



LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA II

3º Curso

GRADO EN QUÍMICA

MÓDULO 34207.

Curso 2016-2017

OBJETIVOS

- 1 Reforzar los conocimientos del alumno sobre las normas de seguridad, manejo de material y reactivos, tratamiento de residuos en un laboratorio de Química Orgánica, búsqueda bibliográfica y análisis de datos.
- 2 Reforzar los conocimientos del alumno en la preparación, desarrollo y registro del trabajo experimental en Química Orgánica (Cuaderno de laboratorio).
- 3 Realizar aislamientos de productos orgánicos desde sus fuentes naturales.
- 4 Realizar diferentes síntesis de productos orgánicos.
- 5 Iniciar al alumno en la síntesis por pasos.
- 6 Iniciar al alumno en el diseño de una síntesis.

PROGRAMA

Sesión	Contenido
0	Seminario 1: Estudio y manejo de diferentes fuentes bibliográficas
1,2,3	Aislamiento de la cafeína de distintas fuentes: -Aislamiento y purificación de la cafeína del té. -Separación de la cafeína de Hemicraneal [®] -Comparación cualitativa con la cafeína extraída de otras fuentes: Coca-Cola, café soluble.
4	Síntesis de un heterociclo: Tetrahidrocarbazol.
5,6,7	Síntesis del ácido 4-vinilbenzoico: -Preparación de ácido 4-(bromometil)benzoico -Preparación de bromuro de 4-carboxibenciltrifenilfosfonio -Preparación del ácido 4-vinilbenzoico
8,9	Reactivos de Grignard. Síntesis de trifenilmetanol: -Obtención del bromuro de fenilmagnesio -Reacción del bromuro de fenilmagnesio con benzofenona
10,11	Estudio del control cinético y termodinámico en las reacciones: -Preparación de las semicarbazonas de ciclohexanona y 2-furaldehído -Formación competitiva de las semicarbazonas de ciclohexanona y 2-furaldehído bajo control cinético -Formación competitiva de las semicarbazonas de ciclohexanona y 2-furaldehído bajo control termodinámico
12,13	-Finalización de trabajos prácticos -Seminario 2: Comentario y debate sobre el diseño y puesta a punto de un proceso sintético (continuación del seminario 1) -Comentario y debate sobre los resultados obtenidos y las dificultades encontradas a lo largo de las prácticas. -Exposición de posibles trabajos adicionales sugeridos por el profesor -Realización de examen escrito y examen práctico (opcional).

Las sesiones prácticas (sesiones 1-13, con 4.5 h. de duración cada una) se llevarán a cabo en el LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA (FACULTAD DE QUÍMICA. BLOQUE F Planta baja)

La sesión de seminario (sesión 0, con 1.5 h. de duración) se llevará a cabo en las aulas informáticas PCI, PCII, PCIII o PCIV (FACULTAD DE QUÍMICA. BLOQUE F) en la hora y el aula que indicará el profesor previamente.

EVALUACIÓN

La evaluación del aprendizaje se llevará a cabo de forma continua por parte del profesor dado el estrecho contacto que se mantendrá a lo largo del curso. Los diferentes apartados que se evaluarán son los siguientes:

a) **TRABAJO DE LABORATORIO Y RESULTADOS: (40%).** Se tendrá en cuenta la observación de las normas de seguridad, la actitud, la preparación, el trabajo en el laboratorio y los resultados obtenidos, así como su análisis.

La duración de cada sesión experimental será de 4.5 horas y las sesiones no se recuperan, por lo que las faltas de asistencia y puntualidad deberán ser debidamente justificadas. **La no-realización de más de dos sesiones de prácticas supondrá la pérdida de la calificación correspondiente al Trabajo de Laboratorio y Resultados.**

Es condición indispensable para comenzar una sesión que el alumno este en posesión del cuaderno de laboratorio debidamente cumplimentado. Los cuadernos podrán ser revisados por el profesor en cualquier momento.

Tanto al comienzo de la sesión de prácticas como al finalizar se deberán llevar a cabo las tareas generales asignadas para el buen funcionamiento del laboratorio y se efectuará un recuento del material por puesto de trabajo.

b) **SEMINARIOS (10%):** existen dos tipos de seminarios

1- Antes de cada sesión se realizará un seminario que consistirá en una exposición sobre la práctica a realizar por los alumnos. Se tendrá en cuenta tanto la preparación y exposición como las respuestas a las preguntas que se realicen.

2- Seminarios 1 (sesión 0) y 2 (sesiones 12 y 13): En estos seminarios de búsqueda bibliográfica y diseño y puesta a punto de un proceso sintético, se tendrá en cuenta tanto el trabajo elaborado como la presentación y exposición del mismo.

c) **EXÁMENES (50%):** es necesario obtener un mínimo de 4 puntos sobre 10 en este apartado para poder sumar el resto de porcentajes. Se considerará tanto el examen final, como los posibles exámenes y/o cuestiones planteadas a lo largo del curso.

En la evaluación de la segunda convocatoria se mantendrá la calificación obtenida en la evaluación continuada (Punto a)-"Trabajo de laboratorio y resultados" y (Punto b)-"Seminarios " de la primera convocatoria y se procederá a evaluar de nuevo la parte correspondiente al (Punto c) – "Exámenes".

NORMAS DE SEGURIDAD

Las siguientes normas son de obligado y estricto cumplimiento y por tanto deben ser seguidas en todo momento por el alumno. **EL INCUMPLIMIENTO DE CUALQUIERA DE ESTAS NORMAS PUEDE IMPLICAR LA EXPULSION DEL ALUMNO DEL LABORATORIO**

1) Al entrar por primera vez en el laboratorio deben **localizarse las Salidas de Emergencia, Duchas de Emergencia, Lavaojos, Extintores y Manta Ignífuga.**

2) **Antes de la realización** de la práctica **el estudiante debe conocer las características y peligrosidad de los compuestos a utilizar, así como la de los compuestos que pueden formarse durante el experimento.**

3) Queda terminantemente **prohibido fumar o consumir alimentos** en el laboratorio.

4) La **bata y las gafas de seguridad deberán usarse en todo momento** durante la estancia en el laboratorio. Las **lentes de contacto** pueden resultar muy peligrosas en caso de salpicaduras accidentales a los ojos. Por tanto, deben usarse gafas graduadas y gafas de seguridad adecuadas.

5) Los **guantes** deberán usarse siempre durante la manipulación de productos o material que los contenga. Con objeto de evitar contaminaciones **no se debe salir del laboratorio con los guantes puestos.**

6) Debe revisarse el material de vidrio para **comprobar posibles fisuras**, especialmente antes de su uso a vacío o a presión.

7) **Los frascos de reactivos y disolventes deben cerrarse inmediatamente después de su uso.** Hay que **evitar la inhalación** de vapores tanto de sólidos como de líquidos así como de partículas sólidas. Si algún producto desprende vapores tóxicos, debe manejarse en vitrina.

8) **Si algún líquido o sólido se derrama** se deberá limpiar inmediatamente de la forma adecuada. En caso de **rotura de termómetros**, avisar al profesor o profesora para eliminar el mercurio adecuadamente.

9) Deben utilizarse embudos de vidrio para el **trasvase de líquidos**. Si han de usarse pipetas, utilícense las peras de goma apropiadas o pipetas automáticas. No pipetear jamás líquidos con la boca.

10) Los residuos o material desechable deben separarse de la siguiente manera:

a) **Disolventes orgánicos:** se verterán en los bidones correspondientes teniendo en cuenta que se deben separar según su composición en **clorados** (p.ej. CHCl_3 y CH_2Cl_2) y **no clorados**. En el caso de mezclas de clorados y no clorados verter la mezcla en el bidón de clorados.

b) Residuos sólidos no tóxicos: en las papeleras, *nunca en las pilas*. En el caso de **residuos sólidos tóxicos**, éstos deberán depositarse en el recipiente asignado correspondiente a cada práctica.

c) El material de vidrio roto y los capilares utilizados se depositarán en los recipientes habilitados para ello. Se recuerda otra vez que, en caso de rotura de un termómetro, se comunicará a los profesores para eliminar el mercurio.

d) Disoluciones de metales pesados: verterlos en los bidones disponibles a tal fin, *nunca en las pilas*.

e) Compuestos obtenidos en las sesiones de prácticas: verterlos en los recipientes dispuestos a tal efecto por el profesor o profesora cuando se indique.

11) Es necesario **mantener perfectamente limpio y seco el puesto de trabajo y el material a utilizar**, dado que se usa material eléctrico. La **manipulación** de cualquier elemento de dicho material deberá hacerse con el aparato en cuestión desconectado de la red.

12) En las calefacciones con manta calefactora o agitador se debe utilizar **un gato (dispositivo elevador) o taco de madera** debajo de la misma para poder retirarlo y enfriar rápidamente en caso necesario.

13) Los disolventes orgánicos no deben calentarse nunca directamente, sino por medio de baños de agua y se deben manipular siempre en matraces Erlenmeyer o tubos de ensayo, **NUNCA EN VASOS DE PRECIPITADOS**.

14) No deberán manipularse jamás productos o disolventes inflamables en la proximidad de mantas y placas calefactoras que no estén a temperatura ambiente. No utilizar los reguladores eléctricos a más de media potencia sin consultar con el profesor o profesora.

15) No tener jamás en funcionamiento mantas o placas calefactoras en vacío, es decir, sin un recipiente (vaso, matraz, etc.) al que calentar.

16) En los **montajes de reflujo y destilaciones** deberá añadirse el **germen de ebullición** ("plato poroso") *en frío*. Antes de comenzar la calefacción, deberá **verificarse que el montaje**, particularmente que las juntas esmeriladas, estén bien ajustadas.

17) ¡¡No abandonar jamás el puesto de trabajo mientras se esté llevando a cabo alguna reacción o destilación!!

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

A) Características de los compuestos (propiedades físico-químicas, manipulación, toxicidad) y bases de datos de interés para productos orgánicos (síntesis y reacciones):

- 1) Las **Chemical Safety Cards** (version en español) del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo se encuentran disponibles en la dirección <http://www.insht.es> (Ir a Documentación. En Colecciones de INSHT buscar Fichas Internacionales de Seguridad Química).
- 2) <http://www.chemnetbase.com>. Base de datos de Química cuyo acceso electrónico se realiza mediante conexión desde el Servicio de Bibliografía y Documentación de la Universidad de Valencia o desde el servidor de la Universidad de Valencia. Contiene entre otros: **Properties of Organic Compounds, Dictionary of Organic Compounds, Handbook of Chemistry and Physics** y **Dictionary of Drugs**.
- 3) **Merck Index** en su edición en papel disponible en el laboratorio o en la dirección <https://www.rsc.org/merck-index> cuyo acceso se realiza introduciendo nombre de Usuario y Contraseña.
- 4) **Scifinder Scholar Database**. Base de datos de Química cuyo acceso electrónico se realiza mediante conexión desde el Servicio de Bibliografía y Documentación de la Universidad de Valencia.
- 5) **Organic Synthesis: www.orgsyn.org** Procedimientos experimentales detallados para la preparación de compuestos orgánicos en uno o más pasos cuyo acceso electrónico se realiza mediante conexión desde el servidor de la Universidad de Valencia.
- 6) <http://webbook.nist.gov/chemistry/>. Base de datos de libre acceso que permite buscar propiedades y datos espectroscópicos de numerosos compuestos orgánicos.
- 7) <http://www.organic-chemistry.org/reactions.html>. Portal de Química Orgánica de libre acceso donde se pueden encontrar las principales reacciones orgánicas y sus mecanismos junto con sus aplicaciones a la síntesis orgánica publicadas en las diferentes revistas especializadas.
- 8) <http://www.sigmaaldrich.com/technical-service-home/product-catalog.html>. Catálogo comercial de la casa Sigma Aldrich, disponible también en el laboratorio.

B) Libros de texto sobre Técnicas de Laboratorio y Experimentos de Laboratorio de Química Orgánica:

- "TECNICAS EXPERIMENTALES EN SINTESIS ORGANICA" A. G. Csáký, M^a A. Martínez Grau , Editorial Síntesis, Madrid, 2^a Edición, Febrero 2012, ISBN: 84-7738-605-6.
- "EXPERIMENTAL ORGANIC CHEMISTRY" L. M. Harwood and C.J. Moody, Editorial Blackwell Science, 2^a edición (1999), ISBN: 978-0-6320-4819-9.
- "VOGEL´s TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY".B.S. Furniss, A.J.Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, Editorial Longman (1989).
- "ORGANIC CHEMISTRY LAB EXPERIMENTS", S.F. Martin, J.C. Gilbert, 5^a Edición (2011), Editorial Cengage Learning, ISBN: 978-1-4390-4916-7.

SEMINARIOS: ESTUDIO Y MANEJO DE DIFERENTES FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

ESTUDIO COMPARATIVO DE DISTINTOS PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS

***Seminario 1**

Introducción.

En el desarrollo de las prácticas de laboratorio, el estudiante dispone de un guion en el que se especifica el procedimiento experimental que permitirá llevar a cabo la transformación química deseada. Esta situación no es la que se presenta en la vida profesional, ya que en general es necesario buscar el procedimiento experimental para efectuar la síntesis. Esta búsqueda se hace a través de libros, revistas científicas y de bases de datos. En este seminario se llevará a cabo la búsqueda bibliográfica de la síntesis del trifenilmetanol en distintas revistas científicas.

Desarrollo del seminario

En el seminario se aprenderá a buscar referencias científicas en revistas electrónicas que están disponibles en la Universitat de València.

Las referencias que se buscarán son las siguientes:

- G. Cravotto, A. Procopio, M. Oliverio, L. Orio, D. Carnaroglio, *Green Chemistry*, **2011**, *13*, 2806-2809.
- C. Berini, O. Navarro, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 1538-1540.
- M. A. G. Berg, R. D. Pointer, *J. Chem. Edu.* **2007**, *84*, 483-484.

En cada una de las publicaciones (bien en la propia revista o bien en el material suplementario) se buscará el procedimiento de síntesis del trifenilmetanol.

Propuesta de trabajo

Una vez familiarizados con las bases de datos, se propondrá un trabajo sobre una molécula de interés comercial que deberá presentarse al final del periodo de prácticas. Para la elaboración del mismo se deberá buscar la información necesaria, organizarla, analizarla y redactar el correspondiente informe, recogiendo en diferentes apartados aspectos relacionados con las características de la misma, aplicaciones, métodos de análisis, métodos de síntesis, etc). El profesor dará las instrucciones adecuadas sobre el modelo y la forma en que debe realizarse dicho informe.

***Seminario 2** (se realizará en las últimas sesiones de laboratorio)

En este segundo seminario los estudiantes pondrán en común el trabajo realizado y se discutirán las ventajas e inconvenientes de cada uno de los procedimientos experimentales.

PRÁCTICA 1.

AISLAMIENTO DE LA CAFEÍNA DE DISTINTAS FUENTES.

Objetivos.

Aislamiento de la cafeína de las hojas de té, mediante una extracción sólido-líquido, seguida de una extracción líquido-líquido. Purificación de la cafeína aislada mediante cristalización con un disolvente orgánico y/o una sublimación.

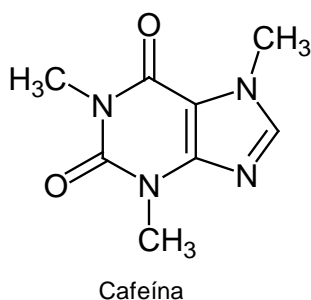
Separación, mediante extracción líquido-líquido, de los componentes activos mayoritarios del Hemicraneal, en base a las diferentes propiedades ácido base de dichos componentes

Extracción y análisis por cromatografía de capa fina de la cafeína obtenida de distintas fuentes.

✦ Cuestiones previas al inicio de la práctica:

1. Cite las fuentes más comunes de las que se aísla la cafeína.
2. La cafeína es una xantina. Represente la estructura base de las xantinas.
3. Busque información sobre la utilización de las xantinas como fármacos.
4. ¿Qué otros compuestos se extraen del té junto a la cafeína?
5. Explique en qué estados de ionización puede encontrarse la cafeína en disolución acuosa en función de que el pH sea básico o ácido.
6. En base al valor de pKa de la cafeína, ¿cuál será porcentaje de ionización de la cafeína en agua (pH = 7)? ¿Y en el estómago? (pH = 2).
7. ¿Cuál es la solubilidad de la cafeína en agua? ¿A qué pH será más soluble en agua: ácido, neutro o básico?
8. Indicar los usos farmacéuticos del paracetamol (Acetamidofenol)
9. Indicar las dosis habituales del paracetamol y el grado de toxicidad.
10. ¿Cuál es el pKa del paracetamol? ¿Qué bases pueden emplearse para formar el fenóxido?

1. Aislamiento de la cafeína del té

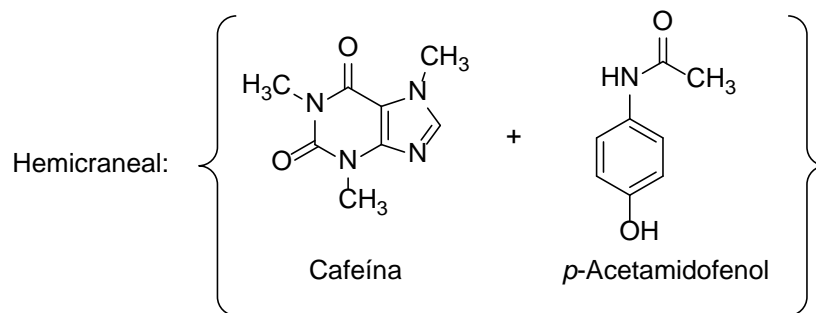


En un vaso de precipitados de 400-500 mL se calienta a ebullición, durante aproximadamente 20 minutos, una mezcla de 5g de hojas de té, 5g de carbonato cálcico en polvo y 100 mL de agua. Si se evapora mucha agua, ir reponiéndola añadiendo pequeñas cantidades de agua fría. A continuación se filtra la mezcla en caliente a vacío sobre una capa fina de celite (aproximadamente de 5-8 mm. de grosor. Si se taponan el filtro, este debe de cambiarse por

uno nuevo para completar la filtración). El filtrado se diluye con 30 mL de salmuera. Se deja enfriar el filtrado a temperatura ambiente en un baño de agua y **se extrae tres veces** con porciones de unos 25 mL de diclorometano usando un embudo de decantación de 250 mL. *Debe agitarse muy suavemente para evitar la formación de emulsiones y un simple movimiento de balanceo del embudo de decantación durante unos 5 minutos, es suficiente para una buena extracción.* La presencia de saponinas en el extracto favorece la formación de emulsiones. Si se forma algo de emulsión debe recogerse junto con la fase orgánica. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran sobre un esférico de 100 mL previamente tarado, y se concentran a sequedad en el rotavapor.

El residuo que queda en el matraz tras la evaporación del diclorometano es cafeína bastante pura, que se pesa para calcular el porcentaje de cafeína en el té. La cafeína se puede purificar por cristalización de acetona (ó de acetona-éter de petróleo) o por sublimación.¹ En cualquier caso se guarda para el análisis cromatográfico que se realizará al final de la práctica (apartado 4).

2. Separación de la cafeína del *p*-acetamidofenol en el Hemicraneal.



La cafeína es una base débil, mientras que el *p*-acetamidofenol (“paracetamol”) es un ácido débil, lo cual podemos aprovechar para separarlos gracias a sus diferentes propiedades ácido-base y de solubilidad a distintos pHs.

Se tritura una tableta de Hemicraneal humedecida con unas gotas de metanol (lo suficiente para que se deshaga) y se suspende en 10 mL de metanol y 40 mL de acetato de etilo, agitando manualmente o con una varilla magnética para facilitar la disolución de los componentes activos en la mezcla de disolventes. La mezcla resultante se filtra por gravedad para separar el residuo amarillo insoluble (el excipiente de la tableta de Hemicraneal). El filtrado se transfiere a un

¹ Si el profesor lo considera oportuno, es aconsejable guardar todas las remesas de cafeína y juntar al final de la práctica una porción de la cafeína obtenida por cada pareja, por ejemplo 1/3, para llevar a cabo una única sublimación a vacío (realizada por el profesor). El resto se puede cristalizar de acetona (apenas un par de mL).

embudo de decantación y se extrae **rápidamente** (para evitar la hidrólisis del grupo acetamido) con tres porciones de NaOH al 5%. La fase orgánica se guarda para su posterior procesado. La disolución acuosa básica se acidifica con HCl concentrado en frío hasta pH 3-4 y se extrae con tres porciones de 20 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución de NaHCO₃ al 5%, luego con salmuera y finalmente se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se filtran por gravedad a un matraz esférico de 100 mL seco y previamente tarado, y se concentran en el rotavapor. El acetamidofenol se obtiene como un residuo (a veces aceitoso), que se puede purificar por cristalización de agua o de una pequeña cantidad de acetato de etilo². Determinar el punto de fusión del acetamidofenol y calcular su contenido (%) en el comprimido de hemicraneal.

Por otro lado, la fase orgánica que se había reservado se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente, quedando un residuo de cafeína que se puede purificar como se ha comentado anteriormente³. Determinar el contenido de cafeína en el comprimido de hemicraneal. En cualquier caso, se guardan las muestras para el análisis cromatográfico que se realizará al final de la práctica (apartado 4).

3. Comparación cualitativa con la cafeína extraída de otras fuentes.⁴

Extracción de la cafeína de un café soluble: Se pesan 2g de café soluble y se trituran en un mortero junto con la misma cantidad de celite. La mezcla pulverizada se transfiere con la ayuda de un embudo de sólidos a un erlenmeyer de 100 mL y se extrae con 50 mL de diclorometano en caliente (calentar con el agitador magnético a la vez que se agita con una varilla magnética de 3 a 5 minutos, teniendo cuidado de que no se evapore el disolvente). La mezcla se deja enfriar, se filtra y se transfiere al embudo de decantación. Se lava con salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra y se concentra a sequedad en el rotavapor. Pesar y calcular el porcentaje de cafeína en el café soluble. La cafeína se transfiere a un vial con la ayuda de pequeñas porciones de diclorometano y se reserva para el análisis cromatográfico.

Extracción de la cafeína de la Coca-Cola: Añadir 10 mL de hidróxido de amonio concentrado a una mezcla de 50 mL de Coca-Cola y 50 mL de agua destilada. Transvasar la mezcla a un embudo de decantación y añadir 50 mL de diclorometano. Agitar suavemente con movimiento de balanceo para evitar formación de emulsiones y darle la vuelta repetidamente al embudo durante 5 minutos. Repetir la extracción con otros 50 mL de diclorometano. Reunir los extractos, lavarlos con salmuera, secar con abundante sulfato sódico anhidro, filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida. Pesar el residuo obtenido para determinar el contenido de cafeína en la Coca-Cola. Reservar el producto para el análisis cromatográfico posterior.

² Es aconsejable una vez concentrado en rotavapor y pesado, disolverlo con la mínima cantidad posible de acetato de etilo caliente y pasarlo a un vial para que cristalice.

³ Ver nota 1.

⁴ Este apartado es opcional (queda a criterio del profesor). Dependiendo del tiempo se podrá realizar completo, solo una parte o nada.

4. Análisis cromatográfico de la cafeína.

Se compara por cromatografía de capa fina la cafeína aislada del té, del hemicraneal, del café soluble y de la Coca-Cola. Realizar tres cromatografías utilizando como eluyente: **1.-** CH₂Cl₂. **2.-** CH₂Cl₂-MeOH 95:5. **3.-** CH₂Cl₂-MeOH 90:10. Comentar las diferencias observadas.

Bibliografía:

"Técnicas experimentales en síntesis orgánica". M.A. Martínez Grau y A.G. Csáky. Editorial Síntesis, Madrid, 1998 (Capítulos 6 y 10).

"Natural Products". R. Ikan. Academic Press, 2ª Edición, 1991.

"Experimental Organic Chemistry". D. R. Palleros. John Wiley and Sons, New York, 2000 (Unidad 5, págs. 103-112).

Cuestiones posteriores al desarrollo de la práctica

1) Dibuje un diagrama de separación del procedimiento seguido para el aislamiento de la cafeína e indique el destino final de los siguientes compuestos: celulosa, glucosa, taninos hidrolizados, clorofilas y carbonato de calcio.

2) ¿Por qué se añade cloruro sódico a la fase acuosa antes de la extracción de la cafeína con diclorometano?

3) ¿Se podría utilizar metanol en vez de diclorometano para llevar a cabo la extracción líquido-líquido de la cafeína?

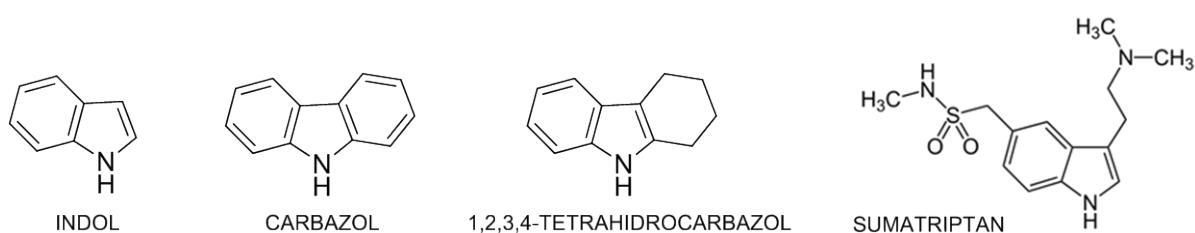
4) ¿Se podría utilizar bicarbonato sódico para efectuar la separación del paracetamol de la cafeína de la tableta del hemicraneal?

PRÁCTICA 2.

SÍNTESIS DE UN HETEROCICLO: TETRAHIDROCARBAZOL.

Introducción.

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

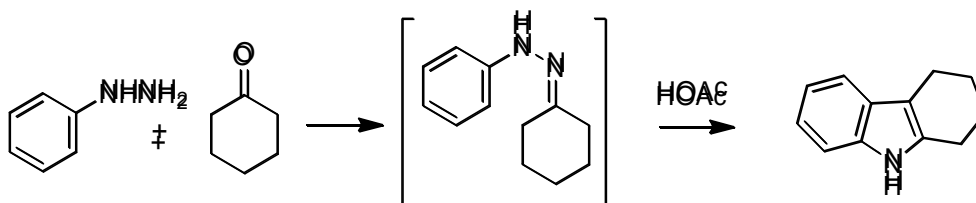


Existen varios procedimientos para obtener anillos de indol. En este caso se va a utilizar la denominada síntesis de Fischer de indoles.

★ **Cuestiones previas al inicio de la práctica:**

1. Describa la síntesis de Fischer de indoles y el mecanismo detallado de la misma.
2. ¿Cuál debe ser la diferencia estructural entre la cetona que se utilice para preparar indoles o tetrahydrocarbazoles mediante una síntesis de Fisher?
3. Localice la estructura del compuesto denominado frovatriptán e indique qué función farmacológica posee.
4. ¿Qué productos serían necesarios para sintetizar el frovatriptán mediante una síntesis de Fischer?

Procedimiento



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

Bibliografía:

Receta (en inglés) sacada de: PRACTICAL HETEROCYCLIC CHEMISTRY A. O. Fitton and R. K. Smalley. Academic Press. London 1968.

Para Mecanismo ver en los siguientes libros:

Joule J.A., Mills K.; Smith G.F. "Heterocyclic Chemistry". 3 ed. Chapman & Hall, London, 1995. Reprinted 1998 by Stanley Thornes (Publ.)Ltd..

Davis, D.T. "Aromatic Heterocyclic Chemistry", Oxford Chemistry Primers, Oxford, 1992

Gilchrist, T. L., "Heterocyclic Chemistry" 3ª ed., Longman, Essex, 1997 (Traducido por Addison-Wesley Iberoamericana, "Química Heterocíclica" 1995)

Bibliografía adicional:

W. Borsche, A. Wite, and W. Bothe, *Annalen*, 1908, **359**, 49.

C. U. Rogers and B. B. Corson, *Org. Synth.*, 1963, Coll. Vol. IV, 884

R. J. S. Beer, L. McGrath, and A. Roberson, *J. Chem. Soc.*, 1950, 2118

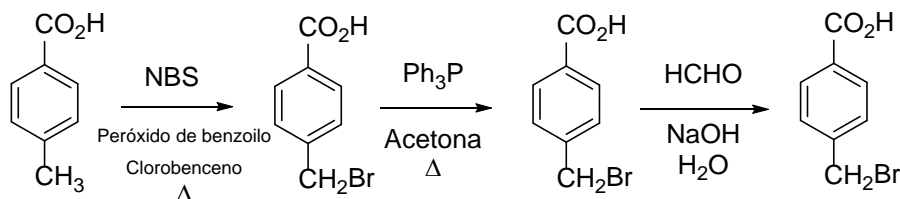
PRÁCTICA 3.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-VINILBENZOICO.

Introducción.

En general, los reactivos orgánicos los podemos clasificar en dos categorías: electrófilos (o deficientes en electrones) y nucleófilos (o ricos en electrones). Dentro de la segunda categoría hay una gran diversidad de sustratos útiles en la preparación de moléculas orgánicas.

Una de las reacciones más utilizadas en síntesis orgánica para formar nuevos enlaces C-C es la reacción de Wittig y sus variantes. La reacción de Wittig permite formar un enlace doble C=C por adición nucleofílica de un carbanión estabilizado por el heteroátomo Fósforo al carbono carbonílico electrofílico de aldehídos y cetonas. En esta práctica se llevará a cabo la preparación de ácido 4-vinilbenzoico en tres etapas: **1)** preparación de ácido 4-(bromometil)benzoico mediante una reacción de bromación bencílica radicalaria con *N*-bromosuccinimida (NBS) de ácido 4-metilbenzoico; **2)** preparación de bromuro de 4-carboxibenciltrifenilfosfonio por reacción de S_N2 de trifenilfosfina con el bromuro obtenido en la primera etapa y **3)** generación del iluro de fósforo en medio básico, que en presencia de formaldehído llevará a la formación de la base conjugada del ácido 4-vinilbenzoico; la sucesiva acidificación de la mezcla de reacción permitirá obtener el producto final.



✦ Cuestiones previas al inicio de la práctica:

1. ¿Cuál es el papel del peróxido de benzoilo en la reacción de bromación del ácido *p*-metilbenzoico?
2. Describa el mecanismo detallado para la formación del ácido 4-bromometilbenzoico.
3. Describa el mecanismo para la formación de bromuro de 4-carboxibenciltrifenilfosfonio a partir del ácido 4-bromometilbenzoico.
4. Describa el mecanismo para la formación del ácido 4-vinilbenzoico a partir de bromuro de 4-carboxibenciltrifenilfosfonio.
5. ¿Qué tiene de particular la reacción de Wittig anterior? ¿Sería posible realizar la reacción de Wittig en las mismas condiciones experimentales con una sal de fosfonio equivalente no aromática [bromuro de ((4-carboxiciclohexil)metil)trifenilfosfonio]?

6. Escriba la estructura y mecanismo de formación del poli(4-vinilbenzoico) (ver nota 9).

1. Preparación de ácido 4-(bromometil)benzoico

Se introducen 2.7 g de ácido 4-metilbenzoico y 3.6 g de N-bromosuccinimida en un matraz esférico de 100 mL. Añadir el peróxido de benzoílo (el equivalente a 0,20 g de producto puro) con cuidado de que no se adhiera al esmerilado del matraz. Por último, añadir 25 mL de clorobenceno, arrastrando el sólido que pudiera haber quedado en las paredes interiores del matraz. Seguidamente se calienta la mezcla suavemente a reflujo durante 1 hora con agitación magnética. Tras ese periodo se enfría el matraz en un baño de hielo durante 10 minutos y se filtra el precipitado a vacío. El residuo sólido obtenido se lava con hexano (3 x 10 mL) y se transfiere a un vaso de precipitados. Se añaden 50 mL de agua y se agita durante 10 minutos para disolver la succinimida. Se filtra, de nuevo por succión y el precipitado se lava con agua (2 x 10 mL). Se seca el producto un rato en el Büchner y se guarda una pequeña cantidad para realizar el punto de fusión, cuando esté perfectamente seco.

Con este procedimiento, el producto crudo obtenido puede tener hasta un 10% de impureza, que es compuesto de partida sin reaccionar. Se realiza una CCF (hexano :AcOEt; 1:1) para verificar la pureza. En caso necesario (si queda compuesto de partida sin reaccionar), se puede cristalizar el producto crudo para obtener el ácido deseado puro: se disuelve en la mínima cantidad de MeOH a ebullición, se deja enfriar a temperatura ambiente y luego con baño de hielo. Se filtra y una vez seco el compuesto deseado, pesarlo para calcular el rendimiento y guardar una muestra para la determinación del punto de fusión.

En el siguiente paso se va a emplear 5 mmoles del ácido, por lo que se entregará el compuesto sobrante al profesor, de manera que, si hay alumnos que no hayan obtenido suficiente para el siguiente paso, puedan hacerlo a la escala indicada.

2. Preparación de bromuro de 4-carboxibenciltrifenilfosfonio

En un matraz de 100 mL se disuelven 5 mmoles de ácido 4-bromometilbenzoico (utilizar guantes para manejar este producto) y 5 mmol de trifenilfosfina en 15 mL de acetona grado reactivo. El matraz de reacción se conecta con un refrigerante de reflujo y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 45 min.⁵ A continuación se deja enfriar y se filtra a vacío la sal de fosfonio. El sólido se lava en el embudo con éter dietílico (2 x 10 mL) y se seca. Pesar, calcular el rendimiento y medir el punto de fusión. El producto es suficientemente puro para ser utilizado en la etapa siguiente.

⁵ Debido a la aparición de abundante precipitado es aconsejable montar el reflujo con agitación magnética y el uso del bloque de aluminio y placa calefactora con agitador.

3. Preparación del ácido 4-vinilbenzoico

En un matraz Erlenmeyer se disponen 1.9 gr del bromuro de 4-carboxibenciltrifenilfosfonio, 16 mL de formaldehído acuoso, 8 mL de agua y una varilla agitadora.⁶ El matraz se tapa ligeramente y se adiciona en porciones y con agitación, una disolución de 1.3 g de hidróxido sódico en 7 mL de agua. La adición se realiza durante unos 10 min. La mezcla de reacción se agita durante 45 min y a continuación se filtra el precipitado a vacío, y se lava con pequeños volúmenes de agua,⁷ recogiendo juntos el filtrado y el agua de los lavados que quedan en el kitasatos. La disolución acuosa anterior se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado formado se filtra a vacío. El producto se cristaliza de etanol acuoso.⁸ El producto se pesa cuando esté seco, se calcula el rendimiento y se registra el punto de fusión.⁹

Bibliografía:

Experimental Organic Chemistry, L.M. Harwood and C.J. Moody, Ed. Blackwell Sci. Publ. Oxford, **1989**, 588

Libro de texto recomendado: Advanced Organic Chemistry, M. Smith; J. March., Wiley 5th Ed, **2001**.

⁶ En caso de no disponer de suficiente cantidad, utilizar la disponible y recalcular las cantidades de reactivos y disolventes a usar.

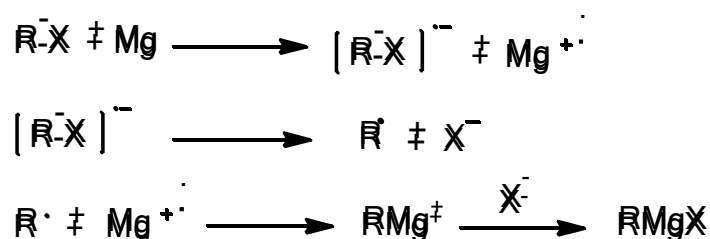
⁷ Si se emplea mucha agua, el producto se pierde en la posterior etapa de acidificación.

⁸ El producto es muy soluble en etanol, por lo que es mejor en este caso proceder suspendiendo el producto en un volumen de agua caliente (unos 30 mL a unos 70°C) y después un poco de etanol para solubilizarlo (4-5 mL).

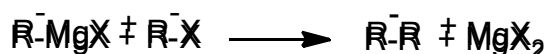
⁹ El ácido vinilbenzoico puede polimerizar al fundir, dando un polímero de estructura similar al poliestireno, ya que la propia molécula lleva ya un grupo carboxilo, que puede actuar como catalizador ácido de la polimerización. Por ese motivo, es frecuente que se vea bien el principio de la fusión, a unos 148 °C, pero no el final. Al subir la temperatura por encima del punto de fusión, el producto se descompone claramente (probablemente a causa de la polimerización).

PRÁCTICA 4.**REACTIVOS DE GRIGNARD. SÍNTESIS DE TRIFENILMETANOL****Introducción.**

Los reactivos de Grignard (halogenuros de organomagnesio) constituyen una de las clases de reactivos más versátiles en síntesis orgánica. Se trata de compuestos que presentan un enlace Carbono-Metal polarizado con el átomo de carbono con un marcado carácter de carbanión. Se preparan por reacción de un halogenuro de alquilo o arilo con magnesio metal en un disolvente estable a las bases [como son Et₂O ó THF (tetrahidrofurano)] y que sea además capaz de disolver el compuesto organometálico. La reacción de formación del reactivo de Grignard es una reacción de óxido-reducción que ocurre sobre la superficie del metal en la interfase sólido-líquido en la que el magnesio se oxida y el carbono del halogenuro de alquilo se reduce. El mecanismo de formación del reactivo organomagnesiano transcurre a través de una inicial transferencia mono-electrónica del metal al carbono electrofílico de R-X y consiste de las siguientes etapas:

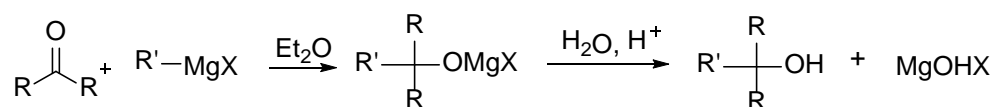


Cabe considerar al respecto una reacción colateral que disminuye el rendimiento en reactivo de Grignard y que consiste en la reacción de este con el halogenuro que todavía no se ha consumido para dar el producto de acoplamiento de los grupos alquilo o arilo:



Por otra parte, el átomo de carbono con carácter de carbanión es al mismo tiempo un nucleófilo y una base fuerte, por tanto reacciona rápidamente con diferentes electrófilos y ácidos. Por ejemplo, los reactivos de Grignard reaccionan rápidamente y exotérmicamente con agua, alcoholes, aminas, anhídrido carbónico y oxígeno por tanto su preparación debería ser llevada a cabo en atmósfera seca e en ausencia de aire.

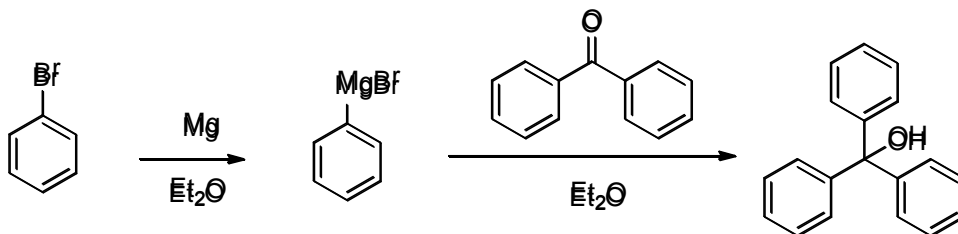
Una de las reacciones sintéticamente más útiles de los reactivos organomagnesianos es la adición al carbono carbonílico de aldehídos y cetonas, para dar los correspondientes alcoholes secundarios y terciarios con formación de un nuevo enlace C-C.



Esta práctica consiste en la preparación de una disolución en éter dietílico de bromuro de fenilmagnesio y en la sucesiva reacción de adición del mismo a benzofenona. La posterior acidificación del alcóxido formado permite obtener el alcohol terciario junto con los productos secundarios formados, que se separarán del producto principal por cromatografía en columna de sílice.

✦ **Cuestiones previas al inicio de la práctica:**

1. ¿Qué producto/s secundario/s pueden formarse en la reacción de formación del organomagnesiano?
2. ¿Cuál es la función del iodo en esta reacción?
3. ¿Por qué hay que adicionar lentamente la disolución etérea de bromobenceno sobre las virutas de magnesio?
4. Escribir el mecanismo detallado de la reacción entre el organomagnesiano y la benzofenona.
5. ¿Por qué las condiciones deben ser anhidras para ambas reacciones?
6. ¿Puede la presencia de aire, que contiene oxígeno y CO_2 , causar algún problema en estas reacciones?
7. Proponga otro organometálico que pueda utilizarse para obtener el mismo producto e indique cómo llevaría a cabo su preparación.
8. ¿Es estable el trifenilmetanol frente a los medios ácidos no acuosos? Explique qué podría suceder al tratar el trifenilmetanol con cloruro de hidrógeno en éter etílico.



1. Preparación de bromuro de fenil magnesio

En un matraz seco de fondo redondo de 50 mL con dos bocas que contiene las virutas de magnesio (0.41g, 17 mmol) y un cristal de iodo se adaptan un embudo de adición y un refrigerante con sendos tubos de cloruro cálcico. Se adicionan sucesivamente desde el embudo 2 mL de éter anhidro y una disolución formada por 1.6 mL de bromobenceno (15 mmol) y 2 mL de éter anhidro

(esta última se adiciona lentamente).

Posteriormente, se añaden 4 mL más de éter anhidro en dos porciones para recoger lo que hubiera quedado en el embudo. Una vez concluido este proceso se mantiene un suave reflujo durante 10-20 min.¹⁰ observándose los cambios de coloración que se producen en la disolución (naranja a gris, el magnesio no se consume del todo). En este punto es opcional hacer una cromatografía de capa fina para comprobar que la reacción no está conduciendo a productos secundarios.

2. Preparación de trifenilmetanol por reacción del bromuro de fenil magnesio con benzofenona

A continuación, se deja enfriar el matraz y desde el embudo se adiciona una disolución de 0.93 g de benzofenona (5.1 mmol) en 1 mL de éter y después 1 mL más de éter para recoger. (Disolución de color rojo). Se deja la mezcla de reacción con agitación constante a temperatura ambiente durante 30 min. Se observa la aparición de un sólido blanco. Completado este tiempo se adiciona H₂SO₄ acuoso al 5% hasta pH ácido,¹¹ y 2 mL de éter y se agita hasta disolución del precipitado blanco. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación añadiendo más agua para recoger, separando a continuación las fases (se podrían formar emulsiones; en ese caso añadir más éter). La fase acuosa se extrae con éter y las fases orgánicas reunidas se lavan con salmuera y secan sobre MgSO₄. Al residuo obtenido después de evaporar el disolvente en el rotavapor se le realiza una CCF (*n*-hexano:dietiléter, 8:2) y una parte (0.1 g) se purifica por cromatografía de columna utilizando *n*-hexano:dietiléter como eluyente (9:1-8:2). El resto se cristaliza de AcOEt filtrando en caliente para retirar impurezas insolubles.

Bibliografía:

Experimental Organic Chemistry, L.M. Harwood and C.J. Moody, Ed. Blackwell Sci. Publ. Oxford, **1989**, 539G

Libro de Texto recomendado: Advanced Organic Chemistry, M. Smith; J. March., Wiley 5th Ed, **2001**.

¹⁰ Este suave reflujo a veces se auto mantiene dado que la reacción de formación del organomagnesiano es exotérmica. Se recomienda tener un baño de agua-hielo preparado en el caso de se produzca una ebullición muy violenta y se requiera enfriar la reacción rápidamente.

¹¹ Se podría, alternativamente, adicionar 4 mL de NH₄Cl 5%.

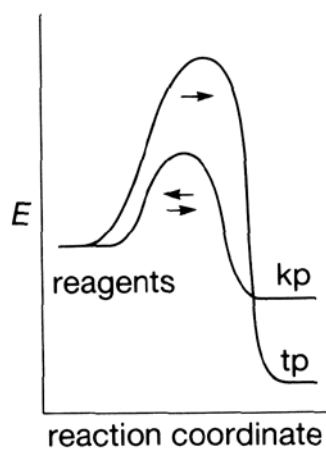
PRÁCTICA 5.

ESTUDIO DEL CONTROL CINÉTICO Y TERMODINÁMICO EN LAS REACCIONES

Introducción.

Existen reacciones orgánicas en las que un producto de partida se puede transformar en dos productos con diferente estabilidad termodinámica a través de dos caminos de reacción que implican diferentes energías de activación y, por lo tanto, velocidades diferentes. El producto que se forma más rápidamente se denomina *producto cinético* y el producto que es más estable termodinámicamente se denomina *producto termodinámico*. Las reacciones que dan lugar al producto cinético se dice que están bajo *control cinético* y las que dan lugar principalmente al producto más estable se dice que están bajo *control termodinámico*. En el primer caso, la cantidad relativa de los productos *depende de la velocidad* a la que se forman. En el segundo caso *depende de su estabilidad relativa*. Un ejemplo de este tipo es la reacción de adición de HBr a 1,3-butadieno, en la que el producto cinético es diferente del termodinámico o la adición de un nucleófilo a un compuesto carbonílico α,β -insaturado.

En estos casos, el producto que predomina dependerá de las condiciones de reacción. Bajas temperaturas y tiempos cortos de reacción favorecen la formación del producto cinético



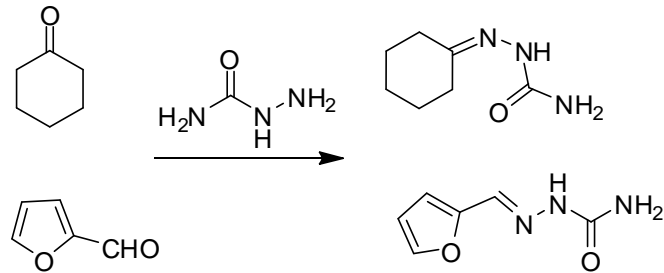
kp = kinetic product
tp = thermodynamic product

mientras que altas temperaturas y tiempos largos de reacción favorecen la formación del producto termodinámico. *Cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones de control cinético, ésta es irreversible*, ya que las condiciones de reacción suaves no permiten que se produzca la reacción inversa. *Cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura elevada o después de tiempos muy largos de reacción, la reacción se hace reversible* y se puede superar la barrera de la reacción inversa para volver atrás. En estas condiciones, la relación de productos formados dependerá de su estabilidad relativa, ya que la reacción está en condiciones de equilibrio y, para el producto más estable, la barrera energética para la reacción inversa es mucho más alta que para la directa.

El principio del control cinético y termodinámico en química orgánica se puede ilustrar en la reacción competitiva de semicarbazida con dos compuestos carbonílicos, ciclohexanona y furfural (2-furaldehído) para dar dos diferentes semicarbazonas y agua.

La reacción de condensación de un compuesto carbonílico con semicarbazida es un proceso reversible, en el que una molécula de agua puede provocar la hidrólisis para dar los productos de partida. Los dos compuestos carbonílicos utilizados en este experimento se han elegido a causa de sus diferentes velocidades de reacción con semicarbazida y las diferentes estabilidades de las semicarbazonas resultantes. El experimento implica la formación inicial de ambas semicarbazonas

como productos puros, seguidos de experimentos competitivos de formación de las semicarbazonas en condiciones cinéticas (temperatura baja y tiempo de reacción corto) y termodinámicas (temperaturas altas y tiempo de reacción largo). El análisis por CCF (cromatografía de capa fina) sobre sílice de las carbazonas puras y de las obtenidas de los experimentos de competición indicará qué semicarbazona se forma principalmente en condiciones de control cinético y en condiciones de control termodinámico.



✦ **Cuestiones previas al inicio de la práctica:**

1. Describa el mecanismo de formación de una semicarbazona.
2. En general, ¿qué diferencia de reactividad existe entre un carbonilo de cetona y uno de aldehído? ¿Cómo influye la reactividad en la velocidad de reacción?
3. ¿Qué carbonilo es más reactivo, el de la ciclohexanona o el del 2-furaldehído? Explicar la respuesta.
4. ¿Qué influye en la estabilidad de las dos semicarbazonas preparadas en esta práctica?
5. ¿Por qué en condiciones termodinámicas es más fácil que el producto de reacción revierta al producto de partida?

Parte A: Preparación de las semicarbazonas de ciclohexanona y 2-furaldehído

En un esférico de 100 mL se introducen 10 mmoles del clorhidrato de semicarbazida, junto con 23.8 mmoles de bicarbonato sódico. Se adicionan 25 mL de agua desionizada. Se produce una fuerte efervescencia y se agita hasta que ésta cesa y todos los sólidos están disueltos. Seguidamente se adicionan 10 mmoles de ciclohexanona. Se acopla un refrigerante al matraz y se calienta a reflujo con agitación magnética durante 30 minutos. Observar que en la mezcla de reacción está todo disuelto. Se retira el matraz de la fuente de calor y se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y seguidamente se enfría en un baño de hielo. El sólido obtenido se recoge por filtración, lavando con agua fría y se guarda en un sobre de papel hasta que esté totalmente seco.

Repetir el procedimiento anterior, utilizando ahora como compuesto carbonílico el 2-furaldehído (10 mmoles) siguiendo los mismos pasos.

Parte B: Formación competitiva de las semicarbazonas de ciclohexanona y 2-furaldehído bajo control termodinámico

En un esférico de 100 mL se introducen 10 mmoles del clorhidrato de semicarbazida, junto con 23.8 mmoles de bicarbonato sódico. Se adicionan 25 mL de agua desionizada. Se produce una fuerte efervescencia y se agita hasta que ésta cesa y todos los sólidos están disueltos. Seguidamente se adicionan 10 mmoles de ciclohexanona y 10 mmoles de 2-furaldehído. Se acopla un refrigerante al matraz y se clienta a reflujo durante 45 minutos. Observar que en la mezcla de reacción está todo disuelto. Se retira el matraz de la fuente de calor y se deja enfriar lentamente hasta temperatura ambiente y seguidamente se enfría en un baño de hielo. El sólido obtenido se recoge por filtración, lavando con agua fría y se guarda en un sobre de papel hasta que esté totalmente seco.

Parte C: Formación competitiva de las semicarbazonas de ciclohexanona y 2-furaldehído bajo control cinético

En un esférico de 100 mL se introducen 10 mmoles del clorhidrato de semicarbazida, junto con 23.8 mmoles de bicarbonato sódico. Se adicionan 25 mL de agua desionizada. Se produce una fuerte efervescencia y se agita hasta que ésta cesa y todos los sólidos están disueltos. El matraz se introduce en un baño a 0°C, se espera aproximadamente 10 minutos y se adicionan 10 mmoles de ciclohexanona y 10 mmoles de 2-furaldehído. La mezcla se agita a esta temperatura aproximadamente 30 minutos. El sólido obtenido se recoge por filtración, lavando con agua fría y se guarda en un sobre de papel hasta que esté totalmente seco.

Los cuatro sólidos que se han obtenido se pesan y seguidamente se procede a analizar los resultados obtenidos. Se preparan en cuatro viales una pequeña cantidad de cada uno de los sólidos obtenidos disueltos en acetona y se procede a su comparación por cromatografía de capa fina [eluyente cloroformo-metanol (9-1)].

Parte D: Reacción de interconversión entre una semicarbazona y un compuesto carbonílico en condiciones de control termodinámico.

En un esférico de 100 mL se introducen 2 mmoles de la semicarbazona de ciclohexanona y 2 mmoles de 2-furaldehído en 4 mL de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente se recoge el sólido por filtración. El producto se identifica por CCF comparando con los patrones adecuados.

Opcionalmente, el proceso se puede repetir empleando 2 mmoles de la semicarbazona de 2-furaldehído y 2 mmoles de ciclohexanona en 4 mL de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente se recoge el sólido por filtración. El producto se identifica por CCF comparando con los patrones adecuados.

Responder a las siguientes cuestiones:

- 1 ¿Qué producto se ha obtenido cuando partiendo de una mezcla de ciclohexanona y 2-furaldehído, en presencia de semicarbazida, se ha trabajado en condiciones cinéticas?
- 2 ¿Qué producto se ha obtenido cuando partiendo de una mezcla de ciclohexanona y 2-furaldehído, en presencia de semicarbazida, se ha trabajado en condiciones termodinámicas?
- 3 ¿Cómo se explica que en cada caso se obtenga sólo una semicarbazona de las dos posibles?
4. ¿Qué ocurriría si se calentase a reflujo durante 1h una disolución acuosa básica conteniendo cantidades equimoleculares de la semicarbazona de la ciclohexanona y 2-furaldehido?

Bibliografía:

Harwood, L. M.; Moody, C. J., *“Experimental Organic Chemistry. Principles and Practice”*, Blackwell Scientific, Oxford 1989, p. 726.

Conant, J.B.; Bartlett, P.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 2881-2899.

Kinetic vs. Thermodynamic Control of Organic Reactions:

<http://sciencelearningcenter.pbworks.com/w/file/83057137/08%20Kinetic%20vs%20Thermodynamic%20Control.pdf>