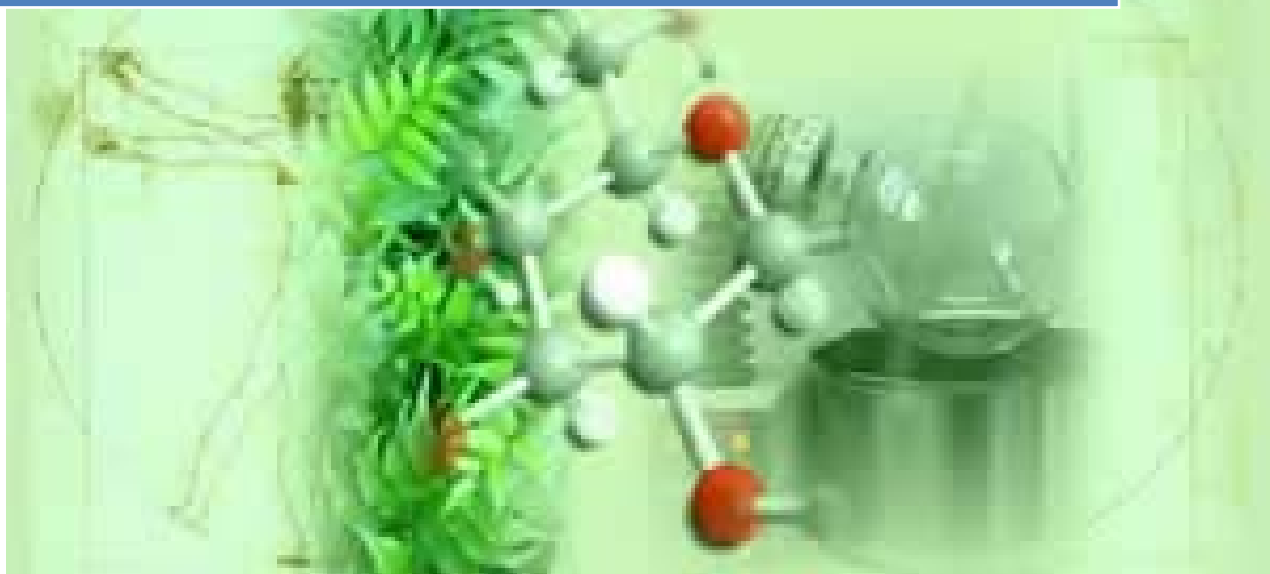


2008

**MANUAL DE LABORATORIO
PARA EL CURSO DE SÍNTESIS
ORGÁNICA**

GUSTAVO A. ESCOBAR P. Químico, Ph.D



INSTITUTO DE QUÍMICA

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
Y NATURALES**

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Manual de laboratorio curso de síntesis orgánica.

Las prácticas consignadas en este manual son de carácter puramente académico, empleando reactivos y metodologías aptas a escala laboratorio. Por lo tanto las diferentes síntesis estarán enfocadas hacia la producción de pequeñas cantidades del compuesto objetivo, suficientes como para la toma de la espectroscopia correspondiente y la implementación de la siguiente etapa sintética.

De igual manera, los compuestos obtenidos no tienen como objeto su comercialización ni la determinación de sus propiedades biológicas.

Un laboratorio de Síntesis Orgánica es un lugar potencialmente peligroso y **el primer objetivo de toda experiencia debe ser su realización de modo seguro**. Para un desarrollo adecuado de las prácticas es necesario ser conscientes de la peligrosidad de las operaciones realizadas y de los productos que se manipulan. A continuación se describen las normas básicas y los principales riesgos que nos podemos encontrar.

NORMAS BÁSICAS:

1. Siempre se debe usar la **bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes**.
2. **Evite el consumo de bebidas y alimentos** en el laboratorio.
3. **Lávese las manos** antes de abandonar el laboratorio.
4. **Nunca se debe oler, inhalar o probar** un producto químico.
5. Manipule los reactivos químicos, con pipetas, pinzas o espátulas cuando así se requiera.
6. Hay que dejar **limpio y ordenado el puesto de trabajo** al finalizar la experiencia. Consultar con el/la profesora la manera más adecuada de limpiar el material utilizado.
7. **En caso de duda sobre cualquier aspecto de un procedimiento a realizar hay que preguntar antes de continuar con la experiencia.**

RIESGOS:

FUEGO O EXPLOSIONES.

Uno de los riesgos más importantes en el laboratorio de Química Orgánica es la aparición de fuego. Esta situación en general va asociada a la manipulación de productos orgánicos volátiles e inflamables (solventes y aceites esenciales) cerca a fuentes de calor como llamas o mantas de calentamiento. Igualmente es común manipular compuestos que reaccionan violentamente con el agua como los metales (sodio, potasio), hidruros (LiAlH_4 , NaH , DIBAL) y organometálicos de litio y magnesio (como el RLi , LDA, RMgX) por lo tanto se requiere de una cuidadosa manipulación de los mismos, evitando su exposición a la humedad (solventes húmedos principalmente) y siempre se hace necesario su neutralización antes de ser desechados en el recipiente destinado para tal fin.

CORTES PRODUCIDOS POR EL MATERIAL DE VIDRIO.

Para evitar rupturas de material y cortes es importante sujetar adecuadamente el material utilizado con las pinzas correspondientes. Recuerda que el vidrio no es muy flexible y que si se aprietan demasiado las pinzas acabará por romperse. Cuando se intenta acoplar tubos de goma en

material de vidrio hay que ser cuidadoso y utilizar un lubricante como por ejemplo agua.

Hay que ser especialmente cuidadoso cuando se lava el material de vidrio. No lave material de vidrio con los guantes puestos, ya que este es muy resbaloso lo que pondría en riesgo el equipo y su salud física.

En caso de ruptura de material de vidrio no hay que precipitarse y hay que ser cuidadoso en la recogida de los fragmentos.

Hay que utilizar adecuadamente los embudos de extracción. Si se agita de modo continuado sin liberar la presión, de vapores generados podrían reventar el embudo.

PRODUCTOS QUÍMICOS CORROSIVOS.

Los productos corrosivos ocasionan quemaduras por contacto con la piel. Por lo tanto hay que utilizar los guantes cuando se manipulen. Además en el laboratorio **hay que utilizar en todo momento gafas de seguridad**. Los productos corrosivos más comunes en el laboratorio son ácidos y bases concentradas aunque muchos productos orgánicos incluyendo disolventes también lo son.

Si a pesar de todo un producto corrosivo cae sobre la piel, como norma general conviene lavar con abundante agua durante varios minutos. Si cae en los ojos puede utilizarse el 'lavaojos' que debe encontrarse en las cercanías o en el interior del laboratorio. Si después del lavado persiste la irritación es conveniente visitar al médico.

PRODUCTOS QUÍMICOS TÓXICOS Y MUTÁGENOS

Hay muchos compuestos orgánicos, especialmente los nitrogenados, que son tóxicos o incluso mortales si se ingieren en pequeñas cantidades. La principal regla de seguridad a este respecto es que **nunca se debe ingerir o llevar a la boca ningún compuesto. Esto incluye no tocarse los labios o la cara mientras se estén utilizando guantes**. De igual manera, debe evitarse abrir puertas y en general tocar con las manos cualquier lugar de uso común mientras se utilizan guantes, los cuales deben ser desechados inmediatamente después de ser utilizados.

Antes de realizar cualquier experimento hay que ser especialmente consciente de la toxicidad de los productos que se van a manejar. Para ello deben consultarse las etiquetas de los productos o los catálogos disponibles. En cualquier caso si no se dispusiera de información por tratarse de un compuesto nuevo o no estudiado hay que minimizar la exposición a los vapores de todos los compuestos orgánicos, incluyendo los que tienen olores agradables, mediante el trabajo en la campana.

SÍMBOLOS DE PELIGROSIDAD (<http://www.sigmaaldrich.com>)



B Biohazard



F Altamente inflamable
F+ Extremadamente inflamable



O Oxidante



C Corrosivo



Xn nocivo
Xi Irritante



R Radioactivo



E Explosivo



N Peligroso para el medio ambiente



T Tóxico
T+ muy Tóxico

CUADERNO DE LABORATORIO

Dado que el objetivo de la práctica es sintetizar una molécula compleja en varias etapas, se requiere de un cuaderno de laboratorio en el que quede reflejado el experimento realizado, de modo que su lectura permita reproducir con éxito el procedimiento descrito. Esta descripción debe de ser lo más detalladamente posible y que refleje la realidad. Por ejemplo, los pesos deben ser los que se obtienen en la balanza y no su redondeo, igual con los tiempos de reacción y la temperatura. Igualmente en caso de accidentes o pérdidas de material estos hechos deben estar descritos en el cuaderno con las posibles causas que los ocasionaron. También es necesario que se describa la reacción química (cambios de temperatura, color, precipitados etc).

El cuaderno debe elaborarse individualmente.

Un cuaderno de laboratorio, en general, no necesita de una presentación esmerada en exceso pero sí debe ser ordenado y claro.

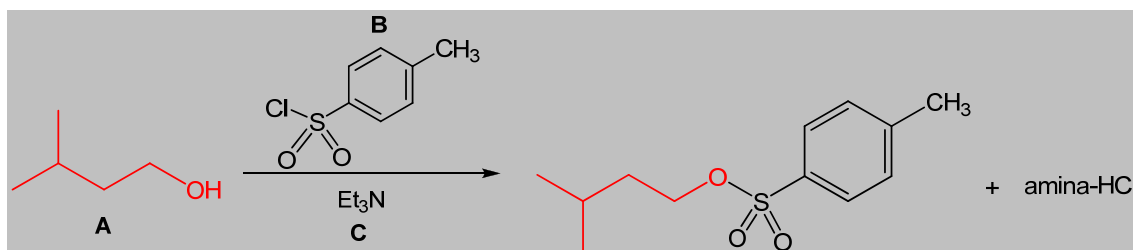
La parte referente a los procedimientos experimentales del cuaderno debe completarse exclusivamente durante la estancia en el laboratorio y deben incluir todos los cálculos realizados.

La respuesta a las cuestiones así como las anotaciones tomadas sobre las explicaciones realizadas no debe mezclarse con el procedimiento.

Por ejemplo en la síntesis del tosilato del butanol, el cuaderno de notas se haría de la siguiente manera:

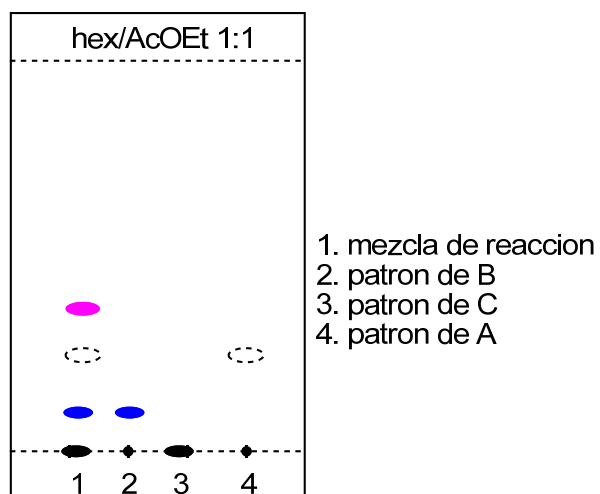
Fecha: dd/mm/aaaa

Reacción:

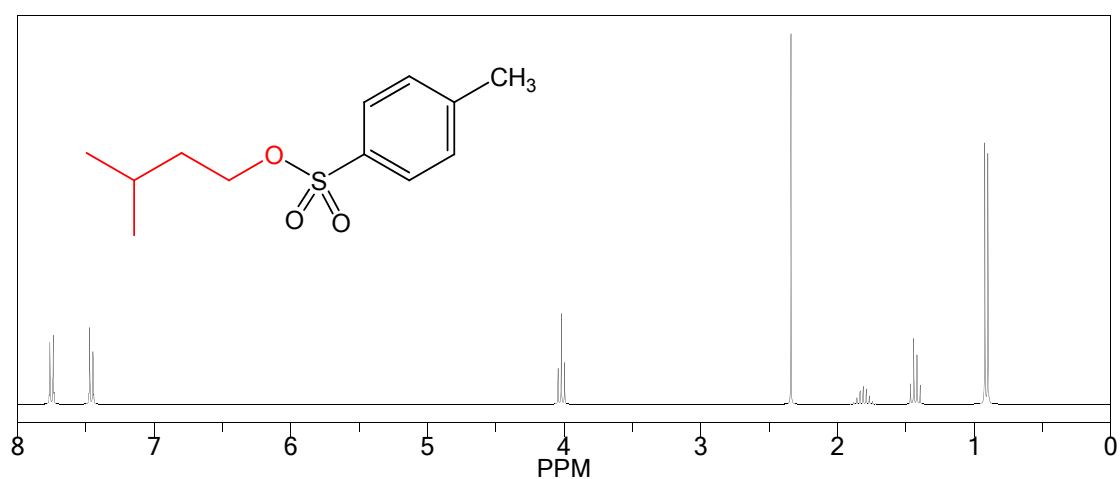


Procedimiento:

Una mezcla de 10 g de A (0.135 moles), 15 g de Et₃N (0.150 mol) y 28.3 g de B (0.148 mol) en 100 ml de CH₂Cl₂ se calienta a reflujo por 4 horas, al cabo de las cuales se adiciona agua fría y se extrae el producto de reacción con CH₂Cl₂ (3x50 ml). La fase orgánica se seca con 10 g Na₂SO₄ y se destila al vacío generando g de mezcla de reacción. Una placa cromatográfica en hexano/AcOEt 1:1, muestra la presencia de tres manchas dos de ellas corresponden a B y A que no reaccionaron.

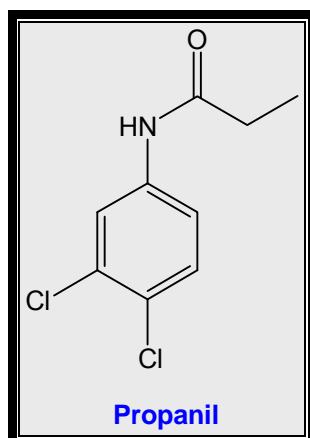


La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel (Hexano/AcOEt 2:1) generando g del tosilato (rendimiento = %), el cual se le tomó un espectro de resonancia magnética nuclear de protón, confirmando efectivamente la formación del producto tosilado.



Practica No 1.

Síntesis del matamalezas propanil (Arrosol, Bay 30130, Cekupropanil, Chem-Rice, DPA, DCPA, Dropaven, Erban, FW-734, Herbax, Prop-Job, Propanex, Propanilo, Riselect, S 10145, Stam, Stam 80 EDF, Stam M-4, Stampede, Strel, Supernox, Surcopur, Surpur, Vertac, Wham DF, y Wham EZ).

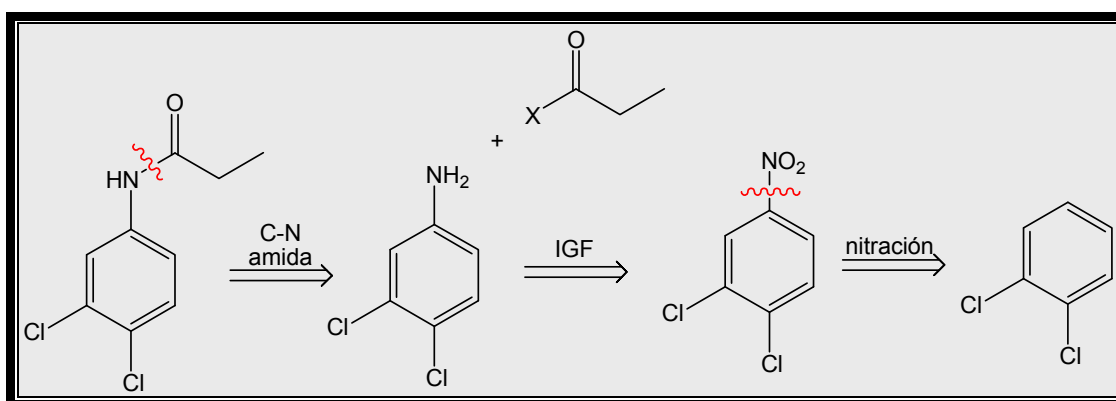


Este compuesto es ampliamente empleado para el control de malezas de hoja ancha y ciperáceas en cultivos de arroz, papa, trigo y cebada.

La dosis promedio es de 380 g/L a 20 °C, cantidad empleada para fumigar entre 7-10 hectáreas. Sigma-Aldrich vende 250 mg del 99% de pureza a un costo de US 38.10.

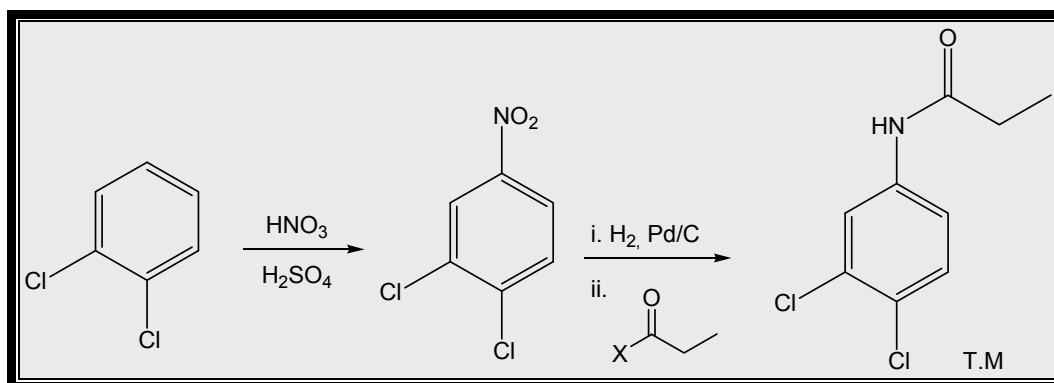
El propanil es moderadamente tóxico (clase II) ya que irrita los ojos y la piel. No hay evidencia de problemas asociados con mutagénesis, teratogénesis ni carcinogénesis. Tampoco hay evidencia de que afecta los órganos reproductivos. Se le considera de bajo impacto ambiental (no persistente).

La retrosíntesis de este compuesto es la siguiente:



Primero se desconecta la amida a amina y esta, mediante interconversión de grupo funcional se convierte a un grupo nitro el cual puede ser desconectado del anillo aromático aprovechando que la posición donde está unido está orientada por los dos cloros (*o*, *p* directores).

Síntesis:



Parte experimental:

1,2-dicloro-4-nitrobenzono: una mezcla de 1 mL de 1,2-diclorobenceno (0.009 mol, $\rho=1.30$ g/mL) disuelto en 3 mL de H_2SO_4 concentrado, se enfría a 0°C y se le adiciona gota a gota, 0.7 mL de HNO_3 del 65 % (0.0095 mol). Se deja en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente (r.t.) haciéndose un seguimiento del progreso de la reacción mediante TLC (cromatografía de capa fina) con una fase móvil Hexano/ CH_2Cl_2 5:1. Una vez se ha consumido el 1,2-diclorobenceno se adiciona cuidadosamente entre 10 -15 ml de agua fría, lo cual genera un precipitado blanco que corresponde al nitro-compuesto. El filtrado se lava varias veces con agua fría y una vez seco se emplea como tal en la siguiente etapa.

1,2-dicloro-4-aminobenceno: En un balón esmerilado de fondo redondo (50 mL) se agitan 1 g de 1,2-dicloro-4-nitrobenzono, 10 mL de acetato de etilo (AcOEt) y 0.10 g de Pd/C del 10 %. Un globo unido a una jeringa se infla con hidrogeno (cuidado) y se conecta a través de un septum con el balón. De nuevo, el progreso de la reacción se sigue mediante TLC. La amina se puede purificar mediante reacciones acido-base, es decir, convirtiendo la amina en su clorhidrato (sal soluble en agua) y generando de nuevo la amina en medio básico (base libre soluble en CH_2Cl_2)

Cloruro de propanoilo. En un balón conectado con un condensador a reflujo se adicionan 0.7 mL de cloruro de tionilo (SOCl_2 , 0.009 mol, $\rho=1.64$ g/mL) y 0.7 mL de ácido propanoico (0.009 mol, $\rho=0.99$ g/mL) y se calientan a 90°C , por 1 y 2 horas. Se hace el seguimiento de la reacción por TLC. El cloruro de tionilo se puede destilar al vacío y se emplea inmediatamente se obtiene. Un procedimiento alternativo emplea PCl_5 en lugar de SOCl_2 .

Propanil. Se mezclan en un balón de fondo redondo de 50 mL, 1 mL de 1,2-dicloro-4-aminobenceno y 1 mL de cloruro de propanoilo en 2 ml de piridina como solvente a temperatura ambiente. Se sigue el progreso de reacción por TLC. Una vez se han consumido los reactivos, se adiciona agua a la mezcla de reacción y se extrae el propanil con CH_2Cl_2 . la fase orgánica se lava 2 veces

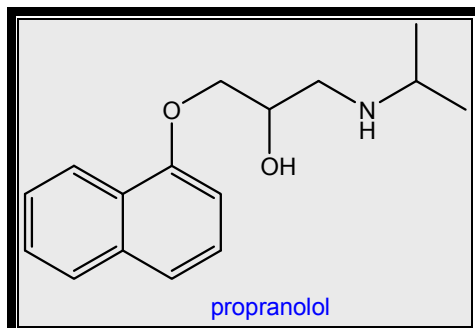
con una solución de HCl al 5%. Finalmente se rotoevapora el solvente dejando la molécula objetivo como residuo.

Se debe buscar un buen sistema de recristalización para purificar el compuesto.

Rendimiento global de la reacción =

Practica No 2.

Síntesis del antihipertensivo propranolol (propranolol, tenormin, atenolol)



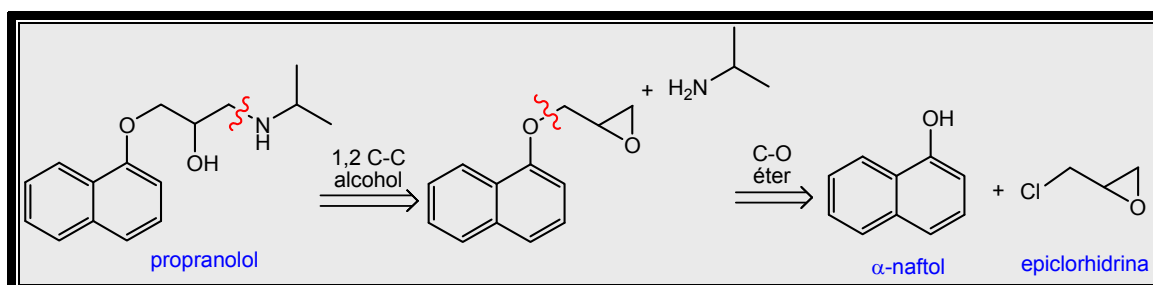
El propranolol (propranolol) es un β -bloqueador que inactiva los receptores beta presentes principalmente en el corazón y pulmones. Al bloquear estos receptores previene la acción de la noradrenalina y la adrenalina presentes de manera natural en el cuerpo. El aumento de la concentración de uno de estos dos compuestos, ante una situación estresante, afecta fuertemente la decisión que tomemos ante la misma, de ahí que se les denomine como “correr o pelear”

Bloquear los receptores- β ayuda a la disminución del ritmo cardiaco previniendo las arritmias cardiacas y disminuyendo la presión arterial, por lo que es un medicamento ampliamente empleado para el control de la hipertensión arterial.

Un efecto inesperado fue notado recientemente en pacientes con periodos prolongados de consumo de este medicamento, cual es la capacidad de disminuir seriamente de la memoria, los malos recuerdos asociados con hechos traumáticos, lo que abre las puertas a una clase completamente nueva de medicamentos.

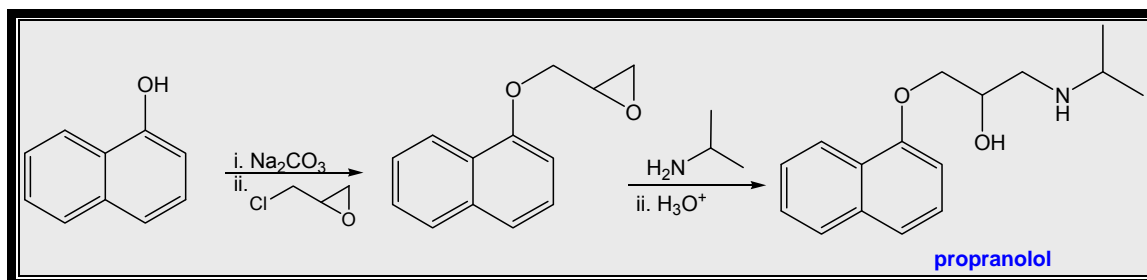
1.0 g de propranolol del 99% (mezcla de isómeros) es vendido por Sigma-Aldrich en US 27.80

Análisis retrosintético:



La retrosíntesis comienza con la desconexión 1,2 C-C del alcohol, generando un epóxido e isopropilamina (comercial). El epóxido se desconecta a los reactivos comerciales α -naftol y la epiclorhidrina.

Síntesis:

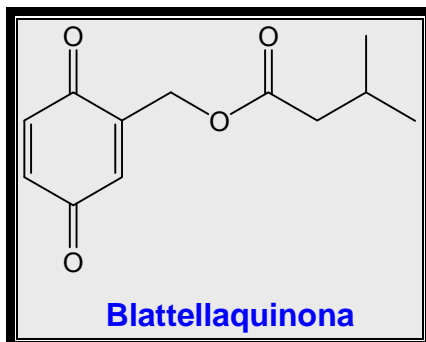


1 g de α -naftol (0.007 moles) se mezclan con 5-10 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta completa solubilidad del α -naftol (formación del α -naftóxido). A esta solución se le adiciona 0.55 mL de epiclorhidrina (0.007 moles, $\rho=1.18$) y se calienta a 50 °C hasta consumo completo de la epiclorhidrina. Se acidifica la solución y se extrae el producto con un solvente orgánico (CH_2Cl_2 , AcOEt). Una vez rotoevaporados los solventes, al residuo obtenido se calienta con 1 mL de diisopropilamina (DIPA, 0.0075 mol, $\rho=0.72$).

La reacción se sigue por TLC hasta consumo del epóxido y es recomendable revelar la placa cromatográfica con Dragendorff. El producto obtenido se puede purificar mediante el método acido-base, aprovechando las características básicas de la amina.

Practica No 3.

Síntesis de la feromona Blattellaquinone (gentisil quinona isovalerato)



Esta feromona de atracción sexual es generada por la hembra de la cucaracha (*Blattella germanica*), indicándole al macho adulto que esta disponible para el apareamiento.

La cucaracha es quizás el insecto de mayor presencia en los hogares de todo el mundo, gracias a su enorme capacidad de adaptación y reproducción (300.000 huevos por año y tardan tan solo entre 3-4 meses para convertirse en adultos). Ampliamente asociada a enfermedades alérgicas y de asma, este “bicho” es controlado frecuentemente por el uso de insecticidas no selectivos como los carbamatos, organofosfatos, piretroides e hidrocarburos clorados disueltos en un cebo, que usualmente se coloca dentro de una trampa. Sin embargo es notoria la resistencia que cada vez adquiere la cucaracha a estos compuestos químicos.

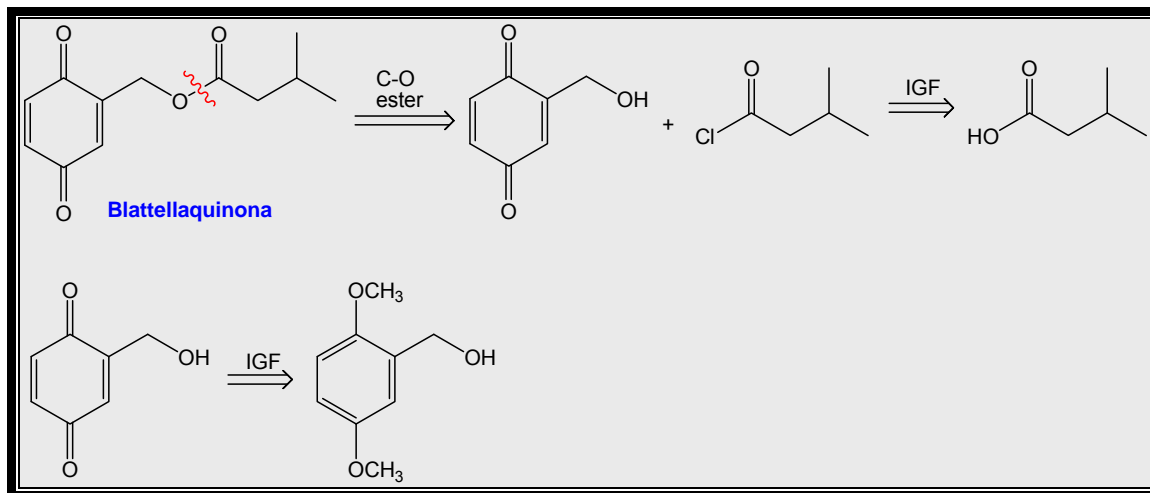
El uso de feromonas se presenta como una alternativa viable y eficiente para el control de cualquier peste, ya que tienen una serie de ventajas como la selectividad hacia la especie que se quiere controlar, la cantidad de material (10 -1000 ug de blattellaquinona atrapa entre 10 - 30 cucarachas por noche en una granja porcina), fácilmente biodegradables y no se espera que adquieran resistencia. Por todo lo anterior, a las feromonas se les considera como los metabolitos con mayor aplicabilidad en la industria de los insecticidas.

La estructura de la blattellaquinona solo fue aislada y caracterizada en el 2005 (S. Nojima, C. Schal, F. X. Webster, R. G. Santangelo, W. L. Roelofs, *Science* **2005**, 307, 1104-1106.) en las que se emplearon cerca de 15.000 cucarachas hembras vírgenes, que permitieron aislar unos 15 ug de compuesto, el cual es inestable térmicamente. Uno de los principales inconvenientes que tuvo esta investigación (aparte de la cantidad y facilidad de degradación de la molécula) fue la creencia generalizada, por parte de los entomólogos (y no de los químicos obviamente), de que las cucarachas no necesitaban producir feromonas ya que viven en cuartos cerrados en donde el macho encuentra fácilmente a la hembra.

Aunque el grupo que descubrió la feromona tiene varias patentes pendientes para su comercialización, se habla de recipientes que contendrían 10 mg de fipronil (veneno), 0.02 mg de blattellaquinona y 1500 mg de maltosa a

US 6, con un mercado de ventas alrededor de 2'500.000 de dosis por año solo en los Estados Unidos.

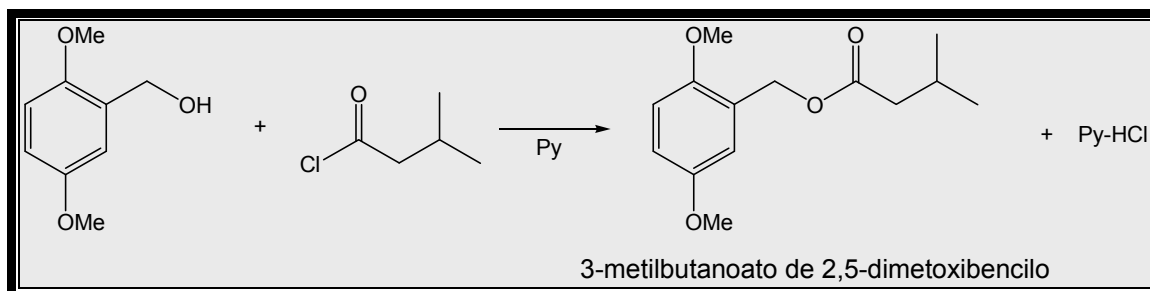
Análisis retrosintético:



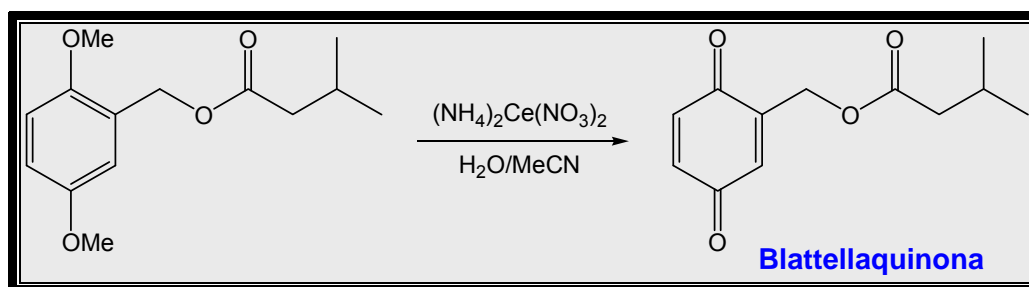
La retrosíntesis comienza por la desconexión del éster, seguida de un intercambio de grupo funcional para la quinona resultante a la 2,5-dimetoxihidroximetil benceno.

Síntesis:

La síntesis requiere de dos pasos, la reacción entre el 2,5-dimetoxihidrometil benceno y el isovaleril cloruro en medio básico (piridina) para formar 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibencilo:



Finalmente la oxidación del compuesto obtenido con CAN (hexanitrate de cerio y amonio, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ en una mezcla de agua/acetonitrilo:



Preparación de 3-metilbutanoato de 2,5-dimetoxibencilo.

En un balón de 2 bocas y bajo agitación se disuelven 336.4 mg de 2,5-dimethoxi-hidroximetil benceno (2 mmol, $\rho = 1.17$ g/mL), 0.18 mL de piridina seca y 10 mL de CH_2Cl_2 . Una vez disueltos los reactivos adicione 0.268 mL de isoveleril cloruro (2.2 mmol). Haga el seguimiento de la reacción por TLC (n-hexano-AcOEt 1:1) y determine el tiempo en que se consumen los reactivos (45 min. aproximadamente). Transfiera la mezcla de reacción a un embudo de separación y adicione inicialmente una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 mL) y finalmente con una solución saturada de sulfato de cobre (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se destila al vacío. El residuo obtenido se emplea directamente en el siguiente paso.

Preparación de Blattellaquinone.

En un balón de 2 bocas pese 1 g del producto obtenido con anterioridad y disuélvalo en 10 mL de una mezcla acetonitrilo/agua (1:1). Bajo agitación y gota a gota, adicione una solución de 1.64 g de hexanitrate de cerio y amonio, CAN (3 mmol) disuelto en 3 mL de agua. Siga el progreso de la reacción mediante TLC (n-hexano-AcOEt 1:3) y determine el tiempo en que se consumen los reactivos (1 hora máximo).

Cuando se ha completado la reacción, filtre los sólidos formados y sature la solución con NaCl. Cuidadosamente extraiga el producto de reacción con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), tenga muy claro cual es la fase diclorometánica. Lave esta fase con una solución saturada de bicarbonato de sodio y séquela con sulfato de sodio anhidro. Finalmente destile al vacío el CH_2Cl_2 y obtenga un aceite viscoso de color café.

La blattellaquinona puede ser purificada por cromatografía de columna sobre silica gel (n-hexano-AcOEt 3:1) o recristalice la mezcla de reacción con una solución 1:1 n-hexano/éter etílico.

Cuanto obtiene de producto y cual es el rendimiento global?