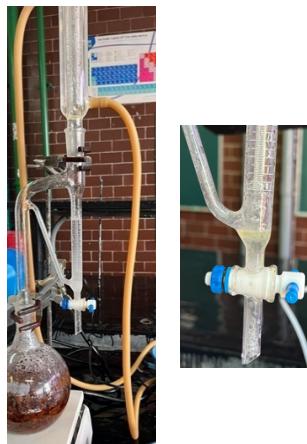


Figura 3. Equipo de hidrodestilación.

Condensación aldólica cruzada

Preparar una mezcla de 9 mL de etanol/agua 1:2.

En un matraz bola de fondo plano de 10 mL, colocar la barra de agitación magnética, agregar 2 mL de etanol seguidos de 0.1321 g del cinamaldehído recien obtenido, además de 0.09 mL de acetona y poner en agitación la mezcla de reacción. Con ayuda de un embudo de adición, adicionar gota a gota, 2 mL de hidróxido de sodio 2 M. Al terminar la adición, agregar 2.5 mL de la mezcla de etanol/agua y agitar por 20 minutos más. Filtrar al vacío la mezcla de reacción, enjuagar el matraz con los 2.5 mL restantes de la mezcla fría etanol/agua. Secar el sólido para ello, quitar el líquido madre. Con el producto seco realizar una cromatografía en capa fina comparando el cinamaldehído con el

producto de reacción, utilizando como eluyente una mezcla de Hexano/Acetato de etilo 8.5:1.5.

Para obtener el sólido amarillo puro, se debe reflujo 5 min con etanol y filtrar al vacío. Determinar p.f. tanto del producto crudo como del puro.

IX. Cuestionario

1. ¿Cuál es la molécula que actúa como nucleófilo?
2. ¿Por qué es importante la adición del NaOH?
3. Menciona para qué sirve cada reactivo dentro de la reacción.
4. Dibuje el mecanismo de la condensación aldólica cruzada entre el cinamaldehído y la acetona.
5. En la cromatografía en capa fina, ¿el producto será más o menos polar que el cinamaldehído? Justifique.

X. Bibliografía

1. Ashakirin, S. N.; Tripathy, M.; (2017) Chemistry and Bioactivity of Cinnamaldehyde: A Natural Molecule of Medicinal Importance. *Int J. Pharm.* pág. 2333-2340.
2. McMurry, J., Química Orgánica 8^a edición, Cengage Learning, México, 2014, pág. 623-626, 698-701.
3. Carreño, L.Á., Rueda, A. M., Reyes, S., Muñoz, F., Cancino, J., Fernández, M. (2022). Química verde: Conceptos básicos y aplicaciones. Colombia: Ediciones UIS.
4. Ragavendran, V.; Muthunatesan, S.; Santhanam, V.; (2019) Synthesis and Characterization of cinnamylidene acetone: A study on tuning of band gap by vibrational spectroscopic tools.
5. Wong. Y.; Ahmad- Mudzaqqir, M.; Wan-Nurdiyana, W. (2014) Extraction of Essential Oil from Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*). *Orient. J. Chem.* pág. 37- 47.

XI. Preparación de reactivos

Preparación de 25 mL de NaOH 2M

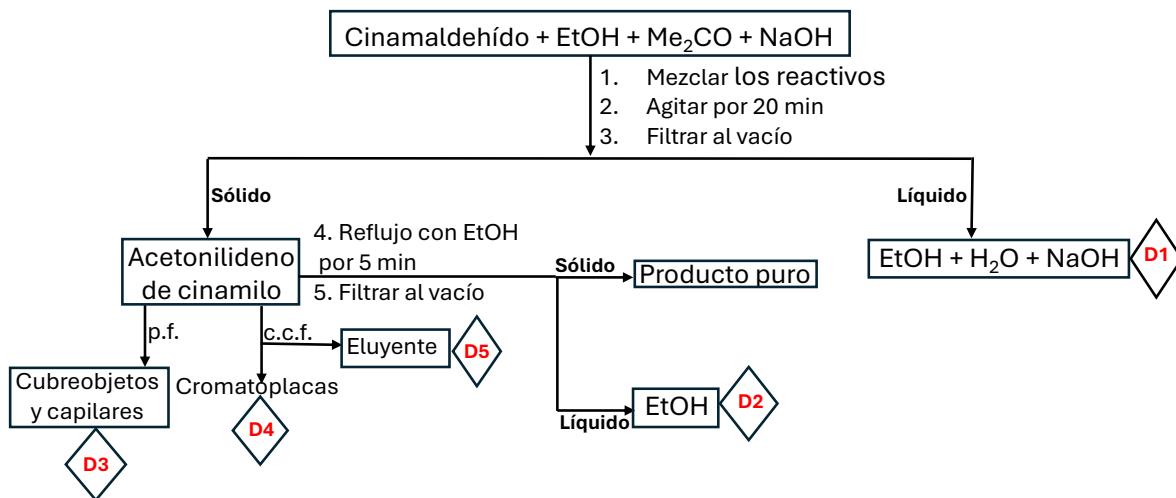
En un vaso de precipitados de 25 mL provisto de una barra de agitación de media pulgada, pesar de NaOH en lenteja 2 g y agregar 10 mL de agua destilada, agitar hasta solubilizar por completo. Agregar lo anterior a un aforado de 25 mL con ayuda de un

embudo de filtración por gravedad, enjuagando el vaso de precipitado y con ello terminar de aforar a los 25 mL.

Preparación de 9 mL de etanol/agua 3:6

En una probeta de 10 mL medir 3 mL de etanol y 6 mL de agua y en un vaso de precipitado de 25 mL mezclar perfectamente.

XII. Manejo de residuos



D1: Neutralizar y efectuar destilación fraccionada.

D2: Realizar destilación simple

D3 y D4: Empacar y enviar a incineración

D5: Hacer destilación fraccionada

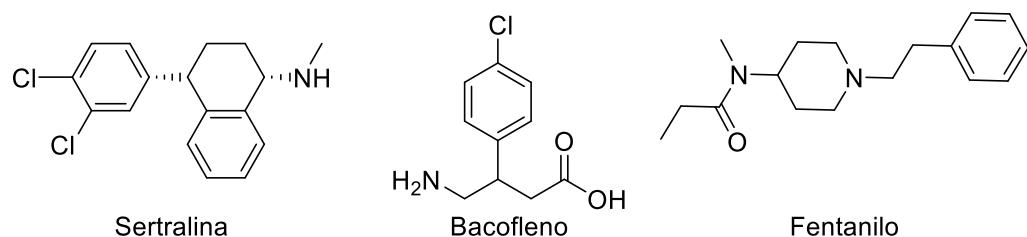
REACCIONES DE CARBONILOS

Aminación reductiva

I. Introducción

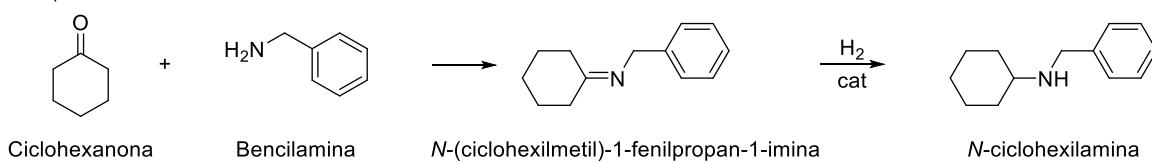
La aminación reductiva de compuestos carbonílicos es uno de los métodos de síntesis que permite preparar aminas. Para la obtención de aminas secundarias involucra inicialmente la formación de iminas por reacción de aldehídos o cetonas con aminas primarias y la subsecuente reducción.

La importancia de este tipo de síntesis radica en que las aminas se utilizan como intermediarios en la síntesis de fármacos. La síntesis propuesta por Welch y sus colaboradores para el antidepresivo Sertralina, en uno de los pasos involucraba un paso de aminación reductiva. Para la síntesis del Bacofleno derivado del ácido *g*-aminobutírico que actúa como relajante del sistema muscular y se usa en el tratamiento de la esclerosis múltiple, la meningitis y el trauma craneoencefálico en diversas síntesis propuestas para su obtención, el enlace del grupo amino se logra mediante aminación reductiva. El fentanilo que se utiliza como anestésico, ambos enlaces tipo amina pueden obtenerse mediante aminación reductiva. Esquema 1.



Esquema 1. Ejemplos de fármacos que han utilizado la aminación reductiva para su síntesis.

En una publicación de Nigam y sus colaboradores, llevan a cabo la síntesis de iminas mediante química sustentable utilizando jugos de cítricos como catalizador y una posterior reducción con borohidruro de sodio, llevando así en conjunto una aminación reductiva. La síntesis de aminas secundarias utilizando como sustratos a la ciclohexanona y la bencilamina ha servido como ejemplo en múltiples ocasiones (Esquema 2).



Esquema 2. Aminación reductiva de la reacción de ciclohexanona con bencilamina

En este experimento se realiza una modificación de equivalentes en el paso de la síntesis de las iminas de la publicación de Nigam buscando que sea más sustentable la reacción.

II. Objetivos

- Sintetizar una amina por medio de la reacción de aminación reductiva.
- Conocer y aplicar algunas de las técnicas de la química verde para sintetizar iminas.
- Llevar a cabo la reducción de las iminas utilizando borohidruro de sodio.

III. Conocimientos previos

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

IV. Reactivos

Acetato de etilo	3 mL	Hexano	3 ml
Borohidruro de sodio	0.065 g	4-nitrobenzaldehído	0.1511 g
Disolución de HCl 1M	1 mL	4-metoxianilina	0.1231 g
Etanol	30 mL	Metanol	10 mL
Jugos de frutas: limón, lima, naranja y mango	3.5 mL		

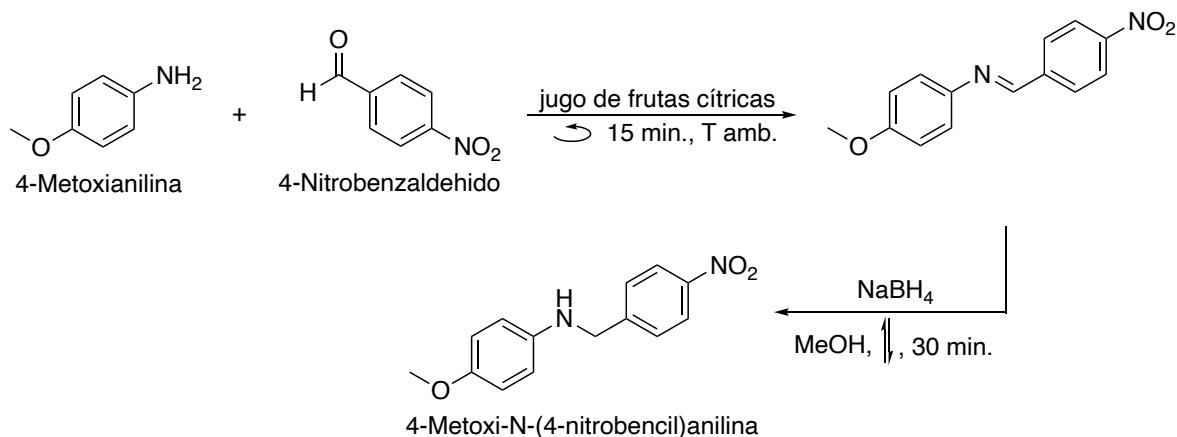
V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión	Balanza analítica
Lámpara de luz UV	Rotavapor

VI. Material

Agitador de vidrio	1	Nave de pesado	1
Barra de agitación magnética	1	Parrilla de calentamiento con agitación	1
Bomba recirculadora de agua sumergible	1	Pinzas de tres dedos con nuez	3
Cámara de elución con tapa	1	Pipeta volumétrica de 5 mL	5
Cápsula de porcelana	1	Probeta graduada de 10 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente eléctrico para baño María	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Recipiente de plástico para baño de hielo	1
Frasco vial	3	Refrigerante de agua con mangueras	1
Matraz bola fondo plano de 25 mL	1	Vaso de precipitados de 100 mL	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	2	Vidrio de reloj	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1		

VII. Reacciones y relación estequiométrica



Datos	4-Metoxianilina	4-Nitrobenzaldehido	4-Metoxi-N-(4-nitrobencil)anilina
Masa molar (g/mol)			
Densidad (g/mL)			
Punto de fusión o ebullición (°C)			
Masa (g)			
Volumen (mL)			
Cantidad de sustancia (mol)			

VIII. Procedimiento experimental

Preparar el catalizador extrayendo el jugo de cualquiera de las siguientes frutas: lima, limón, naranja, mango inmaduro o verde. Filtrar el jugo ayudándose de un pedazo pequeño de algodón o de gasa. Para el caso del mango verde, colocar 5 g de la cáscara y colocar en 100 mL de agua y llevar a ebullición, filtrar la disolución resultante para obtener el jugo como un líquido transparente (Nota: preparar el catalizador previo a la realización del experimento).

En un frasco vial añadir 0.1511 g de 4-nitrobenzaldehído, 0.1231 g de 4-metoxianilina y 3.5 mL de jugo de fruta, agitar la mezcla con ayuda de la varilla de vidrio a temperatura ambiente durante 15 minutos. Filtrar al vacío el sólido obtenido, lavar con agua. Cristalizar el producto usando etanol como disolvente ideal. Secar el producto al vacío retirando el líquido madre del matraz Kitasato. Una vez seco, pesar el producto obtenido para calcular el porcentaje de rendimiento y determinar el punto de fusión.

Reducción por calentamiento convencional

En un matraz bola de fondo plano añadir la imina obtenida de la reacción de condensación y disolver en 10 mL de metanol, con cuidado y lentamente adicionar 0.065 g de NaBH₄, Al terminar la adición, calentar a reflujo durante 30 minutos. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, posteriormente, introducir en un baño de hielo y neutralizar con una disolución de HCl 1 M (Nota: cuidar que la mezcla de reacción no quede en pH ácido porque la amina se disuelve a pH ácido).

Agitar la reacción 10 minutos más en el baño de hielo. Filtrar al vacío la amina impura, recristalizar usando etanol como disolvente ideal. Secar al vacío retirando el líquido madre del matraz Kitasato. Cuando el compuesto este seco, pesar para calcular el porcentaje de rendimiento y determinar el punto de fusión. Realizar una ccf comparando las materias primas, la imina y la amina formada usando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt 7:3.

Reducción de la imina a temperatura ambiente.

Colocar la imina obtenida en una capsula de porcelana y adicionar lentamente 0.065 g de borohidruro de sodio, homogenizar la mezcla de reacción con la varilla de vidrio (con fricción) durante 15 minutos. Al finalizar el tiempo de reacción, adicionar lentamente 2 mL de metanol, agitar la mezcla de reacción 5 minutos más. Posteriormente, enfriar en un baño de hielo y llevar a pH neutro con HCl 1 M. Filtrar al vacío el producto crudo, purificar por cristalización simple usando etanol como disolvente ideal. Secar el producto al vacío retirando el líquido madre del matraz Kitasato. Con el producto seco, pesar para calcular el porcentaje de rendimiento y determinar el punto de fusión. Realizar una ccf comparando las materias primas, la imina y la amina formada usando como eluyente una mezcla de Hexano/AcOEt 7:3.

IX. Cuestionario

1. ¿Qué es la Química Sustentable?
2. ¿Cuáles son los doce principios de la Química Sustentable?
3. ¿Cuál es la función del borohidruro de sodio?
4. ¿Cuáles son los papeles del etanol durante la práctica?
5. Calcule la economía atómica, el factor E y el porciento de átomos de carbono de la reacción de reducción de la imina a la amina.

X. Bibliografía

- 1) Welch, W. M., Kraska, A. R., Sarges, R., & Koe, B. K. (1984). Nontricyclic antidepressant agents derived from cis and trans-1-amino-4-aryltetralins. *Journal of Medicinal Chemistry*. 27(11), 1508-1515.
- 2) Abdel-Magid, F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. (1996). Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures. *Journal of Organic Chemistry*. 61(11), 3849-3862.
- 3) Merle, W. C.; Ciszewski, J. T.; Bhatti, M. M.; Swanson, W. F.; Wilson, A. M. (2000). A simple secondary amine synthesis: reductive amination using sodium triacetoxyborohydride. *Journal of Chemical Education*. 77(2), 270-271.
- 4) Cho, T.; Kang, S. K. (2005). Direct and indirect reductive amination of aldehydes and ketones with solid acid-activated sodium borohydride under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, 61, 5725- 5734.
- 5) Gupta, P. K., Ganesan, K., Pande, A., & Malhotra, R. C. (2005). A convenient one pot synthesis of fentanyl. *Journal of Chemical Research* 7, 452-453.
- 6) Touchette, K. M. (2006). Reductive Amination: A remarkable experiment, for the organic laboratory. *Journal of Chemical Education*. 83(6), 929-930.
- 7) Menche, D.; Arikan, F.; Li, J.; Rudolph, S. (2007). Directed reductive amination of β -hydroxy-ketones: convergent assembly of the ritonavir/lopinavir core, *Organic Letters*, 9, 267-270.
- 8) León-Cedeño, F. (2008-2009). Experiencias en la implementación de las técnicas de química verde (o química sustentable). *Anuario Latinoamericano de Educación Química*, XXIV, 133-143.
- 9) Yang, X., Zhao, L., Fox, T., Wang, Z. X., & Berke, H. (2010). Transfer hydrogenation of imines with Ammonia–borane: a concerted double-hydrogen-transfer reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 11(49), 2058-2062.
- 10) Lei, Q., Wei, Y., Talwar, D., Wang, C., Xue, D., & Xiao, J. (2013). Fast reductive amination by transfer hydrogenation "on water". *Chemistry: A European Journal*, 19(12), 4021-4029.
- 11) Pal, R. (2013). Fruit juice: a natural, green and biocatalyst system in organic synthesis. *The Open Organic Chemistry Journal*, 1(4), 47-56.

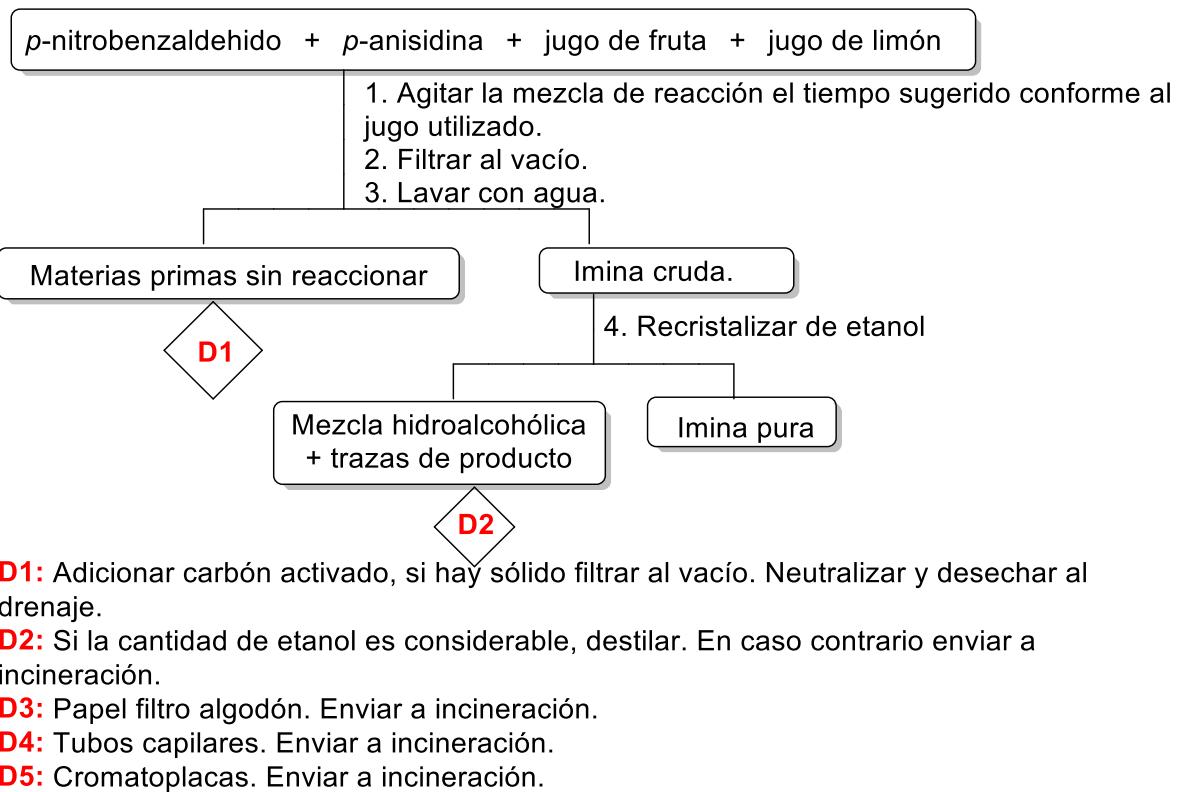
- 12) Jiang, Q., Wang, J. Y., & Guo, C. (2014). Iodine (III)-Mediated C–H Alkoxylation of Aniline Derivatives with Alcohols under Metal-Free Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(18), 8768-8773.
- 13) Yadav, G.; Mani, J. V. (2015). Green synthesis of Schiff bases by using natural acid catalysts. *International Journal of Science and Research*, 4(2), 121-127.
- 14) Afanasyev, O. I., Kuchuk, E., Usanov, D. L., & Chusov, D. (2019). Reductive amination in the synthesis of pharmaceuticals. *Chemical reviews*, 119(23), 11857-11911.
- 15) Galván, A., de la Cruz, F. N., Cruz, F., Martínez, M., Gomez, C. V., Alcaraz, Y., & Vázquez, M. A. (2019). Heterogeneous catalysis with basic compounds to achieve the synthesis and C–N cleavage of azetidin-2-ones under microwave irradiation. *Synthesis*, 51(19), 3625-3637.
- 16) Kolobova, E., Mäki-Arvela, P., Pestryakov, A., Pakrieva, E., Pascual, L., Smeds, A., & Murzin, D. Y. (2019). Reductive amination of ketones with benzylamine over gold supported on different oxides. *Catalysis Letters* 149, 3432-3446.
- 17) Ivanov, R., Ivanova, E., Merkulov, V., Zharkov, M., Kuchurov, I., & Zlotin, S. (2023). Autocatalytic Green Synthesis of Imines in Traceless Medium. *European Journal of Organic Chemistry*, 26(25), e 202300366.
- 18) Mäki-Arvela, P., Simakova, I. L., & Murzin, D. Y. (2023). One-pot amination of aldehydes and ketones over heterogeneous catalysts for production of secondary amines. *Catalysis Reviews*, 65(2), 501-568.
- 19) Manisha Nigam, Dylan Tuttle, Barbora Morra, Andrew P. Dicks & Jose Rodriguez (2023) Putting the squeeze on imine synthesis: citrus juice as a reaction medium in the introductory organic laboratory, *Green Chemistry Letters and Reviews*, 16:1, 2185107, DOI: 10.1080/17518253.2023.218510.
- 20) Brunton, L. L., Chabner, B. A., Knollmann, B. C. (2010) *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12a edition, Editorial McGraw Hill Professional.

XI. Preparación de reactivos

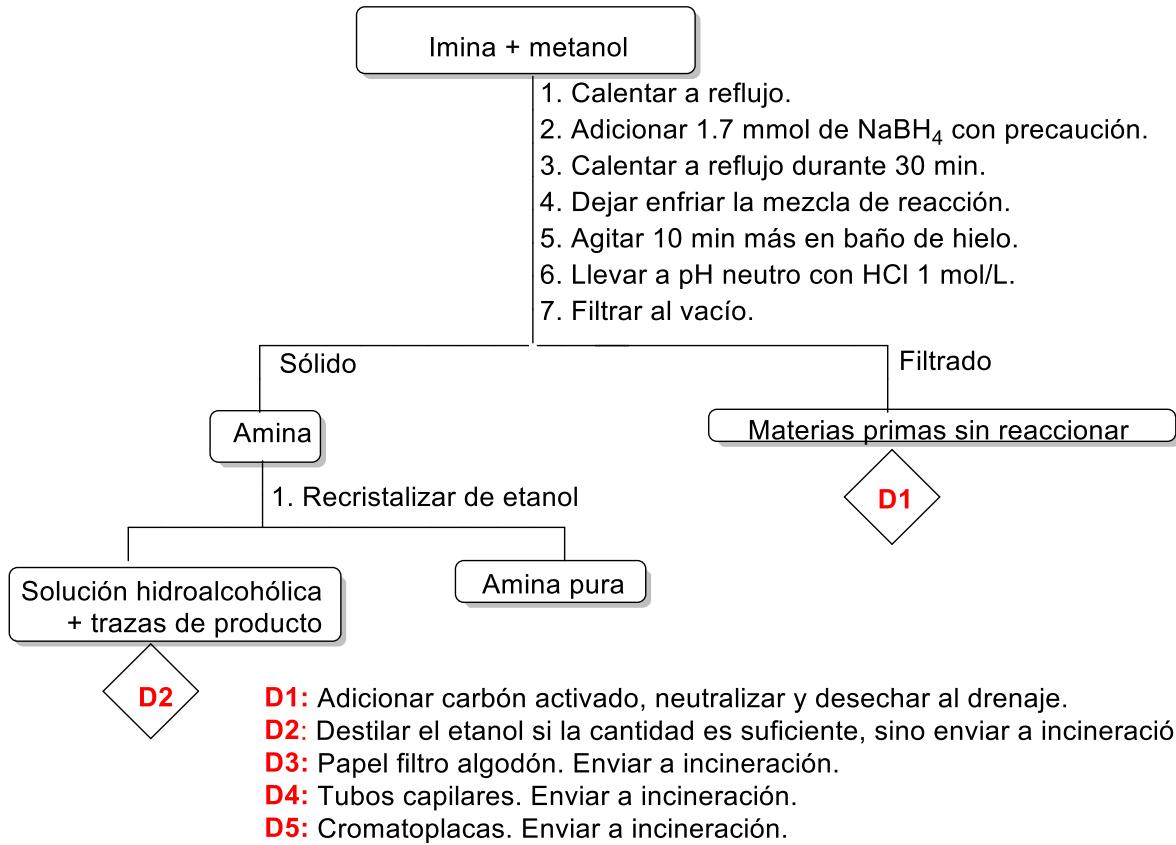
Disolución de HCl 1M (100 mL). En un matraz aforado de 100 mL añadir 8.28 mL de HCl concentrado y colocar en un baño de hielo, lentamente y con cuidado adicionar agua y aforar a 100 mL agitando constantemente.

XII. Manejo de residuos

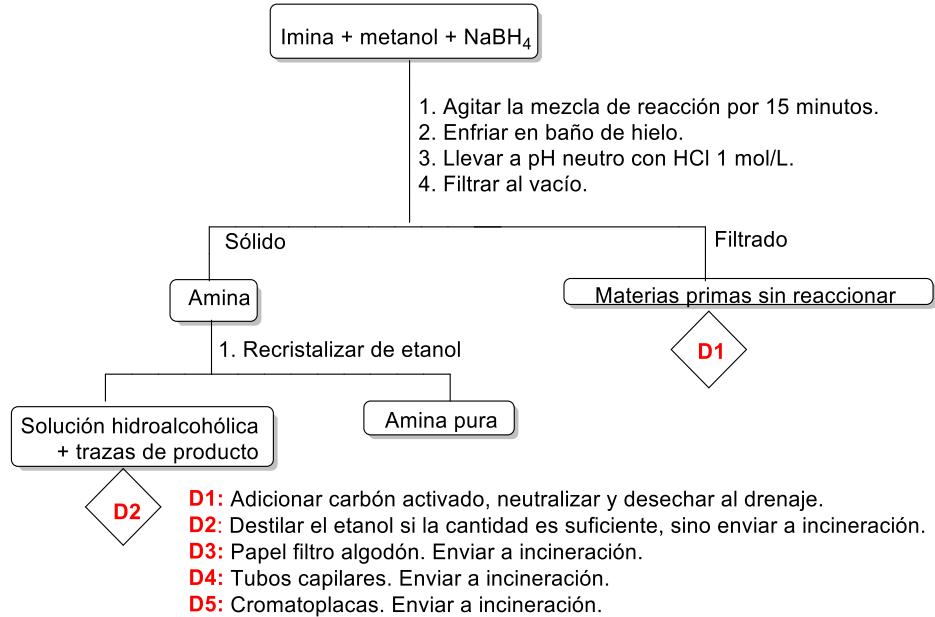
Síntesis de iminas.



Reducción de iminas con borohidruro de sodio calentando a reflujo.



Reducción de iminas con borohidruro de sodio a temperatura ambiente.



DERIVADOS DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS

Butirato de etilo

I. Introducción

Los ácidos carboxílicos son compuestos orgánicos que presentan sobre el mismo átomo de carbono un carbonilo y un hidroxilo, dando una reactividad muy particular a este tipo de compuestos. Sin embargo, existen compuestos que son derivados de éstos, los cuales se denominan derivados de ácidos carboxílicos, donde se ha sustituido el hidroxilo por otro nucleófilo tal como: halógeno, alcoxi, tioalcoxi, aciloxi o amino. Este cambio de grupo funcional modifica sustancialmente las propiedades y la reactividad de estos mismos.

Los ésteres son compuestos orgánicos derivados de ácidos carboxílicos, donde el grupo hidroxilo ha sido reemplazado por un grupo alcóxido (OR). Los ésteres suelen presentar aromas y sabores muy agradables, lo que los convierten en compuestos ampliamente empleados en la industria de alimentos, fragancias y farmacéutica.

El butirato de etilo es un compuesto que se encuentra en diversos alimentos, en especial en frutas tropicales, es uno de los muchos compuestos que le brindan aroma y sabor a la piña, se emplea en la industria alimentaria principalmente como aditivo para brindar sabor y aroma a piña a helados, caramelos, bebidas, gelatinas, etc.

Los ésteres pueden sintetizarse de varios métodos, sin embargo, la forma más sencilla y conocida es a través de la esterificación de Fischer-Speier, donde se parte de un ácido carboxílico y un alcohol en presencia de algún ácido fuerte como catalizador, generalmente H_2SO_4 en presencia de calor o alguna energía alterna tal como microondas, sonicación, etc.

Este método sintético es ampliamente conocido que procede mediante un equilibrio reversible, lo que implica que no se obtiene un rendimiento abundante y que no es una reacción que se completa al 100%. El agua es un subproducto de la esterificación de Fischer-Speier y justo estas moléculas de agua en presencia de medio ácido (catalizador) pueden revertir la reacción hacia reactivos. Para favorecer el producto y disminuir la reversibilidad de la reacción, se emplean varias modificaciones, por ejemplo, se emplea un exceso del alcohol, así como destilación azeotrópica para retirar el agua

generada en el seno de la reacción, obligando a desplazar el equilibrio hacia la formación del éster, empleando el principio de Le Châtelier.

El mecanismo principal que ocurre en los ácidos carboxílicos, así como sus derivados se denomina *Adición-Eliminación*, la cual parte de un grupo carboxilo trigonal plano con hibridación sp^2 y al ocurrir la adición nucleófila se forma un intermediario tetraédrico (sp^3), finalmente la eliminación de un grupo saliente regenera la hibridación y geometría del grupo carboxilo para formar otro derivado de ácidos carboxílicos.

II. Objetivos

- Obtener un éster mediante una esterificación de Fischer-Speier.
- Sintetizar un éster empleando catálisis ácida: butirato de etilo a partir de ácido butírico y etanol.

III. Conocimientos previos

1. Reacciones de adición nucleofílica sobre el grupo carboxilo.
2. Derivados de ácidos carboxílicos y su reactividad relativa.
3. Mecanismos de reacción para la esterificación de Fischer-Speier: síntesis de butirato de etilo.
4. Usos del butirato de etilo.
5. Propiedades físicas, químicas y toxicológicas (CRETIB) de reactivos y productos.

IV. Reactivos

Ácido butírico	5.3 mL	Disolución NaHCO_3 15%	20 mL
Etanol absoluto	10 mL	Disolución de salmuera	10 mL
H_2SO_4 concentrado	1.5 mL	Na_2SO_4	3 g
Cloruro de calcio anhídrico CaCl_2	0.5 g		

V. Equipo

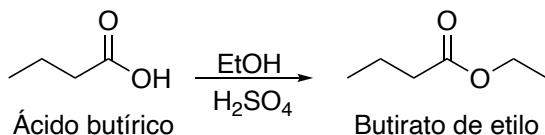
Aparato para determinar punto de fusión	Balanza analítica
Lámpara de luz UV	

VI. Material

Agitador de vidrio	1	Nave de pesado	1
Barra de agitación magnética	2	Parrilla de calentamiento con agitación	1
Bomba recirculadora de agua sumergible	1	Pinzas de tres dedos con nuez	3
Cámara de elución con tapa	1	Porta termómetro	1

Colector	1	Probeta graduada de 10 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente de peltre	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente de plástico para baño de hielo	1
Espátula	1	Refrigerante de agua con mangueras	2
Frasco vial	2	T de destilación	1
Matraz bola de fondo plano de 10 mL	1	Termómetro de alcohol	1
Matraz bola fondo plano de 25 mL	1	Trampa de humedad de microescala	2
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	2	Vaso de precipitados de 30 mL	2
Matraz Kitasato de 50 mL con manguera	1	Vidrio de reloj	1

VII. Reacción y relación estequiométrica



Datos	Ácido butírico	EtOH	H ₂ SO ₄	Butirato de etilo
Masa molar (g/mol)				
Densidad (g/mL)				
Punto de fusión o ebullición (°C)				
Masa (g)				
Volumen (mL)				
Cantidad de sustancia (mol)				

VIII. Procedimiento experimental

Butirato de etilo

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL provisto de un agitador magnético añadir 5.3 mL de ácido butírico, 10 mL de etanol absoluto y 1.5 mL de H₂SO₄ concentrado, adaptar un refrigerante de agua en posición de reflujo y una trampa de humedad con CaCl₂. Calentar la mezcla de reacción a temperatura de reflujo por una hora.

Al finalizar el tiempo de reacción, permitir que la reacción se enfríe un poco y adaptar un sistema de destilación simple para destilar el etanol. Quitar el calentamiento y retirar la parrilla para que el matraz llegue a temperatura ambiente. Posteriormente, verter la mezcla de reacción dentro de un embudo de separación y agregar 15 mL de H₂O helada, separar y desechar la fase acuosa, lavar la fase orgánica (superior) con 10 mL de salmuera (disolución saturada de NaCl), decantar y desechar la fase acuosa. Eliminar

las trazas de ácido de la fase orgánica lavando con una disolución de NaHCO_3 al 15% (2x10 mL, **cuidado** se desprenderá CO_2 generando presión dentro del embudo). Después de los lavados con NaHCO_3 verificar el pH de las fases acuosas (pH = 7), finalmente realizar lavados con agua (2x10 mL) decantar la fase acuosa y recuperar la fase orgánica, secar empleando Na_2SO_4 anhidro.

La fase orgánica se vierte en un matraz bola de 10 mL provisto de un agitador magnético para destilar la fracción entre 65-75° C, colectar el destilado en un matraz Erlenmeyer de 50 mL inmerso en un baño de hielo. Medir el volumen colectado de butirato de etilo para calcular el rendimiento.

IX. Cuestionario

1. ¿Podría utilizarse H_2SO_4 diluido para la Esterificación de Fischer-Speier?
2. Si se desea eliminar el agua del seno de la reacción para desplazar el equilibrio hacia la formación del éster ¿cómo modificaría la técnica empleada?
3. ¿Daría buenos resultados usar ácido 4-aminobenzoico en exceso, en lugar de etanol?
4. ¿Qué función tiene el CaCl_2 en las reacciones?

X. Bibliografía

- 1) Ávila, G.; García, C. et al (2009) *Química Orgánica. Experimentos con un Enfoque Ecológico*, 2^{da} Edición, México, Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial, UNAM.
- 2) Carey F. A.; Giuliano R. M. (2014) *Química Orgánica*, 9na Edición, México, Editorial McGraw Hill
- 3) Kenneth, W. (2010) *Macro and Microscale Organic Experiments*, 6ta Edition, Estados Unidos de Norteamérica, Editorial Cengage Learning.
- 4) Mayo, D. W.; Pike, R. M; Trumper, P. K. (1994) *Microscale Organic Laboratory* 3era Edición, Estados Unidos de Norteamérica. Editorial John Wiley & Sons Inc.
- 5) Pavia, D.L (2006) *Introduction to Organic Laboratory Techniques, a Microscale Approach*, 4ta Edición, Estados Unidos de Norteamérica, Editorial Cengage Learning.

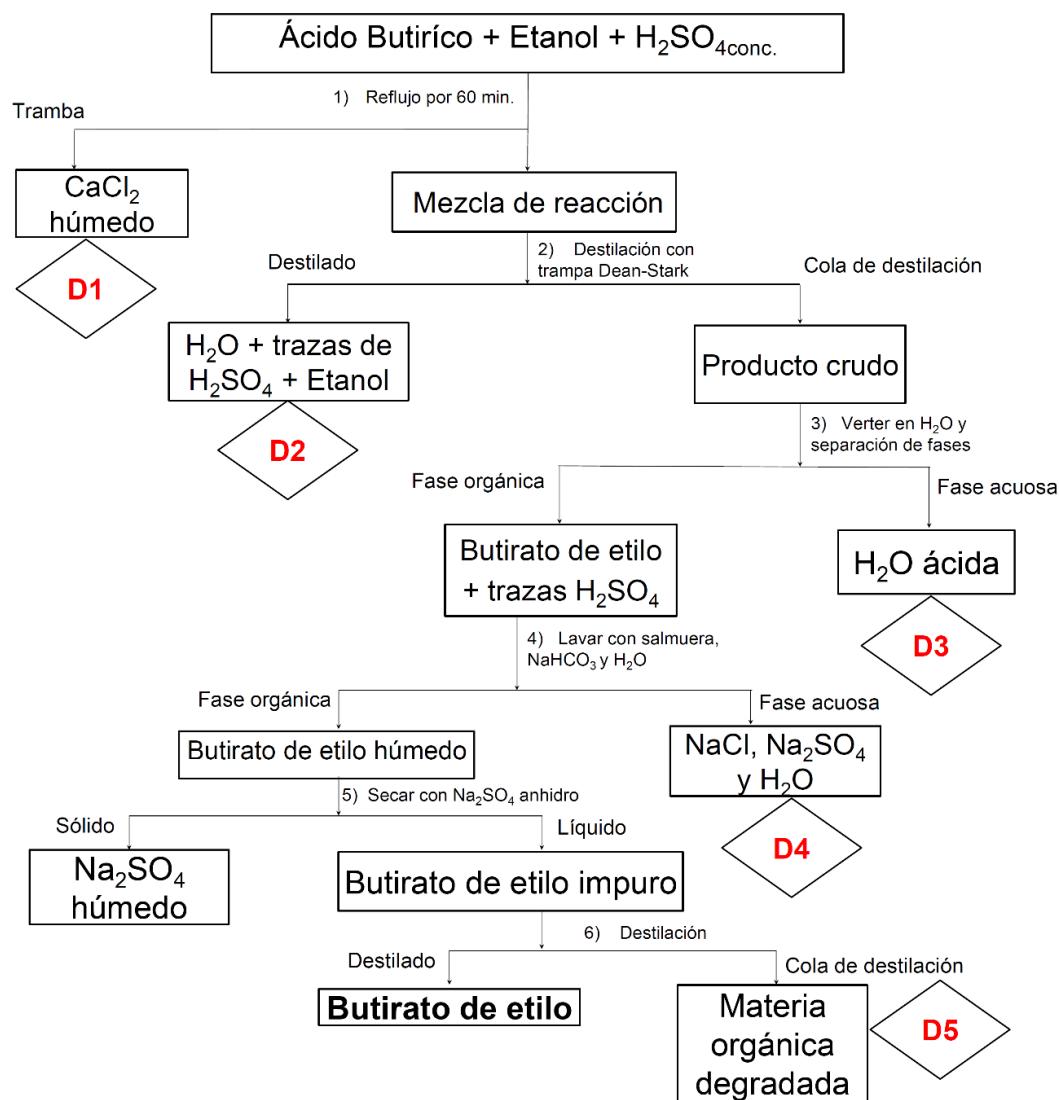
XI. Preparación de reactivos

Disolución de Bicarbonato de sodio al 15% (100 mL). Pesar 15 g de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) y añadir a un matraz aforado de 100 mL, adicionar agua y agitar hasta disolución total y aforar a 100 mL.

Disolución de NaCl Saturada (100 mL). Pesar 35 g de NaCl y añadir a un vaso de precipitados que contengan 100 mL de agua destilada, agitar hasta su total disolución.

Síntesis de Ésteres

Obtención de Butirato de Etilo



D1: Secar en mufla para su re-uso

D2: Recuperar el etanol por destilación, si el volumen es considerable.

D3 Y D4: Verificar pH y desechar neutro

D5: Mandar a incineración.

FORMACIÓN DE ANILLOS HETEROCÍCLICOS DE 6 MIEMBROS CON 2 HETEROÁTOMOS

Síntesis de la 5,6-Difenil-2,3-dihidropirazina

I. Introducción

Las dihidropirazinas pueden sintetizarse a partir de la reacción entre etilendiamina y un compuesto 1,2-dicarbonílico tienen aplicaciones en diversas áreas, se emplean como saborizantes en química de alimentos, en medicina son útiles porque inhiben la ciclooxygenasa.¹ Dentro de las funciones biológicas que presentan se encuentran la escisión del ADN,² la inducción de la apoptosis³ y la inhibición del crecimiento de *Escherichia coli*.⁴ Una vez oxidadas a pirazinas fungen como inhibidores de la corrosión de acero templado. Camila Delpivo y su grupo de investigación a sintetizado diversas 2,3-dihidropirazinas en medio acuoso a temperatura ambiente a partir de 1,2-diaminas y compuestos 1,2-dicarbonílicos.

Dentro de las limitaciones para la obtención de las dihidropirazinas se encuentra el uso de reactivos costosos, los tiempos de reacción prolongados y que se requieren condiciones de reacción drásticas.

El uso de ultrasonido para favorecer las reacciones químicas se conoce como sonoquímica.⁵ La sonicación utilizando baño de ultrasonido permite disminuir el tiempo de reacción, lo que conlleva a una disminución del gasto energético. La cavitación acústica es el mecanismo operante en muchos procesos sonoquímicos, implica la formación, el crecimiento y colapso violento de burbujas en un medio líquido bajo

¹ S.K.Singh, V. Saibaba, V. Ravikumar, S.V. Rudrawar, P. Daga, C.S. Rao, V. Akhila, P. Hegde and Y.K. Rao, “Synthesis and biological evaluation of 2,3-dihydropyrazines and quinoxalines as selective COX-2 inhibitors”, *Bioorg Med Chem*, Vol. 12, pp. 1881–1893, 2004.

² T. Yamaguchi, S. Matsumoto, K. Watanabe, “Generation of free radicals from dihydropyrazines with DNA strand-breakage activity”, *Tetrahedron Lett*, Vol. 39, pp. 8311–8312, 1998.

³ Yamaguchi, T., Nomura, H., Matsunaga, K., Ito, S., Takata, J., & Karube, Y. (2003). The behavior of dihydropyrazine with DNA strand-breakage activity in vivo. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(11), 1523-1527.

⁴ O. Takeda, S. Takechi, T. Katoh, and T. Yamaguchi, “The role of dihydropyrazines in accelerated death of *Escherichia coli* on addition of copper(II)”, *Biol Pharm Bull*, Vol. 28, pp. 1161–1164, 2005.

⁵ Cella, R., & Stefani, H. A. (2009). Ultrasound in heterocycles chemistry. *Tetrahedron*, 65(13), 2619-2641.

irradiación ultrasónica.⁶

La síntesis de las dihidropirazinas mediante reacción multicomponentes MCR,⁷ permite la formación de un heterociclo de 6 miembros con 2 heteroátomos de nitrógeno en las posiciones 1,4 mediante la condensación de un compuesto dicarbonílico 1,2 y la etilendiamina dando lugar a la 2,3-difenil-5,6-dihidropirazina. Siendo una reacción multicomponente⁸ se espera que la economía atómica de la reacción sea elevada ya que se ven incorporados la mayoría de los átomos de las materias primas en el producto y el factor ambiental (factor E) que se calcula al dividir la masa de los desechos generados entre la masa del producto final sea bajo. Y que la economía de los átomos de carbono sea alta, que se calcula dividiendo el número de átomos de carbono en el producto entre el número de carbonos en los reactivos y se multiplica por 100.

II. Objetivo (s)

- Realizar la síntesis de la 5,6-difenil-2,3-dihidropirazina utilizando un baño de calentamiento de ultrasonido.
- Explicar el efecto de cavitación en las reacciones químicas.
- Analizar las ventajas y desventajas al utilizar calentamiento convencional y el de reflujo.
- Ejemplificar una reacción de condensación para la obtención de una dihidropirazina.

III. Conocimientos previos

1. Síntesis de dihidropirazinas.
2. Síntesis de compuestos 1,2-dicarbonílicos y de 1,2-etilendiaminas.
3. Propiedades físicas, químicas y toxicidad de reactivos y productos.
4. Principio del uso de ultrasonido como método alterno en las síntesis.
5. Métrica de la Química sostenible.
6. Importancia de las dihidropirazinas

⁶ Devi, M., Singh, R., Sindhu, J., Kumar, A., Lal, S., Kumar, R., & Kumar, P. (2022). Sonochemical protocols for heterocyclic synthesis: a representative review. *Topics in Current Chemistry*, 380(2), 14.

⁷ Shen, X., Hong, G., & Wang, L. (2025). Recent advances in green multi-component reactions for heterocyclic compound construction. *Organic & Biomolecular Chemistry*.

⁸ Dai, Z., Yang, D., Wang, K., Chen, Z., Tan, J., Tian, Y., & Li, Y. (2025). Multicomponent reaction synthesis and evaluation of novel 3,4-dihydropyrazine [1, 2-b] Indazole-1 (2 H)-one derivatives as inhibitors of pyroptosis and inflammation. *Molecular Diversity*, 1-18.

IV. Reactivos

Ácido acético	0.1 mL	Etilendiamina	0.66 mL
Bencilo	0.21 g	Extracto de cebolla	0.2 mL
Etanol	20 mL	Fenol	0.010 g

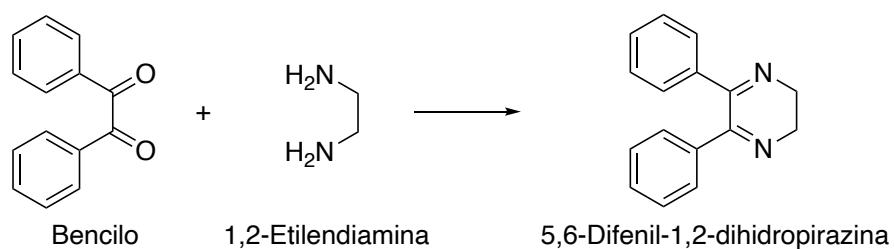
V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión	Balanza analítica
Ultrasonido	Microondas

VI. Material

Barra de agitación magnética	1	Parrilla de calentamiento con agitación	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Pinzas de tres dedos con nuez	3
Embudo de vidrio	1	Recipiente de peltre	1
Espátula	1	Tubo de ensaye con tapa de rosca	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	2	Tubo de ensaye de plástico para centrifuga	1
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera		Vaso de precipitados de 100 mL	1
Nave de pesado	1	Vidrio de reloj	1

VII. Reacción y relación estequiométrica



Datos	Bencilo	1,2-Etilendiamina	5,6-Difenil-1,2-dihidropirazina
Masa molar (g/mol)			
Densidad (g/mL)			
Punto de fusión o ebullición (°C)			
Masa (g)			
Volumen (mL)			
Cantidad de sustancia (mol)			

VIII. Procedimiento experimental

*Preparación del extracto de cebolla (*Allium cepa L.*)*

Cortar en pedazos cebolla blanca (2 g) y colocar en un vaso de precipitados de 100 mL, adicionar 10 mL de agua destilada y agitar la mezcla durante 30 minutos. Dejar la suspensión en reposo durante 10 minutos y filtrar al vacío, almacenar el filtrado en el refrigerador para ser usado como catalizador.

Baño de ultrasonido y calentamiento

En el tubo de ensaye de 10 mL que cuenta con una tapa de rosca añadir 0.21 g de bencilo, en la campana adicionar 0.06 g de etilendiamina (0.066 mL), 0.1 mL de ácido acético glacial, 0.2 mL del extracto de cebolla y 7 mL de una disolución etanol-agua (7:3). Calentar la mezcla a una temperatura de 57°C sumergido en el ultrasonido por 30 minutos.

Al terminar el tiempo de reacción, enfriar la mezcla a temperatura ambiente y posteriormente introducir en un baño de hielo. Filtrar el producto crudo al vacío y purificar por cristalización simple usando etanol como disolvente ideal. Filtrar al vacío el producto puro. Secar al vacío quitando el líquido madre del matraz Kitasato. Una vez seco, pesar para calcular el porcentaje de rendimiento, determinar el punto de fusión (156-157°C).

Baño de ultrasonido y calentamiento con fenol como catalizador

En un tubo de ensaye de 10 mL con tapa de rosca añadir 0.21 g de bencilo, en la campana adicionar 0.060 g de etilendiamina (0.066 mL), 0.010 g de fenol y 7 mL de una disolución etanol-agua (7:3). Colocar la mezcla de reacción en el ultrasonido durante 30 minutos a una temperatura de 57°C.

Al finalizar el tiempo de reacción, permitir que la mezcla llegue a temperatura ambiente, posteriormente, colocar en un baño de hielo alrededor de 5 minutos. Filtrar al vacío el producto crudo, purificar el producto por cristalización simple empleando etanol como disolvente ideal. Filtrar al vacío el producto puro. Secar al vacío retirando el líquido madre del matraz Kitasato, una vez seco, pesar para calcular el porcentaje de rendimiento y determinar el punto de fusión (156-157°C).

Ultrasonido a temperatura ambiente con sonda

En un tubo plástico para centrifuga añadir 0.21 g de bencilo, en la campana, adicionar 0.06 g de etilendiamina (0.066 mL), 0.1 mL de ácido acético glacial, 0.2 mL del extracto de cebolla y 7 mL de una solución etanol:agua (7:3). Colocar la mezcla de reacción en el ultrasonido durante 30 minutos a temperatura ambiente con un pulso 09 02, amplitud de la sonda de 45%.

Al finalizar el tiempo de reacción, permitir que la mezcla llegue a temperatura ambiente. Tapar y dejar la mezcla a temperatura ambiente por 2 semanas. Al termino del tiempo mencionado, transferir la mezcla de reacción a un vaso de precipitados y calentar para disminuir el volumen de la disolución. Permitir que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente. Despues, colocar en un baño de hielo y filtrar al vacío el producto crudo. Finalmente, purificar el producto crudo por cristalización simple usando etanol como disolvente ideal. Aislar el producto filtrando y secar al vacío el sólido. Pesar el producto para calcular el porcentaje de rendimiento, determinar el punto de fusión.

IX. Cuestionario

1. ¿Cómo pueden obtenerse las pirazinas a partir de las dihidropirazinas?
2. ¿Cuáles métodos de síntesis amigables con el ambiente se utilizan en la actualidad para obtener las dihidropirazinas?
3. De los métodos que utilizaste para la síntesis de dihidropirazinas, ¿cuál te pareció mejor? Justifica.
4. ¿Cuál es la diferencia entre la reacción con el ultrasonido de punta y el baño de ultrasonido?
5. Calcula la economía atómica, el factor E, el porcentaje de átomos de carbono y la intensidad de masa de la reacción que te permitió obtener la 2,3-dihidro-5,6-difenilpirazina.

X. Bibliografía

- 1) Saranya, J., Sowmiya, M., Sounthari, P., Parameswari, K., Chitra, S., & Senthilkumar, K. (2016). N-heterocycles as corrosion inhibitors for mild steel in acid medium. *Journal of Molecular Liquids*, 216, 42-52.
- 2) Beak, P., Brown, R. A., Yamamoto, J., Chiang, C. C., & Paul, I. C. (1976). Reaction of 2, 3-diphenyl-5, 6-dihdropyrazine and malononitrile to give 2, 6-diamino-3, 5-

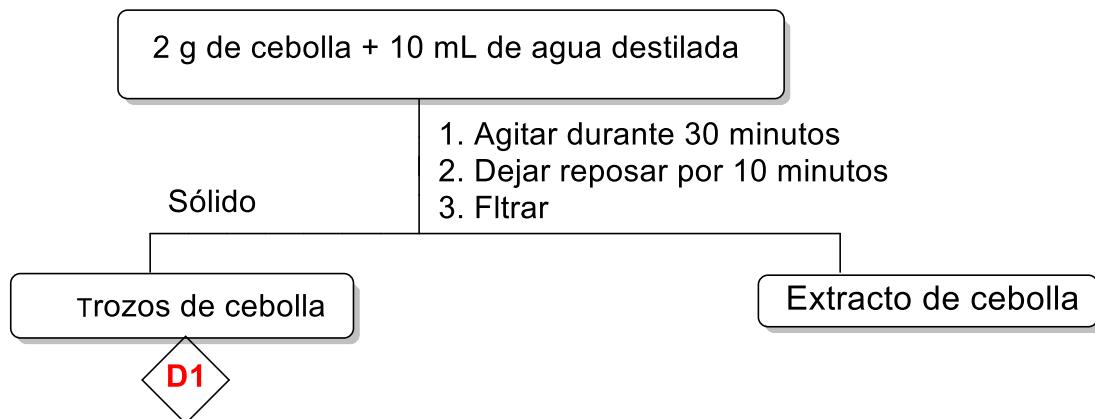
- dicyano-4, 10-diphenyl-1, 7-diazatricyclo [5.2. 1.04, 10] deca-2, 5-diene. A novel synthesis of a substituted diazadihydrotriquinacene. *The Journal of Organic Chemistry*, 41(21), 3389-3391.
- 3) Prabakaran, K., Sivakumar, M., & Perumal, M. S. (2017). A simple, efficient green protocol for the synthesis of β -enaminone and enamino ester derivatives by using onion extract as green catalyst. *Chemistry Select* 2(8), 2363-2372.
 - 4) Dasgupta, H. R., Mukherjee, S., & Ghosh, P. (2021). Onion extract catalyzed novel synthesis of pyrazine. *Asian Journal of Green Chemistry* 5, 235-47.
 - 5) Delpivo, C., Micheletti, G., & Boga, C. (2013). A green synthesis of quinoxalines and 2, 3-dihydropyrazines. *Synthesis* 45(11), 1546-1552.
 - 6) Akiyama, T., Enomoto, Y., & Shibamoto, T. (1978). A new method of pyrazine synthesis for flavor use. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 26(5), 1176-1179.

XI. Preparación de reactivos

Para preparar la solución EtOH: Agua 7:3 v/v (10 mL). Colocar en una probeta de 10 mL, 7 mL de Etanol y 3 mL de agua y agitar.

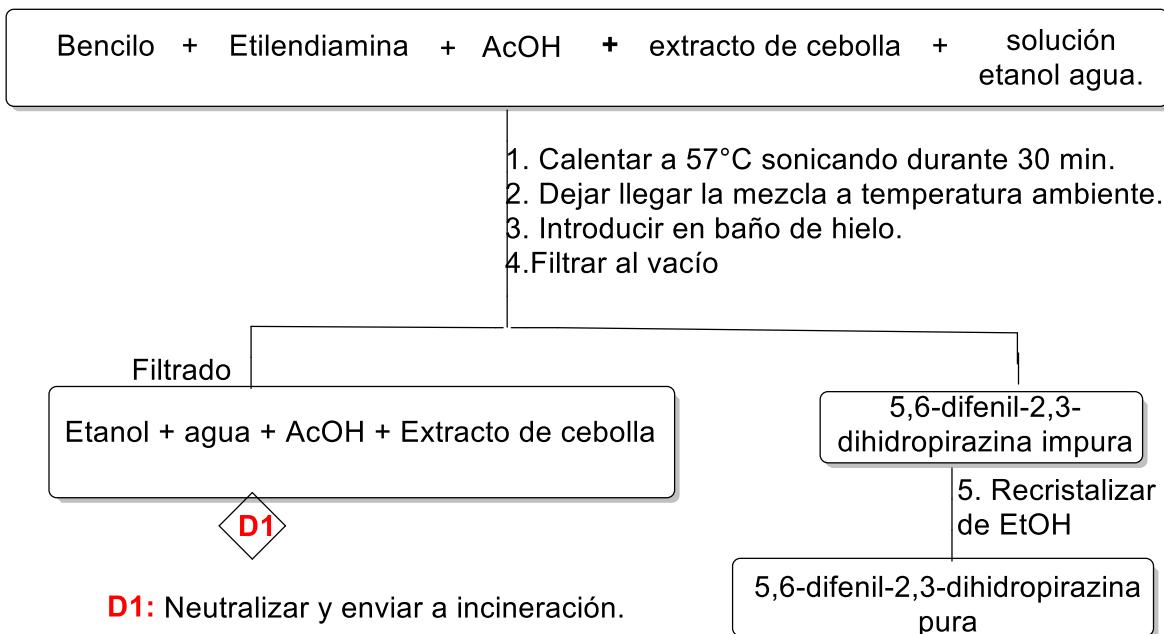
XII. Manejo de residuos

Preparación del extracto de cebolla

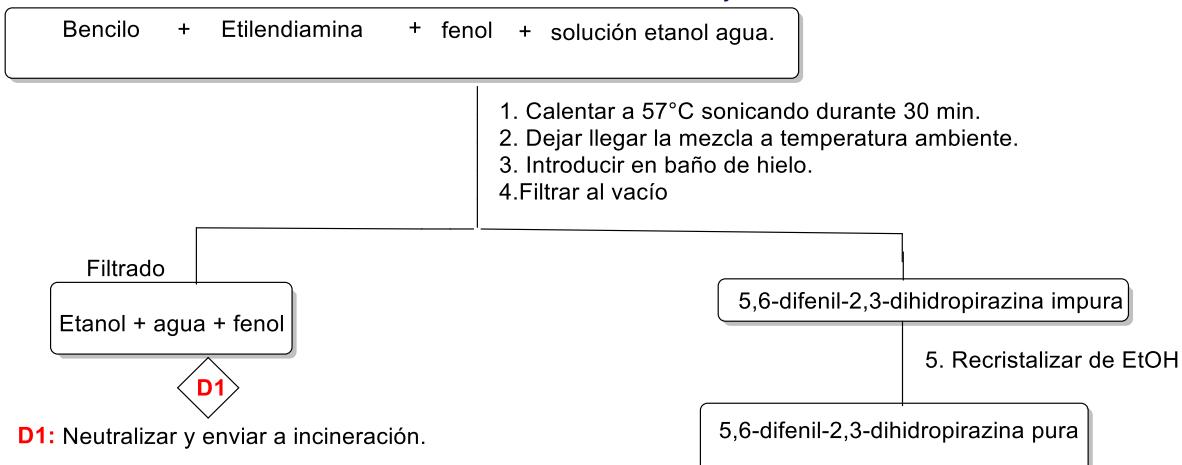


D1: Desechar en una bolsa de plástico a la basura municipal

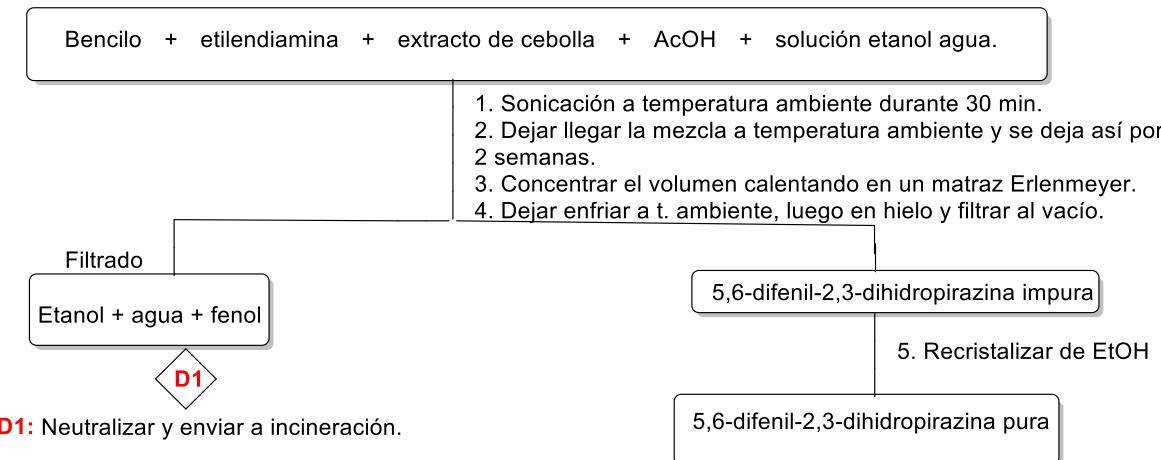
Síntesis de la 5,6-difenil-2,4-dihidropirazina con baño de ultrasonido y calentamiento.



Síntesis de la 5,6-difenil-2,4-dihidropirazina con baño de ultrasonido, calentamiento y fenol.



Síntesis de la 5,6-difenil-2,4-dihidropirazina con ultrasonido de punta a temperatura ambiente, AcOH y extracto de cebolla.



OBTENCIÓN DE ALFA-AMINO NITRILOS

REACCIÓN DE STRECKER

Síntesis de 2-(2,4-Dimetoxifenil)-2-morfolinoacetonitrilo

I. Introducción

Los α -amino nitrilos son bloques de construcción importantes y versátiles en la química heterocíclica al ser compuestos mono y bifuncionales específicos que poseen un grupo amino y un grupo nitrilo, ubicados en el mismo átomo de carbono. Su importancia química radica en su función como intermediarios en la síntesis de un vasto número de moléculas. Debido al efecto inductivo extremadamente alto del grupo funcional nitrilo hace que su átomo de nitrógeno sea un excelente aceptor de enlaces de hidrógeno. Además, debido a su tamaño excepcionalmente pequeño, la unidad cilíndrica compacta del grupo CN puede participar además en interacciones π - π que pueden ser importantes para el diseño de fármacos.

La combinación de estos dos grupos en el mismo átomo de carbono proporciona otras peculiaridades químicas de reactividad: I) Los α -amino nitrilos pueden perder el anión cianuro (reacciones de descianación) bajo ciertas condiciones produciendo la especie de iminio como intermediario, que puede reaccionar con nucleófilos. II) Bajo condiciones de reacción básicas, los α -amino nitrilos, así como las cianhidrinas O- protegidas, también son equivalentes del anión acilo, que a su vez permiten un comportamiento nucleofílico con diferentes electrófilos. III) Son precursores principales bien conocidos para los α -aminoácidos naturales y no naturales.

Ciertos derivados de α -aminonitrilos son inhibidores potenciales de proteasas que hidrolizan irreversiblemente un enlace peptídico en una secuencia de aminoácidos mediante un ataque nucleofílico y posterior hidrólisis de un intermediario tetraédrico. Con base en ello se han desarrollado nuevos fármacos anti hiperglucémicos como agentes miméticos de prolina, inhibiendo la enzima DPP-4, responsable de la rápida inactivación de las incretinas. De esta manera, este tipo de fármacos pueden mejorar la secreción de insulina inducida por glucosa y el control de la glucosa, sin inducir hipoglucemia o aumento de peso.

Como catalizadores heterogéneos, las nanopartículas de óxido metálico representan un hito en el desarrollo de protocolos de síntesis ecológicos para múltiples compuestos orgánicos. En este proceso, la separación del catalizador heterogéneo y su recuperación de los productos orgánicos son bastante fáciles y se pueden lograr a través de procesos simples como la filtración y la centrifugación. Este catalizador recuperado se puede volver a utilizar en otras reacciones, y la reutilización del catalizador agotado es prolongable.

La reacción de Strecker, que implica el uso de KCN, un material tóxico, es el procedimiento principal para producir moléculas de α -aminonitrilos a partir de sus precursores. Sin embargo, se han desarrollado procedimientos alternativos y seguros para evitar los problemas de toxicidad del KCN. En la actualidad, este KCN puede ser reemplazado con algunos otros agentes de transferencia de cianuro tales como dietil fosfocianurado, α -trimetilsiloxi nitrilos, cianhidrinas de acetona, Et₂AlCN y cianuro de trimetilsililo. De todas las variantes de cianuro de metal no alcalino anteriores, el cianuro de trimetilsililo es el más seguro y efectivo para la adición nucleofílica a iminas. Esto ayuda a la necesidad de una mejora directa en la síntesis orgánica para tener metodologías simples, ecológicas, de bajo costo y altamente efectivas en la producción en este caso particular de α -aminonitrilos con un tiempo de reacción corto y alto rendimiento.

II. Objetivos

- Conseguir un α -aminonitrido adaptando las condiciones de reacción a un laboratorio de docencia.
- Reducir el tiempo de reacción mediante el uso de un catalizador heterogéneo y fuentes de energía alternativas como el ultrasonido.
- Reducir el impacto ambiental sustituyendo el KCN y utilizando un catalizador reutilizable acorde a la química verde.

III. Conocimientos previos

- 1) Reacción de condensación de Strecker.
- 2) Reacciones multicomponente.
- 3) Propiedades físicas, químicas y toxicidad de reactivos y productos.
- 4) Uso de equipo de laboratorio: Ultrasonido, centrífuga y rotavapor.

IV. Reactivos

Acetonitrilo	0.5 mL	Morfolina	0.09 mL
2,4-Dimetoxibenzaldehido	0.17 g	Oxido de zinc Catalizador	0.0244 g
Etanol	5 mL	3,4,5-trimetoxibenzaldehido	0.2 g
Éter de petróleo	30 mL	Trimetilsilano carbonitrilo	0.15 mL
Hexano/Etanol 100:3	15 mL	ZrOCl ₂ •8H ₂ O Catalizador	0.103

V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión	Estufa
Balanza analítica	Lámpara de luz UV
Balanza granataria	Rotaevaporador
Centrífuga	Ultrasonido

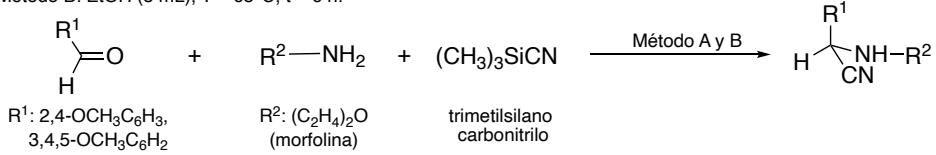
VI. Material

Agujas de jeringa	2	Parrilla de calentamiento con agitación	1
Barra de agitación magnética	1	Pinzas de tres dedos con nuez	2
Bomba de recirculación sumergible	1	Probeta graduada de 10 mL	1
Embudo Büchner con alargadera	1	Recipiente de peltre	1
Embudo de filtración rápida	1	Recipiente de plástico para baño de hielo	1
Espátula	1	Refrigerante de agua con mangueras	1
Jeringa de 1 mL	3	Tubos Falcon de 12 mL	2
Matraz bola fondo plano de 25 mL	1	Varilla de vidrio	1
Matraz bola fondo plano de 10 mL	1	Vaso de precipitados de 50 mL	3
Matraz Kitasato de 125 mL con manguera	1	Vial de 10 mL	2
Nave de pesado	1	Vidrio de reloj	1

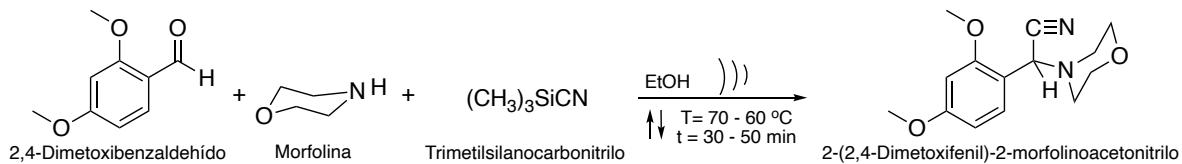
VII. Reacción y relación estequiométrica

Método A: ZrOCl₂•8H₂O (10 % mol), CH₃CN (0.5 mL), 24 h.

Método B: EtOH (5 mL), T = 65°C, t = 6 h.



Método C:



Datos	2,4-Dimetoxibenzaldehído	Morfolina	Trimetilsilano carbonitrilo	2-(2,4-Dimetoxifenil)-2-morfolinoacetonitrilo
Masa molar (g / mol)				
Densidad (g / mL)				
Punto de fusión o ebullición (°C)				
Masa (g)				
Volumen (mL)				
Cantidad de sustancia (mol)				

VIII. Procedimiento experimental

TMSCN trimetilsilanocarbonitrilo: es inflamable, tóxico por inhalación y se absorbe por la piel. La reacción se debe llevar a cabo en una campana de extracción. Emplear guantes, lentes y bata de protección.

Utilizando como catalizador al cloruro de zirconilo octahidratado $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$, método A.

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL, añadir 0.17 g de 2,4-dimetoxibenzaldehído, 0.103 g $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$, 0.09 mL de morfolina y 0.15 mL de trimetilsilano carbonitrilo disuelto con 0.5 mL CH_3CN . Mezclar con agitación magnética durante 12 h. Filtrar el sólido obtenido y lavar los cristales con Hexano/EtOH 100:3 frío.

Calentamiento a reflujo, método B.

En un matraz de fondo plano de 25 mL, añadir 0.17 g de 2,4-dimetoxibenzaldehído, 0.09 mL de morfolina y 0.15 mL de trimetilsilano carbonitrilo disuelto en 5 mL EtOH. Adaptar el refrigerante en posición vertical, agitar y calentar hasta observar un reflujo suave durante 6 h. Al finalizar el tiempo de reacción, filtrar el sólido obtenido y lavar los cristales con hexano/EtOH 100:3 frío.

Ultrasonido y catalizador ZnO, método C.

Configurar el ultrasonido en onda corta suave, a 60 °C, con un tiempo de reacción de 30 min.

En un matraz bola de fondo plano de 25 mL provisto de un agitador magnético, añadir 0.17 g de 2,4-dimetoxibenzaldehído 3.5 mL de etanol, 0.09 mL de morfolina y 0.15 mL de trimetilsilano carbonitrilo, lavar las jeringas con que se adicionan estos reactivos usando 0.7 mL de EtOH. Finalmente añadir 0.024 g de catalizador ZnO. Adaptar el refrigerante en posición de reflujo y comenzar el tiempo de sonicación.

Verter el contenido del matraz a un tubo Falcón para centrifuga. Con ayuda de la balanza granataria, igualar el peso del tubo de la reacción con otro tubo Falcón con agua y etiquetar ambos tubos. Colocar los tubos en la centrífuga de manera que se encuentren del lado opuesto uno respecto al otro. Centrifugar los tubos a 3,000 rpm durante 12 minutos. Posteriormente retirar los tubos de la centrífuga y pasar el producto de la reacción al matraz bola de 25 mL.

Concentrar con ayuda del rotavapor y colocar el sólido obtenido como producto en un matraz bola de fondo plano con barra de agitación de 10 mL y hacer 3 lavados manteniendo la temperatura baja con 5 mL de Hexano/Etanol 100:3 frío, durante 5 minutos cada lavado con agitación, filtrar el sólido al vacío en cada lavado triturando los aglomerados con la varilla de vidrio. Al finalizar los lavados, filtrar al vacío y colocarlo dentro de un vaso de precipitados de 50 mL. Cristalizar, con éter de petróleo. Secar al vacío retirando el líquido madre del matraz Kitasato pesar el producto para calcular el rendimiento y determinar el punto de fusión. Realizar una cromatografía en placa fina comparando, el producto, con las materias primas: el aldehído y la amina.

IX. Cuestionario

1. Proponga un mecanismo para la reacción de Strecker de la formación del α -amino nitrilo.
2. ¿Cómo influye el catalizador de ZnO en el mecanismo de reacción?
3. ¿Cómo se debe preparar dicho catalizador llamado nanoparticula de ZnO?

X. Bibliografía

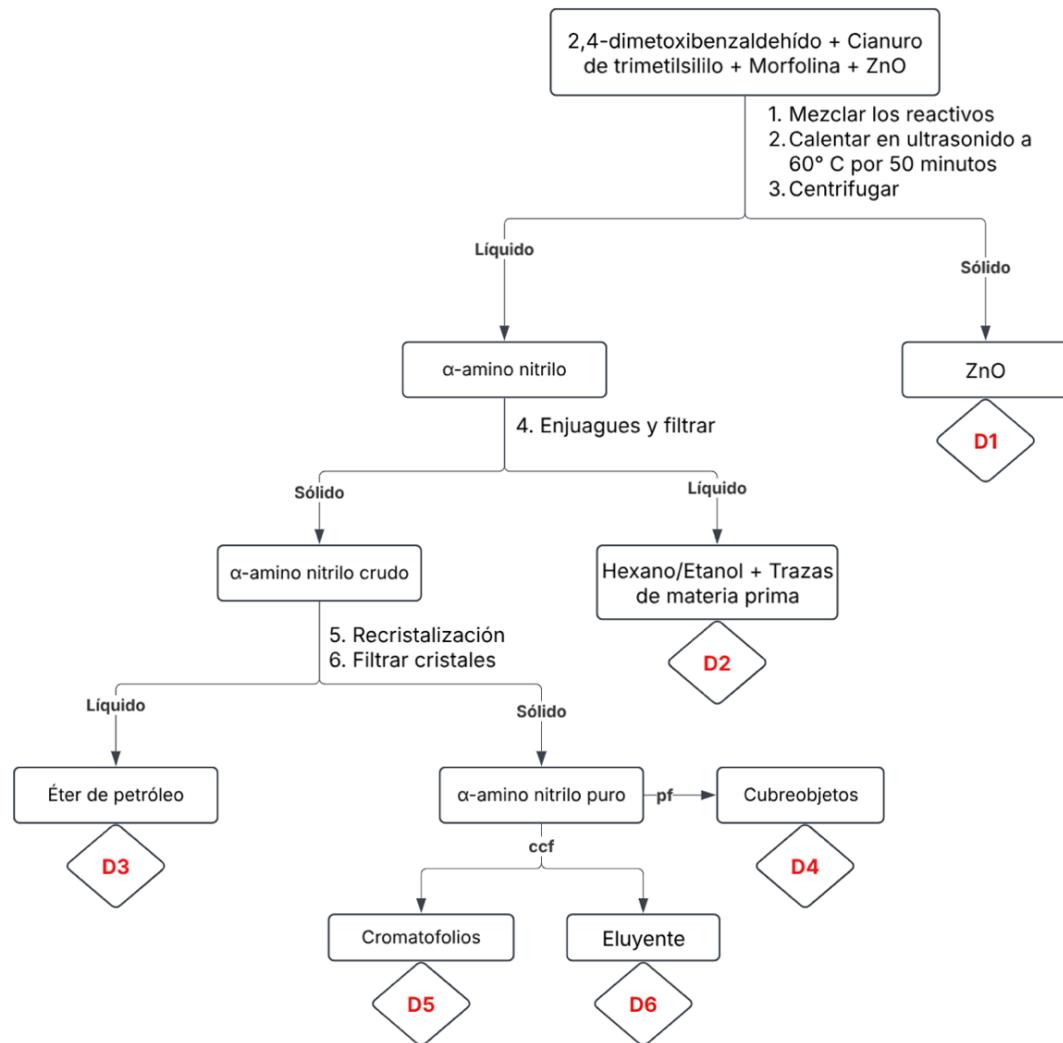
1. Kaur, B., Chand, S., Malik, A. K., Dhaliwal, K. S., Younis, S. A., & Kim, K. H. (2019). One-pot three-component synthesis of α -amino nitriles using ZnO as a heterogeneous, reusable, and eco-friendly catalyst *Journal of Cleaner Production* 234, 329-339.
2. Kouznetsov, V. V., & Galvis, C. E. P. (2018). Strecker reaction and α -amino nitriles: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties *Tetrahedron*, 74(8), 773-810.
3. Nammalwar, B., Fortenberry, Ch & Bunce, R. A. (2014). Synthesis of α -aminonitriles under mild catalytic, metal-free conditions *Tetrahedron Lett.* 55, 379 – 381.
4. Brahmachari, g., and Baneerjee, B. (2012). A comparison between catalyst-free and ZrOCl \bullet 8H₂O catalyzed Strecker reactions for the rapid and solvent-free one-pot synthesis of racemic alfa-aminonitrile derivatives *Asian Journal of Organic Chemistry* 1, 521 -528.

XI. Preparación de reactivo.

Síntesis de nanopartículas de óxido de Zinc (ZnO catalizador)

En un matraz balón de 250 mL provisto de una barra magnética de media pulgada. Pesar 1.6749 g de ZnCl₂ y adicionar 123 mL de agua desionizada y agitar hasta obtener una disolución. Posteriormente colocar un refrigerante en posición de reflujo y calentar a 80 °C bajo agitación constante por 72 h. Dejar enfriar la disolución a temperatura ambiente y añadir lentamente y bajo agitación hidróxido de amonio NH₄OH 0.1 M hasta pH 6 (aproximadamente 10 - 20 mL), obteniéndose así un precipitado color blanco. Filtrar el precipitado y enjuagar con agua desionizada, secar en la estufa a 60 °C durante 8 h, subsecuentemente se calcina en una mufla a 500 °C por 1 h para así obtener el polvo de nanopartículas de ZnO.

XII. Manejo de residuos



D1: Recuperar y almacenar para su reutilización.

D2 y D3: Recuperar por destilación y reutilizar.

D4 y D5: Empacar y enviar a incineración.

D6: Enviar a incineración

SECCIÓN II

HERRAMIENTAS EMERGENTES EN PRÁCTICAS DE QUÍMICA ORGÁNICA

SÍNTESIS AUTOMATIZADA DE DIBENZALACETONA

Condensación Claisen-Schmidt en Plataformas de Síntesis

I. Introducción

La reacción de Claisen-Schmidt es una reacción que sirve para la formación de compuestos α, β -insaturados, y se lleva a cabo a través de una condensación aldólica cruzada entre una cetona y un aldehído aromático en presencia de una base fuerte.

El mecanismo de la reacción de Claisen-Schmidt involucra la desprotonación de la cetona, formando un enolato. Este enolato forma un enlace con el carbonilo del aldehído, generando un intermediario tetraédrico que, tras la eliminación de una molécula de agua, mediante un proceso de deshidratación forma el producto α, β -insaturado.

Sin embargo, esta reacción tiene ciertos inconvenientes. El uso de bases fuertes, como el hidróxido de sodio, implica riesgos debido a su alta corrosividad. En el contexto de la sostenibilidad y la química verde, se han explorado alternativas que optimicen esta reacción, como el empleo de bases menos peligrosas y disolventes amigables con el medio ambiente, como el agua.

En este sentido, la síntesis automatizada representa un enfoque moderno que ayuda a reducir algunos de estos inconvenientes, mejorando la precisión y control de las condiciones de reacción, lo que optimiza el rendimiento y minimiza los residuos. En el caso de la condensación Claisen-Schmidt, el uso de plataformas automatizadas permite la incorporación de sistemas de control de temperatura y agitación exactos, asegurando una reproducción precisa de la reacción y facilitando la incorporación de reactivos de forma controlada. Además, el uso de equipos automatizados permite reducir la manipulación directa de reactivos peligrosos, como el NaOH, incrementando la seguridad del procedimiento y promoviendo prácticas más sostenibles en el laboratorio.

II. Objetivos

- Sintetizar dibenzalacetona mediante la reacción de Claisen-Schmidt, evaluando las condiciones de reacción y el mecanismo involucrado.
- Comparar el rendimiento de la dibenzalacetona obtenida mediante síntesis manual frente a la síntesis automatizada.

- Demostrar la aplicabilidad de la síntesis automatizada en reacciones de condensación aldólica cruzada, evaluando los beneficios en términos de control de proceso, reproducibilidad y eficiencia.
- Familiarizarse con el uso de sistemas de automatización para reacciones orgánicas, aprendiendo a programar y monitorear parámetros clave en la síntesis de compuestos α , β -insaturados.

III. Conocimientos previos

- 1) Estructura de aldehídos y cetonas
- 2) Mecanismos de reacciones de condensación
- 3) Uso de bases fuertes en síntesis orgánica
- 4) Reacción de Claisen-Schmidt
- 5) Formación y reactividad de enolatos

IV. Reactivos

Acetona	0.1 mL
Benzaldehído	1.1 mL
Hidróxido de sodio	0.3 g
Etanol	1 mL

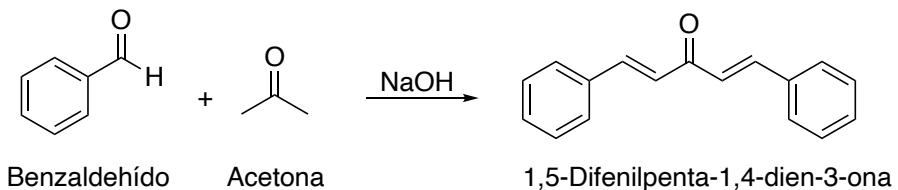
V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión
Balanza analítica
Lampara UV
Plataforma de síntesis MIKI

VI. Material

Barra de agitación magnética	1	Probeta graduada de 10 mL	1
Bomba de agua sumergible	1	Recipiente de peltre	1
Cámara de elución	1	Recipiente de plástico p/baño de hielo	1
Embudo Buchner con alargadera	1	Refrigerante de agua con mangueras	1
Espátula	1	Tapón para matraz	1
Matraz balón de fondo plano de 25 mL	1	Pipeta graduada de 5 mL	1
Matraz Erlenmeyer de 50 mL	1	Pipeta graduada de 1 mL	1
Matraz Kitasato de 125 mL c/manguera	1	Varilla de vidrio	1
Nave de pesado	1	Vaso de precipitados de 25 mL	1
Parrilla de agitación c/calentamiento	1	Vidrio de reloj	1
Pinzas de tres dedos con nuez	3		

VII. Reacción y relación estequiométrica



Datos	Benzaldehído	Acetona	Hidróxido de Sodio	1,5-Difenilpenta-1,4-dien-3-ona
Masa molar (g/mol)				
Densidad (g/mL)				
Punto de fusión o ebullición (°C)				
Masa (g)				
Volumen (mL)				
Cantidad de sustancia (mol)				

VIII. Procedimiento experimental

▪ *Procedimiento manual*

En un matraz balón de fondo plano de 25 mL provisto con una barra de agitación magnética añadir 0.3 g de NaOH en 3 mL de agua, seguir con la adición de 3 mL de etanol y agitar esta solución a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, añadir 1 mL de benzaldehído. Reducir la temperatura de reacción a 20 °C. Después, agregar 0.1 mL de acetona gota a gota, mantener la temperatura a 20 °C. Agitar la reacción durante 25 minutos mientras alcanza la temperatura ambiente, formando un sólido amarillo. Separar el sólido por filtración al vacío y lavar con agua para obtener el producto final como un sólido amarillo.

▪ *Procedimiento automatizado*

1. Preparar soluciones stock para todos los reactivos con las siguientes concentraciones:
 - Benzaldehído [0.5] M, 0.3 mL en 5 mL de etanol.
 - Acetona [0.2] M, 0.1 mL en 5 mL en etanol.
 - Hidróxido de sodio [2.5] M, 0.5 g en 5 mL de H₂O.

2. Con la plataforma de síntesis MIK-I (Figura 1) transferir las soluciones de reactivos desde las soluciones stock al vial de reacción correspondiente, equipado con una barra de agitación.
3. Colocar el vial reactor dentro de un contenedor de vidrio, el cual funciona como un enfriador.
4. Agregar al vial reactor 1 mL de la disolución acuosa de NaOH y activar la agitación de forma remota. A continuación, añadir 1 mL de la solución de benzaldehído al vial de reacción y agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 minutos.
5. A continuación, añadir 30 mL de agua fría al contenedor de vidrio para mantener la mezcla de reacción a aproximadamente 20 °C. Luego, añadir 1 mL de la disolución de acetona y agitar durante 25 minutos. Dejar que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente para dar lugar a la precipitación de un sólido amarillo. Al completar el tiempo de reacción, desactivar la agitación.
6. Recolectar el sólido obtenido mediante filtración al vacío y lavar manualmente con agua para obtener el producto final como un sólido amarillo.

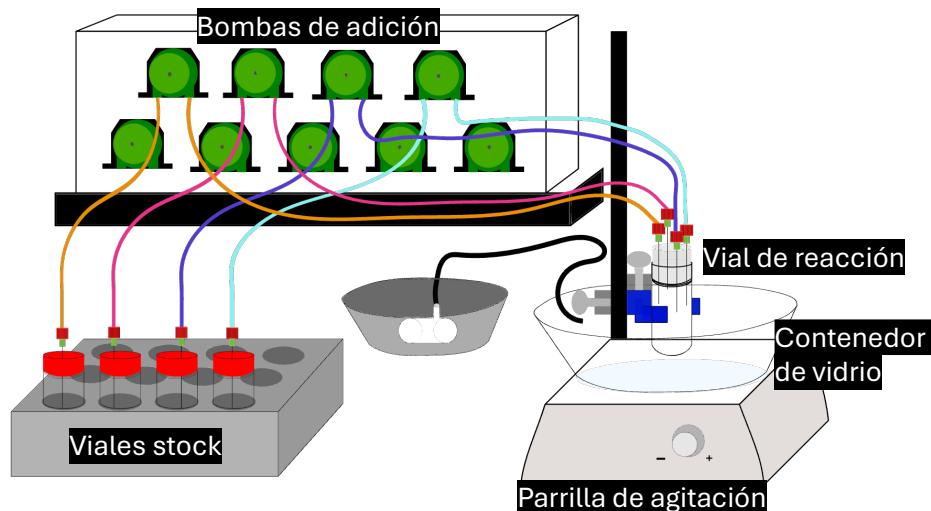


Figura 1. Representación esquemática de la plataforma de síntesis automatizada MIKI. Para poder hacer uso de ella, hay que solicitarla al profesor en turno.

IX. Cuestionario

1. ¿Qué tipo de compuestos se obtienen típicamente en la reacción de Claisen-Schmidt?

2. ¿Cuál es el papel de la base fuerte en la reacción de Claisen-Schmidt?
3. ¿Qué sucede en el mecanismo de la reacción después de la formación del enolato?
4. ¿Qué reactivo se utiliza para formar el enolato en la reacción de Claisen-Schmidt?
5. ¿Qué ventajas presenta realizar la síntesis automatizada en comparación con la síntesis manual?

X. Bibliografía

1. McMurry, J. *Química Orgánica* (8^a ed.). Cengage Learning, México, 2014, pp. 623-626, 698-701.
2. Bruice, P. Y. *Química Orgánica* (7^a ed.). Pearson, México, 2014, pp. 826-830, 950-952.
3. Carey, F. A., & Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis* (5^a ed.). Springer, Estados Unidos, 2007, pp. 140-144.

XI. Preparación de reactivos

Preparar soluciones stock para realizar procedimiento automatizado

Benzaldehído 0.5 M

En un matraz aforado de 5 ml medir 0.3 mL de benzaldehído y aforar con etanol.

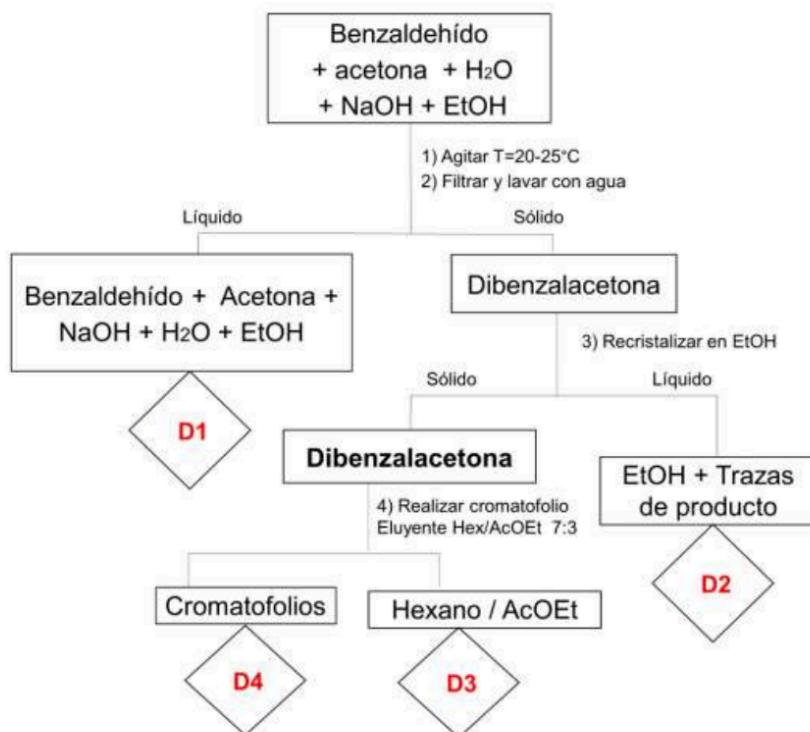
Acetona 0.2 M

En un matraz aforado de 5 ml medir 0.1 mL de acetona y aforar con etanol.

Hidróxido de sodio 2.5 M

En un matraz aforado de 5 ml pesar 0.5 g de hidróxido de sodio y aforar con H₂O destilada..

OBTENCIÓN DE DIBENZALACETONA



D1: Filtrar para eliminar sólidos. Tratar con carbón activado hasta que la solución quede incolora. Checar pH y desechar por drenaje. Los sólidos filtrados pueden guardarse para utilizarse en prácticas de cristalización o mandarse a incinerar.

D2: Filtrar para eliminar sólidos. Recuperar el EtOH por destilación. Si esta diluido con agua, dar el mismo tratamiento que para D1. Los sólidos se tratan de la misma forma que D1.

D3: Enviar a incineración

D4: Empacar para incineración.

SÍNTESIS AUTOMATIZADA DE BENCILIDENMALONONITRILLO

Condensación de Knoevenagel en Plataformas de Síntesis

I. Introducción

La reacción de Knoevenagel es un método clave para la síntesis de compuestos α,β -insaturados a través de la adición nucleofílica de un compuesto activo metilénico y un compuesto carbonílico (aldehído o cetona), en presencia de una base orgánica, como trietilamina (Et_3N).

El mecanismo de la reacción de Knoevenagel comienza con la desprotonación del compuesto metilénico, generando un carbanión estabilizado que luego forma un enlace con el carbonilo del aldehído o cetona. Tras esta adición, se produce la eliminación de una molécula de agua mediante un proceso de deshidratación, resultando en el compuesto α, β -insaturado deseado.

Pese a sus beneficios, la reacción de Knoevenagel aún enfrenta desafíos, como la necesidad de bases específicas y el control preciso de las condiciones de reacción para maximizar el rendimiento.

En este contexto, la síntesis automatizada ofrece una herramienta moderna para optimizar la reacción de Knoevenagel. A través de plataformas automatizadas, se pueden ajustar de manera precisa los volúmenes de reactivos, la temperatura, y el tiempo de agitación, asegurando un control riguroso de las condiciones experimentales. Esto permite la reducción de residuos y minimiza la exposición del personal a compuestos químicos, aumentando la seguridad y consistencia en los resultados.

II. Objetivos

- Sintetizar el compuesto dicianovinílico mediante la reacción de Knoevenagel, evaluando las condiciones de reacción y el mecanismo involucrado.
- Demostrar la aplicabilidad de la síntesis automatizada en reacciones de adición nucleofílica a carbonilo, evaluando los beneficios en términos de control de proceso y eficiencia.

- Familiarizarse con el uso de sistemas de automatización para reacciones orgánicas, aprendiendo a programar y monitorear parámetros clave en la síntesis de compuestos α , β -insaturados.

III. Conocimientos previos

- 1) Estructura y reactividad de aldehídos y cetonas
- 2) Concepto de metilenos activados y su importancia en síntesis orgánica
- 3) Reacciones de condensación y formación de enlaces C-C.

IV. Reactivos

Malononitrilo	0.3 g
Benzaldehído	0.3 mL
Trietilamina	0.7 mL
Acetonitrilo	30 mL

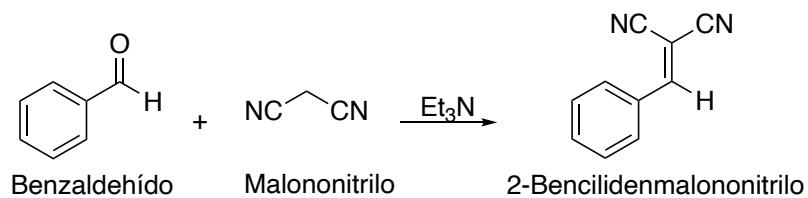
V. Equipo

Aparato para determinar punto de fusión
Balanza analítica
Lampara UV
Plataforma de síntesis MIKI

VI. Material

Viales	3	Pipeta graduada de 1 mL	1
Embudo Buchner con alargadera	1	Varilla de vidrio	1
Matraz Kitasato de 125 mL c/manguera	1	Recipiente de plástico p/baño de hielo	1
Parrilla de agitación c/calentamiento	1	Vaso de precipitados de 25 mL	1
Pinzas de tres dedos con nuez	3	Vidrio de reloj	1

VII. Reacción y relación estequiométrica



Datos	Benzaldehído	Malononitrilo	Trietilamina	2-Benciliden-malononitrilo
Masa molar (g/mol)				
Densidad (g/mL)				
Punto de fusión o ebullición (°C)				
Masa (g)				
Volumen (mL)				
Cantidad de sustancia (mol)				

VIII. Procedimiento experimental

▪ *Procedimiento automatizado*

1. Preparar soluciones stock para todos los reactivos con las siguientes concentraciones:
 - Benzaldehído [0.5] M, 0.3 mL en 5 mL de acetonitrilo.
 - Malononitrilo [1] M, 0.3 g en 5 mL en acetonitrilo.
 - Trietilamina [1] M, 0.7 mL en 5 mL de acetonitrilo.
2. Utilizar la plataforma de síntesis MIK-I para transferir las soluciones de reactivos desde las soluciones stock al vial de reacción correspondiente equipado con una barra de agitación. Realizar la distribución de las soluciones utilizando tubos inertes, adaptar los mismos con agujas (de extremo a extremo) para facilitar la entrada y salida de los reactivos en el reactor. Añadir los volúmenes de cada reactivo al vial de reacción: 1 mL de benzaldehído, 1 mL de la solución de malononitrilo y 1 mL de la solución de trietilamina.
3. Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora.
4. El producto final precipita, recuperar mediante una filtración al vacío lavar con agua.

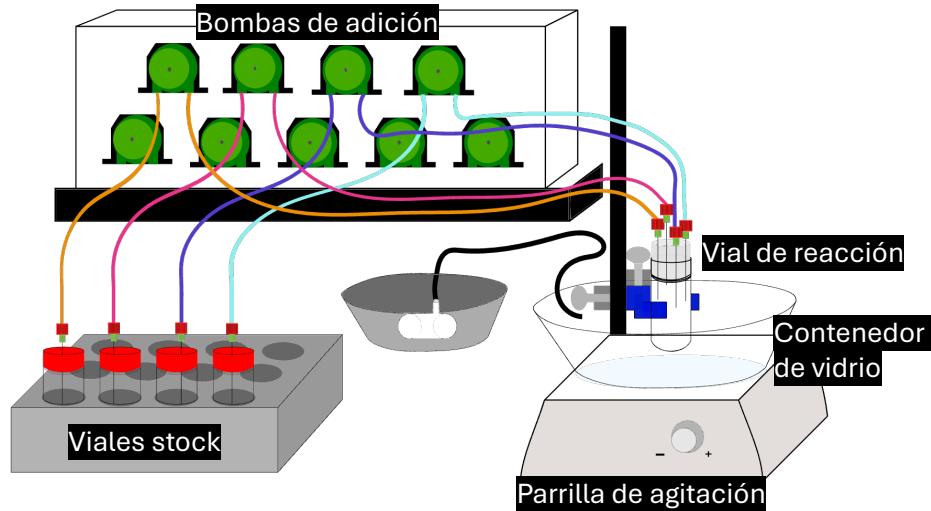


Figura 1. Representación esquemática de la plataforma de síntesis automatizada MIKI. Para poder hacer uso de ella, hay que solicitarla al profesor en turno.

IX. Cuestionario

1. ¿Cuál es la característica principal de los compuestos α , β -insaturados?
2. Explica el papel de la base en la reacción de Knoevenagel
3. ¿Cuál es el mecanismo de reacción de la reacción de Knoevenagel?

X. Bibliografía

1. McMurry, J. Química Orgánica (8^a ed.). Cengage Learning, México, 2014, pp. 623-626, 698-701.
2. Bruice, P. Y. Química Orgánica (7^a ed.). Pearson, México, 2014, pp. 826-830, 950-952.
3. Carey, F. A., & Sundberg, R. J. Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis (5^a ed.). Springer, Estados Unidos, 2007, pp. 140-144.

XI. Preparación de reactivos

Preparar soluciones stock para realizar procedimiento automatizado

Benzaldehído 0.5 M

En un matraz aforado de 5 ml medir 0.3 mL de benzaldehído y aforar con acetonitrilo.

Malononitrilo 1 M

En un matraz aforado de 5 ml pesar 0.3 g de malononitrilo y aforar con acetonitrilo.

Trietilamina 1 M

En un matraz aforado de 5 ml medir 0.7 mL de trietilamina y aforar con acetonitrilo.

XII. Manejo de residuos

SÍNTESIS AUTOMATIZADA DE BENCILIDENMALONONITRILo

