

PRACTICA N° 1

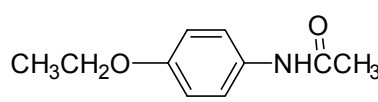
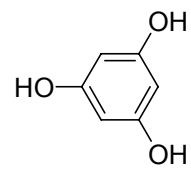
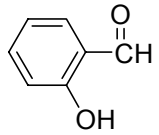
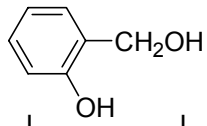
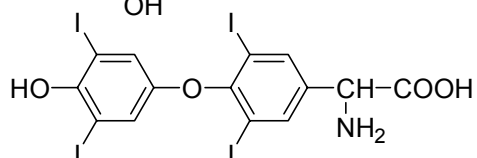
COMPUESTOS AROMATICOS

INTRODUCCION

Los compuestos aromáticos tienen en común la presencia en su estructura de un anillo benceno, estructura muy particular, descubierta en 1825 por Michael Faraday, cuya estabilidad fue interpretada en 1939 cuando el químico norteamericano Linus Pauling presentó el concepto mecánico cuántico del enlace molecular y representó a los electrones que forman sus enlaces “resonando” entre los átomos que unían.

Desde su descubrimiento, el benceno y sus derivados han sido utilizados en innumerables síntesis, como productos intermediarios y/o finales.

Ejemplos de compuestos aromáticos son:

Fórmula	Nombre común	Utilidad
	fenacetina	analgésico, antipirético
	floroglucinol	antiespasmódico
	salicilaldehído	perfumería
	salicilalcohol	analgésico local
	tiroxina	hormona tiroidea

DESARROLLO EXPERIMENTAL

En esta práctica se sintetizarán productos intermediarios en la síntesis de colorantes. Los compuestos obtenidos se guardarán para finalizar la síntesis del colorante en la práctica de “Reactividad de aminas”.

Cada grupo estará formado por dos alumnos, sin embargo, el cuaderno de laboratorio y las evaluaciones serán siempre individuales.

Cada grupo deberá:

- A partir de anilina obtener 4-bromo-3-nitroanilina.
- Controlar pureza e identidad de intermediarios y productos finales.
- Buscar las técnicas de síntesis de: 4-cloroanilina; 2,4,6-tribromoanilina y 4-iodoanilina, adaptarlas y realizar una de ellas en el laboratorio de T.P.

Importante: antes de empezar el trabajo práctico, cada alumno deberá tener registrado en su cuaderno el cuadro de reactivos y productos, que incluya sustancia; p.f.; p.e.; P.M; densidad; cantidad empleada, n° de moles; solubilidad en agua, éter y etanol; toxicidad.

Síntesis de anilina por reducción de nitrobenzeno

En un balón de 500 ml. se colocan 40 gr. de limaduras de hierro, 60 ml. de agua y 6 ml. de HCl (c). Se adapta un refrigerante a reflujo, se agita vigorosamente y se lleva a ebullición sobre tela metálica. Se mantiene la ebullición durante 10 min. y a continuación se agregan gota a gota, por el extremo superior del refrigerante, 20 ml. de nitrobenzeno.

Finalizada la adición, se calienta a ebullición sobre tela metálica hasta que el líquido que refluye al balón sea incoloro (2-3 hs.), logrado lo cual se añade carbonato de sodio o lechada de cal hasta reacción alcalina al papel tornasol y se arrastra con vapor de agua hasta que el líquido condensado sea homogéneo. A partir de ese momento se recogen 30 ml. más de destilado. Se añade al destilado 5 gr. de sal común por cada 60 ml. de líquido recogido, se agita y extrae la anilina 5 veces con 20 ml. de éter cada vez. El extracto etéreo se seca con NaOH, se filtra por papel plegado recogiendo en un balón de destilación de 250 ml. Se destila el éter a presión reducida y la anilina que queda como residuo se trasvasa a un balón pequeño y se destila sobre tela metálica recogiendo la fracción que pasa a 2°C antes y 2°C después del punto de ebullición de la anilina.

Síntesis de acetanilida

Técnica I

En un vaso de precipitados de 250 ml. se mezclan 125 ml. de agua con 9,5 ml. de HCl (c) y 10 ml. de anilina. Se agita la mezcla hasta disolución total de la anilina. A la solución resultante se añaden 13 ml. de anhídrido acético, agitando hasta disolución. La solución se vuelca inmediatamente sobre una solución de 16,5 gr. de acetato de sodio en 50 ml. de agua. Se agita vigorosamente y se enfría con hielo. Se filtra la acetanilida cruda y se lava el Buchner 3 veces con aproximadamente 25 ml. de agua helada cada vez. El producto crudo se recristaliza de agua, se seca, se calcula el rendimiento y se determina el punto de fusión.

Técnica II

En un balón de 250 ml. se colocan 10 ml. de anilina, 10 ml. de ácido acético glacial, 10 ml. de anhídrido acético y 0,05 gr. de cinc en polvo. Se adapta un refrigerante a reflujo y se calienta a ebullición suave durante 30 min.

El líquido aún caliente se vuelca en chorro fino y con buena agitación sobre 250 ml. de agua fría contenida en un vaso de precipitados de 500 ml. Se enfría con hielo se filtra el producto crudo, se lava con aproximadamente 25 ml. de agua fría cada vez (3 veces en total). Se recristaliza de agua, se seca, se calcula el rendimiento y se determina el punto de fusión.

Síntesis de *p*-bromoacetanilida

Se enfría ácido acético (29 ml) hasta que solidifique, en baño de hielo durante 15 min. se decanta el líquido sobrenadante, se deja a temperatura ambiente para que funda y se obtienen así aprox. 25 ml. de ácido acético glacial (rend. 85%).

Se disuelven 1,8 ml. de bromo en 8 ml. de ácido acético glacial, bajo campana. La solución resultante se agrega lentamente sobre una solución de 4,5 gr. de acetanilida en 20 ml. de ácido acético glacial, enfriada en baño de hielo (para lograr la disolución de la acetanilida se necesita calentar; se disuelve y no precipita al enfriar). La solución resultante es anaranjada, debido al exceso de bromo. Se lo deja reposar durante media hora a temperatura ambiente.

Se vuelca sobre 100 ml. de agua helada, agitando continuamente, usando luego 25 ml. de agua para lavar el recipiente. Precipita el producto con un tinte amarillento, debido al exceso de bromo. Se decolora agregando una solución saturada de bisulfito de sodio (aprox. 5 ml.).

Se filtra y se lava sobre el filtro con pequeñas porciones de agua helada. Se seca, se pesa, y se toma el punto de fusión. En caso necesario se recristaliza de agua.

Síntesis de *p*-bromoanilina

En un balón de 100 ml. se suspenden 7 gr. de *p*-bromoacetanilida en 15 ml. de agua. Se calienta a reflujo 5 min. Se agrega 9,5 ml. de HCl (c). RECUERDE: agregar un trozo de plato poroso para evitar ebullición violenta. Se continúa el calentamiento con llama baja para evitar carbonización. Aproximadamente 30 min.

después del agregado de HCl se produce la disolución. La solución es de color ámbar. Se toma con una pipeta una muestra de 0,5 ml., se pasa a un tubo de ensayos y se añade 1 ml. de agua. Se repite la operación cada 5 min. Cuando no se produce más turbidez se suspende el calentamiento.

Se vuelca sobre 25 ml. de agua helada. Si hay impurezas sólidas se filtra la solución. Se neutraliza con solución de NaOH 20% hasta ligera alcalinidad al tornasol. Precipita el producto blanco amarillento. Se filtra y se lava con agua helada hasta que las aguas de lavado no den reacción básica al tornasol. Se seca el producto. Punto de fusión 62-63°C. Si difiere de este valor conviene recrystalizar de agua (tener en cuenta que la *p*-bromoanilina es algo soluble en agua fría).

Síntesis de 4-bromo-3-nitroanilina

En un vaso de 100 ml. se disuelven 1,25 gr. de *p*-bromoanilina en 7 ml. de H₂SO₄ conc. (la solución puede oscurecerse). La disolución se hace a temperatura ambiente, rompiendo los grumos que se formen con una varilla. Simultáneamente se prepara la mezcla nitrante. Se toma un tubo de ensayos 2,75 ml. de ác. sulfúrico conc. y se le agrega 0,35 ml de ác. nítrico (enfriar rápidamente la solución, no tiene importancia el orden de agregado ya que la cantidad de nítrico es pequeña); se enfría en baño de hielo. Se agrega la mezcla sulfonítrica a la solución de la *p* - bromoanilina.

El agregado se hace muy lentamente, agitando en forma continua. Se cuida que la temperatura no pase de 5°C.

Cuando comienza a agregarse la mezcla sulfonítrica, la solución toma color rojo. Terminada la adición se vuelca sobre 50 gr. de hielo machacado (aprox. un vaso de 100 ml. casi lleno). Puede precipitar algo de producto. Se añade una solución de amoníaco al 14% (diluir al medio el amoníaco concentrado) hasta ligera alcalinidad. Se filtra y lava con agua helada. Queda un producto de color marrón. Se seca y se toma el punto de fusión. Se disuelve en agua a ebullición se filtra en caliente para eliminar las impurezas insolubles. Al enfriar se obtienen cristales de color amarillo anaranjado de p. f. 130°C (d); (se puede aumentar el rendimiento extrayendo con agua el residuo insoluble de la primera purificación).

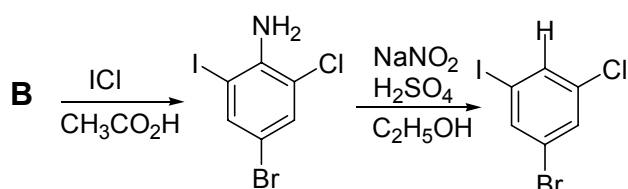
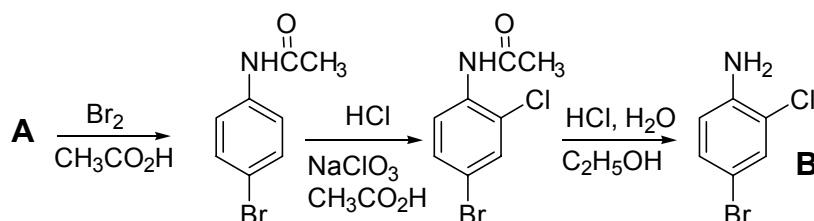
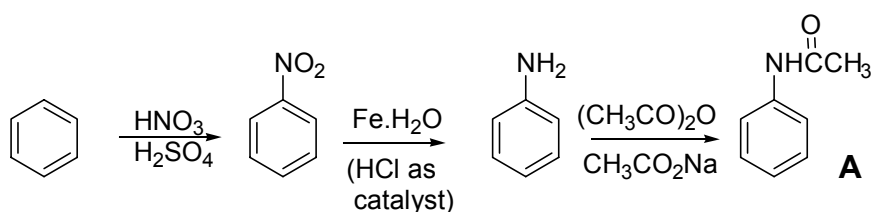
BIBLIOGRAFIA

A. Vogel, "Practical Organic Chemistry", Longman, 3° Ed., 1972.

R. Roberts "An introduction to modern experimental Organic Chemistry Ed. Holt, Rinehardt and Winston NY, 1969.

CUESTIONARIO

Conteste las preguntas formuladas sobre la siguiente estrategia sintética.



Nitrobenzene.

Place 36 ml. of concentrated sulfuric acid in a 250 ml. Erlenmeyer flask and cool the flask in an ice bath. To the cool acid, add 28 ml. of concentrated nitric acid, with continued cooling and shaking. After the exothermic reaction subsides and the mixture has cooled to room temperature, transfer it to a 250 ml. separatory funnel. Place 0,25 mole of benzene in a 500 ml. erlenmeyer flask and then add about 7 ml. of the sulfuric - nitric acid mixture. Insert a thermometer in the reaction mixture and leave it there during the duration of the nitration. Gently swirl the flask, and maintain the temperature of the reaction mixture between 50 and 60° by means of a water bath. As the exothermic reaction ceases add the acid mixture in small portions until it has all been added, being careful to control the temperature between 50 and 60° throughout the additions. After the addition is complete, gently swirl the mixture until the temperature drops below 40°. Cool the flask and transfer the mixture to a separatory funnel. Remove the organic layer and wash it with about 50 ml. of water, 50 ml. of 0,5 M sodium hidroxide, and another 50 ml. of water. Discard the aqueous washings and transfer the nitrobenzene to a clean erlenmeyer flask. Add about 5 gr. of anhydrous calcium chloride and warm the flask with a water bath until the cloudiness of the organic layer disappears. Filter the crude nitrobenzene into a distilling flask, and fractionally distil. Collect the product boiling 205-212°. The presence of a small amount of water, as evidenced by cloudiness in the nitrobenzene fraction, is a result of incomplete drying. Such a cloudy fraction should be collected separately, redried, and redistilled. *When distilling, do not heat the flask to dryness.* The residue, which contains mostly m-dinitrobenzene, may decompose if heated above the boiling point of nitrobenzene. Only a small amount of dinitrobenzene forms, but it still may be enough to cause a small explosion. The yield of nitrobenzene should be 83-85%.

¿Cuál es el reactivo electrofílico?

¿Es lo mismo nitrar fenol que benceno?

¿Por qué no agrega gota a gota el benceno sobre la mezcla sulfonítrica?

¿Es necesaria una buena agitación durante el agregado del reactivo?

¿Qué saca en cada lavado?

¿Para qué es el CaCl₂? ¿Qué otra droga podría usar?

- ¿Por qué recoge el destilado en un rango de temperatura de 7 °C?
¿Por qué no puede llevar el balón a sequedad durante la destilación?

Aniline.

Place 30 gr. of iron powder (1) in a 500 ml round-bottomed flask and add to it 0,24 mole of nitrobenzene and 100 ml. of water. Attach a reflux condenser and add about 0,5 ml. of HCl (c) through the top of the condenser. Shake the reaction mixture vigorously and if the reaction does not start soon (as evidenced by the production of heat), heat it gently with a small flame (be prepared to cool the flask in a pan of water if it appears that the reaction is going to get out of control). After the reaction has started, add another 0,5 ml of HCl (c) and shake the flask vigorously. When the reaction has subsided, bring the mixture to gentle reflux. After 15 min., add 1 ml of concentrated HCl and then continue the heating under reflux for an additional 45 min.(2).

When the reflux period is complete, add 5 ml of 6 M sodium hydroxide solution directly to the reaction mixture and equip the flask for steam distillation. Steam distill the mixture until the distillate dropping from the condenser no longer contains any visible amount of organic product. (The distillate may still be slightly cloudy, but if there is no visible amount of oil in it, it may be assumed that the distillation is complete). Add 20 ml of concentrated HCl to the distillate, and steam distill this mixture until the residue in the distilling flask is clear and free from oily material.

Make the acidic distillation residue basic with a minimum volume of 12 M NaOH solution. (Use care: heat is evolved). Saturate the basic solution with NaCl (roughly 25 gr of salt per 100 ml. of solution), cool the mixture and transfer it to a separatory funnel. Extract the organic product with two 50 ml. portions of CCl₄ using the first portion to rinse the flask in which the neutralization was done. Separate the aqueous layer from the organic layer as thoroughly as possible; transfer the combined organic extracts to a small erlenmeyer flask and dry with several NaOH pellets until the solution is clear. Transfer the solution by decantation into a distilling flask and distill it. Collect three fractions, one boiling between 70 and 90°, the second boiling between 90 and 180° and the third boiling between 180 and 185°. Discard the first fraction and, if the second fraction is of significant volume, redistill it to obtain more product. Pure aniline is colorless but may darken immediately following distillation owing to air oxidation. Aniline is often redistilled just before use to remove colored oxidation products. The yield of aniline should be 85-90%.

(1) Iron powder should be finely divided and should be free of an oxide coating. The reduction reaction is a heterogeneous surface reaction, so that a large area of metal surface is needed. Iron metal obtained by reduction of the oxide with hydrogen is termed "reduced with hydrogen" and is most suitable for this reduction reaction.

(2) If the reaction required heating with a burner for initiation, heat under reflux for at least 90 additional min.

¿Qué precauciones debe tener con las limaduras de hierro?

Formule la reacción.

¿Por qué basifica antes del arrastre?

¿Por qué el destilado del arrastre es turbio?

¿Por qué acidifica el destilado y lo vuelve a destilar?

¿Por qué basifica y trata con CCl₄?

¿Por qué recoge tres fracciones en la última destilación?

¿Cómo guarda la anilina?

Compare esta técnica con la del Vogel.

2-Chloro-4-bromoacetanilide.

Note: It would be preferable to carry out this reaction in the hood or to invert a funnel over the reaction flask and attach the funnel to the water aspirator.

Suspend 0,05 mole of 4-bromoacetanilide in a mixture of 23 ml of concentrated hydrochloric acid and 28 ml of glacial acetic acid, using a 250 ml flask. Heat the mixture gently on a steam bath until it becomes homogeneous, and then cool the solution to 0°. To the cold mixture, add 0,026 mole of sodium chlorate dissolved in about 7 ml of water. During the addition of the sodium chlorate solution, some chlorine gas is evolved. As the addition is carried out, a yellow precipitate forms and the solution turns yellow. Allow the reaction mixture to stand at

room temperature for one hour, and collect the precipitate by suction filtration. The material which is obtained is crude 2-chloro-4-bromoacetanilide; the yield should be about 97%. The crude product can be recrystallized from methanol (7-8 ml of methanol per gram of crude product) to give pure 2-chloro-4-bromoacetanilide, mp 153-154°.

Síntesis de 4-bromoacetanilida:

- ¿Qué subproducto se forma?
- ¿Cómo justifica que el p.f. de la 4-bromoacetanilida sea 171°C y el de la 2-bromoacetanilida sea 99°C?
- ¿Cómo separaría ambos isómeros?. Justifique.
- ¿ Por qué no bromó la anilina libre?

Síntesis de 4-bromo-2-cloroacetanilida

- ¿Qué problemas trae el uso de Cl₂ gaseoso?
- ¿Cuál es el reactivo clorante en esta técnica?

2-Chloro-4-bromoaniline.

Mix 0,05 mole of crude 2-chloro-4-bromoacetanilide with 20 ml of 95% ethanol and 13 ml of concentrated hydrochloric acid in a 250 ml erlenmeyer flask. Heat the mixture on the steam bath for 30 min.; during the heating, the yellow precipitate should dissolve and be replaced by a white precipitate. At the end of the heating, add 90 ml of hot water. Swirl the flask to dissolve the white solid completely and pour the solution onto 50 gr of ice. Add to the resulting mixture 12 ml of 50% sodium hydroxide solution, stirring well during the addition and mixing process. Light brown crystals should precipitate during the addition of the base. Collect these by suction filtration and dry them as thoroughly as possible. The yield should be about 91%. Recrystallize the crude product from 30-60° petroleum ether (3-4 ml. per gram of product) to give 2-chloro-4-bromoaniline, mp 65-66°.

- ¿Para qué se agrega alcohol?
- ¿Por qué se hidroliza en medio ácido y no en básico?

2-Chloro-4-bromo-6-iodoaniline.

Dissolve 0,024 mole of recrystallized 2-chloro-4-bromoaniline in 80 ml of glacial acetic acid, and add about 20 ml of water to the mixture. Prepare a solution of 0,03 mole of technical iodine monochloride in 20 ml of glacial acetic acid in an erlenmeyer flask and add this solution to the reaction mixture over a period of 8 min. Heat the resulting black mixture on the steam bath until its temperature is 90°, and then add only enough saturated sodium bisulfite solution to turn the color of the mixture bright yellow; note the volume of sodium bisulfite solution added. Dilute the reaction mixture with enough extra water such that the volume of the sodium bisulfite solution plus the volume of this added water is about 25 ml. Cool the reaction mixture in an ice bath; 2-chloro-4-bromo-6-iodoaniline will separate as light brown crystals. Collect the solid by suction filtration and wash the crystals with a small amount of 33% acetic acid and then with water.

It would be advisable to purify the product before going on to the final step of the synthesis. The crude product may be recrystallized from acetic acid-water as follows.

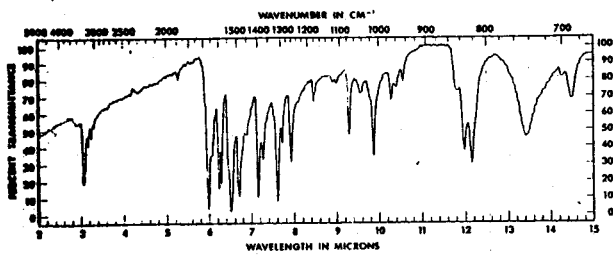
Mix the product with glacial acetic acid in the ratio of about 20 ml of glacial acetic acid per gram of product. Heat the mixture on the steam bath and slowly add 5 ml of water per gram of product to the solution as it is heating. On slow cooling, long colorless crystals of 2-chloro-4-bromo-6-iodoaniline will form; filter and dry the pure product. The recovery should be about 80% (based on crude product) and the melting point should be 96-98°.

- ¿Qué otros reactivos de iodación conoce?
- ¿Cuál es la estructura del ICl?
- Compare la electrofilicidad de los iones I⁺, Br⁺, Cl⁺.
- ¿Por qué no iodó la 4-bromo-2-cloroacetanilida?

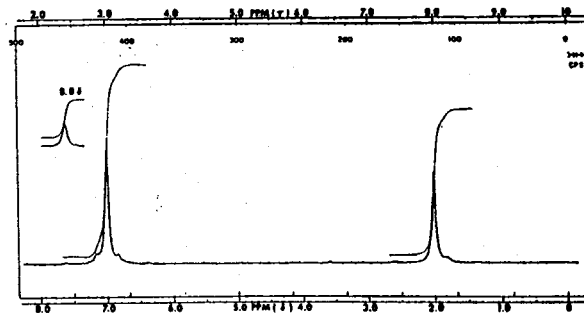
1-Bromo-3-chloro-5-iodobenzene.

Suspend 0,006 mole of 2-chloro-4-bromo-6-iodoaniline in about 10 ml of absolute ethanol in a 250 ml round-bottomed flask. While stirring the mixture, add 4,0 ml of concentrated sulfuric acid dropwise. Equip the flask with a condenser and add 0,01 mole of powdered sodium nitrite in small portions through the condenser. When the addition is complete, heat the mixture on a steam bath for about ten minutes. Add 50 ml of hot water to the flask through the condenser, and steam distil. Collect about 80 ml of distillate (which should be clear and not contain any organic product). The desired product will form as a solid in the condenser, so that care should be taken to insure that the condenser does not plug up completely during the distillation. It is easiest to remove the solid product from the condenser by pouring ether through it; this dissolves and removes the product. Dry the ether extracts over anhydrous magnesium sulfate, filter, and distil the ether. (*Use care:* Ether removal is best done in the hood; use a steam bath and be sure that no flames are close by.) Recrystallize the residue from about 10 ml of methanol to give 1-bromo-3-chloro-5-iodobenzene in about 40% yield. The long, nearly colorless needles should melt between 82 and 84° C.

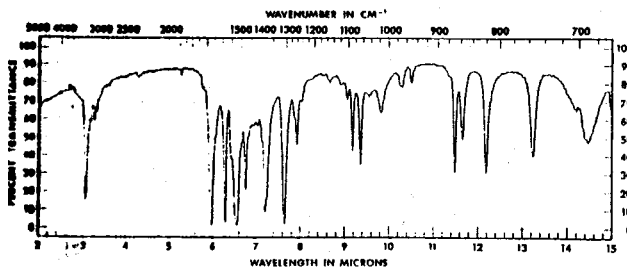
Interprete los siguientes espectros



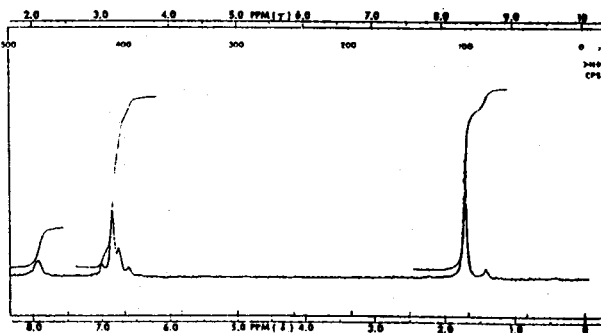
IR spectrum of 4-bromoacetanilide.



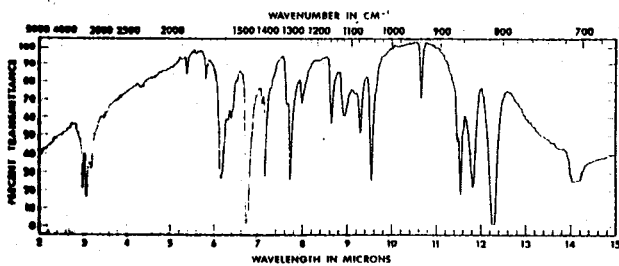
NMR spectrum of 4-bromoacetanilide.



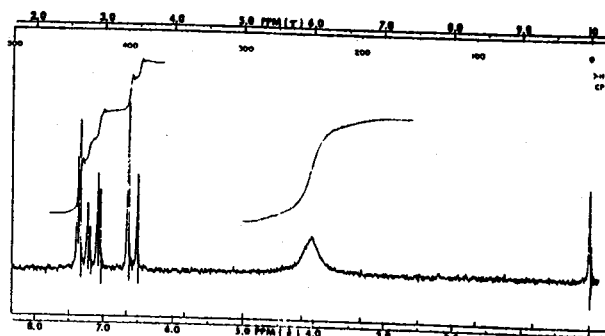
IR spectrum of 2-chloro-4-bromoacetanilide.



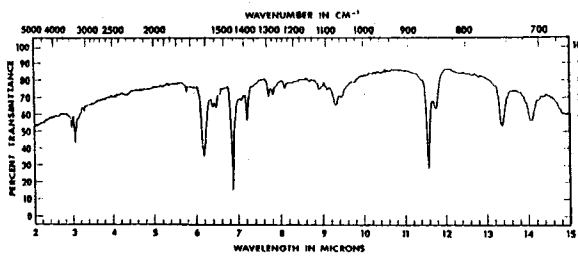
NMR spectrum of 2-chloro-4-bromoacetanilide.



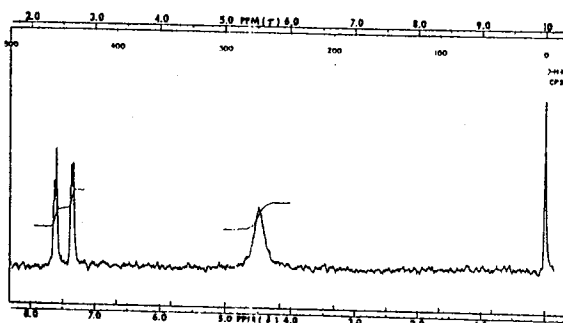
IR spectrum of 2-chloro-4-bromoaniline.



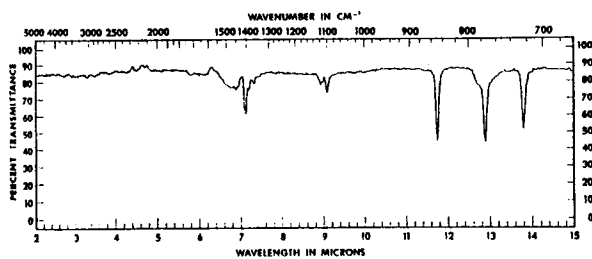
NMR spectrum of 2-chloro-4-bromoaniline.



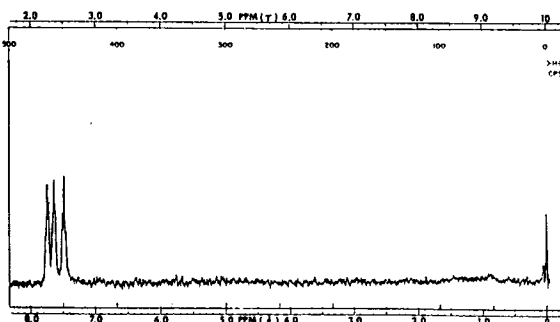
IR spectrum of 2-chloro-4-bromo-6-iodoaniline.



NMR spectrum of 2-chloro-4-bromo-6-iodoaniline.



IR spectrum of 1-bromo-3-chloro-5-iodobenzene.



NMR spectrum of 1-bromo-3-chloro-5-iodobenzene.

GUIA DE ESTUDIO

COMPUESTOS AROMATICOS:

1. Preparación de anilina a partir de nitrobenzono por reducción con Fe / H₂O / HCl.

- _ Reacción principal. Productos de reducción intermedios.
- _ Detalles experimentales y objeto de las operaciones realizadas.
- _ Cálculo del reactivo limitante y rendimiento.

Otros reactivos empleados para la reducción de nitrocompuestos aromáticos. Productos obtenidos en cada caso.

a) Reducción del nitrobenzono en medio ácido y en medio alcalino por tratamiento con:

- _ Sn / HCl, SnCl₂ / HCl, Zn / HCl.
- _ Zn / NH₄Cl.
- _ CH₃OH / NaOH.
- _ SnCl₂ / NaOH.
- _ Zn / NaOH.

b) Reducción de dinitrobenzenos con S(NH₄)₂.

2. Preparación de acetanilida a partir de anilina por las técnicas I y II.

- _ Reacción. Mecanismo.
- _ Detalles experimentales y objeto de las operaciones realizadas.
- _ Cálculo del reactivo limitante y rendimiento.

3. Preparación de *p*-bromoacetanilida a partir de acetanilida.

- _ Reacción principal. Mecanismo.
- _ Reacciones secundarias.
- _ Detalles experimentales y objeto de las operaciones realizadas.
- _ Cálculo del reactivo limitante y rendimiento.

4. Preparación de *p*-bromoanilina hidrólisis ácida de *p*-bromoacetanilida .

- _ Reacción. Mecanismo.
- _ Detalles experimentales y objeto de las operaciones realizadas.

5. Preparación de 4-bromo-3-nitroanilina a partir de *p*-bromoanilina.

- _ Reacción. Mecanismo. Orientación en benzenos disustituídos.
- _ Detalles experimentales y objeto de las operaciones realizadas.

ALQUENOS:

Ensayos de reconocimiento:

- Permanganato de potasio.
- Bromo en tetracloruro de carbono.

Derivados:

- Adición de bromo.
- Adición de cloruro de 2,4-dinitrobenzenosulfenilo.

HIDROCARBUROS AROMATICOS:

Ensayos de reconocimiento:

- a) Acido sulfúrico fumante.
- b) Agua de bromo.
- c) Formaldehido-ácido sulfúrico.

Derivados:

- a) Nitración.
- b) Reacción con ácido clorosulfónico y posteriormente con amoníaco para dar sulfonamida.
- c) Oxidación de cadenas laterales.
- d) Formación de compuestos moleculares con ácido pícrico, ácido estífnico y 2,4,7 trinitrofluorena.

HALOGENUROS DE ALQUILO:

Ensayos de reconocimiento:

- a) Nitrato de plata en etanol.
- b) Ioduro de sodio en acetona.

Derivados:

- a) Picratos de S-alquiltiurea.
- b) Conversión en los correspondientes reactivos de Grignard y reacción con isocianato de fenilo, *p*-toluilo o α -naftilo para dar anilidas, toluididas o α -naftilidas, respectivamente.

HALOGENUROS DE ARILO:

Ensayo de reconocimiento general para halógenos:

Ensayo de Beilstein.

Derivados:

- a) Nitración.
- b) Sulfonamidas.
- c) Oxidación de cadenas laterales.

ALCOHOLES:

Ensayos de reconocimiento:

- a) Sodio.
- b) Permanganato de potasio.
- c) Trióxido de cromo / ácido sulfúrico.
- d) Ensayo de Lucas.

Derivados:

- a) Esteres (*p*-nitrobenzoatos; 3,5-dinitrobenzoatos; acetatos)
- b) Uretanos.
- c) Reacción con cloruro de 2,4-dinitrobenzenosulfenilo.