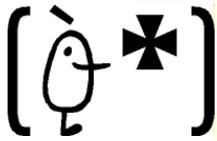


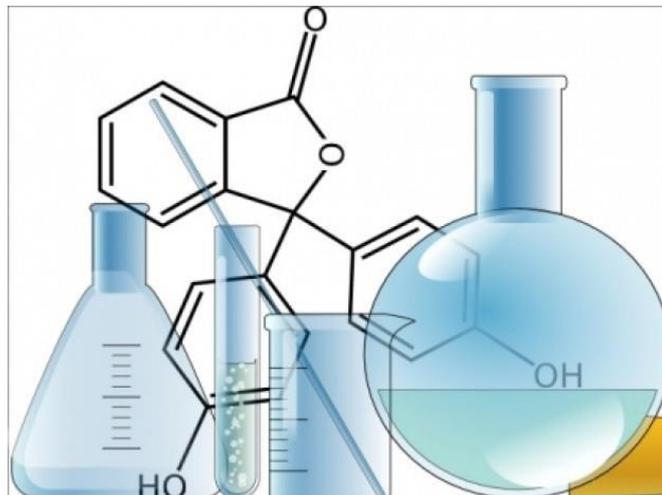


VNIVERSITAT
D VALÈNCIA



GRADO EN FARMACIA

MANUAL DE PRÁCTICAS LABORATORIO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA



Laboratorio nº 20- Facultad de Farmacia (Primera Planta)

PARA ENTRAR EN EL LABORATORIO EL ESTUDIANTE DEBE IR PROVISTO DE:

**MANUAL DE PRÁCTICAS
GAFAS DE SEGURIDAD**

**CUADERNO DE LABORATORIO
BATA DE LABORATORIO**

GUANTES DE GOMA

OBJETIVOS GENERALES:

En las prácticas de laboratorio se llevarán a cabo diversos experimentos de síntesis, aislamiento y caracterización de compuestos biológicamente activos.

Se pretende que el estudiante que realice las prácticas de laboratorio de Química Farmacéutica adquiera las siguientes competencias:

- * Desarrollar procesos de laboratorio.
- * Aplicar las técnicas de laboratorio de síntesis orgánica a la preparación de fármacos.
- * Estimar los riesgos asociados a la utilización de sustancias químicas y de los procesos de laboratorio.
- * Reconocer y aplicar el método científico.
- * Capacidad para buscar y encontrar conocimientos relacionados con el área, siempre aplicando la capacidad crítica.
- * Saber tomar nota de las observaciones relevantes y planificar el aislamiento y purificación de una sustancia mediante la elaboración de un diagrama adecuado a partir de un procedimiento experimental.

Para alcanzar los objetivos anteriores, los estudiantes realizarán seis sesiones de cuatro horas de duración:

1	SÍNTESIS DE DIFENILHIDANTOÍNA
2	SÍNTESIS DE BENZOCAÍNA
3	SÍNTESIS DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
4	SEPARACIÓN DE LOS COMPONENTES DE UNA TABLETA DE ANALGÉSICO

EVALUACIÓN:

La calificación obtenida en las prácticas de laboratorio supondrá el **15% de la calificación global** de la asignatura: **Para aprobar la asignatura es necesaria la asistencia a las seis sesiones y a un seminario previo.**

La calificación se realizará teniendo en cuenta: la preparación de las prácticas, la puesta al día del cuaderno de laboratorio, el trabajo en el laboratorio y la calificación de los exámenes, uno práctico y uno escrito sobre cuestiones relacionadas con las prácticas que se realizará en las convocatorias del examen teórico. En este examen se deberá tener una nota mínima de 4.5 para que se consideren el resto de ítems evaluables.

NORMAS DE SEGURIDAD PARA LA ESTANCIA EN EL LABORATORIO

Cuando un estudiante entre por primera vez en el laboratorio debe localizar: salida de emergencia, duchas de emergencia, lavaojos, extintores y manta ignífuga.

Durante su estancia en el laboratorio, el alumno deberá ir provisto **obligatoriamente** de los siguientes elementos:

- Bata

- Gafas de seguridad
- Guantes de goma

Las siguientes normas son de **obligado y estricto cumplimiento**:

- 1) Queda terminante **prohibido fumar o consumir alimentos** en el laboratorio
- 2) La bata y las gafas de seguridad **deberán usarse en todo momento** durante la estancia en el laboratorio. **No se permitirá el acceso al laboratorio de alumnos que no dispongan o no hagan uso de los objetos descritos.** Los guantes deberán usarse siempre durante la manipulación de los productos.
- 3) Las lentes de contacto pueden resultar muy peligrosas en caso de salpicaduras accidentales a los ojos. En tales casos, se recomienda el uso de gafas graduadas o de gafas de seguridad especiales.
- 4) Deben utilizarse embudos de vidrio para el trasvase de líquidos. Si han de usarse pipetas, utilídense las peras de goma apropiadas. **No pipetear jamás líquidos con la boca.**
- 5) **Ciérrense los frascos de reactivos y disolventes inmediatamente después de su uso.** Evítese la inhalación de vapores tanto de sólidos como de líquidos. Si algún producto desprende vapores tóxicos, deberá manejarse en vitrina.
- 6) **No deberán manipularse jamás productos o disolventes inflamables en la proximidad de mantas y placas calefactoras. Si algún líquido o sólido se derrama en cualquier lugar del laboratorio, se deberá limpiar inmediatamente de la forma adecuada.** En caso de rotura de termómetros, avisar inmediatamente al profesor, para eliminar el mercurio.
- 7) **Los disolventes orgánicos no deben calentarse nunca directamente** sino por medio de baños de agua alejados de la fuente de calor y siempre en matraces erlenmeyers o tubos de ensayo, nunca en vasos de precipitados.
- 8) **No deben verterse residuos en las pilas,** deberán tratarse adecuadamente o almacenarlos en los lugares adecuados. **No debe tirarse material de vidrio roto en las papeleras.** Se entregará al profesor, para reponerlo en el puesto de trabajo.
- 9) Dado que se usa material eléctrico (mantas, reguladores, etc.) es necesario **mantener perfectamente limpio y seco el puesto de trabajo y el material asignado.** La manipulación de cualquier elemento de dicho material deberá hacerse con el aparato en cuestión a temperatura ambiente y desconectado de la red.
- 10) **No tener jamás en marcha mantas o placas calefactoras en vacío,** es decir, sin un recipiente (vaso, matraz, etc.) al que calentar. No utilizad los reguladores eléctricos a más de media potencia.
- 11) **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.
- 12) **¡¡ No abandonar jamás el puesto de trabajo mientras se esté llevando a cabo alguna reacción o destilación!!**

¡EL INCUMPLIMIENTO DE CUALQUIERA DE ESTAS NORMAS PODRÁ IMPLICAR DESDE UNA SERIA AMONESTACIÓN HASTA LA EXPULSIÓN DEL ALUMNO DEL LABORATORIO!

RECUERDA, EN EL LABORATORIO.....

FAMILIARÍZATE CON LOS ELEMENTOS DE SEGURIDAD

PROTEGE TUS OJOS CON LAS GAFAS DE SEGURIDAD

LLEVA BATA y LÁVATE LAS MANOS CON FRECUENCIA

LEE ATENTAMENTE LAS INSTRUCCIONES ANTES DE REALIZAR UN EXPERIMENTO

ASEGÚRATE DE QUE EL MATERIAL ESTÁ EN PERFECTAS CONDICIONES ASEGÚRATE DE QUE LOS MONTAJES SON CORRECTOS

MANIPULA TODOS LOS PRODUCTOS QUÍMICOS CON MUCHA PRECAUCIÓN

UTILIZA LAS VITRINAS_EXTRACTORAS PARA MANIPULAR PRODUCTOS QUE PRODUZCAN VAPORES TÓXICOS O CORROSIVOS

CONSERVA TU ZONA DE TRABAJO LIMPIA Y ASEADA

DEJA SIEMPRE EL MATERIAL LIMPIO Y ORDENADO

SI SE VIERTE UN PRODUCTO RECÓGELO INMEDIATAMENTE

NO COMAS, NI BEBAS, NI FUMES

NO HUELAS, INHALES O PRUEBES PRODUCTOS QUÍMICOS

NUNCA CORRAS NI JUEGUES

NO TRABAJES SOLO

JAMÁS LLEVES A TÉRMINO EXPERIMENTOS NO AUTORIZADOS

SIEMPRE QUE TENGAS UNA DUDA PREGUNTA AL PROFESOR.

TELÉFONO DE URGENCIA: 112

URGENCIAS (ACCIDENTE LABORAL)

UMIVALE	963181018
UMIVALE PATERNA	961382675
URGENCIAS (24H)	902365012

INFORMACIÓN SOBRE TOXICOLOGÍA (24H) 961382675

PREPARACIÓN DE LA PRÁCTICA Y NOTAS DE LABORATORIO

Una parte importante de la experiencia de laboratorio en estas prácticas consiste en aprender a tomar notas detalladas de todos los experimentos que lleves a cabo en él. A menudo, las notas mal tomadas en un laboratorio causan errores, frustración y pérdida de tiempo debido a la innecesaria repetición de experimentos que se habían realizado con anterioridad o a la falta de claridad en la recogida de datos.

En el laboratorio de Química Orgánica (2º curso) ya se explicó de modo exhaustivo cómo se debe preparar las prácticas (consultar el manual). No está de más que lo recordemos brevemente:

El cuaderno/diario de laboratorio

No se deben utilizar nunca páginas sueltas como cuaderno/diario de laboratorio, sino que se debe utilizar un cuaderno en el que las páginas estén unidas, con la finalidad de que éstas no se puedan extraviar.

El cuaderno de laboratorio es el sitio en el que se debe incluir toda la información relevante.

El profesor puede revisar el cuaderno en cualquier momento, por lo que hay que llevarlo al día.

Nunca se debe pasar a limpio un cuaderno de laboratorio. Por ello hay que ser limpio y cuidadoso a la hora de hacer cualquier tipo de anotación en él.

En general, los aspectos principales que deben recogerse en el cuaderno de laboratorio serían los siguientes:

1) DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA PRÁCTICA

- a) **Objetivo de la práctica.**
- b) **Reacción que tiene lugar. Mecanismo. Productos secundarios posibles.**
- c) **Técnicas de laboratorio que se desarrollan en la práctica.**
- d) **Material necesario.**
- e) **Características físicas (p.f., p.e., densidad, solubilidad en agua y en disolventes orgánicos) y toxicidad de reactivos y productos.**
- f) **Cantidad de reactivos (P.M., gr., moles y proporción entre ellos).**
- g) **Precauciones especiales.**

2) ESQUEMA DE SEPARACIÓN

Con fórmulas e indicando composición probable de las distintas fases.

3) OBSERVACIONES EXPERIMENTALES

4) RESULTADOS (producto obtenido con su fórmula, cantidad, punto de fusión o de ebullición, rendimiento,.....).

5) COMENTARIOS A LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES

(Los puntos 1 y 2 deben prepararse previamente a la realización del procedimiento experimental, el punto 3 debe realizarse durante la realización de del procedimiento experimental, mientras que los puntos 4 y 5, deben necesariamente realizarse una vez finalizado el procedimiento experimental.

Notas a tomar en el laboratorio

Cuando se comienza la práctica, el cuaderno de laboratorio debe estar siempre a mano para poder consultar las notas tomadas en la preparación por adelantado de la práctica. En el laboratorio, el cuaderno sirve *también* para anotar resultados como pesos obtenidos, volúmenes, determinaciones de constantes físicas, cálculos, etc. Es obvio que *esta sección del cuaderno de laboratorio no se puede preparar por adelantado*. El propósito no es el de escribir una receta, sino el de escribir lo que se ha hecho y lo que se ha observado, de forma sucinta, pero clara.

Este tipo de anotaciones deberían ser lo suficientemente claras y detalladas como para que puedan ayudar a repetir el experimento a una persona diferente a la que ha tomado las notas.

Cuando el producto se ha purificado finalmente, hay que incluir los datos pertinentes, como punto de fusión/ebullición, color, peso y rendimiento. El siguiente apartado explica cómo se puede calcular el rendimiento de una reacción.

Cálculo de rendimientos

La expresión cuantitativa de la eficiencia de un determinado procedimiento experimental viene dada por el cálculo del *rendimiento*.

Hay que distinguir entre dos situaciones diferentes.

1) En ocasiones un procedimiento experimental tiene por objeto la extracción de un compuesto de una mezcla compleja, para su posterior purificación e identificación. En este caso, el rendimiento se expresa en porcentaje y se calcula mediante el cociente entre la cantidad de producto obtenido y la cantidad de muestra de partida, (expresadas en unidades de peso, generalmente), y multiplicado por 100.

2) En el caso de que el procedimiento experimental tenga por objeto la transformación de unos productos de partida en otros productos finales diferentes a través de una reacción química, hay que determinar el rendimiento de la reacción teniendo en cuenta la estequiometría del proceso y la diferencia de peso molecular entre los productos implicados.

La estequiometría ideal viene determinada por la ecuación que describe la reacción que tiene lugar.

De hecho, la estequiometría ideal se observa en la práctica en pocas ocasiones. Ello es debido a que aparecen reacciones secundarias para dar otros productos; o porque se alcanza un estado de equilibrio en el que hay una parte significativa de producto de partida, que se puede recuperar. También puede haber algún reactivo en exceso desde el principio, o la reacción puede ser incompleta. Todos estos posibles factores contribuyen a que las proporciones en que se utilizan los reactivos y se obtienen los productos no coincidan casi nunca con las descritas en la ecuación ideal.

El *rendimiento teórico* de una reacción es el número de moles de producto que se esperarían obtener de una reacción teniendo en cuenta la estequiometría ideal, ignorando reacciones secundarias, reversibilidad, pérdidas, etc. El rendimiento teórico se calcula según la expresión:

$$\text{Rendimiento teórico} = (\text{moles de reactivo limitante}) \times (\text{proporción estequiométrica de reactivos}).$$

La proporción estequiométrica es el cociente entre el número de moles del producto y el número de moles del reactivo limitante en la ecuación estequiométrica ideal. En la mayoría de los casos será igual a uno, pero hay que prestar atención por si no es así.

El rendimiento es simplemente el número de moles del producto deseado obtenido dividido por el rendimiento teórico, y se expresa habitualmente en forma de tanto por cien:

$$\text{Rendimiento} = 100 \times (\text{Moles de producto obtenido}) / (\text{Rendimiento teórico}).$$

BIBLIOGRAFÍA

ES FUNDAMENTAL Y MUY CONVENIENTE QUE REVISÉIS EL MANUAL DE PRÁCTICAS LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA (2º CURSO): NORMAS DE SEGURIDAD, TÉCNICAS DE LABORATORIO, PREPARACIÓN DE LAS PRÁCTICAS, ETC.

SEGURIDAD Y NORMAS DE LABORATORIO:

Medidas de Seguridad y Higiene en los laboratorios de la Universitat de València.
Servei de Prevenció de Riscs Laborals.

CARACTERÍSTICAS DE LOS COMPUESTOS (datos físicos, químicos etc.) se deben consultar los libros siguientes incluyendo información adicional de páginas web, que se indican.

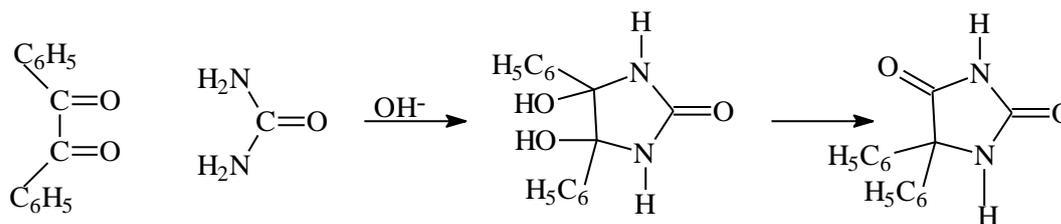
1. HANDBOOK OF CHEMISTRY AND PHYSICS.
2. THE INDEX MERCK.
3. www.sigma-aldrich.com
4. Instituto Nacional de Seguridad e higiene en el trabajo. Fichas internacionales. Seguridad Química
5. – STRUCTURE DETERMINATION OF ORGANIC COMPOUNDS, E. Pretsch, P. Bühlmann y C. Affolter, Springer-Verlag (2000)
6. "INTERNATIONAL CHEMICAL SAFETY CARDS".
<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/icsc/dtasht/>

TÉCNICAS EXPERIMENTALES:

7. TÉCNICAS EXPERIMENTALES EN SÍNTESIS ORGÁNICA, M^a A. Martínez Grau y A. G. Csáky. Ed. Síntesis (2001)
8. QUÍMICA ORGÁNICA EXPERIMENTAL, D.L. Pavia, G.M. Lampman y G.S. Kriz Jr., Ed. Eunibar (1978).
9. VOGEL'S TEXTBOOK OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY, B.S. Furniss, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, A.R. Tatchell, Ed. Longman (1989).
10. CURSO PRÁCTICO DE QUÍMICA ORGÁNICA, R. Brewster, C.A. Vanderwert y W.E. McEwen. Ed. Alhambra (1965).
11. THE JOURNAL OF CHEMICAL EDUCATION
12. EXPERIMENTAL ORGANIC CHEMISTRY: STANDARD AND MICROSCALE, L.H. Harwood, C.J. Moody y J.M. Percy, Oxford: Blackwell Scientific Publications (1999)

PRÁCTICA 1: SÍNTESIS DE DIFENILHIDANTOÍNA.

Journal of Chemical Education 1983, 60, pag 512 (ver anexo)



Objetivos: Síntesis del anticonvulsivo difenilhidantoína. Formación de un sistema heterocíclico.

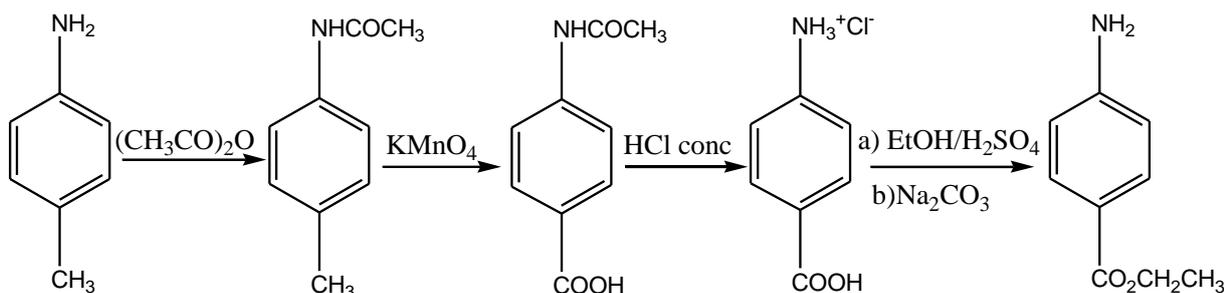
Procedimiento experimental: En un matraz redondo de 100 mL se mezclan 1,3 g de bencilo, 0,8 g de urea, y 25 mL de etanol, y posteriormente se añaden 5 mL de NaOH al 30%. Se incorpora un adaptador de teflón y se acopla un refrigerante de reflujo. La mezcla se calienta a ebullición durante al menos 1 hora, agitando.

Se deja enfriar y a continuación se vierte sobre 40 mL de agua. Si aparece una suspensión, se filtra por gravedad en caliente, adicionando carbón activo si es necesario. El filtrado se acidifica con HCl concentrado apareciendo un precipitado blanco que se recoge por filtración a vacío y se seca. El producto se recrystaliza de etanol. Tras secarlo se pesa, se calcula el rendimiento obtenido y se determina el punto de fusión.

Cuestiones

- 1.- ¿Cuál será el orden más correcto de adición de los reactivos de la práctica al matraz de 100 mL antes de empezar el reflujo? ¿Por qué hay que añadir etanol?
- 2.- ¿Por qué acabada la reacción se añade agua?
- 3.- ¿Por qué se acidifica al acabar la reacción?
- 4.- ¿Qué cantidad de HCl concentrado hay que añadir?
- 5.- Teniendo en cuenta las cantidades que se utilizan de bencilo y urea, indicar el reactivo limitante.
- 6.- Un estudiante obtiene 1,7 g. de difenilhidantoína, ¿Es esto posible? ¿Por qué?

PRÁCTICA 2: SÍNTESIS DE BENZOCAÍNA



Objetivos: Síntesis en varios pasos. Empleo de grupos protectores en síntesis orgánica.

Parte 1: Síntesis de N-acetil-*para*-toluidina.

Procedimiento experimental: En un matraz erlenmeyer de 100 mL se introducen 2 g de *para*-toluidina. A continuación se añaden en vitrina 5 mL de anhídrido acético, poco a poco y agitando. La reacción es muy exotérmica. La mezcla de reacción se deja en reposo durante 10 minutos y entonces se vierte sobre 25 mL de agua/hielo en un vaso de precipitados. La suspensión del producto en agua se agita con una varilla y a continuación el sólido obtenido se recoge por filtración a vacío. El producto obtenido se seca y se calcula el rendimiento obtenido. Se guarda una pequeña porción del mismo para determinar su pureza mediante la medida del punto de fusión y mediante cromatografía de capa fina. El resto se utiliza en la siguiente etapa de la síntesis.

Parte 2: Síntesis de ácido *para*-acetamidobenzoico.

Procedimiento experimental: En un vaso de precipitados se introduce N-acetil-*para*-toluidina, 100 mL de agua y permanganato potásico (1.8 g de por cada gramo de N-acetil-*para*-toluidina). La mezcla se calienta en un baño de agua agitando periódicamente hasta que adquiere un marcado color marrón (aprox 30 min). La disolución resultante caliente se filtra a vacío con ayuda de un embudo Büchner en el que, sobre el papel de filtro, se ha dispuesto una capa de sílice de 2 cm de espesor. Si la disolución filtrada presenta una coloración violácea, añadir gota a gota etanol, calentando ligeramente hasta que el color desaparezca. Cuando el filtrado sea incoloro o ligeramente amarillo, se deja enfriar y se acidifica con ácido sulfúrico al 20%. El sólido blanco resultante se filtra a vacío, se seca y se calcula el rendimiento. Se guarda para emplearlo como material de partida en la siguiente etapa.

Parte 3: Síntesis de clorhidrato de ácido *para*-aminobenzoico.

Procedimiento experimental: En un matraz de fondo redondo con refrigerante de reflujo provisto de una salida de gases adaptada a una disolución de NaOH diluida, se calientan durante 30 min una mezcla de ácido *para*-acetamidobenzoico y de ácido clorhídrico concentrado (10 mL por cada gramo del sólido). Se deja enfriar y se recoge el precipitado de clorhidrato del ácido *para*-aminobenzoico por filtración a vacío (ATENCIÓN: se debe utilizar la mínima cantidad de agua fría para lavarlo, puesto que es soluble en ella), se seca y se calcula el rendimiento obtenido.

Parte 4: Síntesis de benzocaína.

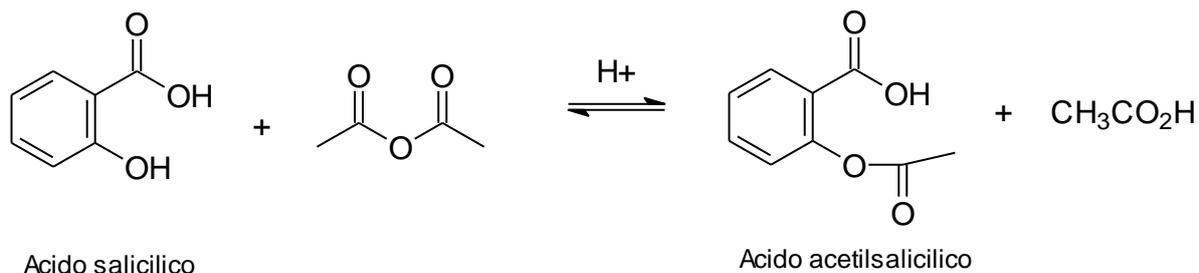
Procedimiento experimental: En un matraz de fondo redondo, se mezclan el clorhidrato de ácido *para*-aminobenzoico, 10 mL de etanol por cada gramo del clorhidrato (utilizar como mínimo 15 mL) y 0.4-0.5 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calienta a reflujo durante dos horas. Tras enfriar la mezcla, se neutraliza con una disolución de carbonato sódico acuoso al 10%. Se extrae con diclorometano (3 x 15 mL), la fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora en el rotavapor. El sólido obtenido, se recrystaliza de etanol-agua. Tras recuperar la benzocaína por filtración a vacío, se pesa y se determina el punto de fusión.

****En cada una de las etapas de síntesis se deberá guardar una pequeña cantidad del producto obtenido para determinar su pureza mediante cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo 1:1). Se comparará siempre con el producto de partida de la reacción.**

Cuestiones

- 1.- La síntesis de benzocaína consta de 4 pasos. Calcular el rendimiento global de la síntesis si los rendimientos parciales de cada paso o parte son: 1º.- 95%; 2º.- 90%; 3º.- 99%; 4º.-85%
- 2.- En la primera reacción se requiere que el matraz Erlenmeyer de 100 mL esté seco. ¿Por qué? En cambio luego se vierte la mezcla de reacción sobre agua/hielo ¿Por qué?
- 3.- En la segunda reacción ¿por qué se emplea H₂O como disolvente? ¿Podemos prescindir de la agitación?
- 4.- Calcular el rendimiento de la síntesis de Benzocaína a partir de la cantidad de para-toluidina utilizada en la primera parte de la síntesis.
- 5.- Indicar mediante un diagrama de flujo, los procedimientos seguidos para elaborar la reacción y la purificación de productos correspondientes a la parte 4.

PRÁCTICA 3: SÍNTESIS DEL ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (ASPIRINA)



Objetivos: Síntesis del ácido acetilsalicílico, aspirina. Purificación por cristalización. Determinación de su pureza mediante el punto de fusión y con reactivos químicos. Análisis cromatográfico del producto obtenido.

Procedimiento experimental: En un matraz erlenmeyer de 100 mL se adicionan 1,5 g. de ácido salicílico, 3 mL de anhídrido acético y de 3 a 4 gotas de ácido sulfúrico en ese orden. Se agita suavemente para homogeneizar la mezcla y se introduce en un baño de agua a 70-80° C durante unos 15 minutos agitando. Se retira el matraz del baño y se adiciona la mezcla de reacción aún caliente sobre 10 mL de agua en un vaso de precipitados agitando durante unos minutos. Se enfría en un baño de hielo, con lo que comenzará la precipitación de la aspirina. Cuando el producto haya precipitado se recoge por filtración a vacío, lavando el erlenmeyer y el producto varias veces con “pequeñas” cantidades de agua fría hasta que se haya eliminado el ácido acético. Guardar unos cristales en un tubo de ensayo limpio.

Cristalización del ácido acetilsalicílico en una mezcla de disolventes): Se transfiere el producto a un erlenmeyer y se disuelve en la mínima cantidad de etanol en caliente. Se adiciona rápidamente agua templada (40-50° C), hasta que aparece turbidez, y se continúa calentando hasta ebullición. Si hay impurezas, esta disolución se filtra a gravedad en caliente (tanto la disolución como el material que se utilice) y el filtrado se deja reposar. Al enfriarse la disolución deben aparecer cristales. Se enfría la mezcla en un baño de hielo para asegurarse que ha precipitado todo el producto. Cuando cristalice la aspirina se filtra a vacío y se lava con un poco de agua fría. Se seca el sólido, se calcula el rendimiento y se determina el punto de fusión.

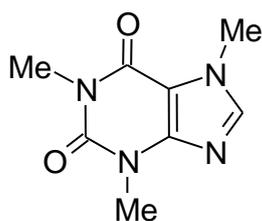
Prueba de fenoles: Unos pocos cristales se introducen en un tubo de ensayo y se suspenden en unos mL de agua. Se adicionan unas gotas de disolución de cloruro férrico y se observa el color. Se realiza lo mismo con los cristales de aspirina impura guardados con anterioridad y con ácido salicílico puro. Comparar las coloraciones.

Análisis cromatográfico: se analiza por cromatografía de capa fina la aspirina sintetizada, comparándola con el producto de partida. Determinar su R_f .

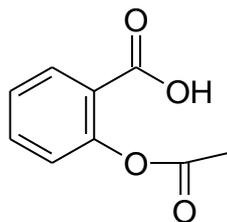
Cuestiones

- 1.-Al purificar ácido acetyl salicílico, mediante recristalización utilizando agua como disolvente y analizar el producto purificado en CCF comparando con patrones, se observa que además de ácido acetyl salicílico, hay un segundo producto con un R_f similar al ácido salicílico (ácido *o*-hidroxibenzoico). ¿Por qué el sólido obtenido contiene ácido salicílico si previamente se había comprobado que todo el reactivo de partida se había consumido?
- 2.- ¿Que se observará si se realiza el punto de fusión de la aspirina impura?
- 3.- ¿Sería posible separar la aspirina y el ácido salicílico mediante un lavado de la mezcla disuelta en un disolvente orgánico, con una disolución acuosa de NaOH?

PRÁCTICA 4: SEPARACIÓN DE LOS COMPONENTES DE UNA TABLETA DE ANALGÉSICO



Cafeína



Ácido acetil salicílico

Objetivos: Separación por extracción de dos compuestos de características ácido-base diferentes. Análisis cromatográfico de los productos aislados.

Procedimiento experimental: Se tritura un comprimido de cafiaspirina y se suspende en la mínima cantidad de metanol. Se añade 20 mL de diclorometano y se extrae con una disolución acuosa de Na_2CO_3 al 10% (15x2) (FA_1). La fase orgánica (FO_1) se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, recogiendo el filtrado en un matraz de fondo redondo, y se evapora el disolvente en el rotavapor, recuperando el residuo de cafeína.

Por otra parte la disolución acuosa (FA_1) se acidifica con HCl y se extrae con diclorometano (15x2). Las fases orgánicas reunidas (FO_2) se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran en un matraz de fondo redondo y se evapora el disolvente en el rotavapor obteniéndose un residuo de ácido acetilsalicílico, que se puede purificar, si se desea, por cristalización de etanol-agua. Se calcula el rendimiento y se determina su punto de fusión. (Es conveniente tarar previamente el matraz donde se va a evaporar la disolución orgánica para determinar por diferencia el peso del residuo sólido).

Análisis cromatográfico: se comparan por cromatografía de capa fina la cafeína aislada de la cafiaspirina y el ácido acetilsalicílico aislado de ésta. Se puede utilizar como disolvente de desarrollo una mezcla de acetato de etilo y hexano en proporción 7:1. Determinar el R_f de la cafeína y del ácido acetilsalicílico.

OPCIONAL: Extracción de cafeína de la cocaola.

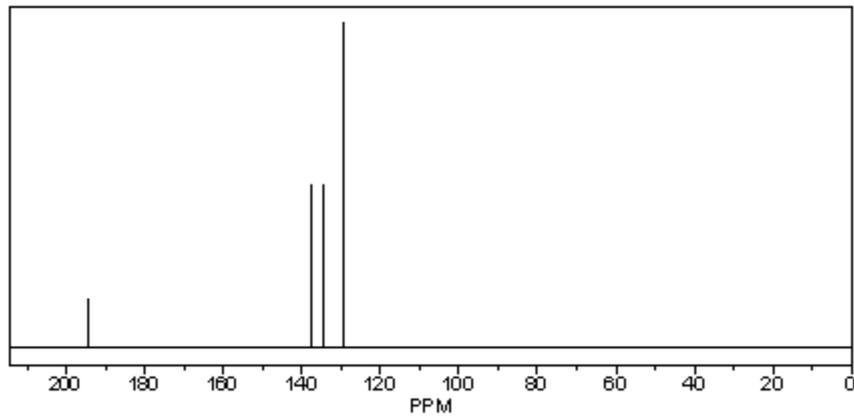
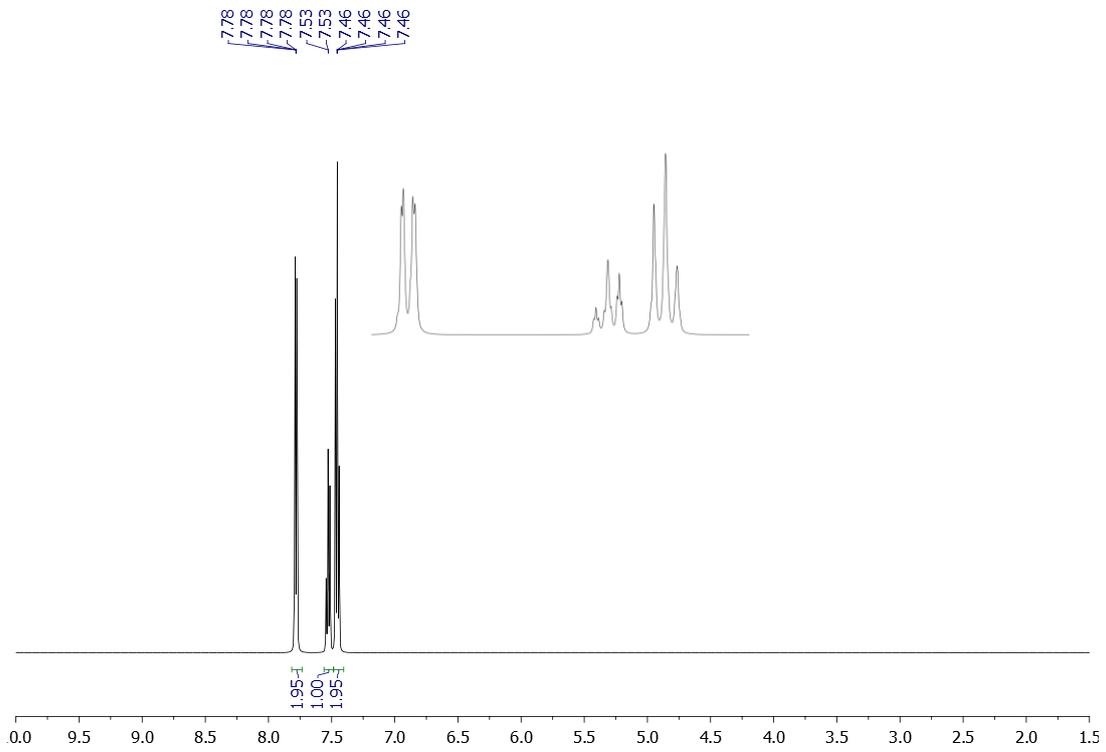
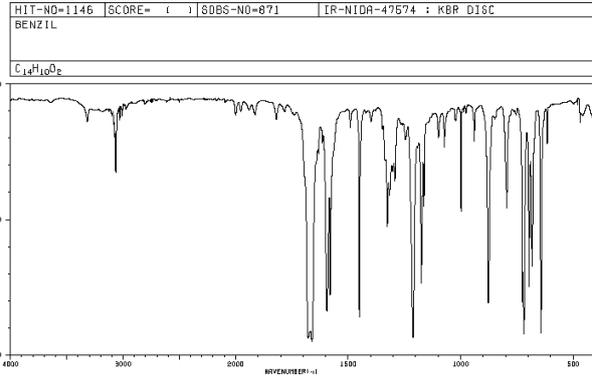
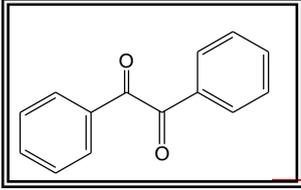
Procedimiento experimental: En un matraz de fondo redondo se introducen 20 mL de cocaola y 10 mL de diclorometano. La mezcla se calienta durante 2 min, y posteriormente se enfría y se separa la fase orgánica, Tras secarla con sulfato sódico se analiza por cromatografía en capa fina comparándola con la cafeína extraída de la cafiaspirina.

Cuestiones

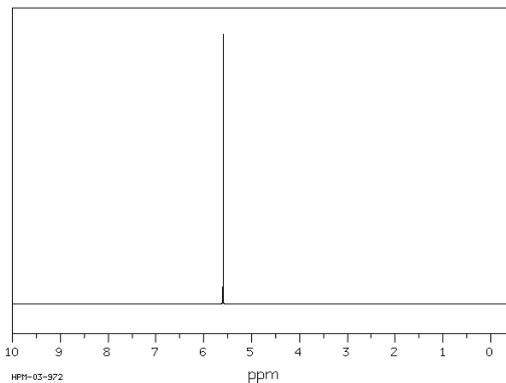
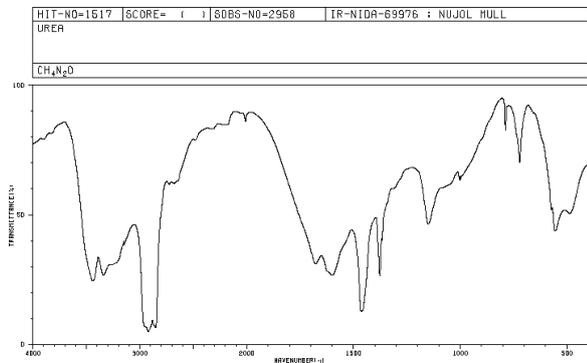
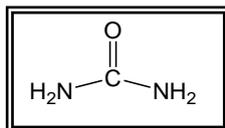
- 1.- Dibujar el diagrama de flujo que corresponde a la separación de los dos componentes de la tableta de analgésico.
- 2.- ¿Qué producto secundario podría formarse en la extracción con Na_2CO_3 al 10%?
- 3.- El cálculo del rendimiento del ácido acetilsalicílico al que se refiere el tercer párrafo de la práctica, ¿tiene el mismo significado que el calculado en las prácticas anteriores?
- 4.- ¿Qué otro/s procedimiento/s de análisis se podrían utilizar para caracterizar la cafeína y el ácido acetilsalicílico?

ANEXO

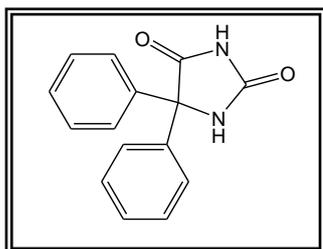
BENCILO



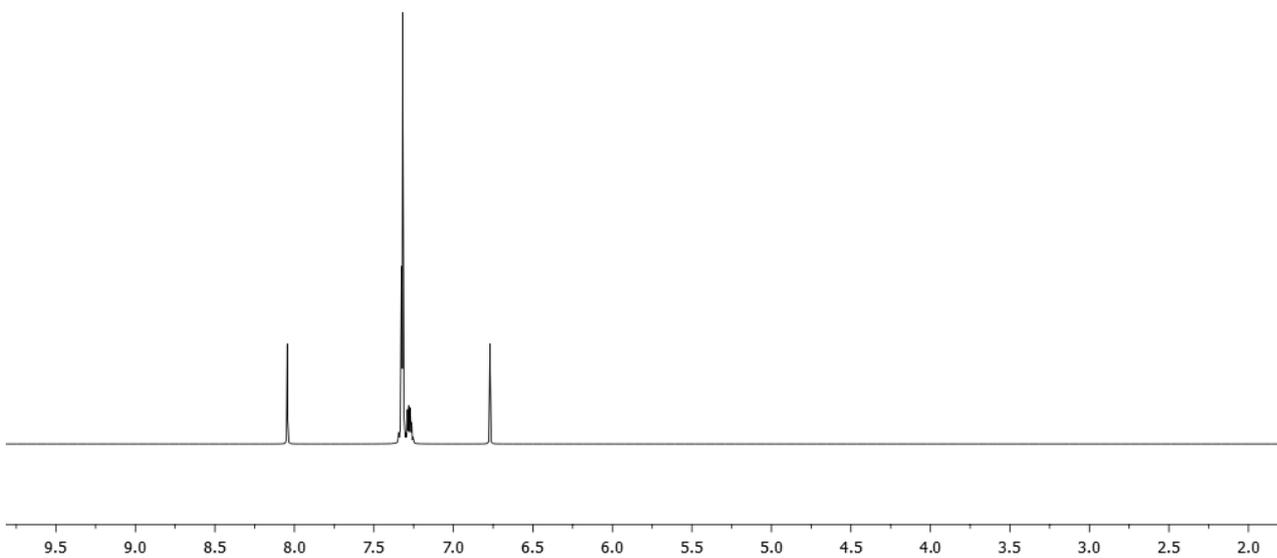
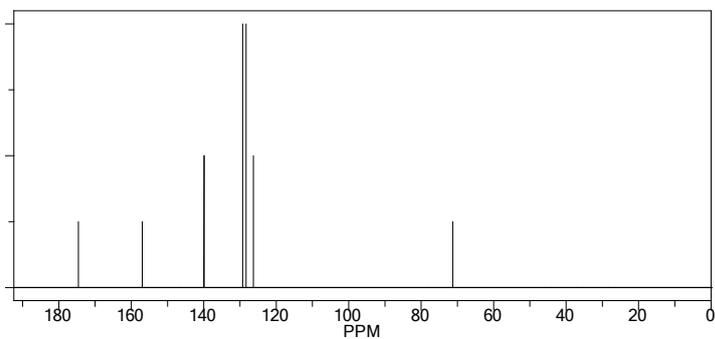
UREA



DIFENILHIDANTOÍNA

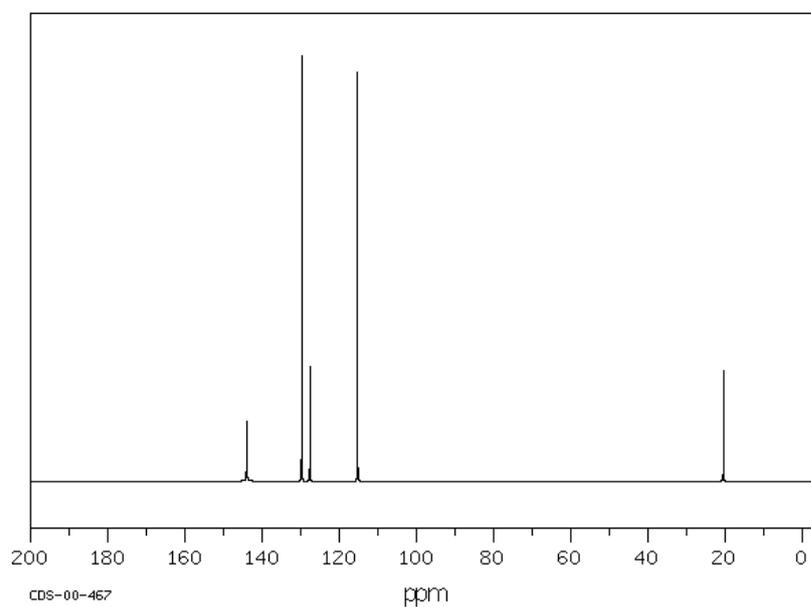
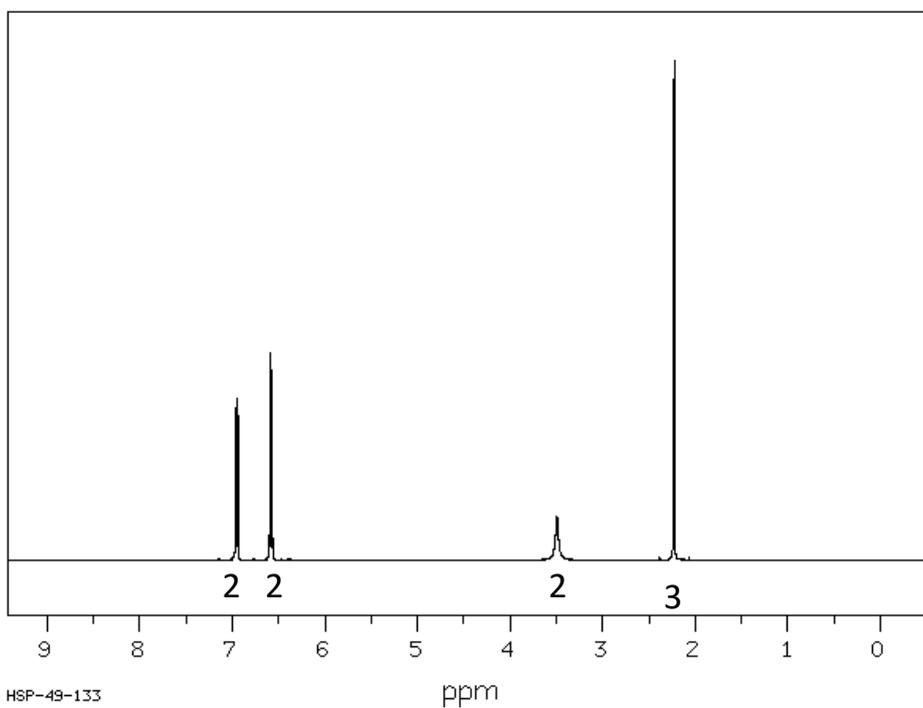
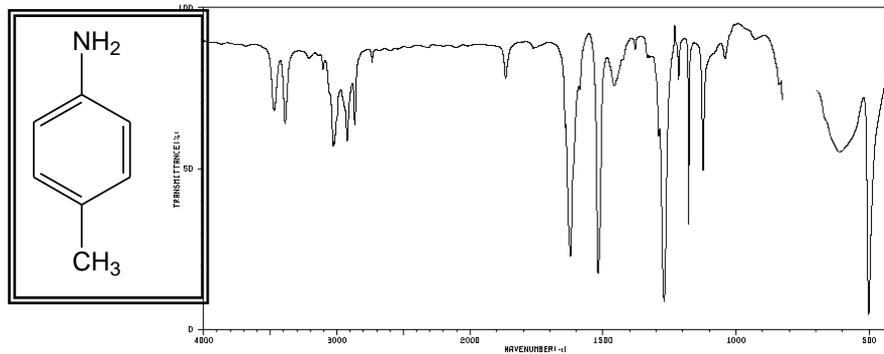


IR spectrum(KBr), ν , cm⁻¹: 3200–3280 s (NH); 1720 s, 1780 s (C=O); 1400 m, 1500 m (C–Carom); 747 m (δ =C–H).

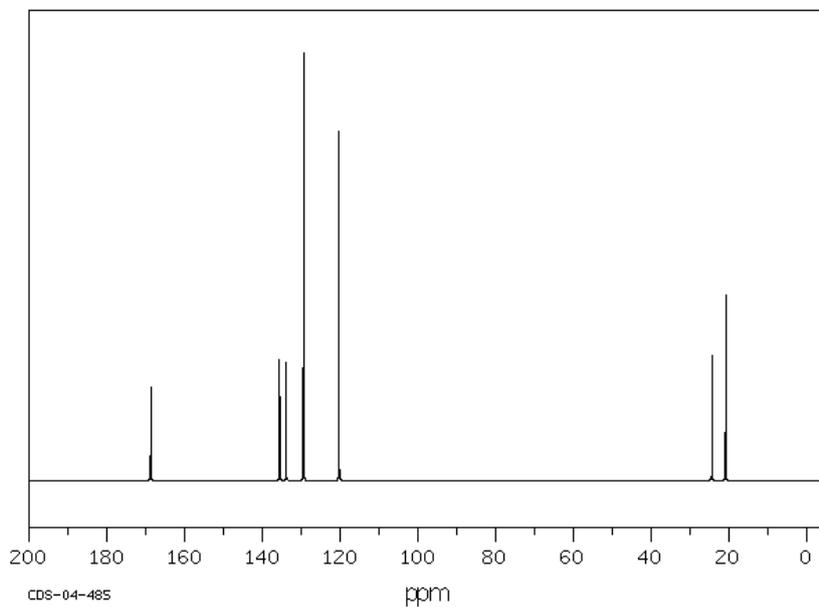
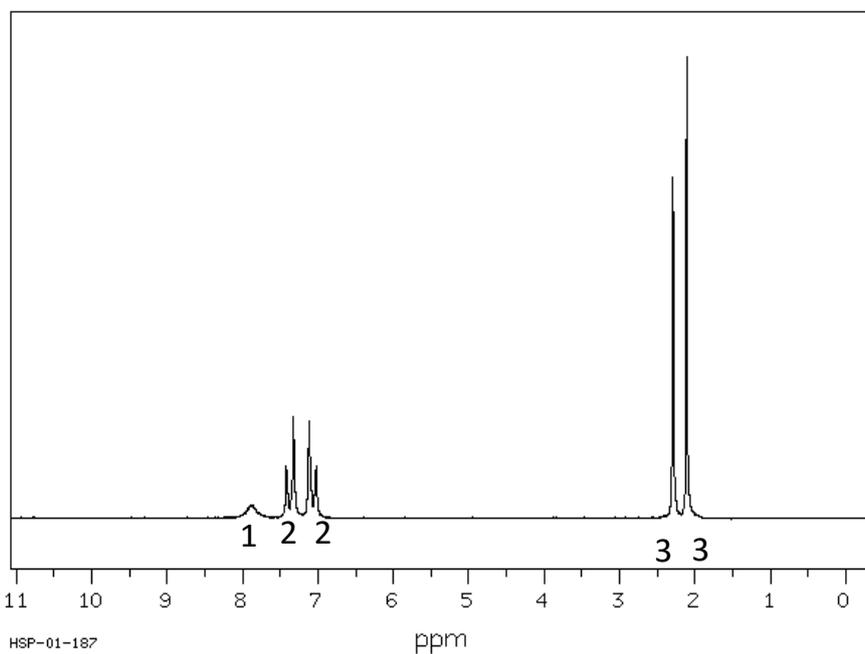
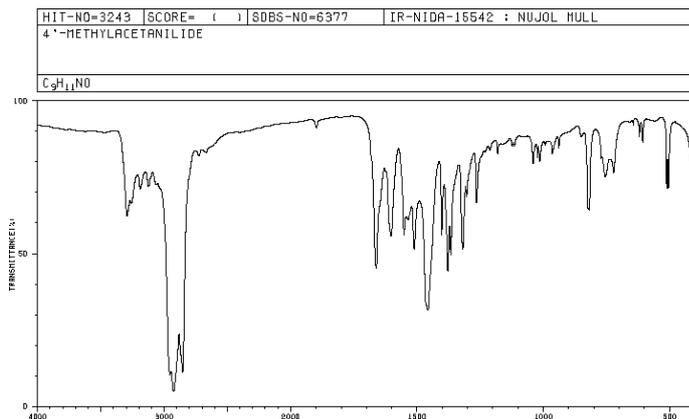
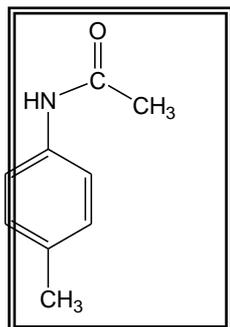


p-TOLUIDINA

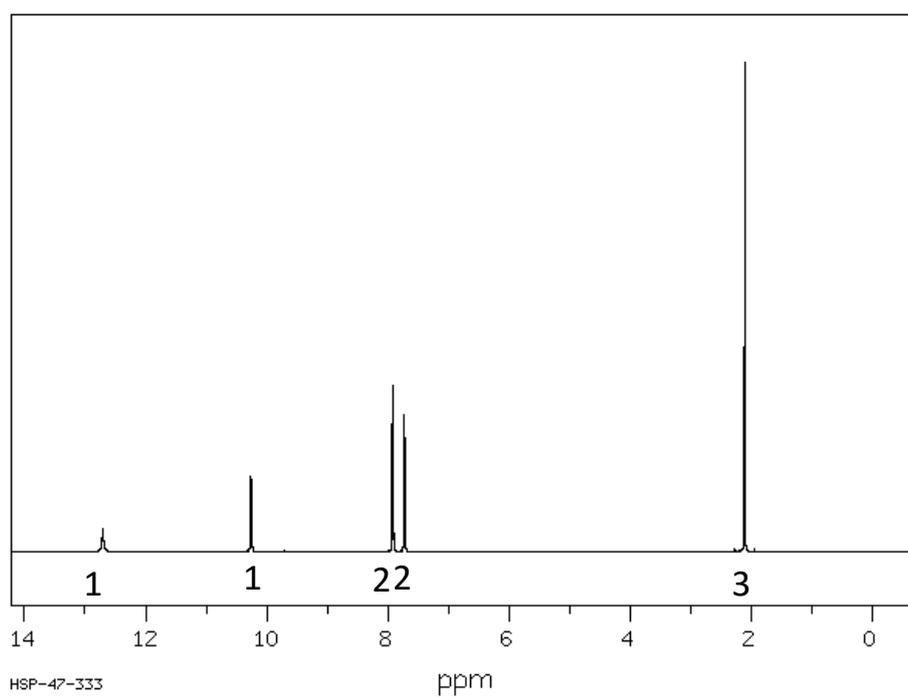
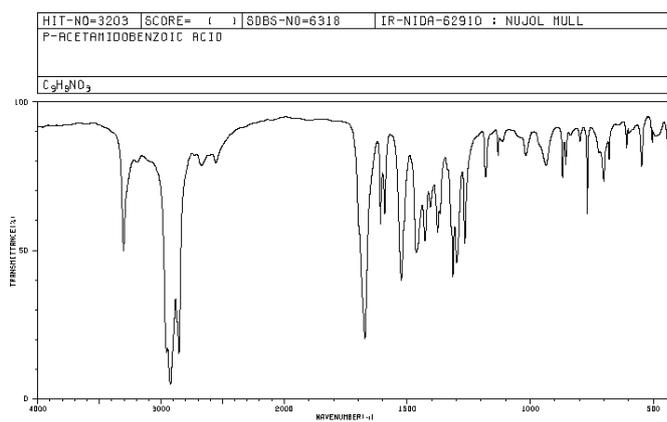
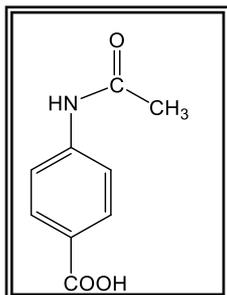
HIT-NO=1076	SCORE= ()	SDBS-NO=990	IR-NIDA-05962 : CCL4 SOLUTION
P-TOLUIDINE			
C ₇ H ₉ N			

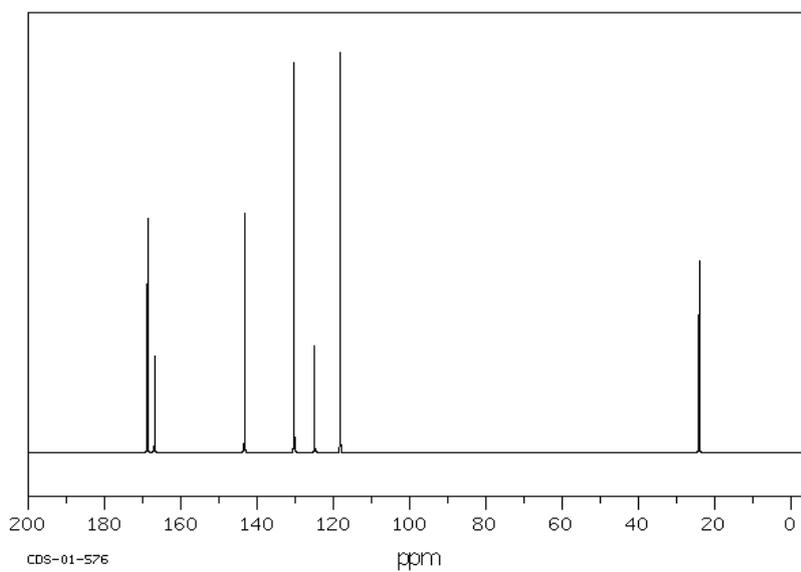


N-ACETIL-PARA-TOLUIDINA

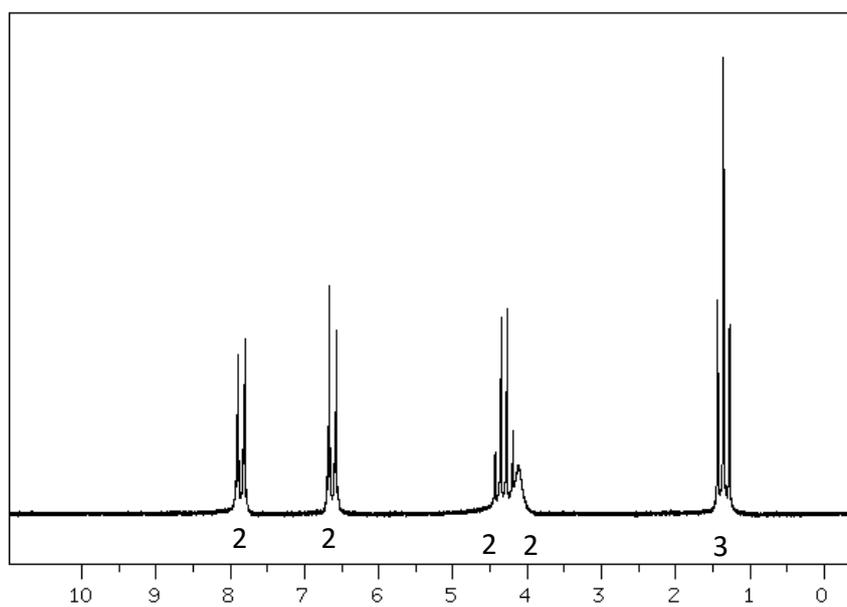
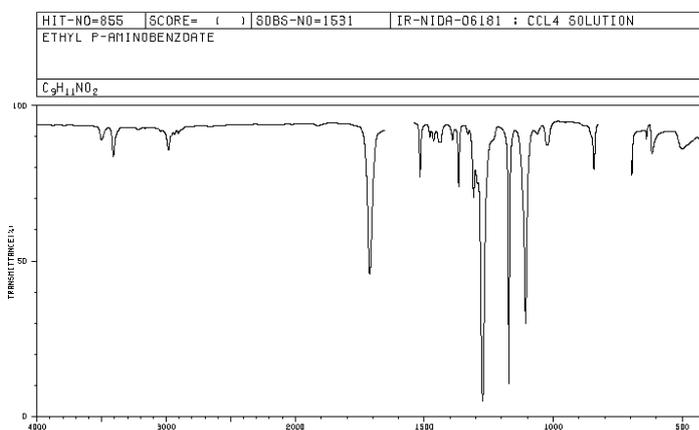
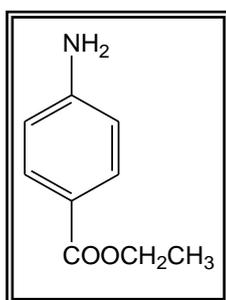


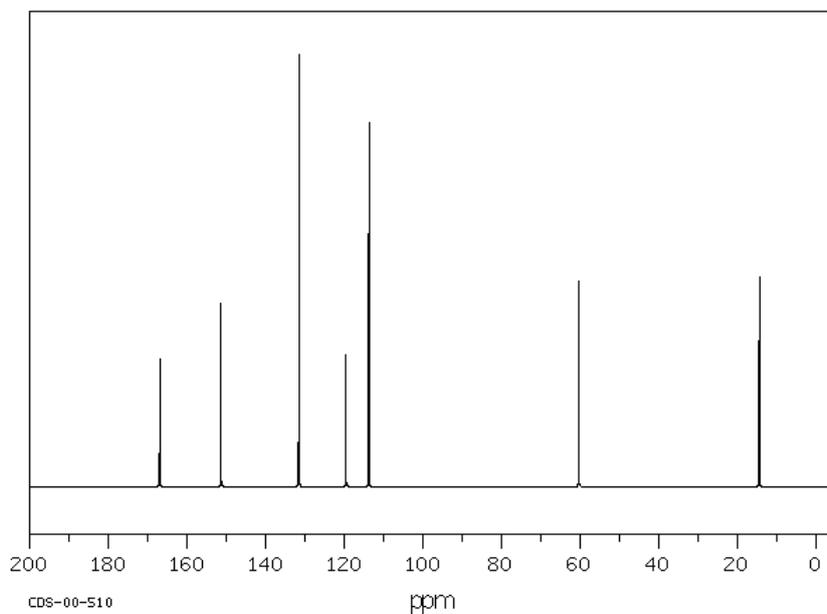
ÁCIDO-PARA-ACETAMIDOBENZOICO



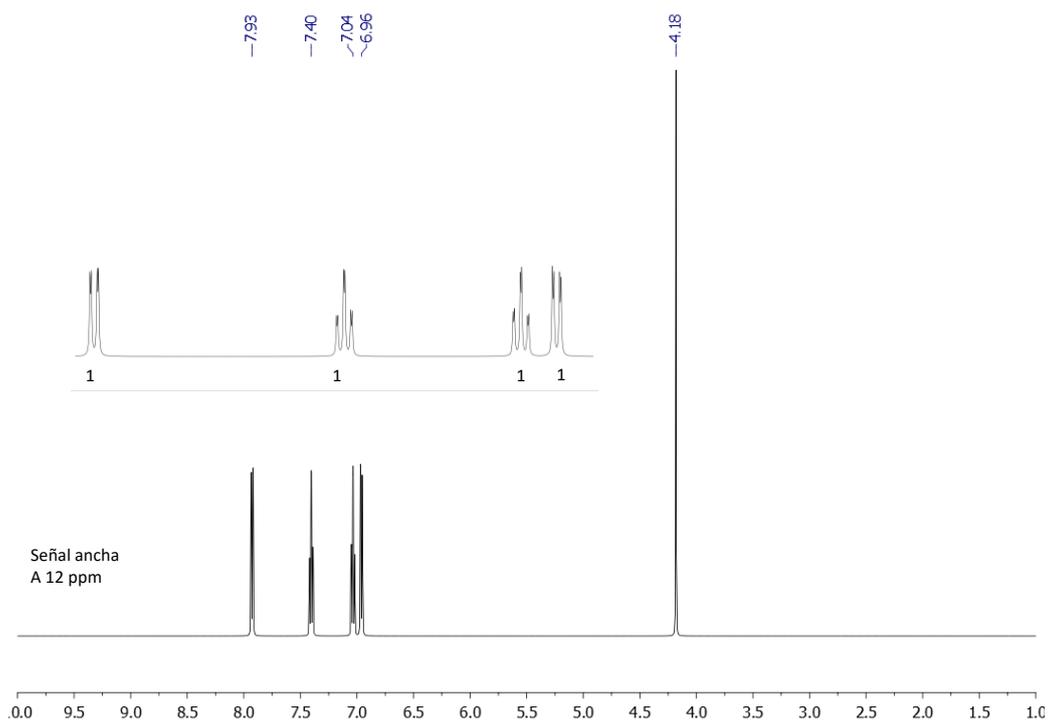
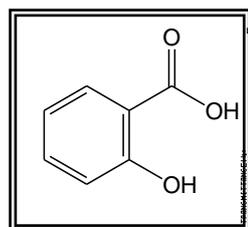
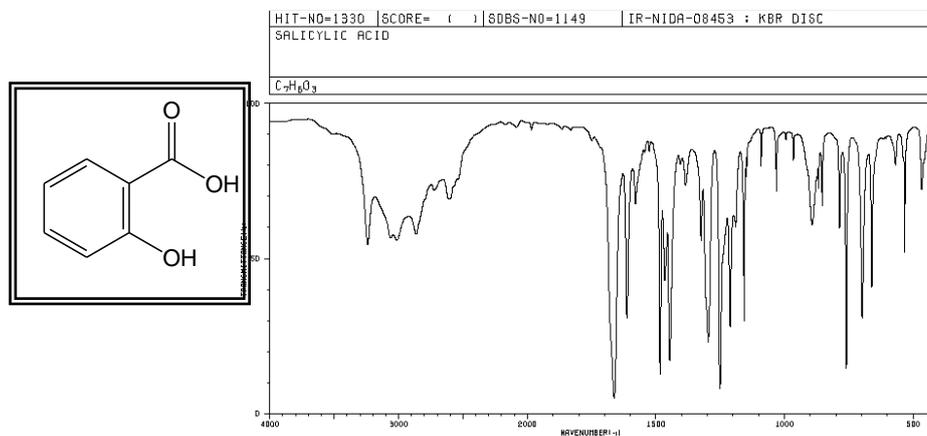


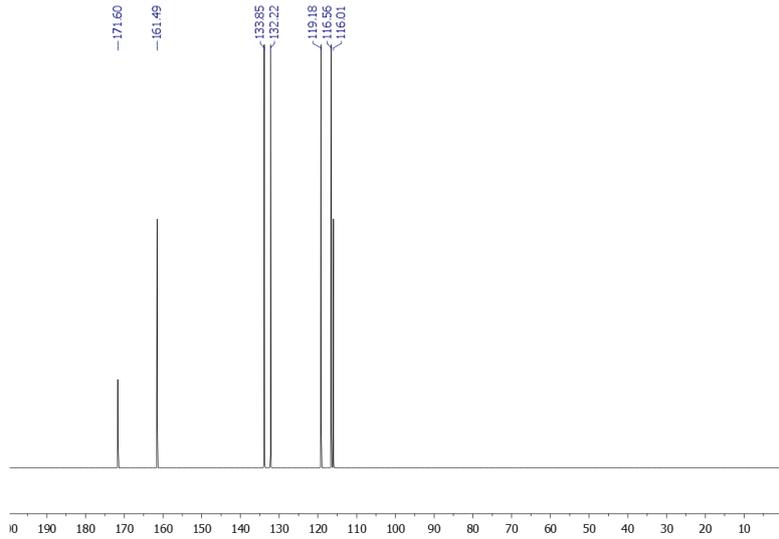
BENZOCAÍNA



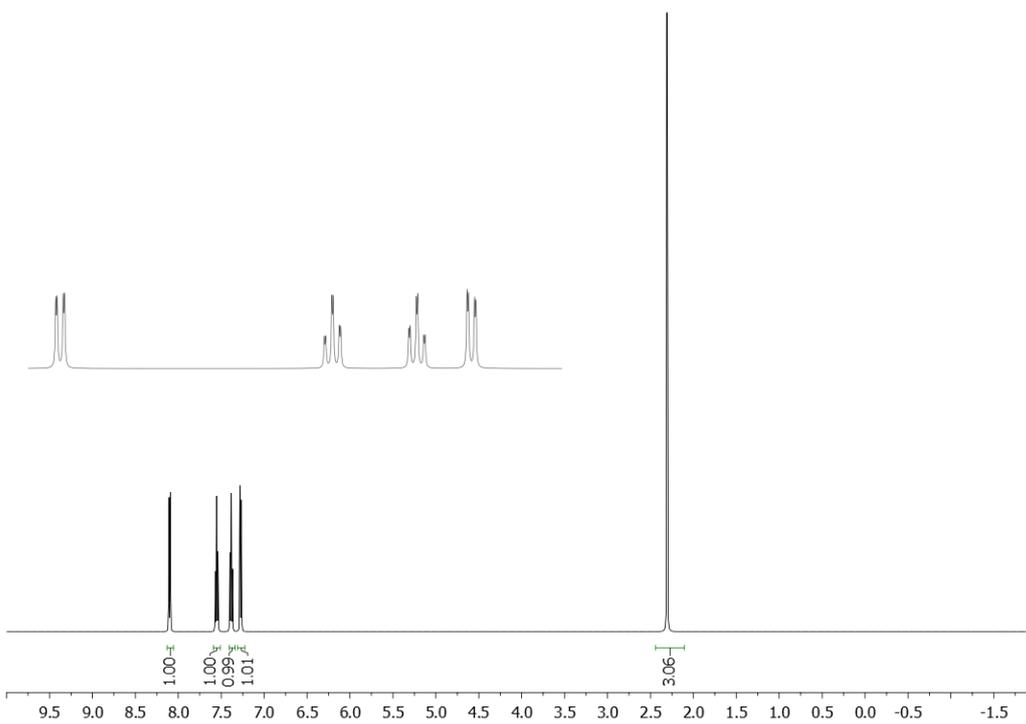
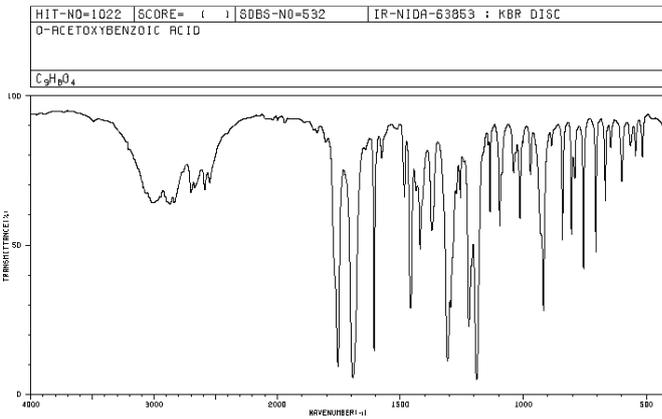
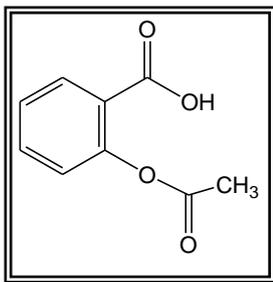


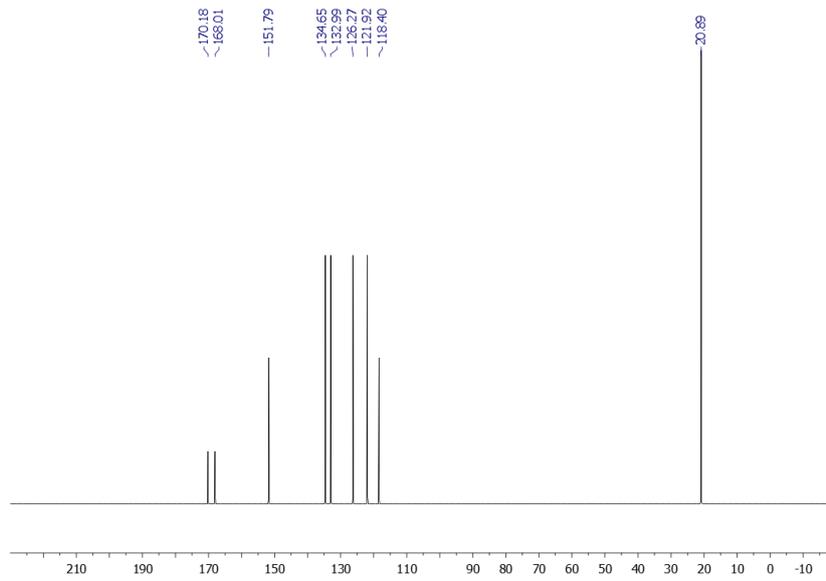
ÁCIDO SALICÍLICO



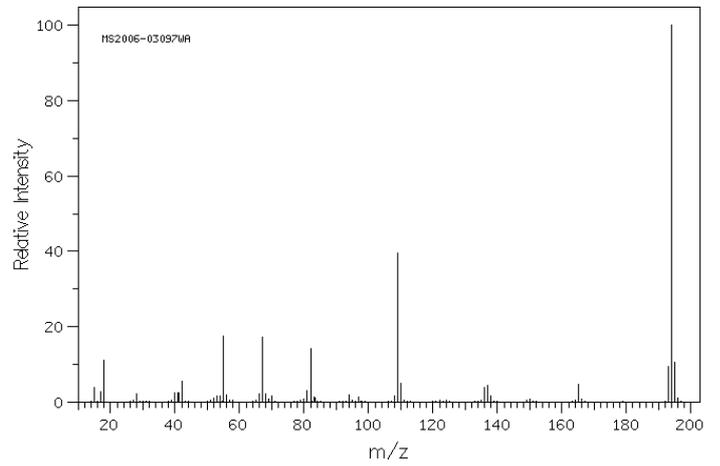
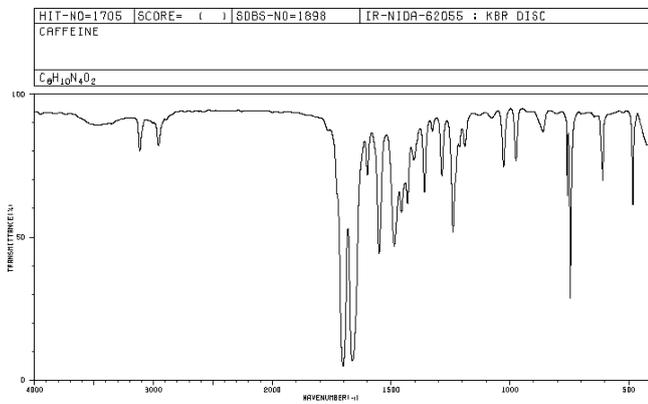
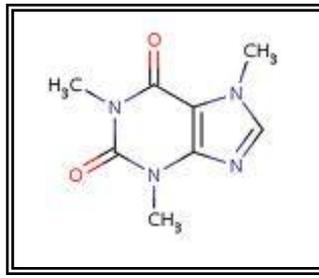


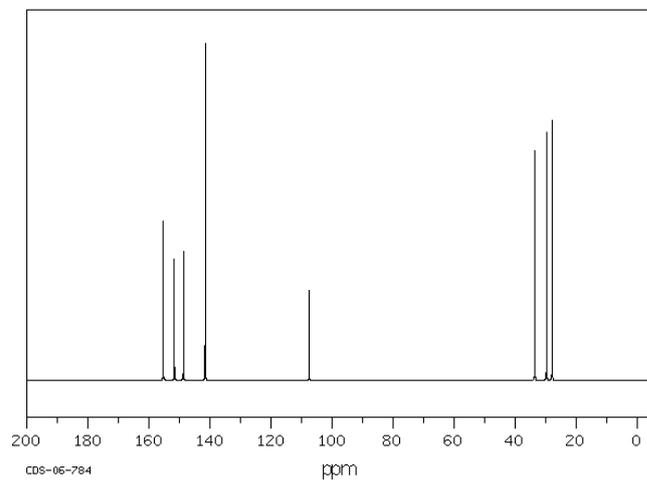
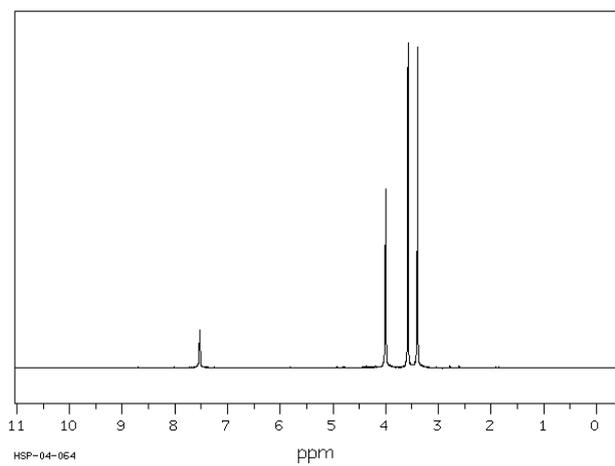
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO





CAFEÍNA





Synthesis of the Anticonvulsant Drug 5,5-Diphenylhydantoin

An Undergraduate Organic Chemistry Experiment

Rodney C. Hayward

School of Pharmacy, Central Institute of Technology, Private Bag, Trentham Post Office, Upper Hutt, New Zealand

The hydantoins are a drug family lying within the broadly related ureide structural frame which encompasses many of the anticonvulsant drugs used in the treatment of the various types of epilepsy. Some examples of this familial relationship are shown in Figure 1.

The hydantoin 5,5-diphenylhydantoin (5,5-diphenyl-2,4-imidazolidinedione; DPH) has diverse effects on the biochemistry of the central nervous system (1). However, in the form of its sodium salt (Phenytoin Sodium; e.g., "Dilantin"®) DPH is of value as an anticonvulsant for the control of grand mal and psychomotor epilepsy.

Commercial access to the drug is direct. It is formed by the treatment of benzophenone with aqueous potassium cyanide and ammonium carbonate (2). However, we have used the more pedestrian route to DPA from urea and benzil to enliven the now classic undergraduate synthetic sequence of benzoic acid from benzaldehyde.¹

The reaction of benzil with urea was studied extensively by Blitz, who recommended this method for the preparation of 5,5-diarylhydantoins (3). In a recent study of this reaction (4), the pinacolone rearrangement route proposed by Blitz was shown to be untenable for alkaline conditions. It would appear that the adduct of urea anion addition to benzil rearranges in alkaline solution in a matter exactly analogous to the benzil-benzoic acid rearrangement (Fig. 2).

There is a rate-determining attack by the urea anion on one carbonyl group of benzil followed by rapid cyclization and finally, slow rearrangement to the product anion. As in the benzil-benzoic acid rearrangement, it is likely that the formation of this latter anion (or the imido-anion) is the driving force behind the rearrangement.

In a typical experiment (see Experimental Section for details) there are potentially two competing reactions of significance:

- (1) the formation of benzoic acid from competing hydroxide anion attack on benzil; and
- (2) condensation of urea with both carbonyls of benzil in competition with cyclization of the mono-adduct. The product, described by Blitz (3) as diphenylacetylene diureide, is formed in variable amounts.

Experimental

Benzil (0.0095 mole)² and urea (0.016 mole) are dissolved in 95% ethanol (50 ml). To this solution is then added, all at once, potassium hydroxide (0.047 mole) in water (5 ml). The resulting thick mixture is then warmed gently until a solution is obtained, upon which it is refluxed for 2 hr. At the end of this time the dark-brown solution is cooled and diluted with water (~150 ml). The pale buff colored precipitate (diphenylacetylene diureide)³ is filtered off and CO₂ is bubbled through the filtrate until precipitation of 5,5-diphenylhydantoin is complete.⁴ This is filtered, washed, sucked dry, and recrystallized from the minimum volume of 95% ethanol. A second crop can be obtained from treating the mother liquors with a little charcoal, removal of the ethanol on a rotary evaporator, and recrystallization from a further minimum volume of 95% ethanol. The product is obtained as needles in 50–52% yield, m.p. 297–300° (decomp.); (lit. (5) m.p. 295–298°).⁵

Literature Cited

- (1) Boykin, M. E., and Doctor, B. P., *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, **196**, 469 (1976).
- (2) Henze, H. R., U.S. Patent, 2,409,754; C.A., **41**, 1250.
- (3) Blitz, H., *Chem. Ber.*, **41**, 1376 (1908); for an extensive review of the early literature see Ware, E., *Chem. Rev.*, **46**, 403 (1950).
- (4) Butler, A. R., and Leitch, E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1972 (1977).
- (5) "The Merck Index," 9th Ed., Merck & Co. Ltd., Rahway, NJ, 1976, 7130.

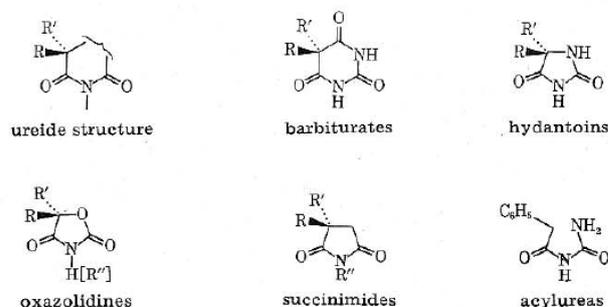


Figure 1. Examples of the hydantoin family of anticonvulsant drugs.

¹ The conversion of benzil into benzoic acid is organic chemistry's most venerable molecular rearrangement being discovered by von Liebig in 1838. von Liebig, J., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **25**, 27 (1838). The benzoic acid rearrangement is a representative of a class of molecular rearrangements of broad scope. For reviews, see: Selman, S., and Eastham, J. F., *Chem. Soc. Quart. Rev.* **14**, 221 (1960); Collins, C. J., and Eastham, J. F. in "The Chemistry of the Carbonyl Group," Patai, S., (Editor), Interscience, London, 1966.

² Prepared from benzaldehyde by any of the standard routes. See Vogel, A. I., "A Textbook of Practical Organic Chemistry," 4th ed., Longman, Inc., New York, 1978, pp. 806–807.

³ Formed in small and variable amounts. Recrystallized from dimethylformamide as fine, colorless needles, m.p. 360+°. The exact identity of this compound is unclear at this time.

⁴ Due to DPH having a pKa of 8.31 (Agarwal, S. P., and Blake, M. I., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1434 (1968)), the addition of CO₂ gas provides a ready method of adjusting the pH to selectively precipitate the product.

⁵ Toxicity. The high insolubility and crystallinity of DPH makes it an easily managed product. The estimated fatal dose of DPH in man is 5 g. Dreisbach, R. H., "Handbook of Poisoning," Lange Medical Publishers, Los Altos, California, 1977.

It is likely that a relationship exists between long-term (2–21 yr) epilepsy management with DPH and increased incidence of lymphoma. It is noteworthy that despite the seriousness of this possible side effect, the conclusion is that the drug should not be withheld if need is indicated, *Lancet*, **ii**, 1071 (1971).

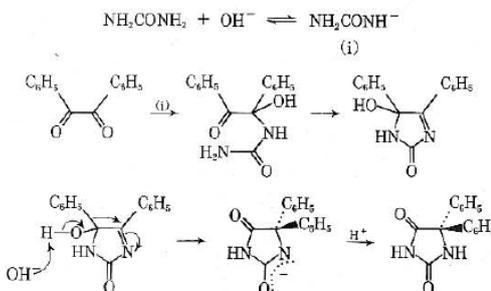


Figure 2. Sequence of reaction of benzil with urea to produce 5,5-diarylhydantoins.