

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas
Área Química Orgánica

“SÍNTESIS EN QUÍMICA ORGÁNICA”

GUÍA DE TRABAJOS PRÁCTICOS



Cuerpo Docente

Dr. Enrique L. Larghi
Dra. María Inés Mangione
Dr. Iván Cortés
Qco. Liddier O. Pérez Hincapié

2026

PRINCIPALES NORMAS DE SEGURIDAD

A) ELEMENTOS DE PROTECCIÓN

A1) ELEMENTOS DE PROTECCION INDIVIDUAL (debe traer cada estudiante)

- Anteosjos o Gafas de Seguridad.

Protegen los ojos de salpicaduras de reactivos químicos y de sus vapores y es obligatorio su uso continuo dentro del laboratorio.

Los estudiantes que utilicen anteojos correctores de la visión tienen que asegurarse de que las Gafas de Seguridad se ajusten bien sobre los que usa.

- Guantes.

El material de los guantes que se usan en un Laboratorio de Química depende del reactivo del que se quiera proteger las manos.

El docente indicará si es necesario el uso de guantes y de que tipo según el trabajo práctico en particular.

Los estudiantes deberán traer obligatoriamente para cada Trabajo Práctico dos pares de guantes de látex, acrilonitrilo o nitrilo En el caso específico de que este tipo de guantes no sirva para algún reactivo en uso el docente lo indicará.

Debe tenerse en cuenta que hay personas que son alérgicas al látex.

- Guardapolvo, preferentemente de algodón.

Debe traerlo obligatoriamente el estudiante. La ropa protectora debe llevarse abrochada y cerrada en los puños.

- Propipetas.

Se acoplan a las pipetas para realizar la succión del líquido. No se debe pipetear con la boca. Puede traerla cada estudiante. Asegurarse de que esté debidamente identificada para no perderla.

- Toallas de papel para secarse las manos.

Es responsabilidad de los estudiantes traer rollos de papel de cocina y para ello deben organizarse de modo que haya en el Laboratorio, en cada Trabajo Práctico 3 ó 4 rollos de papel de cocina, dependiendo del número de estudiantes.

- Rejilla de algodón.

Para mantener limpia la mesada de trabajo, los estudiantes de cada grupo de trabajo deben traer su rejilla ó un trozo de tela de algodón, nuevo o usado, que sea absorbente.

A2) ELEMENTOS DE PROTECCIÓN COLECTIVA**- Campanas de extracción de gases.**

Se encuentran en el Laboratorio. Se utilizan para los trabajos con reactivos que puedan, por sí solos o por reacción, desprender gases peligrosos o producir salpicaduras. También se usan para extraer vapores del Laboratorio producidos por accidentes; en estos casos se debe prender la campana y levantar el vidrio.

- Extintuidor de incendios.

Matafuegos de polvo, para fuegos del Tipo A, B y C:

Tipo A: de combustibles sólidos tipo madera, papel, tela, plástico.

Tipo B: de líquidos combustibles, grasas, pinturas, aceites, cera, etc.

Tipo C: de instalaciones eléctricas o equipos energizados.

-Lavaojos.

Se usan para lavar los ojos en caso de salpicaduras accidentales.

-Duchas.

Se usan en caso de una salpicadura accidental masiva sobre el cuerpo. Las duchas de emergencia están diseñadas para el vertido continuo de 140-180 L/min por lo menos durante 15 minutos y se sitúan, como máximo, a 10 segundos de los usuarios potenciales.

-Puerta con barral antipánico.

Siempre se abre hacia fuera del recinto, accionando la barra horizontal en cualquier punto de su longitud efectiva, en dirección de salida. Dicha presión puede ser aplicada horizontalmente o en arco hacia abajo. El docente mostrará cómo deben usarse.

B) NORMAS ELEMENTALES DE SEGURIDAD EN EL LABORATORIO

- Llevar el **pelo largo sujeto**, de tal modo que no quede expuesto en el área de trabajo.

- No llevar **accesorios** como pulseras, colgantes, collares, que puedan **enganchar y volcar** materiales del Laboratorio.

- Usar **lentes** de seguridad y **guardapolvo**.

Se aconseja **no usar lentes de contacto** en los Trabajos Prácticos de Química.

Entre otros, los riesgos potenciales son:

1- gran dificultad para retirar las lentes de contacto de los ojos después de un accidente en el que ciertas sustancias químicas han entrado en ellos.

2- las lentes de contacto interfieren con los procedimientos de lavado de emergencia.

3- los vapores, que pueden ser peligrosos, pueden quedar atrapados entre las lentes y los ojos.

4- si los ojos son salpicados con sustancias químicas del laboratorio y la persona queda inconsciente, es probable que el personal que la atiende no se de cuenta que lleva lentes de contacto. ***El estudiante debe comunicar al docente el uso de lentes de contacto.***

- Usar **propipetas**. No pipetear con la boca.

- **No fumar, comer o beber** en el laboratorio. Lavarse bien las manos al salir del lugar.

- **Limpiar** cualquier **derrame** de productos químicos.

- **No oler** ningún producto químico directamente.

- **No devolver** los **reactivos** a los **frascos originales**, aunque no hayan sido usados. Evitar circular, innecesariamente, con los reactivos por el laboratorio.

- Mantener las **mesadas limpias, ordenadas** y sin materiales extraños al trabajo (celulares, apuntes, etc.).

- Mantener **despejadas las zonas de circulación, entrada y salida** del laboratorio.

- Utilizar **guantes aislantes** al manipular material caliente.

- Utilizar **guantes** para evitar el contacto de cualquier reactivo con la piel, ya que puede ser cáustico, tóxico, cancerígeno, aun en pequeñas cantidades.

- Cuando se **dude** sobre la forma de manipulación de algún reactivo **consultar** al docente.

- Los **frascos** de los **reactivos** deben **cerrarse** inmediatamente después de su uso; durante su utilización las tapas deben ponerse boca arriba sobre la mesa.
- No **abrir** botellas **ni manipular reactivos inflamables** cuando haya llamas de mecheros o de otro origen en el Laboratorio.
- Para la **dilución de ácidos**: siempre poner el **ácido** lentamente **sobre el agua** e ir mezclando suavemente.
- Ante cualquier **situación anormal** en el Trabajo Práctico **avisar al docente**.
- **No trabajar solo** en el Laboratorio. Por seguridad siempre debe haber otra persona.

C) NORMAS DE COMPORTAMIENTO EN EL LABORATORIO

- Antes de comenzar las actividades prácticas, avisar al docente de cualquier posible alergia o sensibilidad a productos químicos.
- Colgar los abrigos en los percheros disponibles.
- Llevar a la mesada del Laboratorio sólo lo necesario para el Trabajo Práctico.
- Mantener la zona de trabajo ordenada y limpia, el orden es fundamental para evitar accidentes y rotura del material de vidrio.
- Trabajar responsablemente: no jugar, correr o bromear en el Laboratorio.
- Al término del Trabajo Práctico la mesada y el material de Laboratorio utilizado deben quedar perfectamente limpios; poner el material donde indique el docente.
- No utilizar el celular en el Laboratorio. En caso de necesitarlo no debe tocarlo con los guantes, ni dejarlo sobre la mesada de trabajo.

D) CONOCIMIENTOS DE SEGURIDAD QUE DEBE TENER EL ESTUDIANTE ANTES DEL INICIO DE CADA TRABAJO PRÁCTICO

D1) CONOCER LAS CARACTERÍSTICAS DE CADA REACTIVO O SOLVENTE QUE SE UTILIZARÁ EN EL TRABAJO PRÁCTICO Y PRECAUCIONES PARA EL MANEJO, ALMACENAMIENTO Y DISPOSICIÓN FINAL DEL MISMO. CONSULTAR FICHAS U HOJAS DE SEGURIDAD (SDS) DE CADA REACTIVO O SOLVENTE, LAS CUALES ESTÁN DISPONIBLES EN INTERNET.

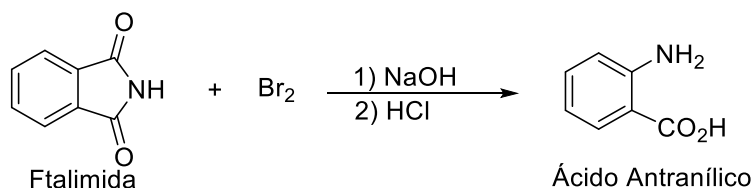
D2) CONOCER LOS CUIDADOS QUE SE DEBEN TENER DE ACUERDO A LAS TÉCNICAS Y AL EQUIPAMIENTO A UTILIZAR EN EL TRABAJO PRÁCTICO.

De la lectura del Trabajo Práctico y las indicaciones del docente se informarán de los peligros y de las precauciones a tomar; ej.: uso de mecheros, calentamiento de líquidos, etc.

E) DISPOSICIÓN DE LOS DESECHOS DERIVADOS DE LOS TRABAJOS PRACTICOS

El estudiante deberá conocer las normas de higiene y seguridad de la institución y el Manual de Normas y Procedimientos de Manejo Interno de Residuos para disponer el destino de los desechos producidos en el Trabajo Práctico. RESPETAR LAS INDICACIONES DADAS POR LOS DOCENTES AL MOMENTO DE LOS DESCARTES PARA RESGUARDAR LA SEGURIDAD PERSONAL Y DEL AMBIENTE.

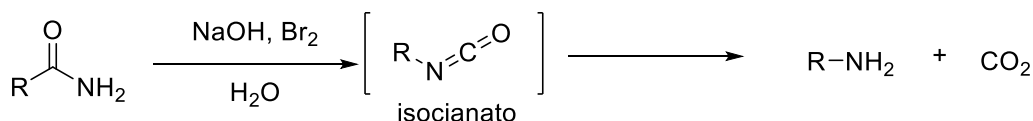
Preparación de ácido antranílico



Preparar una solución de 10,0 g (250 mmol) de NaOH en 40 mL de agua en un Erlenmeyer de 125 mL. Enfriar a 0 °C (o menos) en un baño de hielo sal. Adicionar de una vez 8,75 g (2,8 mL; 55 mmol) de Br₂ (operación realizada en campana) y agitar hasta que todo el bromo haya reaccionado. La temperatura aumentará algo, enfriar otra vez a 0 °C o menos. Mientras tanto preparar una solución de 7,3 g (180 mmol) de NaOH en 26 mL de agua. Adicionar 8,0 g de ftalimida pulverizada (54 mmol) en porciones a la solución de hipobromito de sodio frío, agitar vigorosamente el contenido del recipiente y adicionar la solución de NaOH rápidamente. El sólido se disolverá conforme aumenta la temperatura. Calentar la mezcla a 80-85 °C por 10 minutos. Filtrar si es necesario, enfriar en hielo y adicionar lentamente HCl concentrado (en campana) mientras se agita hasta que la solución sea neutra o levemente alcalina pH 7-8 (aproximadamente 20 mL de solución ácida). Es aconsejable transferir la mezcla a un vaso de precipitados de 500 mL (formación de espuma). Precipitar el ácido antranílico completamente por adición gradual de ácido acético glacial (en general se requiere entre 6 y 9 mL). Separar por filtración. Recristalizar este material de agua caliente, previa decoloración con carbón activado. Filtrar por gravedad en caliente, coleccionar el ácido en un embudo tipo Büchner y secar a 100 °C. El rendimiento del ácido antranílico puro es de 4,6 g (34 moles, 63%, PF = 145-146 °C).

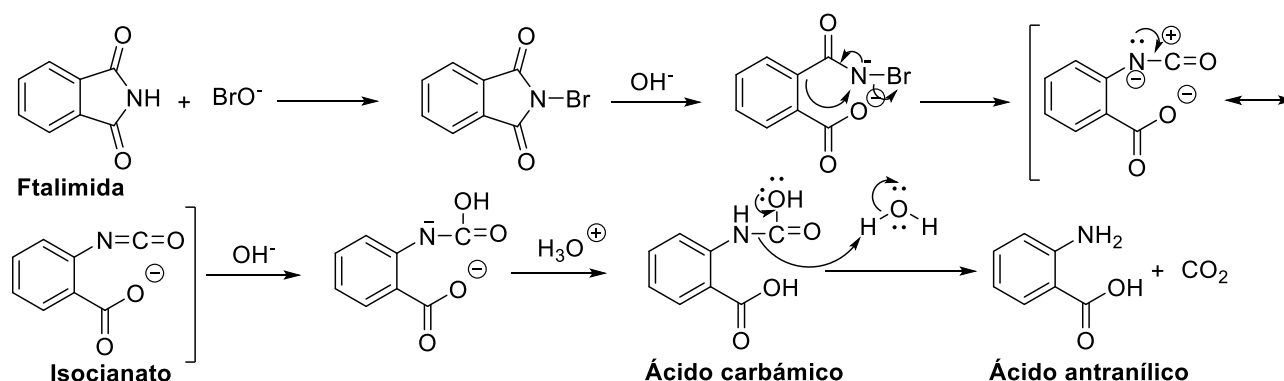
Mecanismo

Reacción general:



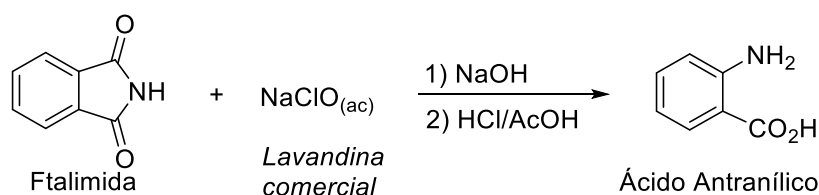
La reacción transcurre a través del denominado reordenamiento o transposición de Hofmann. En dicho reordenamiento una amida es tratada con hipobromito de sodio (o su equivalente, hidróxido de sodio y bromo) para dar una amina primaria que tiene un carbono menos que la amida de partida. El

producto inicial de esta reacción, el isocianato es raramente aislado dado que se hidroliza bajo las condiciones de reacción.



Es posible que el tercer paso se de en dos etapas: pérdida de bromo para formar un nitreno, seguido por la migración del arilo, aunque la evidencia disponible favorece la reacción concertada.

Preparación de ácido antranílico con NaClO (lavandina comercial)



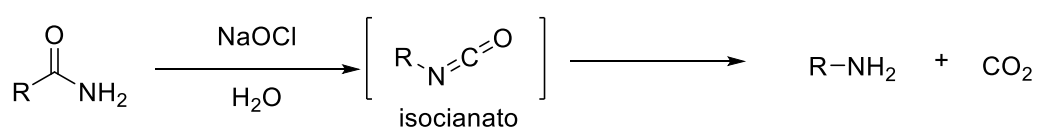
Disolver 7 g (0,18 moles) de NaOH en 21 mL de agua (con agitación magnética) en un Erlenmeyer de 250 mL y enfriar en un baño de hielo-agua hasta que la temperatura se encuentre alrededor de 10 °C (termómetro dentro de la solución). Adicionar 105 mL de lavandina concentrada comercial (NaClO 55-65 g/L cloro activo) y enfriar a 5 °C (baño de hielo-agua). Preparar una solución de 9,2 g (0,23 moles) de NaOH en 33 mL de agua, mantener a una temperatura por debajo de 20 °C y reservar. Adicionar 10 g (68 mmoles) de ftalimida en una sola porción a la solución fría y alcalina de lavandina y agitar vigorosamente. Adicionar la segunda solución de NaOH a la mezcla de reacción, agitar vigorosamente, retirar del baño de hielo y llevar a temperatura ambiente. Colocar un termómetro en el Erlenmeyer donde se realiza la reacción para monitorear y controlar la temperatura. El sólido se va disolviendo a medida que la temperatura aumenta lentamente hasta alcanzar 25 °C (temperatura ambiente). Luego llevar la mezcla de reacción a un baño de agua precalentado a 50 °C por 2 -3 minutos (se puede observar un cambio de coloración de amarillo claro a amarillo intenso) y

seguidamente, a un baño de aceite precalentado a 90 – 100 °C. Cuando la temperatura interna alcance los 80 °C dejar reaccionar por 4 minutos (la coloración de la mezcla de reacción se vuelve naranja-amarronado). Por último, se retira del baño y se deja alcanzar temperatura ambiente. Si en esta etapa permanece algún material sin disolver, filtrar en caliente (por lo general no es necesario).

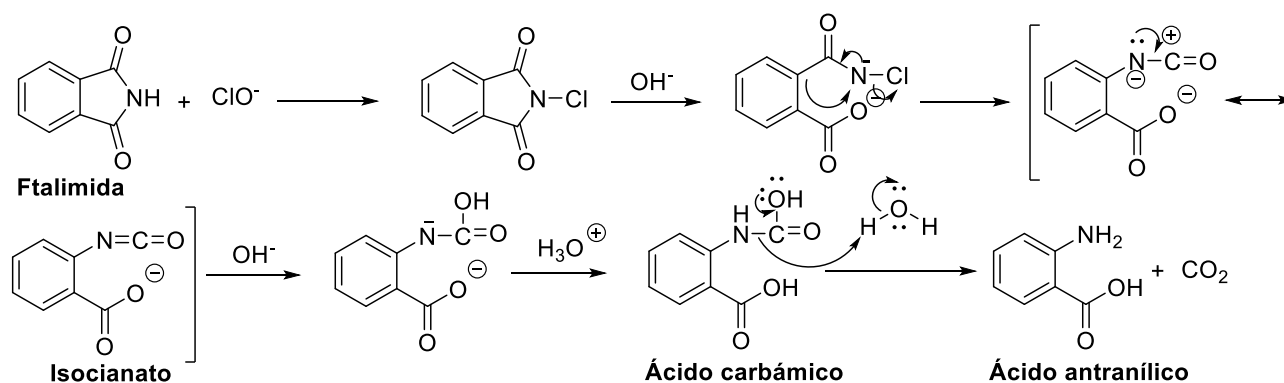
Trasvasar la mezcla de reacción a un vaso de precipitados de 500 mL. Enfriar esta mezcla de reacción en un baño de hielo (con agitación), adicionar lentamente (bajo campana) HCl concentrado (se observa la generación de vapores blanquecinos) hasta alcanzar un valor de pH entre 7 – 8 (se requieren entre 12,5 – 17,5 mL de ácido concentrado). Una vez logrado ese rango de valor de pH, adicionar lentamente ácido acético glacial (aproximadamente 7,35 mL, pH ~ 3,8) para precipitar el ácido antranílico (**Precaución:** la mezcla forma espuma en esta etapa). Filtrar el sólido obtenido (color marrón) a presión reducida y lavar con pequeñas porciones de agua fría. Se obtiene un sólido de coloración gris o marrón claro. Secar el sólido. El rendimiento para esta reacción se estima en un rango de 5 – 7 g de producto crudo, con un rango de PF de 142 – 144 °C (lit. 144 – 145 °C). Si se requiere, este producto puede ser decolorado con carbón activado (tipo NORIT) y recristalizado de agua, sin embargo, la pureza obtenida es suficiente para ser empleado en siguientes experimentos sin purificación.

Mecanismo

Reacción general:

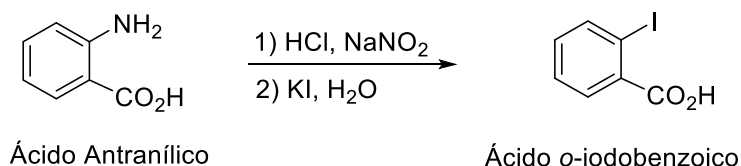


La reacción transcurre a través del denominado reordenamiento o transposición de Hofmann. En dicho reordenamiento una amida es tratada con hipoclorito de sodio (lavandina comercial) para dar una amina primaria que tiene un carbono menos que la amida de partida. El producto inicial de esta reacción, el isocianato es raramente aislado dado que se hidroliza bajo las condiciones de reacción.



Es posible que la tercera etapa de reacción se produzca en dos pasos: pérdida de cloro para formar un nitreno, seguido por la migración del arilo, aunque la evidencia disponible favorece la reacción concertada.

Preparación de ácido *o*-iodobenzoico



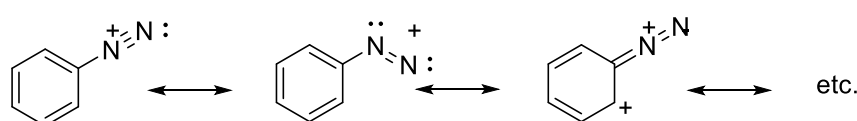
Disolver 3,4 g (24,8 mmol) de ácido antranílico en una solución de 6 mL de HCl concentrado y 25 mL de agua, calentar si es necesario. Enfriar la mezcla de reacción a una temperatura entre 0 - 5 °C y diazotar por adición lenta de una solución de 1,8 g (26,1 mmol) de nitrito de sodio en 6 mL de agua (controlar el punto final con un papel de yoduro de potasio almidonado: coloración azul-violeta del papel).

Luego de 5 minutos, adicionar una solución de 4,25 g de yoduro de potasio (25,6 mmol) en 6 mL de agua, observándose la separación parcial de un complejo marrón. La reacción se mantiene 5 minutos sin enfriamiento y luego se calienta a 45 °C, en este punto se produce una reacción vigorosa (evolución de gases y separación de un sólido amarronado). Luego de 10 minutos la mezcla se calienta en un baño de agua a 90 °C por 10 minutos (operación en campana, ocurre la evolución de I_2) y luego se enfría en un baño de agua/hielo. Adicionar una pequeña cantidad de bisulfito de sodio (una espátula) para destruir el exceso de yodo, filtrar el sólido amarronado y lavar con agua. El sólido húmedo se disuelve en 18 mL de etanol 96° y a esta solución marrón se le agrega carbón activado (tipo NORIT) y se diluye con 9 mL de agua caliente. La mezcla se lleva a ebullición, se filtra en caliente y el filtrado se diluye con 9-10 mL de agua fría y se deja reposar. El ácido 2-iodobenzoico

cristaliza como pequeñas agujas marrones o amarillentas. El rendimiento esperado de la reacción es de 70 - 72 %. El PF esperado es 162 – 164 °C.

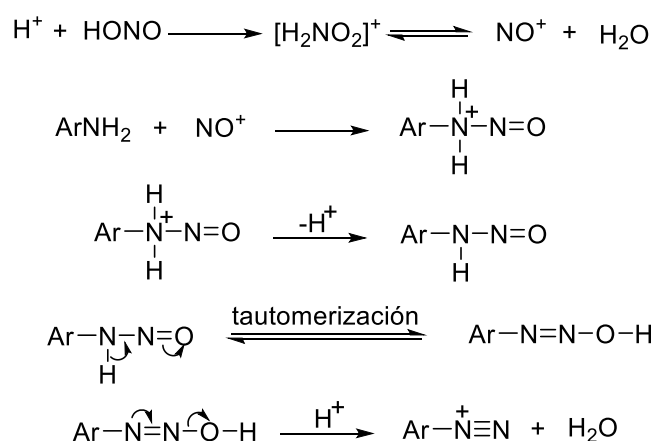
Mecanismo

Cuando aminas primarias aromáticas son tratadas con ácido nitroso, se forman sales de diazonio. La reacción también ocurre con aminas primarias alifáticas, pero iones diazonios alifáticos son extremadamente inestables, aun en solución. Los iones diazonio aromáticos son más estables, debido a la resonancia de la carga formal positiva entre los nitrógenos y el anillo aromático.



Las sales de diazonio aromáticas son estables solo a bajas temperaturas, usualmente por debajo de 5 °C y son habitualmente preparadas en solución acuosa y usadas sin aislamiento.

A pesar del hecho de que la diazotación tiene lugar en una solución ácida, la especie realmente atacada no es la sal de la amina, sino la pequeña cantidad de la amina libre presente. Bajo estas condiciones el mecanismo es:

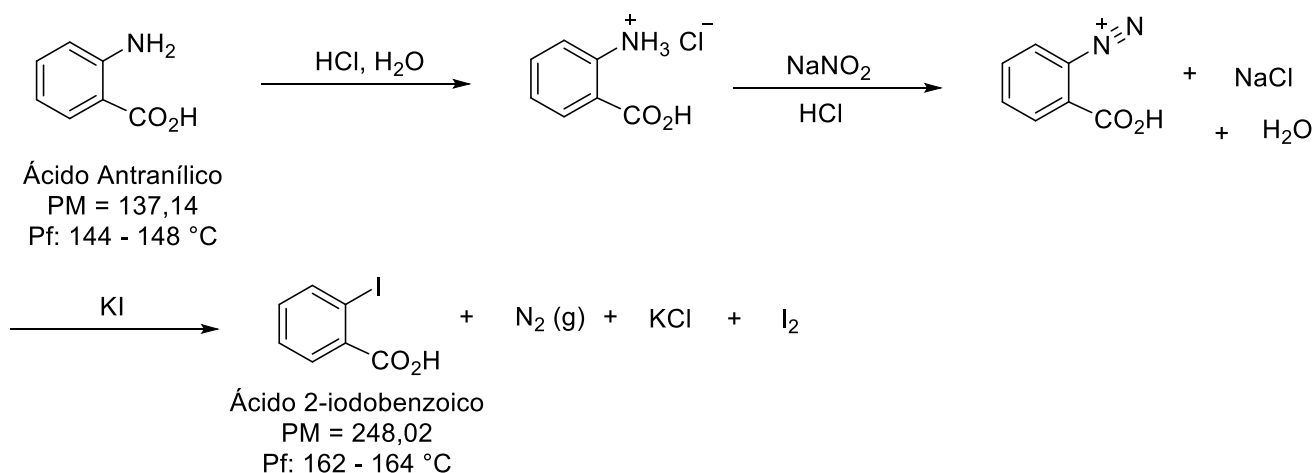


El grupo diazonio puede ser reemplazado por un número de grupos, algunos de estos son sustituciones nucleofílicas y en todas estas reacciones el solvente es usualmente agua. El grupo N_2^+ puede ser reemplazado por Cl^- , Br^- , I^- , CN^- , OH^- , SH^- , RS^- , SCN^- , etc.

Tratamiento de las sales de diazonio con cloruro cuproso o bromuro cuproso conduce a la formación de cloruros de arilo o bromuros de arilo, respectivamente. En ambos casos la reacción es denominada **reacción de Sandmeyer**. La reacción de Sandmeyer con sales de cobre no es útil para la preparación de fluoruros o yoduros.

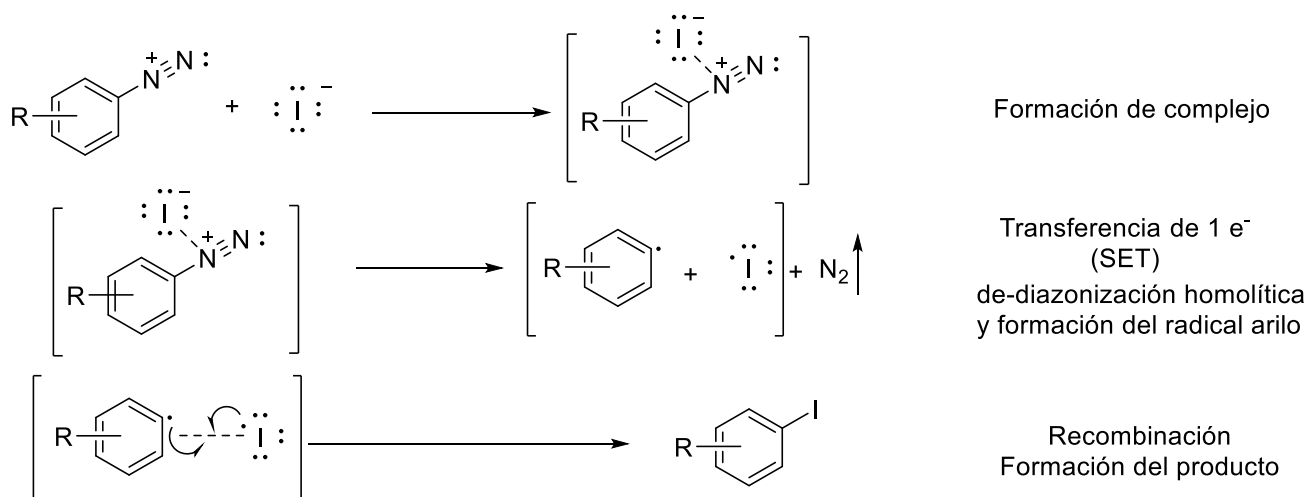
La reacción general para la síntesis del ácido 2-iodobenzoico implica el tratamiento de la sal de diazonio con una fuente de yoduro, como el yoduro de potasio.

Reacción general:



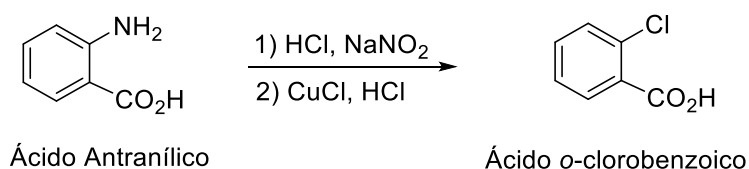
Si bien el mecanismo de estas reacciones aun hoy día no es totalmente entendido, diferentes investigaciones sugieren que la sal de diazonio sufre una de-diazonización homolítica en presencia del ion yoduro, dando lugar a un radical arilo. En este caso, no se necesitan sales de cobre dado que el potencial redox de la cupla I⁻/I₂ es adecuada para realizar la oxidación y reducción.

Mecanismo propuesto para la reacción de Sandmeyer con yoduro:

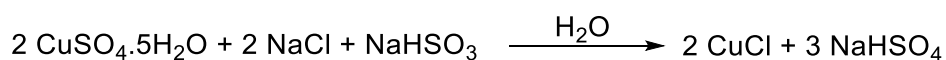


Este ácido 2-iodobenzoico es un compuesto orgánico de gran interés dado que es el precursor para la preparación de dos oxidantes ampliamente empleados en síntesis orgánica: el ácido 2-iodoxibenzoico (IBX) y el periodinano de Dess-Martin. Además, tiene interesantes aplicaciones en la preparación de oligo(*m*-fenileno etilenos), (±)-licoricidina y algunos desintoxicantes de agentes nerviosos organofosforados. Los iodobenzoatos se utilizan como agentes anti-infecciosos, anticonceptivos y como contraste de rayos-X para radiología diagnóstica.

Preparación de ácido *o*-clorobenzoico



Disolver 4 g (29,2 mmol) de ácido antranílico en una solución de 5,7 mL de HCl concentrado y 28,5 mL de agua. Enfriar a 5 °C y diazotar por adición gradual de una solución fría de 2 g (29,0 mmol) de nitrito de sodio en 7 mL de agua hasta ver el punto final con un papel de yoduro de potasio almidonado (coloración azul-violeta del papel). Mientras tanto preparar una solución de cloruro cuproso como sigue:



Disolver 17,8 g (71 mmol) de sulfato de cobre pentahidratado y 4,63 g (79 mmol) de NaCl en 60 mL de agua (puede ser necesario llevar a ebullición). Una solución alcalina de sulfito de sodio preparada con 3,77 g (36 mmol) de bisulfito de sodio, 2,49 g (62 mmol) de NaOH en 30 mL de agua es adicionada a la solución caliente durante 5 minutos con agitación constante, la solución se decolorará. Se enfría a temperatura ambiente o en un baño de hielo, se separa por centrifugación el líquido sobrenadante del cloruro cuproso incoloro. El precipitado es lavado dos veces (centrifugación) con agua conteniendo un poco de ácido sulfuroso (es para prevenir oxidación). El cloruro cuproso es disuelto en 28,5 mL de HCl concentrado (operación realizada en campana). La solución debería usarse dentro de las 24 h de su preparación dado que tiende a oxidarse y por lo tanto a oscurecerse.

Enfriar en hielo la solución de cloruro cuproso y luego agregar la solución de diazonio frío lentamente y con agitación en campana. La reacción procede rápidamente y con generación de espuma. Dejar agitando la mezcla por 3 h.

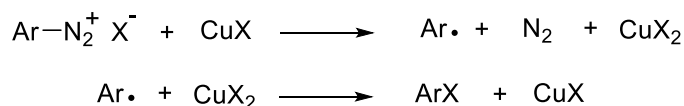
Filtrar el precipitado de *o*-clorobenzoico y lavar con un poco de agua fría. Previo a la etapa de recrystalización, el ácido crudo (6,0 g) puede purificarse por tratamiento con Na₂CO₃ (2,0 g) en H₂O (20 mL) y carbón activo (1,0 g). Los líquidos del filtrado se tratan con HCl 6N (6,0 mL), recuperándose por filtración en ácido. Este material sólido es recrystalizado de una mezcla H₂O/EtOH (8:1) en caliente y carbón activado (solo si ha persistido la coloración luego de la etapa previa). El rendimiento de ácido *o*-clorobenzoico puro es de 4 g (25,5 mmol, 87%, PF = 138-139 °C).

Mecanismo

El mecanismo de esta transformación química implica, como en el ejemplo anterior, la formación de la sal de diazonio de una amina aromática, con la salvedad de que al tratarse de la reacción de Sandmeyer, la sal de diazonio se trata en este caso específico con cloruro cuproso para obtener el 2-cloroderivado.

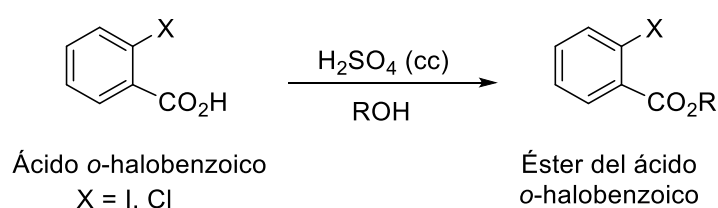
La reacción de Sandmeyer no es útil para la preparación de fluoruros o yoduros, pero para bromuros y cloruros es ampliamente empleada y es probablemente la mejor forma de introducir bromo o cloro en un anillo aromático. Los rendimientos suelen ser altos.

El mecanismo no es conocido con certeza, pero se cree que sigue el siguiente curso:



El primer paso involucra una reducción del ión diazonio por el ión cuproso, el cual resulta en la formación de un aril radical. En el segundo paso, el aril radical toma un halógeno desde el cloruro cúprico, reduciéndolo. El CuX es regenerado y es así actúa como un catalizador.

Preparación de ésteres derivados del ácido o-halobenzoico

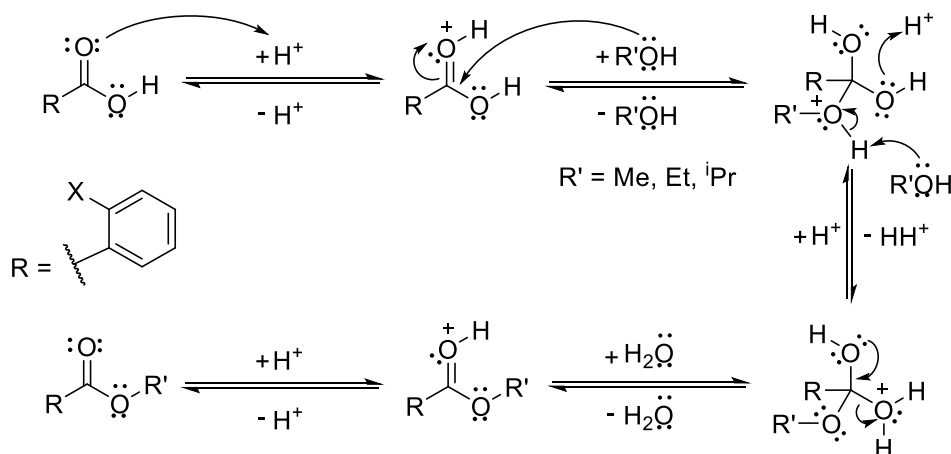


En un balón de 50 mL se coloca 6,4 mmol de ácido o-halobenzoico y se agregan 20 mL de un alcohol alquílico de cadena normal o ramificada (metanol, etanol, isopropanol, etc.). Se obtiene una solución a la cual se adiciona cuidadosamente y en baño de hielo 0,25 mL de H₂SO₄ concentrado. Luego, la mezcla de reacción se lleva a reflujo en un baño de silicona precalentado y se controla cada hora. Si la reacción procede lentamente, se deberá agregar (sobre la solución nuevamente fría) otra cantidad igual de ácido. Una vez finalizada la reacción, se evapora el solvente a presión reducida sin llegar a sequedad. El crudo se diluye con AcOEt (30 mL) y se lava primero con NaHCO₃ (sat) (3 x 10 mL) y luego con salmuera (1 x 10 mL). Se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora a sequedad en rotavapor. El producto se analizará por cromatografía gaseosa.

Mecanismo

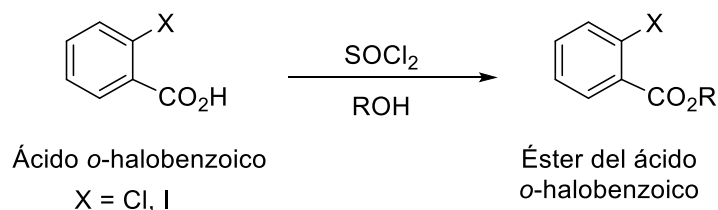
La esterificación de Fischer se emplea en la preparación de distintos ésteres a partir de ácidos carboxílicos y un alcohol en presencia de un catalizador ácido. Si bien la mayoría de los ácidos carboxílicos pueden emplearse, los alcoholes deben ser generalmente alcoholes primarios o secundarios.

El mecanismo de reacción posee varios pasos: primero se realiza la transferencia de un protón desde el catalizador ácido hacia el oxígeno carbonílico, aumentando la electrofilicidad del carbono carbonílico, y facilitando el ataque nucleofílico del oxígeno del alcohol, para formar un ion oxonio.



Posteriormente, sucede una transferencia de protón desde el ion oxonio hacia una segunda molécula de alcohol, seguida de la protonación de uno de los grupos hidroxilo. Este nuevo ion oxonio sufre la pérdida de una molécula de agua con subsecuente desprotonación del oxígeno carbonílico, para obtener el éster deseado.

Preparación de ésteres derivados del ácido o-halobenzoico con cloruro de tionilo



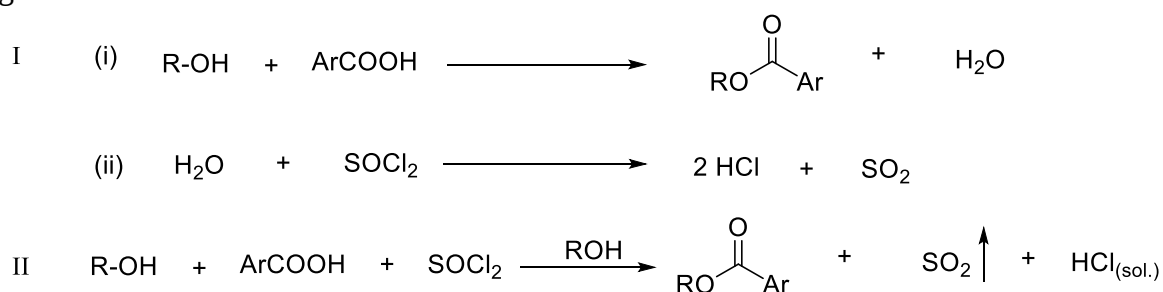
En un balón de 25 mL se colocan 10 mL alcohol alquílico de cadena normal o ramificada (metanol, etanol, isopropanol) y se enfría en baño de hielo:agua. A este alcohol frío se adiciona 0,5 mL de SOCl_2 para preparar una solución de concentración 5 % V/V aproximadamente. A esta solución se adiciona 0,5 g de ácido o-halobenzoico. Luego, la mezcla de reacción se calentó a reflujo controlando por CCD el avance de la reacción cada hora. Una vez finalizada la reacción, se evapora el solvente a presión reducida sin llegar a sequedad. El crudo se disuelve en AcOEt (10 mL) y esta fase orgánica se lava primero con NaHCO_3 (sat) (3 x 5 mL) y por último con una solución de cloruro de sodio saturada acuosa (brine) (1 x 3 mL). Se deseca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad en rotavapor. El producto se analizará por cromatografía gaseosa.

Mecanismo

El cloruro de tionilo es un compuesto inorgánico corrosivo de fórmula SOCl_2 . Es un líquido moderadamente volátil (Peb: $74,6\text{ }^\circ\text{C}$ y una presión de vapor de $15,7\text{ kPa}$ a $25\text{ }^\circ\text{C}$) que presenta un olor desagradable. Es principalmente usado como agente clorinante. Es un compuesto tóxico, reacciona enérgicamente con el agua y se encuentra en el listado de la Convención para las Armas Químicas (CWC, siglas en inglés) dado que puede emplearse en la producción de las mismas (como los agentes nerviosos de la serie-G). Entre sus usos y aplicaciones en síntesis orgánica, la reacción de cloruro de tionilo con un exceso de alcohol anhidro se emplea para generar soluciones alcohólicas anhidras de cloruro de hidrógeno (HCl). Un empleo interesante de este reactivo (cloruro de tionilo) es en las reacciones de esterificación de ácidos carboxílicos aromáticos con muy buenos tiempos de reacción y rendimientos. La esterificación se produce por reacción del ácido carboxílico aromático en presencia de cloruro de tionilo y un alcohol comercial, como por ejemplo, metanol, etanol, 1-butanol, etc. En el caso de *n*-butilésteres se requieren condiciones de reflujo. Este método también ha sido aplicado a alcoholes alifáticos (*n*-butanol y ácido butírico) y en pequeños péptidos como derivados de glutatona oxidada generando los ésteres metanólicos eliminando largos tiempos de reacción, productos secundarios y purificación cromatográfica.

Considerando el mecanismo de reacción, la formación de dialquilsulfitos como agentes esterificantes puede ser posible, así como la generación de cloruro de hidrógeno como catalizador ácido, siendo esta última la denominada esterificación de Fischer.

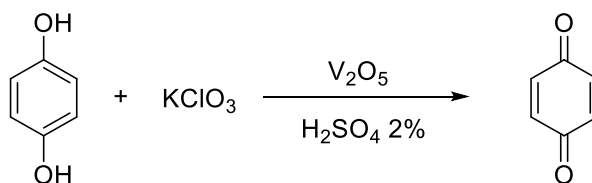
Las ecuaciones químicas que estarían involucradas en este proceso de esterificación catalizada por cloruro de tionilo se describen a continuación donde se observa la generación del cloruro de hidrógeno como catalizador ácido:



La esterificación de Fischer se emplea en la preparación de distintos ésteres a partir de ácidos carboxílicos y un alcohol en presencia de un catalizador ácido. Si bien la mayoría de los ácidos carboxílicos pueden emplearse, los alcoholes deben ser generalmente alcoholes primarios o

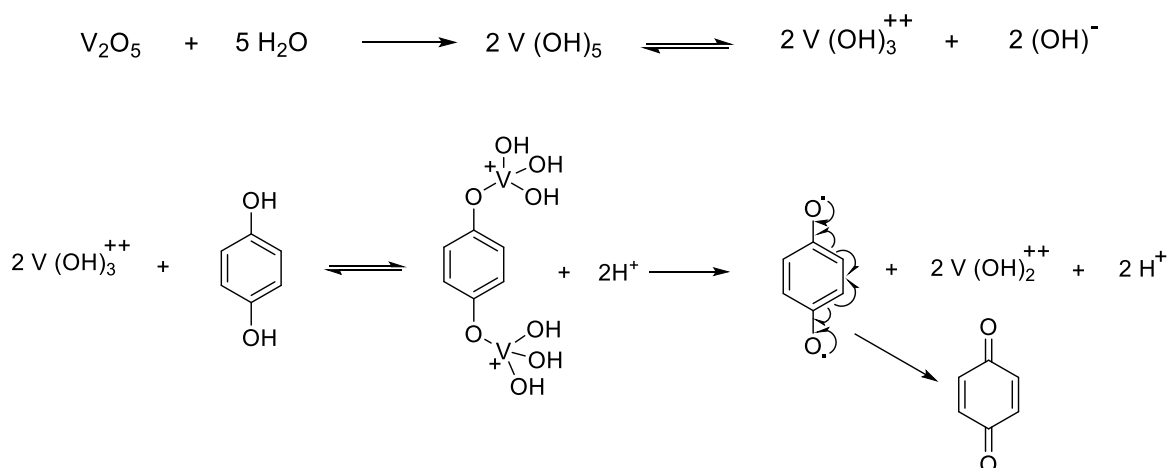
secundarios. El mecanismo de reacción es el detallado anteriormente para la esterificación con catálisis de ácido sulfúrico concentrado.

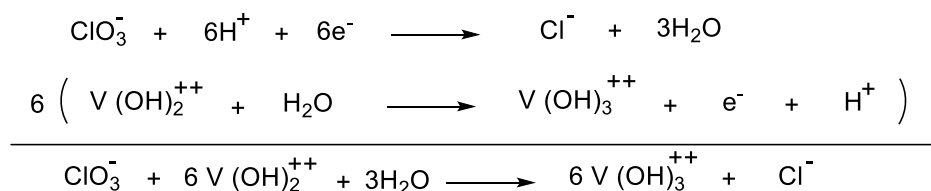
Preparación de quinona



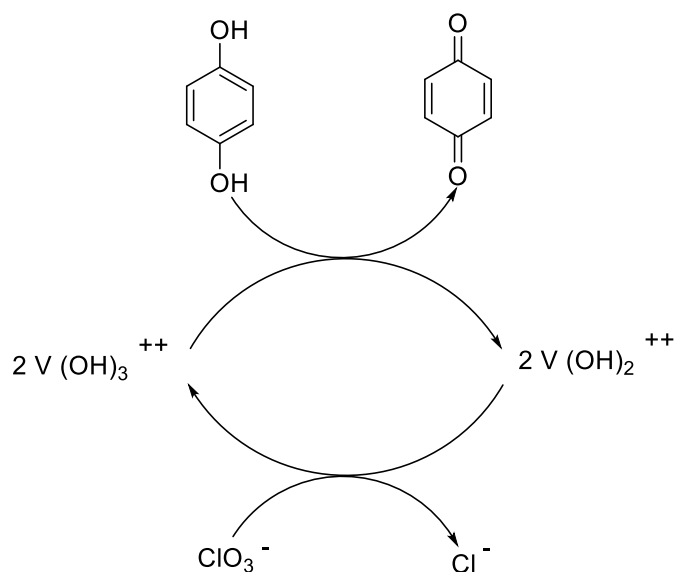
En un balón de 250 mL se coloca 11 g (100 mmol) de hidroquinona, 100 mL de ácido sulfúrico 2 % (atención: preparar esta solución previamente), 50 mg de V_2O_5 y 6,9 g de KClO_3 (50 mmol). La mezcla se agita magnéticamente a temperatura ambiente por 1 h. Se coloca en un baño a 40 °C durante 1 h más y luego se lleva el baño a 60 °C por otra hora, resultando una mezcla color amarillenta verdosa. Se deja la mezcla 72 h. Se filtra, eliminando el solvente por compresión del sólido húmedo en el embudo Büchner. Posteriormente se pesa el sólido húmedo y se disuelve en AcOEt. Se agrega Na_2SO_4 para secar la solución. La misma se filtra y se transfiere a un balón, donde se evapora a sequedad obteniéndose ~10 g de producto crudo microcristalino amarillo-verdoso (PF = 113 °C). El crudo es recrystalizado de 250 mL de hexanos (PE: 65-68 °C) a ebullición (en campana), se filtra en caliente y se deja enfriar. Filtrar y lavar con hexano frío secando al aire (no colocar en la estufa ya que sublima). Se obtienen 8,2 g (76 mmol, 76%) de cristales amarillos.

Mecanismo

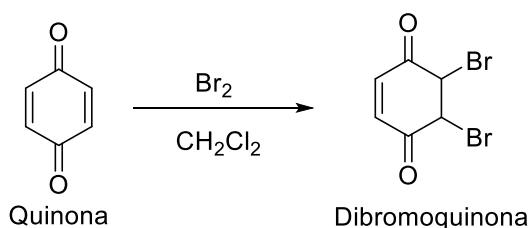




A su vez, el ciclo catalítico del Vanadio dentro del esquema redox clorato/cloruro e Hidroquinona/Quinona puede ser representado de la siguiente manera:



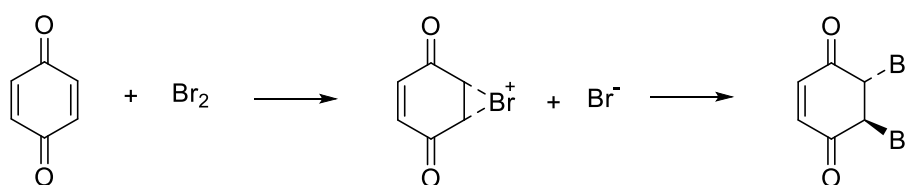
Preparación de dibromoquinona



Se disuelven 8,0 g (74 mmol) de quinona en 130 mL de diclorometano. A temperatura ambiente en campana se agrega una solución de bromo ($\delta = 3,119 \text{ g/cm}^3$; 3,7 mL; 11,8 g; 74 mmol) en 40 mL de diclorometano gota a gota (tiempo de agregado 3 h). Finalizada la reacción, se evapora el solvente a sequedad y el crudo obtenido se utiliza directamente en la próxima etapa. En caso de precisar purificar el material crudo, se lo disuelve en cantidades iguales de hexano y diclorometano. El producto recrystalizado se obtiene con un rendimiento de aprox. 82% (PF = 84-85 °C) pudiéndose recuperar una cantidad adicional de las aguas madres.

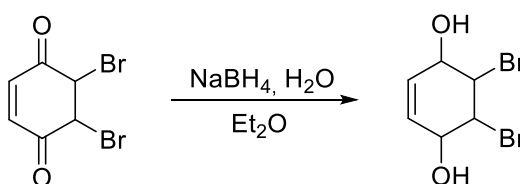
Mecanismo

La adición de cloro y bromo a alquenos es una reacción muy general. Se ha adquirido un conocimiento considerable sobre el mecanismo de la adición de halógeno mediante estudios sobre la estereoquímica de la reacción. La mayoría de los alquenos sufren adiciones de bromo en una manera estereoespecífica, dando el producto de adición *anti*. Intermediarios cíclicos positivamente cargado, iones bromonios, ofrecen una atractiva explicación para la estereoespecificidad observada.



El ión bromonio impide la rotación del enlace (en el caso de alquenos alifáticos) y una apertura nucleofílica por la cara opuesta del ión bromonio formado, generando la observada adición *anti*. Debido a su menor tamaño y menor polarizabilidad, el cloro no es tan efectivo como el bromo para mantener el puente con un alqueno en particular. Por lo tanto, la bromación generalmente da un mayor grado de adición *anti* que la cloración. Dado que la halogenación involucra un ataque electrofílico, sustituyentes sobre el doble enlace que incrementen la densidad electrónica incrementarían la velocidad de reacción, mientras que sustituyentes atractores de electrones tienen el efecto opuesto. La bromación de alquenos simples es una reacción extremadamente rápida. Cuando se usa una solución de bromo en un disolvente inerte como diclorometano, el único reactivo nucleofílico disponible para la reacción con el catión intermediario es el ión bromuro. En solventes hidroxílicos, el disolvente mismo es nucleofílico y puede reaccionar compitiendo con el ión bromuro.

Reducción de dibromoquinona



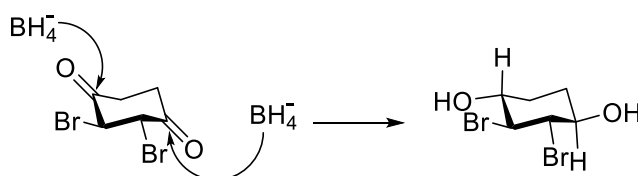
En un balón de 250 mL con agitación magnética y ampolla de adición se colocan 8,0 g (30 mmol) de dibromoquinona cruda y se disuelven en 125 mL de éter. Se enfría en un baño de hielo y se

agrega gota a gota una solución fría de 1,13 g (30 mmol) de NaBH_4 en 40 mL de agua. Al finalizar el agregado se agita 20 minutos más en un baño de hielo y 1 h a temperatura ambiente. Se separa la fase acuosa y se extrae 3 veces con 40 mL de AcOEt . Se juntan las fases orgánicas que en caso de observarse emulsión parcial, deberá efectuarse un lavado adicional con solución saturada de NaCl . Posteriormente la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro. Luego, se filtra y se evapora el solvente en el rotavapor. Se obtiene 6,5 g de un sólido blanquecino. $\text{PF} = 144\text{-}150\text{ }^\circ\text{C}$.

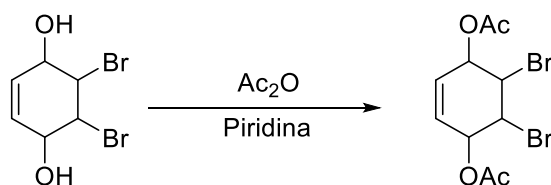
En caso de que el producto obtenido presente color, el sólido se deberá tratar con acetona a ebullición (reflujo). A la solución violácea oscura se le adicionará carbón activado y se filtrará en caliente, quedando una solución amarillenta. En seguida se adicionan 35 mL de hexano en caliente y se deja enfriar. Se filtra, se lava con hexano y se seca. Se obtienen 5,5 g (20 mmol, 67%) de producto. $\text{PF} = 149\text{-}152\text{ }^\circ\text{C}$.

Mecanismo

En esta reducción, los hidruros atacan a las cetonas por la misma cara en que se encuentra el bromo adyacente, dado que estos se encuentran en una posición pseudoecuatorial, mientras que por la cara contraria sufren el impedimento estérico de los protones 1,3 diaxiales. Como resultado se obtiene una configuración *trans* entre el hidroxilo y el bromo.



Preparación de diacetoxi-dibromociclohexeno

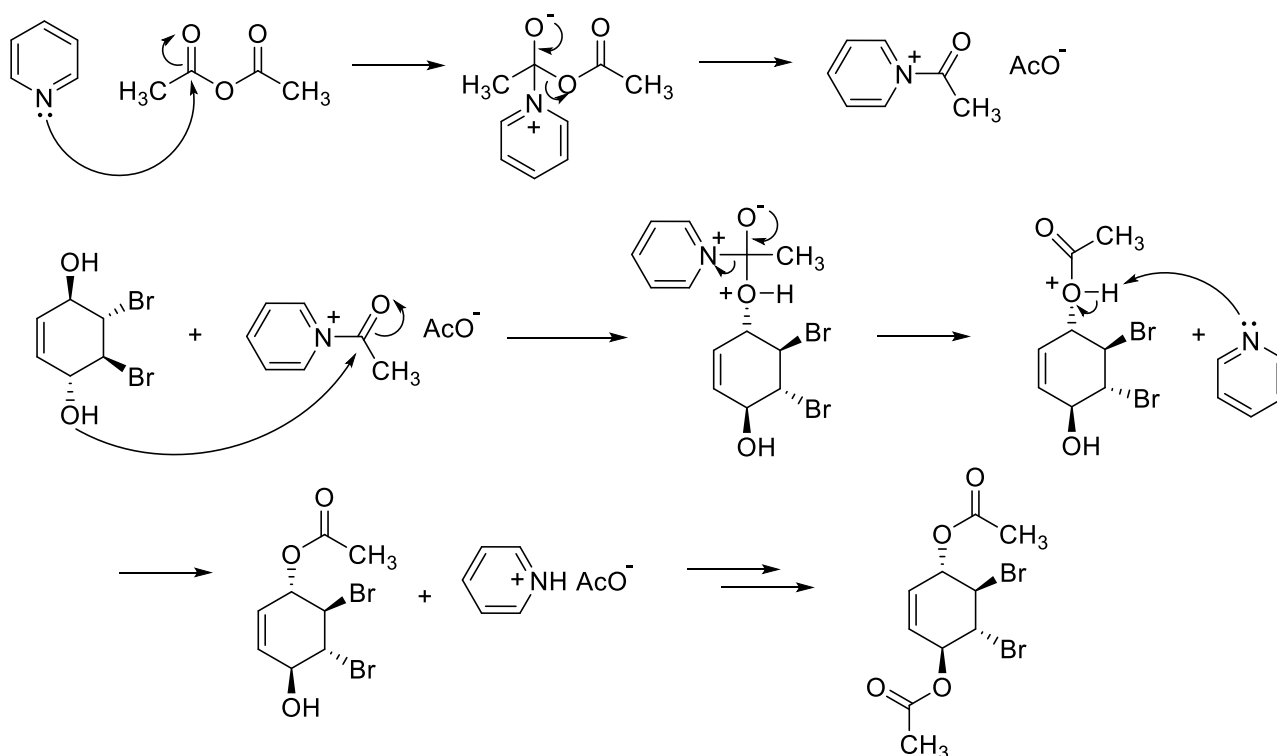


En un balón de 25 mL se colocan 5,5 g (20,22 mmol) de dibromodihidroxiciclohexeno y se agregan 6,5 mL (80,5 mmol) de piridina seca destilada (operaciones en campana). Se obtiene una

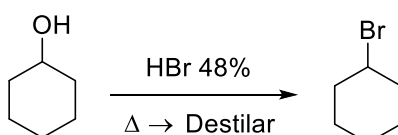
solución opalescente que se agita magnéticamente a temperatura ambiente. A la suspensión se agrega, gota a gota, 6,5 mL (69 mmol) de anhídrido acético recientemente destilado. La solución se agita a temperatura ambiente por 1 h y se deja en reposo por 60 h. Se enfría a 0 °C y se trata con 41 mL de HCl 4N (164 mmol) en campana. Se extrae 3 veces con 10 mL de AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan 3 veces con 4 mL de NaHCO₃ 10 % y con 5 mL de agua. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora dando un aceite que por raspado cristaliza. Se obtienen 6,25 g de acetato crudo.

El producto crudo se purifica por recrystalización disolviéndolo en 8 mL de cloroformo a ebullición, se agregan 42 mL de hexano y se lleva primero a temperatura ambiente y posteriormente al freezer. Se filtra y se seca obteniéndose 3,3 g (9,25 mmol, 46%) de producto. PF = 95-96 °C.

Mecanismo



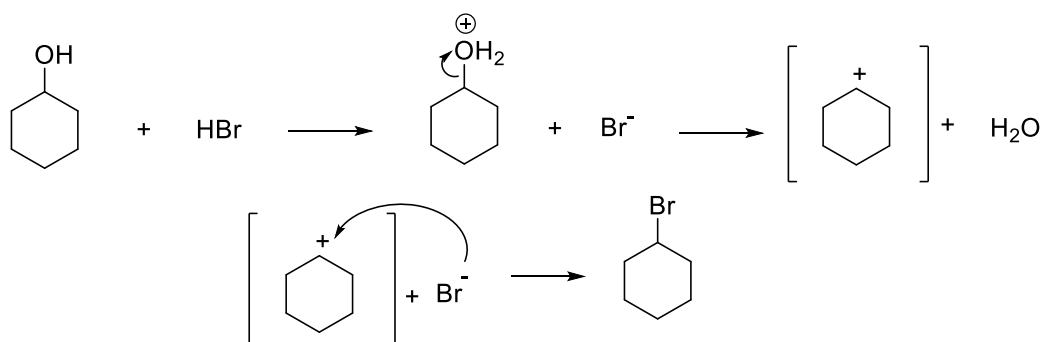
Preparación de bromuro de ciclohexilo



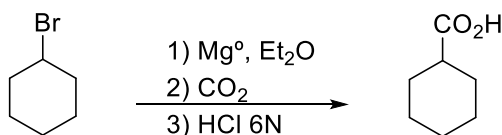
En un balón de 250 mL unido de un destilador, se colocan 50 g (52 mL; 0,5 mol) de ciclohexanol puro y 260 g (176 mL) de HBr concentrado. La mezcla se calienta en baño de aceite y se destila lentamente por 2-3 h. Se adiciona una pequeña porción de H₂O al destilado para favorecer la separación de las fases. Se transfiere la fase orgánica inferior (bromuro de ciclohexilo crudo) a una ampolla de separación; se lava con HCl_(cc.), H₂O, solución acuosa de NaHCO₃ 5%, se seca sobre CaCl₂ y se destila a presión normal, colectándose 60 g de bromuro de ciclohexilo (T_{eb} = 163-165 °C).

Mecanismo

Ocurre mediante un proceso S_N1 generándose el esperado carbocatión secundario intermediario.



Preparación de ácido ciclohexanocarboxílico



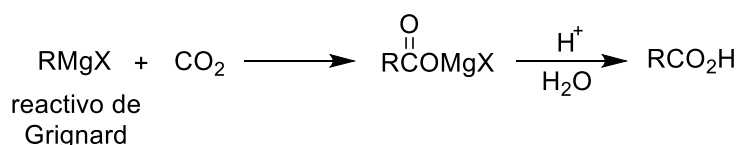
En un balón de 3 bocas de 250 mL equipado con una ampolla compensadora, refrigerante y agitador se colocan 250 mag de Mg⁰ en 30 mL de éter anhidro¹ y una solución de bromuro de ciclohexilo (27,7 mL; $\delta = 1,324 \text{ g/cm}^3$, 0,225 mol) en 70 mL de éter anhidro en la ampolla. Se colocan en el balón primero algunos cristales de I₂ y luego 10 mL de la solución de bromuro de ciclohexilo. En caso de no observarse reacción, calentar suavemente en un baño de agua a 40-45 °C, hasta que comience el proceso (el mismo se evidencia por la desaparición del I₂ y la ebullición

¹ El éter etílico se pre-seca sobre lentejas de NaOH y se destila a presión normal. El cuerpo del destilado se seca sobre Na⁰/benzofenona y una vez que se observa persistencia de la coloración azul (característica del radical cetilo), se destila bajo N₂.

continúa del éter al retirar del baño). Se agrega el resto del bromuro de ciclohexilo de modo tal que la mezcla de reacción se mantenga a ebullición suave por la propia exotermia del proceso. Luego se agita 15 min a temperatura ambiente y se completa la reacción refluendo por 30 minutos. A la solución etérea del reactivo de Grignard se le adicionan cuidadosamente 150-200 g de hielo seco pulverizado (tamaño de lenteja) con fuerte agitación. Finalmente y al no evidenciarse más reacción con el hielo seco, la mezcla de reacción es volcada sobre una solución de 25 mL de $\text{HCl}_{(\text{conc.})}$, 250 g de hielo y 50 mL de AcOEt . Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con 100 mL de AcOEt . La fase orgánica se agita con 100 mL de NaOH 20%. Posteriormente, la fase acuosa alcalina se separa y se agita con 60 mL de AcOEt , separándola de nuevo. La fase acuosa alcalina se acidifica con 130 mL de HCl 6N y se extrae con AcOEt 3 veces. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el solvente. El producto se destila a 13 Torr, $T_{\text{eb}} = 110\text{-}125\text{ }^\circ\text{C}$.

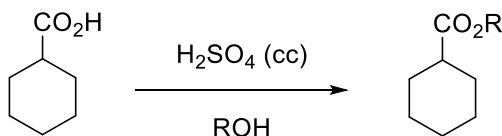
Mecanismo

El tipo de reacción más importante de reactivos de Grignard involucra la adición a grupos carbonilos. Los ácidos carboxílicos son obtenidos mediante la reacción de adición de reactivos de Grignard sobre dióxido de carbono.



Es importante reconocer que el uso de reactivos de Grignard es bastante restringido en término del tipo de grupo funcional que puede estar presente ya sea en el compuesto organometálico o en el compuesto carbonílico. Funcionalidades alquenos, éteres y acetales usualmente no causan ninguna dificultad, aunque OH, NH y SH libres (no protegidos) o grupos carbonilos no pueden estar presentes. Por su parte, grupos $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$ pueden causar problemas en muchos casos. La reacción entre un reactivo de Grignard y dióxido de carbono constituye un importante método para incrementar la cadena carbonada en una unidad.

Preparación de ésteres derivados del ácido ciclohexanocarboxílico



En un balón de 50 mL se colocan 1,0 g (7,8 mmol) de ácido ciclohexanocarboxílico y se agregan 20 mL de un alcohol alquílico de cadena normal o ramificada (metanol, etanol, isopropanol, isoamílico, etc.). Se obtiene una solución a la cual se adiciona cuidadosamente y en baño de hielo 0,25 mL de H_2SO_4 concentrado. Luego, la mezcla de reacción se lleva a reflujo en un baño de silicona precalentado y se controla cada hora. Si la reacción procede lentamente, se deberá agregar otra cantidad igual de ácido. Una vez finalizada la reacción, se evapora el solvente a presión reducida sin llegar a sequedad. El crudo se diluye con AcOEt (30 mL) y se lava primero con NaHCO_3 (sat) (3 x 10 mL) y luego con salmuera (1 x 10 mL). Se seca sobre MgSO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad en rotavapor. Los productos se analizarán por CG-FID y CG-EM.

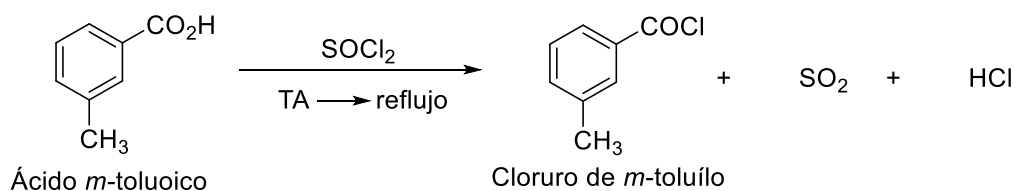
Mecanismo

Similar al mecanismo planteado para la formación de ésteres derivados del ácido *o*-clorobenzoico.

Preparación de *N,N*-Dietiltoluamida (DEET)

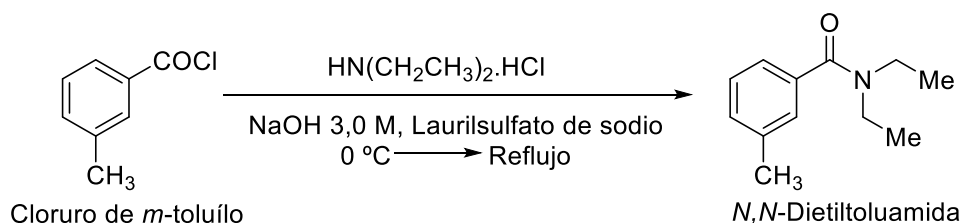
La síntesis del repelente de insectos DEET involucra dos etapas:

- 1) Formación del cloruro de *m*-toluilo (3-metilbenzoilo), por medio de la reacción entre el ácido *m*-toluoico y cloruro de tionilo;
- 2) Formación del producto final por reacción del cloruro obtenido en el paso anterior con clorhidrato de dietilamonio en condiciones de Schotten-Bauman.

Etapla 1: Síntesis del cloruro de *m*-toluilo.

Importante: llevar a cabo todo el proceso en campana utilizando, además, una trampa para absorber los gases corrosivos generados en la reacción.

En un balón de tres bocas de 100 mL provisto de ampolla de adición, condensador de reflujo y tapón de vidrio, se coloca el ácido *m*-toluicoico (4,08 g; 30 mmol) y una barra de agitación magnética. Posteriormente el SOCl₂ (2,6 mL; $\delta = 1,638 \text{ g/cm}^3$; 36 mmol) se coloca en la ampolla (trabajar en campana) y se adiciona lentamente gota a gota a temperatura ambiente, notándose la evolución de importantes cantidades de HCl y SO₂. Al finalizar el agregado del líquido, la mezcla de reacción se coloca a reflujo durante 20-30 min. Una vez concluido el período de reacción, se diluye con tolueno (seco).

Etapla 2: Preparación de la amida.

La mezcla del paso anterior se lleva a temperatura ambiente y se transfiere a una ampolla de adición. Por otra parte, en un balón de 3 bocas de 100 mL se colocan clorhidrato de dietilamonio (2,66 g, 25 mmol), laurilsulfato de sodio (0,1 g, 0,33 mmol), NaOH 3,0 M (33,3 mL, 100 mmol) y una gota de fenolftaleína. La mezcla anterior se coloca en baño de hielo y por medio de la ampolla de adición se gotea el cloruro de *m*-toluilo en tolueno sobre la solución básica agitando de manera vigorosa. Una vez concluido el agregado, se lleva la reacción a 110 °C durante 15 min para completar la hidrólisis del cloruro de acilo colocado en exceso. En este punto la reacción deberá ser básica ante el papel tornasol. Se deja enfriar la mezcla y una vez que alcanza temperatura ambiente, se la transfiere a una ampolla de separación y se extrae el producto con AcOEt (3 x 20 mL), las fases

orgánicas combinadas se secan con Na_2SO_4 y luego se evaporan en el rotavapor. La amida cruda se purifica por destilación a presión reducida o por columna cromatográfica, utilizando como fase estacionaria alúmina y éter de petróleo como solvente de elución.

Material de Consulta Permanente (disponible en la Biblioteca del Instituto de Química Rosario).

1. K. L. Williamson, “*Macroscale and Microscale Organic Experiments.*” 2ª Ed. **1994**, Houghton Mifflin, Boston.
2. Tietze, L.-F.; Eicher, T. S. “*Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory.*” 1ª Ed. **1989**. University Science Books.
3. Gilman, H.; Blatt, A. H. “*Organic Syntheses.*” 2ª Ed. **1976**. John Wiley & Sons.
4. Sitio web Organic Syntheses: <http://www.orgsyn.org/>
5. Pavia, D.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Engel, R. G. “*A Small Scale Approach to Organic Laboratory Techniques.*” 3ª Ed. **2011**. Brooks-Cole
6. Fieser, M.; Fieser, L. F. “*Reagents for Organic Synthesis.*” 1ª Ed. **1974**. Wiley-Interscience.

Sitios web donde descargar fichas de seguridad de compuestos químicos (MSDS)

1. <http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.a82abc159115c8090128ca10060961ca/?vgnextoid=4458908b51593110VgnVCM100000dc0ca8c0RCRD>
2. <http://www.cicarelli.com/msds.php?sid=bxgZmYxX88aK8aac>
3. <https://www.sigmaaldrich.com/AR/es>

Sitio web donde consultar espectros de IR, Masas, RMN (^1H y ^{13}C)

<https://sdb.sdb.aist.go.jp/SearchInformation.aspx>