



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

DISEÑO DE UNA PRÁCTICA DE LABORATORIO: SÍNTESIS ORGÁNICA Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

Alumno: Álvaro Cobos Muñoz

julio, 2021



UNIVERSIDAD
DE JAÉN



Trabajo Fin de Grado

DISEÑO DE UNA PRÁCTICA DE LABORATORIO: SÍNTESIS ORGÁNICA Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

Firma del alumno

Alumno: Álvaro Cobos Muñoz

Jaén, julio, 2021

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. Contexto dentro del Grado en Química	2
2. OBJETIVOS	5
3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	5
3.1. Metodología de búsqueda bibliográfica de una síntesis multietapa	5
3.1.1. Estrategia de búsqueda y revisión	6
3.1.2. Descripción del proceso de búsqueda bibliográfica	7
3.1.2.1. SciFinder.....	7
3.1.2.2. ScienceDirect.....	9
3.1.2.3. Revistas virtuales de la Universidad de Jaén.....	10
3.1.2.4. Revisión bibliográfica en libros de texto.....	11
3.2. Metodología para la búsqueda de un método de redacción de cuadernos de laboratorio	11
3.3. Metodología para la búsqueda de un método de redacción de informes de laboratorio	11
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
4.1. Diseño y desarrollo de una síntesis orgánica multietapa	12
4.1.1. Reactividad y mecanismos	14
4.2. Técnicas experimentales de Química Orgánica	20
4.2.1. Técnicas básicas	20
4.2.2. Técnicas de caracterización	24
4.3. Guion para la realización de las prácticas	26
4.3.1. Esquema del procedimiento experimental	26
4.3.2. Descripción detallada de los procedimientos experimentales	27
4.3.2.1. Preparación de 4-metoxi-4'-metilchalcona (Etapa 1).....	27
4.3.2.2. Preparación de acetoacetato de etilo (Etapa 2).....	28
4.3.2.3. Preparación de 2-carboxietil-5-(4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)-ciclohex-2-enona (Etapa 3).....	29
4.3.2.4. Preparación de 2-amino-7-(4-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-5,6-dihidroquinazolin-4-ol (Etapa 4).....	29
4.4. Recopilación de datos espectroscópicos	30

4.4.1. Espectroscopía de infrarrojo (IR)	30
4.4.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)	31
4.5. Elaboración de un cuaderno de laboratorio	33
4.5.1. Pautas para la elaboración de un cuaderno de laboratorio	34
4.6. Redacción de un informe final	36
4.6.1. Pautas para la redacción de un informe de laboratorio	36
5. CONCLUSIONES	39
6. BIBLIOGRAFÍA	40

RESUMEN

El presente TFG bibliográfico se centra en el diseño de una práctica para el laboratorio de la asignatura *Laboratorio de Síntesis y Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos*, del 3er curso del Grado en Química. Se pretendía la renovación de la práctica impartida en este laboratorio teniendo en cuenta el punto de vista de un alumno. Tras una revisión bibliográfica, se ha seleccionado una síntesis multietapa a partir de 4-metoxi-4'-metilchalcona (**c**) para llegar a un derivado de quinazolina (**h**). Se incluye la revisión bibliográfica e interpretación de los datos espectroscópicos (IR, ^1H -RMN y ^{13}C -RMN) de los productos de cada etapa. Además de renovar el guión y procedimiento de las prácticas, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre métodos de redacción de cuadernos de laboratorio y de informes científicos, enfocados al alumnado, y se han seleccionado nuevos métodos acordes al temario dado en la asignatura. Se espera así que con los resultados obtenidos y el material aportado, el alumnado sea capaz de reproducir los procedimientos experimentales indicados en el laboratorio docente, manteniendo un cuaderno de laboratorio y redactando un informe final acorde a las pautas seleccionadas.

ABSTRACT

The current bibliographical degree dissertation is focused in the design of a laboratory practice for the asignature *Organic Synthesis and Structural Determination Laboratory*, on the 3rd year of the Degree in Chemistry. Renovation of said practice was intended by taking into consideration the point of view of a former student. After a bibliographic review, a multistage synthesis has been selected, starting from 4-methoxy-4'-methylchalcone (**c**) to give a quinazoline derivative (**h**). Bibliographic review and interpretation of spectral data (IR, ^1H -NMR y ^{13}C -NMR) for the products of each reaction is included. Besides renewing the script and experimental procedure of the practice, bibliographic review has also been made with the aim of stablishing new laboratory notebooks and reports writing methods. This way it is expected that, with said results plus the given material, students should be able to reproduce the experimental procedures while they write a final lab report and maintain a laboratory notebook, by following the selected criteria.

1. INTRODUCCIÓN

El Plan de Estudios vigente del Grado en Química, en la Universidad de Jaén, presenta un importante contenido de créditos experimentales, en concreto 42 de los 240 créditos que son necesarios para la obtención del título son de asignaturas puramente experimentales (acorde al plan de estudios consultable en: <https://facexp.ujaen.es/grado-en-quimica>). Este tipo de docencia experimental ayuda al alumno/a en la consecución de las destrezas y competencias que un químico debe afianzar durante su estudio en el Grado.

Desde el primer curso, los estudiantes del Grado en Química en la Universidad de Jaén se encuentran diversas asignaturas que ayudan a desarrollar nuestros conocimientos y habilidades en un laboratorio, preparándonos para lo que se nos exigirá el día de mañana en cualquier empresa o institución.

El presente TFG bibliográfico se centra en la búsqueda de material experimental para la elaboración de un guión que permita al alumnado realizar una correcta ejecución de unas sesiones de laboratorio, concretamente dentro de la asignatura *Laboratorio de Síntesis y Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos (LSDECO)* de tercer curso del Grado en Química.

De esta forma, se ha llevado a cabo una búsqueda y revisión bibliográfica de artículos y material tanto experimental como teórico para redactar dicho guión, sustentando cada etapa práctica bajo su respectiva teoría y apoyándose en mecanismos de reacción contrastados bibliográficamente.

1.1 Contexto dentro del Grado en Química

El Grado en Química en la Universidad de Jaén consta de 240 créditos ECTS (*European Credit Transfer and Accumulation System*) repartidos en 4 años. Las asignaturas dentro del mismo se pueden dividir según su carga experimental en asignaturas puramente teóricas, asignaturas teóricas con cierta carga experimental y asignaturas experimentales. (*Tabla 1.1.*)

Las asignaturas de Operaciones Básicas de Laboratorio I y II introducen al estudiante en la utilización más elemental del material de laboratorio, así como

las técnicas experimentales más utilizadas que todo químico deberá acabar dominando.

Asignaturas teóricas	Asignaturas experimentales	Asignaturas teóricas con carga experimental
<ul style="list-style-type: none"> • Física General I • Física General II • Cristalografía, mineralogía y geoquímica • Química General I • Química General II • Matemáticas • Biología • Química Orgánica I • Propiedades Electromagnéticas de la Materia • Química Inorgánica I • Química Física I • Química Física II • Química Inorgánica II • Estructura atómico-molecular y Espectroscopía • Química Orgánica II 	<ul style="list-style-type: none"> • Operaciones Básicas de Laboratorio I • Operaciones Básicas de Laboratorio II • Laboratorio de Química Orgánica • Laboratorio de Química Inorgánica I • Laboratorio de Química Inorgánica II • Laboratorio de Química Analítica • Laboratorio de Química Física 	<ul style="list-style-type: none"> • Química Analítica • Química Analítica Instrumental I • Química Analítica Instrumental II • Ingeniería Química • Laboratorio de Síntesis y Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos • Ciencia de los Materiales • Bioquímica

Tabla 1.1. Asignaturas del plan de estudios del Grado divididas según su carga experimental.

En los Laboratorios de Química Analítica y Química Analítica Instrumental, el estudiante es sumergido en el mundo del análisis químico tanto cuantitativo

como cualitativo, y da sus primeros pasos en la utilización de técnicas empleadas frecuentemente para la materia y que han sido desarrolladas y maduras a lo largo de los últimos años como son HPLC (High Performance Liquid Chromatography), cromatografía de gases (CG), espectrometría ICP-MS (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry), técnicas de absorción y emisión atómica y molecular, potenciometría, etc.

Por otra parte, en los Laboratorios de Química Inorgánica, I y II, el estudiante de Química trabaja la síntesis y el estudio de propiedades de compuestos inorgánicos, complejos de coordinación y estructuras cristalinas, y en el Laboratorio de Química Física desarrollan prácticas que acabarán siendo tan cotidianas para un químico como un ensayo de la cinética de una reacción.

Por último, en el área de Química Orgánica, en el Laboratorio de Química Orgánica, el estudiante se iniciará en el mundo de la síntesis orgánica a la vez que justifica, mediante toda la teoría que ha aprendido sobre Química Orgánica, las reacciones y mecanismos que hacen posible dichas síntesis.

Para finalizar, en esta área, como uno de los últimos laboratorios que cursará el estudiante, al menos de forma obligatoria, se encuentran las prácticas de laboratorio de la asignatura Laboratorio de Síntesis y Determinación de Compuestos Orgánicos. En este laboratorio, años atrás, se han llevado a cabo unas prácticas consistentes en la síntesis multietapa de un compuesto orgánico, utilizando las técnicas de caracterización que se imparten simultáneamente en esta asignatura para el seguimiento de esta síntesis multietapa y la correcta caracterización de los compuestos orgánicos, tanto intermedios como finales, involucrados en ella.

Bajo este contexto se ubica este Trabajo de Fin de Grado, con la idea de renovar (o intentarlo al menos) las prácticas de este último laboratorio, aportando ideas bajo el papel de estudiante en Química que ayuden a hacer de estas prácticas objeto de interés para el alumnado sin dejar de lado el objetivo didáctico final de esta asignatura.

2. OBJETIVOS

Dentro del contexto expuesto anteriormente, en este Trabajo de Fin de Grado se ha llevado a cabo una búsqueda y revisión bibliográfica sobre posibles caminos sintéticos multietapa a partir de un reactivo inicial dado, así como sobre la realización de un cuaderno de laboratorio y un informe de prácticas.

Durante el desarrollo del Trabajo de Fin de Grado se ha tenido en mente el que siempre ha sido el objetivo de las prácticas del Laboratorio de Síntesis y Determinación de Compuestos Orgánicos: que el estudiante aprenda la correcta interpretación de espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) e infrarrojo (IR), a la par que lleva a cabo una síntesis orgánica multietapa de relativa complejidad mediante la correcta utilización del material propio de un laboratorio de síntesis orgánica.

Para dar continuidad y cumplir con este propósito, se han establecido que los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado sean:

1. Llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre procedimientos de síntesis orgánica que tomen como punto de partida la chalcona, con la inclusión de los correspondientes datos espectroscópicos (de IR y RMN), y elegir un camino sintético que sea viable para la realización en un laboratorio docente.
2. Revisar la bibliografía sobre metodología para la redacción de cuadernos de laboratorio, y seleccionar un método que sea didáctico y ejemplar para el estudiante.
3. Revisar la bibliografía sobre metodología para la redacción de informes científicos, y seleccionar un método sencillo que inculque al alumnado la importancia de dichos informes para la comunidad científica.

3. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

3.1. Metodología de búsqueda bibliográfica de una síntesis multietapa.

El objetivo de la búsqueda fue el de establecer un camino sintético partiendo de la 4-metoxi-4'-metilchalcona (Figura 3.1). Hubo que realizar una búsqueda de bibliografía que documentara transformaciones viables para ejecutar sobre esta

molécula, siempre teniendo en cuenta la viabilidad dentro de un laboratorio docente.

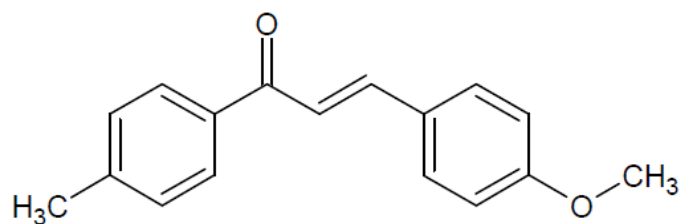


Figura 3.1. Estructura de la chalcona.

Se utilizaron motores de búsqueda online comunes (*SciFinder, ScienceDirect*) así como la revisión en libros de texto (*Nombre de libro 1, nombre de libro 2*) especialmente para la búsqueda de los procedimientos experimentales detallados.

3.1.1. Estrategia de búsqueda y revisión

El objetivo era seleccionar procedimientos experimentales que fueran aptos para ser llevados a cabo en un laboratorio docente. De esta manera, procedimientos que utilizaran reactivos muy tóxicos o con alta peligrosidad fueron excluidos. También se tuvo siempre en cuenta que los procesos fueran fácilmente adaptables para cinco sesiones prácticas de 4 horas, con un total de 20 horas.

Fueron considerados para la inclusión bibliográfica textos únicamente en inglés y en castellano. La estrategia de búsqueda consistió, grosso modo, en tres etapas:

- Etapa 1. Se realizaron búsquedas en bases de datos científicas online como SciFinder y ScienceDirect, sobre reacciones multietapa a partir de la chalcona seleccionada. Se seleccionaron las más interesantes por su valor didáctico.
- Etapa 2. Se revisó el material bibliográfico y se descartaron los procedimientos que no eran aptos para ser llevados a cabo en el laboratorio docente, bien fuera por la peligrosidad de alguno de los

reactivos involucrados o por la excesiva complejidad o elevado precio de los mismos.

- Etapa 3. Una vez establecida la ruta sintética, se buscó en diversos artículos y libros de texto la forma de optimizar el procedimiento experimental que se llevaría a cabo, así como la posibilidad de la síntesis de alguno de los reactivos que se utilizarían. Además, se realizó la búsqueda de los espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e IR de cada uno de los productos obtenidos en cada etapa sintética.

Algunas de las palabras clave (*Key words*) que se utilizaron durante la búsqueda bibliográfica fueron:

- “chalcone addition” , “addition to chalcone”
- “chalcone conjugate addition”
- “chalcone cyanation”, “chalcone hydrocyanation”
- “michael reaction in substituted chalcones”
- “robinson annulation”, “robinson annulation in substituted chalcones”

3.1.2. Descripción del proceso de búsqueda bibliográfica

En los primeros pasos de la búsqueda bibliográfica se pretendió encontrar tanto reacciones que fuesen aptas para el laboratorio docente a partir de la chalcona, como el procedimiento experimental detallado para la síntesis de dicha chalcona. Algunos de los procedimientos ideados inicialmente tuvieron que ser descartados (descripción detallada de los procedimientos excluidos en el apartado *Resultados y discusión*.)

3.1.2.1. SciFinder®

Sci-Finder® es un servicio online de CAS (*Chemical Abstract Service*) que permite al usuario la búsqueda de miles de artículos científicos con un amplio sistema de filtrado. Además dispone de una herramienta muy poderosa que ha sido utilizada para la búsqueda bibliográfica de este Trabajo de Fin de Grado, como es la posibilidad de poder buscar artículos que presenten reacciones determinadas aportando un compuesto como reactivo, producto o intermedio.

De esta forma, se utilizó dicha herramienta de búsqueda introduciendo la estructura de la chalcona. (Figura 3.2.)

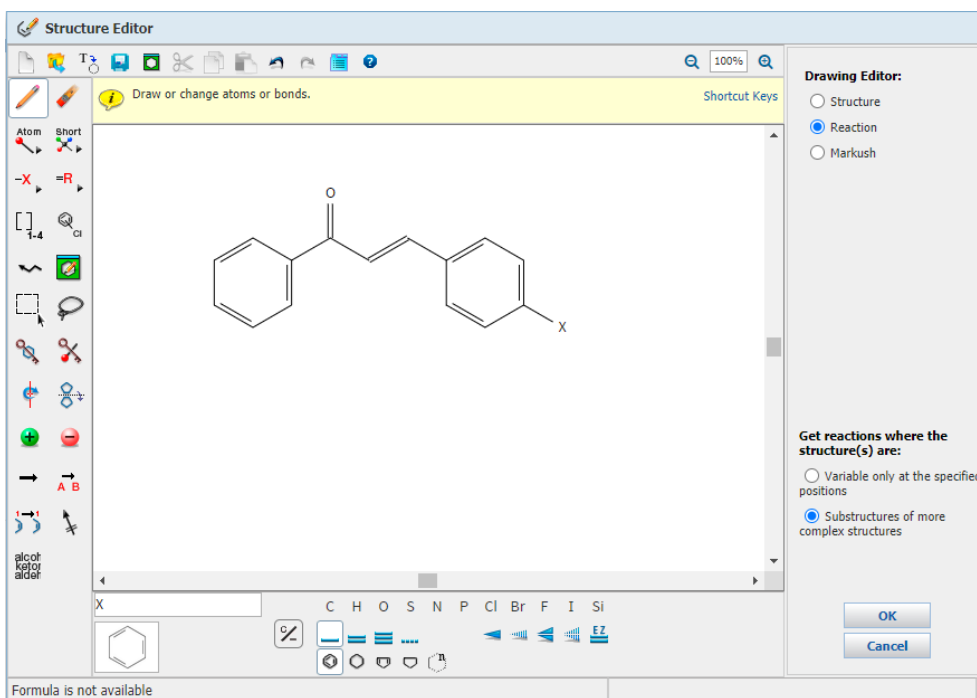


Figura 3.2. Captura de pantalla de la herramienta de búsqueda por estructura.

Así, se obtuvieron 5328 resultados de reacciones que partían de la chalcona como reactivo principal. (Figura 3.3.)

Reagent	Count
HCl	560
NaOH	452
K ₂ CO ₃	359
Et ₃ N	342
KOH	329
H ₂ O	325
N ₂ H ₄ ·H ₂ O	301
NH ₄ Ac	263

Figura 3.3. Captura de pantalla de los resultados de búsqueda por estructura de la chalcona.

De estos resultados se seleccionaron 16 artículos para su revisión, escogiendo en función de lo aptas que fueran las reacciones que describían. También se utilizó esta base de datos para buscar artículos que describiesen procedimientos de síntesis de la chalcona.

Un total de 5 artículos provenientes de esta base de datos fueron revisados finalmente como propuestas para el procedimiento sintético multietapa. Más adelante, también se haría uso de esta base de datos para la búsqueda de procedimientos de síntesis para alguno de los reactivos escogidos.

3.1.2.2. ScienceDirect

ScienceDirect es un motor de búsqueda de artículos científicos dentro de la base de datos de Elsevier.

Se introdujeron las palabras clave en la caja de búsqueda (*Figura 3.4.*), y del mismo modo se pretendió seleccionar artículos que describiesen procesos aptos y con valor didáctico para un laboratorio docente.

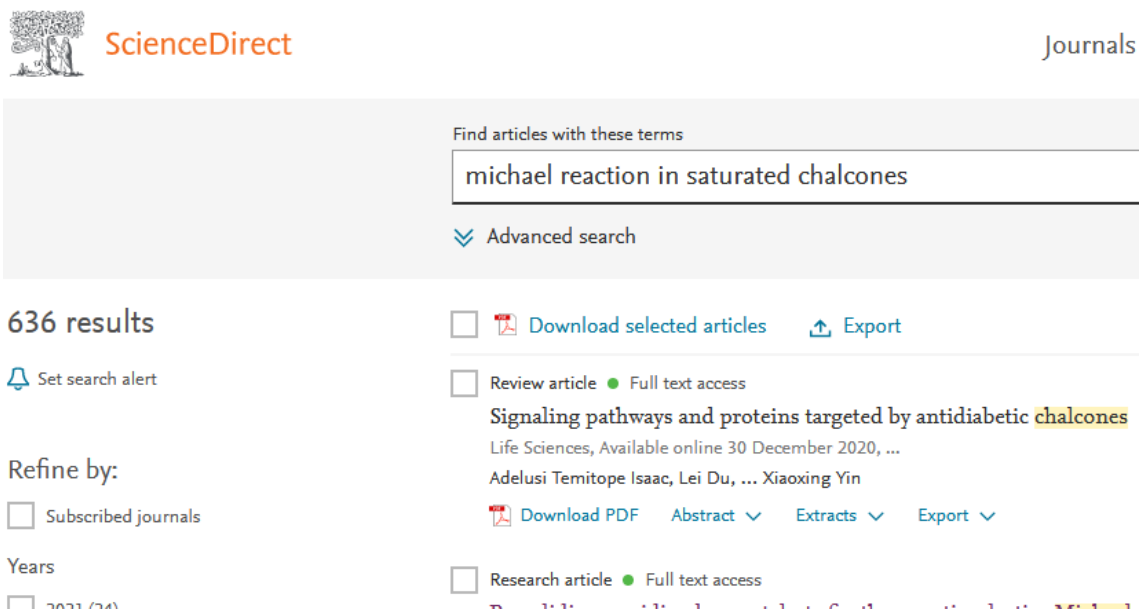


Figura 3.4. Captura de pantalla de la herramienta de búsqueda ScienceDirect.

Se intentó seleccionar artículos que, o bien describieran detalladamente los procedimientos experimentales seleccionados previamente, o bien añadieran interesantes nuevas posibilidades en el camino sintético.

Un total de 6 artículos fueron seleccionados para su revisión, de los cuales 2 fueron seleccionados por contener información relevante acerca de procedimientos experimentales con chalconas.

3.1.2.3. Revistas virtuales de la Biblioteca de la Universidad de Jaén.

Se utilizó el catálogo online de la Biblioteca de la Universidad de Jaén para poder acceder a los artículos previamente seleccionados. El procedimiento es muy sencillo: se busca primero la revista donde fue publicado el artículo y se comprueba su disponibilidad dentro del catálogo (*Figura 3.5.*). De estar disponible, se puede realizar una búsqueda de los artículos dentro de cada revista, bien sea por el título, autor, palabras clave, etc.

De esta forma, se buscaron dentro del catálogo revistas como:

- *Tetrahedron* de Elsevier.
- *Journal of Chemical Education* de la American Chemical Society.
- *Green Chemistry* de la Royal Society of Chemistry.
- *Synthesis* de Thieme.

Además de utilizar el catálogo online para la descarga de los artículos buscados con los motores de búsqueda previamente nombrados, un total de 3 artículos fueron seleccionados para su inclusión en la revisión bibliográfica.

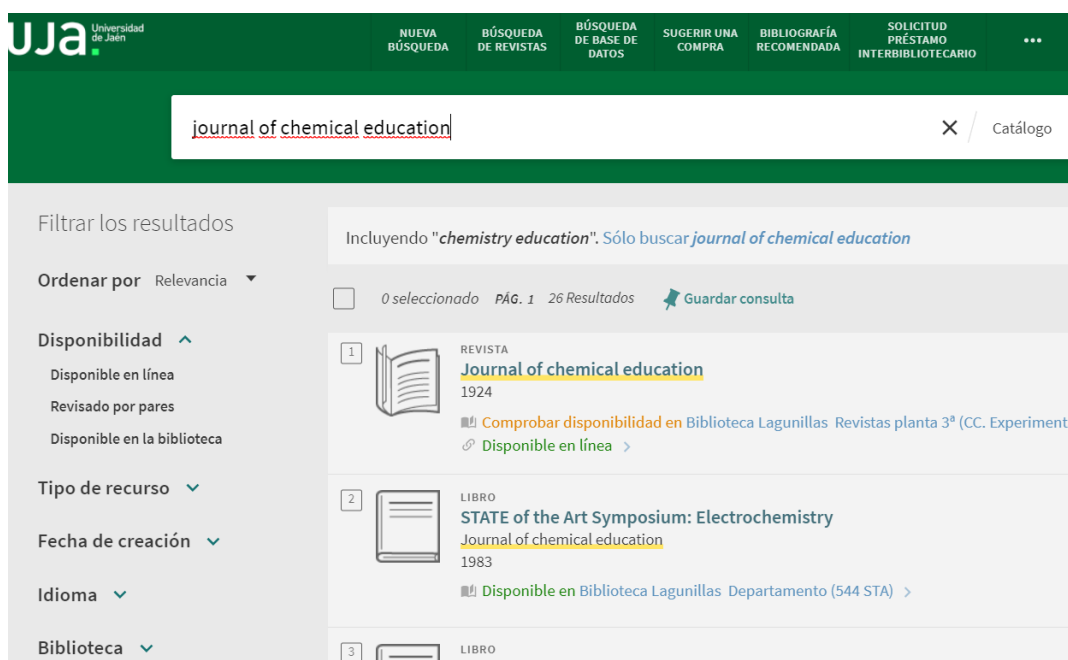


Figura 3.5. Captura de pantalla del procedimiento de búsqueda en el catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Jaén

3.1.2.4. Revisión bibliográfica en libros de texto.

La revisión bibliográfica que se realizó en libros de texto no tenía otro fin más que el de complementar los detalles de los procedimientos experimentales encontrados en los artículos ya revisados.

Específicamente se quiso buscar el procedimiento para la síntesis de acetoacetato de etilo y se acabó seleccionando un libro de texto disponible en el catálogo de la Universidad (*Isac-García et al., 2013*)

3.2. Metodología para la búsqueda de un método de redacción de cuadernos de laboratorio.

El objetivo era buscar fuentes bibliográficas sobre metodología para la redacción de cuadernos de laboratorio. En primera instancia, se buscaron artículos científicos utilizando los mismos métodos que para la búsqueda bibliográfica de caminos sintéticos.

Tras una infructífera búsqueda en motores online, se llegó a un libro de texto, disponible en el catálogo online de la biblioteca de la Universidad de Jaén, (*Zubrick, J., 1992*). Se utilizó este libro de texto como principal fuente bibliográfica para la redacción de las instrucciones para la redacción de un cuaderno de laboratorio, dirigidas al alumnado.

3.3. Metodología para la búsqueda de un método de redacción de informes de laboratorio.

Se pretendió buscar fuentes bibliográficas con métodos para la redacción de informes de laboratorio, específicamente orientados para estudiantes de grado. Con esta premisa, se procedió a la búsqueda por medio del catálogo online de la Universidad de Jaén, dentro de una revista que ya había resultado ser útil para la tarea que nos ocupa: *Journal of Chemical Education*.

Tras la revisión de 3 artículos sobre la materia, se seleccionó un artículo que describía un método algo más innovador para la redacción de informes científicos orientados a alumnos y se siguieron las pautas que se indicaban en él: *Deiner et al., 2012*.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han seleccionado para dicha síntesis multietapa reacciones tipo; como lo son la condensación aldólica, la condensación de Claisen, la anelación de Robinson, que puede ser considerada como una adición de Michael seguida de una condensación aldólica intramolecular y una adición de una amina a un carbonilo. De esta manera, se ha redactado un guión de prácticas completo con el procedimiento experimental para llevar a cabo cada etapa de la ruta sintética, considerando los mecanismos que se llevan a cabo en cada reacción.

Además, se incluye un apartado sobre la recopilación de datos espectroscópicos de los productos, un apartado con pautas y recomendaciones para la elaboración de un cuaderno de laboratorio, y otro para la redacción de un informe final sobre la experiencia.

4.1. Diseño y desarrollo de una síntesis orgánica multietapa.

Tras la etapa inicial de la revisión bibliográfica, se barajaron distintas rutas sintéticas a partir de la chalcona. Uno de los caminos que se desecharon inicialmente fue la propuesta de una adición 1,2 y 1,4 simultánea que se realizaría por el alumnado dividido en dos grupos. Se sabe que la utilización de un nucleófilo u otro por parte de cada grupo daría los productos de adición 1,2 o de manera conjugada, 1,4. Otra opción sería utilizar un mismo nucleófilo intermedio, que tuviese documentada la posibilidad de dar tanto la adición 1,2 como la 1,4, dependiendo de las condiciones de reacción.

De esta forma, la idea era el instruir al alumnado en: 1) la diferencia que podría haber entre la utilización de diferentes nucleófilos con un mismo reactivo, según la naturaleza de los mismos, en este caso de la diferencia de densidades electrónicas sobre el átomo nucleofílico (nucleófilos duros o suaves). 2) los conceptos de enoles-enolatos como las claves para este tipo de reacciones de adición a carbonilos α - β insaturados. 3) los conceptos de control cinético o termodinámico de una reacción como explicación teórica para poder llevar a cabo ambos caminos con un mismo reactivo.

La realización de este procedimiento implicaba la utilización de cianuro de potasio como nucleófilo intermedio (KCN). Aunque el KCN es un reactivo ampliamente utilizado en la síntesis orgánica, se trata de un compuesto con una

peligrosidad elevada y no es óptimo para ser manipulado por el alumnado. Algunas de sus frases H en la Tabla 2.

<i>Frases de riesgo H para el KCN</i>	
<i>Numeración</i>	<i>Lectura</i>
H330+H310	Altamente tóxico por ingestión, al contacto con la piel o inhalado.
H370	Causa daños irreversibles a los órganos si es ingerido.
H372	Causa daños irreversibles a los órganos por exposición prolongada y repetida.
H400	Altamente tóxico para la vida acuática.

(Tabla 4.1. Frases de riesgo H más relevantes del KCN. Fuente: Sigma-Aldrich Supelco® KCN Data Sheet, fecha de revisión 27/03/2021)

Este proceso de adición nucleofílica a la chalcona ha sido descrito también, al menos para la adición conjugada 1,4, tanto mediante la utilización de TMSCN (Cianuro de trimetilsililo) con rendimientos de moderados a buenos (62%-87%) dependiendo de los sustituyentes de la chalcona (*lida et al., 2006*), como con TEACN (Cianuro de trietilamonio) con un rendimiento bueno (85%) bajo atmósfera de CO₂ (*Dotzauer et al., 2020*). Ambos caminos suponían mayor seguridad para con el alumnado. No obstante, se acabó descartando esta ruta tanto por complejidad como por el aumento de precio que suponía el uso de cualquiera de estos reactivos, hasta 5 veces más caros que el KCN convencional.

Finalmente y tras descartar estas primeras ideas se optó por un procedimiento en el cual se lleva a cabo la síntesis de un derivado de quinazolina (I), el 2-amino-5-(4-metoxifenil)-7-(4-metilfenil)-5,6-dihidroquinazolin-4-ol (derecha) (II) (*Figura 4.1.*) mediante un camino sintético a partir de chalcona.

La quinazolina es un compuesto aromático formado por un anillo de benceno y otro de pirimidina fusionados. Su esqueleto supone un importante farmacóforo,

presente en una amplia selección de fármacos con diversas propiedades: analgésicos, narcóticos, sedativos, antipalúdicos, anticancerígenos, etc. (Khan *et al.*, 2014). Mientras que la actividad biológica de las moléculas basadas en el esqueleto de quinazolina depende fuertemente de la posición y la naturaleza de sus sustituyentes, se ha demostrado que los derivados 2-amino- sustituidos funcionan como potenciales antihistamínicos. (Senguttuvan, S. y Nagarajan, S., 2009)

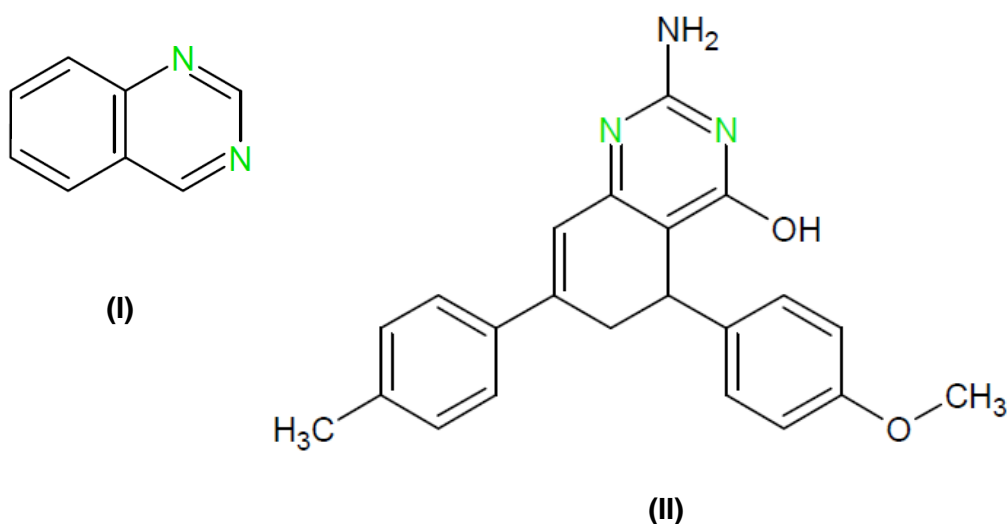


Figura 4.1. Estructura de la quinazolina (I) y su derivado 2-amino-7-(4-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-5,6-dihidroquinazolin-4-ol (II).

4.1.1. Reactividad y mecanismos

Las reacciones de condensación entre compuestos carbonílicos suponen unas herramientas muy valiosas para la síntesis de moléculas orgánicas avanzadas. Se estableció que, como una de las piedras angulares de la síntesis orgánica como es la creación de enlaces C-C, era de gran valor para los estudiantes de la asignatura *Laboratorio de Síntesis y Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos* el trabajarlas y estudiarlas de manera rigurosa.

Bajo esta premisa, se estableció un procedimiento de síntesis en 4 etapas del compuesto derivado de la quinazolina mencionado previamente, teniendo este tipo de reacciones de condensación un peso muy importante en el mismo:

- Condensación de Claisen-Schmidt: para la síntesis de la chalcona como etapa inicial, a partir de la acetofenona y el benzaldehído y su consiguiente deshidratación. Es un caso particular de condensación aldólica en el que un aldehído o cetona que sí tiene hidrógenos en α reacciona con un compuesto carbonílico aromático que carece de ellos. (*Vyvyan et al., 2002*).
- Condensación de Claisen: en una de las reacciones más sencillas posibles para la síntesis del acetoacetato de etilo. Supone nuevamente una visión didáctica de los conceptos de enoles-enolatos, y de cómo un mismo compuesto puede autocondensar actuando simultáneamente como electrófilo y nucleófilo.
- Reacción de anelación (o anulación) de Robinson: consiste en un proceso en tres etapas de las cuales la primera de ellas supondría una adición de Michael por parte de un enolato estabilizado a una cetona α - β insaturada para la dar la correspondiente 1,5 dicetona. En el segundo paso, en este intermedio ocurriría una reacción aldólica intramolecular, obteniéndose el correspondiente ceto-alcohol y lográndose el cierre del anillo. Por último, el alcohol se elimina por deshidratación y se obtiene la nueva cetona α - β insaturada integrada en el anillo de seis carbonos formado. (*Delaude et al., 2006*).
- Reacción de adición nucleofílica de aminas a carbonilos: los compuestos carbonílicos reaccionan con amoníaco o aminas primarias formando iminas o derivados (C=N). En nuestro caso particular, un grupo cetona y otro éster reaccionan doblemente con la guanidina, una molécula que contiene dos grupos amina primarios: primero, un grupo amina ataca al carbono carbonílico de la cetona formándose el enlace C=N y eliminándose agua. Luego, el segundo grupo amina ataca de igual manera al carbono del grupo éster, obteniéndose así un nuevo anillo de seis miembros.

Los mecanismos de las cuatro etapas se han descrito en las siguientes páginas. El mecanismo propuesto para la etapa **1** está plasmado en la *Fig. 4.2*. El mecanismo de la etapa **2**, que involucra la síntesis de acetoacetato de etilo está descrito en las *Fig. 4.3*. A continuación, el mecanismo que describe la anelación

de Robinson entre el acetoacetato de etilo y la chalcona (Etapa 3) (Fig.4.5.). Por último, en la Fig. 4.6. se puede ver el mecanismo de la adición nucleofílica de la guanidina sobre el producto de la anelación de Robinson (Etapa 4)

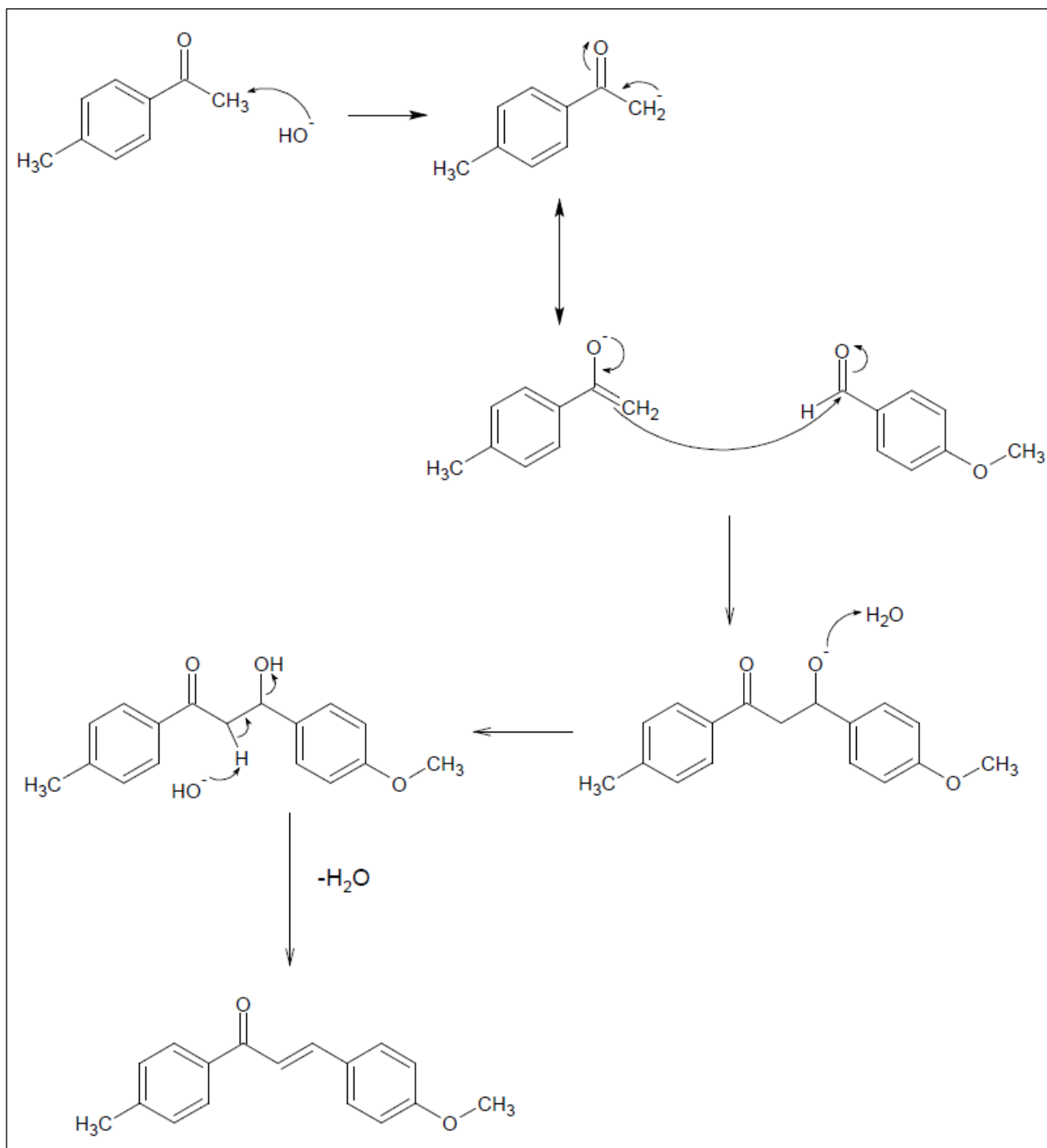


Figura 4.2. Mecanismo de la síntesis de 4-metoxi-4'-metilchalcona (1).

(Fuente: Vyvyan *et al.*, 2002)

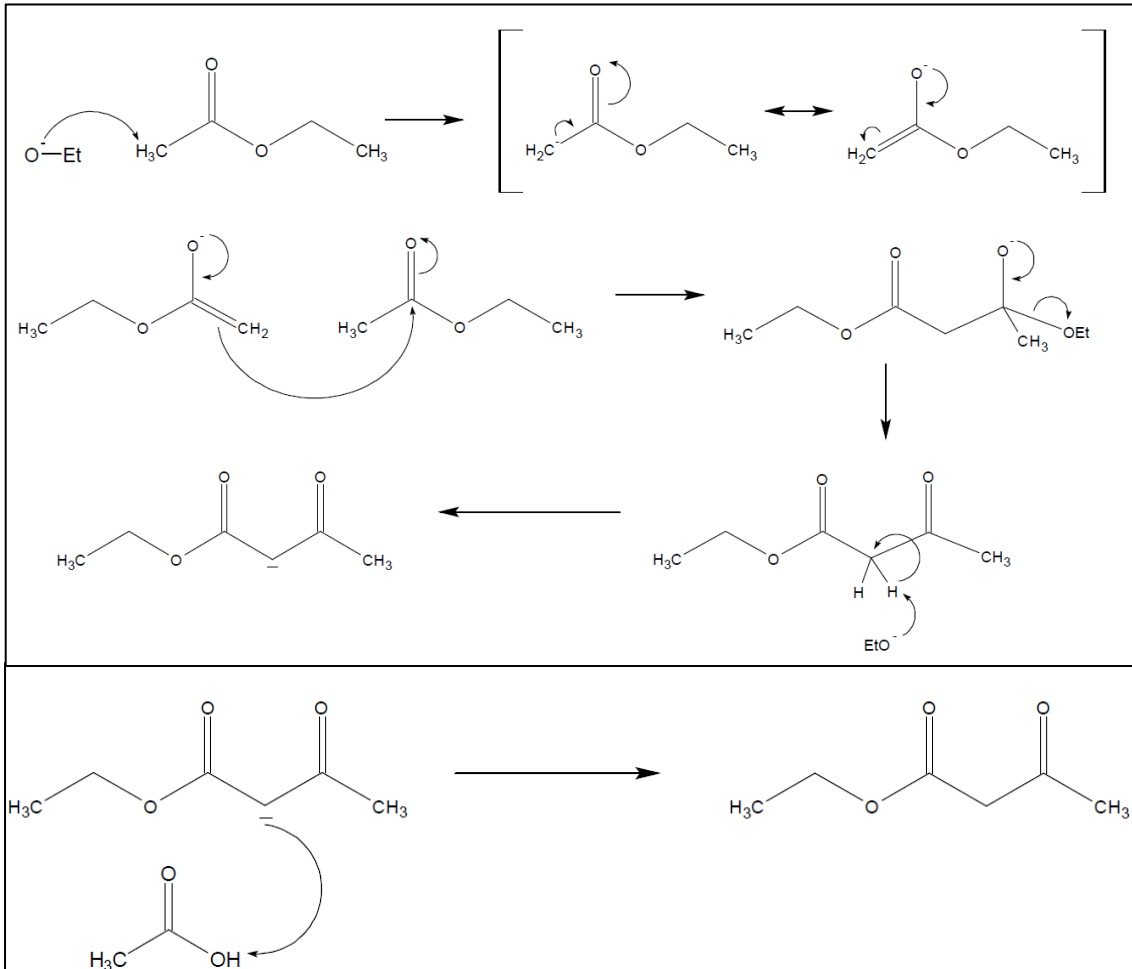


Figura 4.3. Esquema del mecanismo de reacción de la síntesis de acetoacetato de etilo (2).

El etóxido que se libera tras la adición al carbonilo es capaz de desprotonar la posición alfa, al ser posible estabilizar el exceso de carga negativa en los dos carbonilos (Fig. 4.4.). Para evitarlo, en este caso se añade ácido acético.

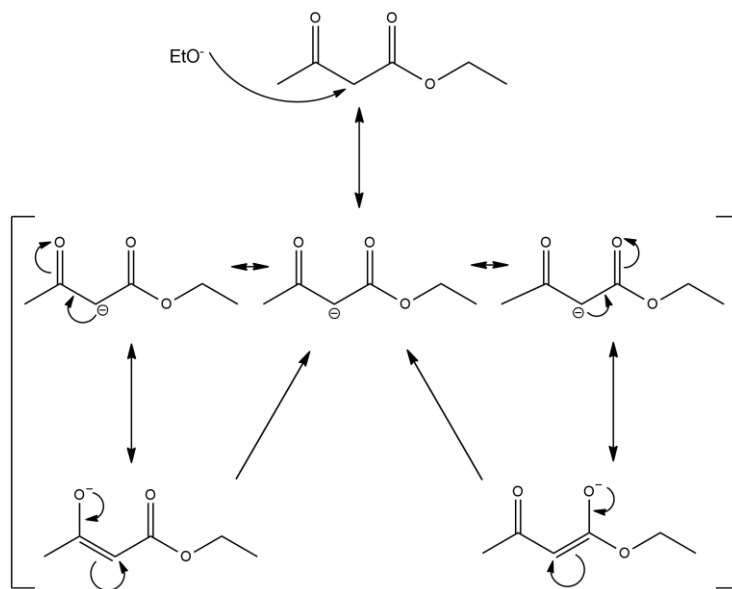


Figura 4.4. Esquema de resonancia del carbanión formado.

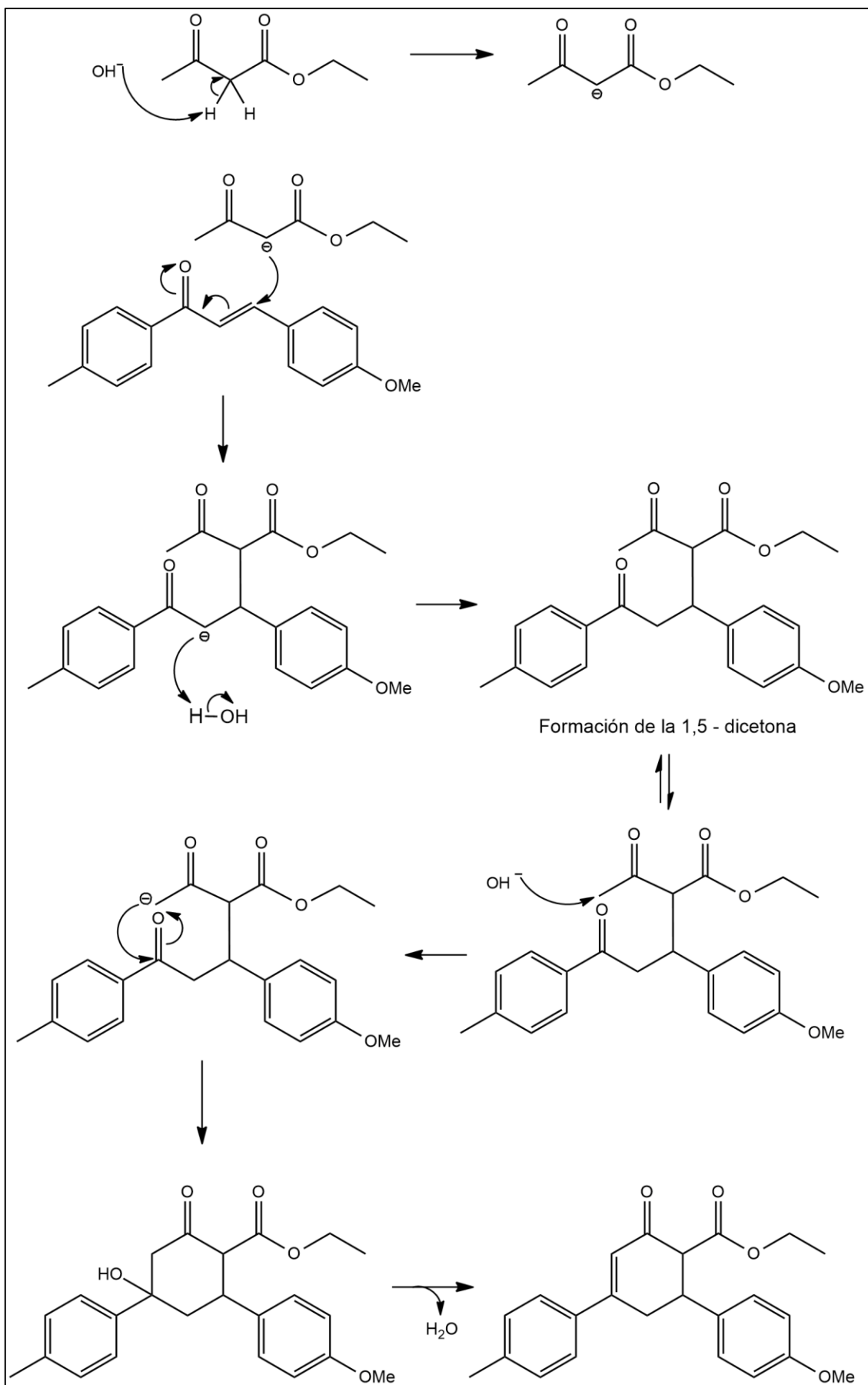


Figura 4.5. Esquema del mecanismo de reacción del acetoacetato de etilo y la chalcona (3).

Por último, el mecanismo propuesto para la reacción **4**, entre el producto de la anulación de Robinson y la guanidina (Fig 4.6.)

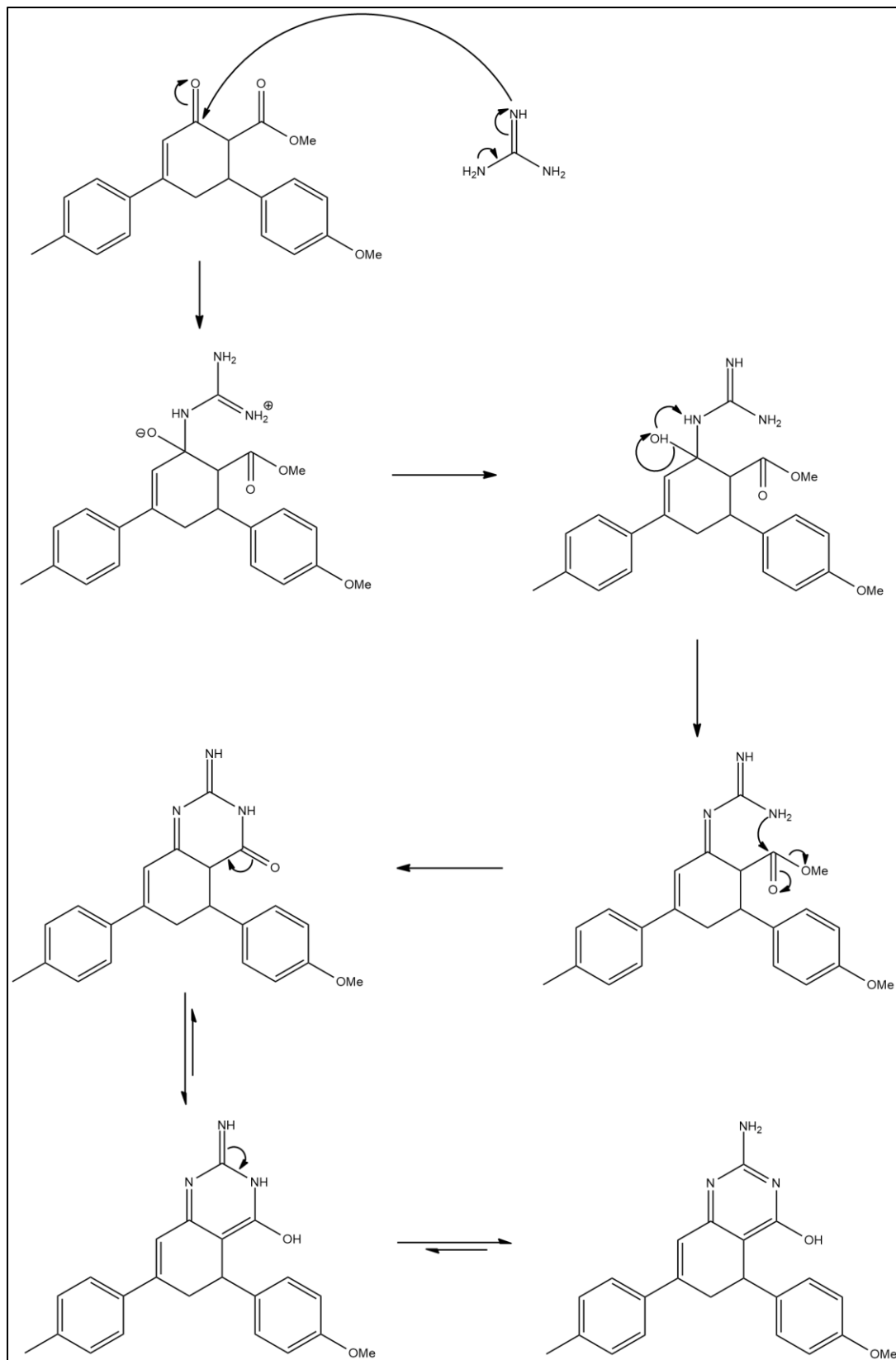


Figura 4.6. Esquema del mecanismo propuesto para la reacción **4**.

4.2. Técnicas experimentales de Química Orgánica

4.2.1. Técnicas básicas

Durante el desarrollo de los procedimientos experimentales de cada una de las etapas de reacción, el alumnado trabajará con alguna de las siguientes técnicas experimentales. Algunas serán completamente nuevas, mientras que otras ya habrían sido trabajadas en laboratorios anteriores.

- Reacciones en ausencia de disolvente

La etapa **1** de la síntesis comienza con la síntesis de la chalcona. Tradicionalmente, la chalcona ha sido obtenida mediante la disolución de ambos reactivos iniciales, 4-metilacetofenona y 4-metoxibenzaldehído, en algún alcohol como MeOH o EtOH. No obstante, esta reacción puede llevarse a cabo también en ausencia de disolvente con muy buenos rendimientos, dependiendo de los sustituyentes de ambos reactivos iniciales (81-94%) (*Palleros, 2004*).

Esto se consigue haciendo reaccionar directamente ambos reactivos en un mortero, mientras se machaca NaOH sólido en proporciones estequiométricas (1:1). Será la primera vez que el alumnado lleve a cabo una reacción en ausencia de disolvente.

- Reflujo

El reflujo es una operación muy común en un laboratorio de Química Orgánica. Se utiliza para llevar a cabo una reacción a una temperatura determinada, disolviendo los reactivos en un disolvente adecuado y llevándolo a ebullición. El disolvente evaporado condensa en la zona de refrigeración o condensación y vuelve a caer al matraz de reacción (*Figura 4.7.*), evitándose la pérdida de disolvente y pudiéndose alargar el proceso de manera virtualmente indefinida. La temperatura a la que se lleve a cabo la reacción no será otra que la temperatura de ebullición del disolvente que se elija. Se hará uso del reflujo en las etapas **2**, **3** y **4**.

- Extracción líquido-líquido

En la etapa **2**, la síntesis de acetoacetato de etilo, se acaba con una mezcla de acetato de etilo, acetoacetato de etilo y ácido acético (minoritario). Para separar el acetoacetato de etilo, se hace uso de una extracción líquido-líquido.

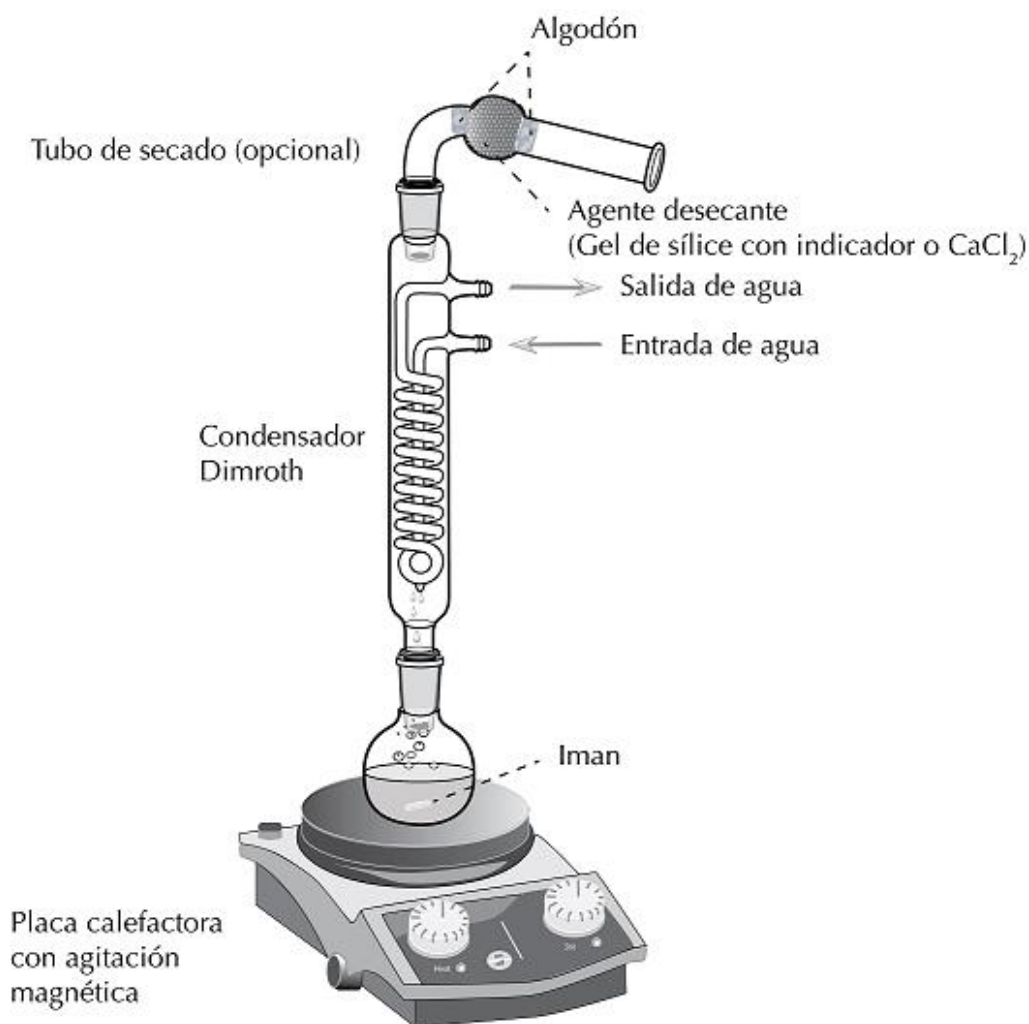


Figura 4.7. Esquema de un montaje para llevar a cabo una reacción a reflujo. (Fuente: <https://www.dequimica.info/reflujo> ; fecha de revisión 08/07/2021)

Una extracción líquido-líquido consiste en separar compuestos según su solubilidad sea mayor en la fase orgánica o acuosa. Para ello es importante seguir tres reglas (*Zubrick, 1992*):

1. Las dos fases líquidas han de ser inmiscibles para poder llevar a cabo la extracción.
2. El compuesto que se desee separar se ha de disolver en una de las fases, y ser insoluble en la otra.
3. Si se desea extraer o lavar un compuesto líquido, se debe disolver en otro líquido que sea inmiscible con la otra fase, como se haría con un sólido.

Aunque esta técnica no sea nueva para el alumnado de la asignatura *Laboratorio de Síntesis y Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos*, es

importante refrescarla y comprender que forma parte del trabajo básico más común dentro de un laboratorio de síntesis orgánica.

- Cromatografía en columna

La cromatografía en columna es una técnica de separación utilizada para aislar un compuesto de una mezcla dada. Se basa en disolver la mezcla en una fase móvil y hacerla pasar por una fase estacionaria, donde las sustancias se separan según su afinidad para adsorberse a ella (*Unger et al., 2013*).

En la etapa **4** de la síntesis, se hace uso de una separación mediante cromatografía en columna para aislar el producto final, el derivado de quinazolina. En concreto, se utilizará una columna con sílica gel como fase estacionaria y diclorometano (DCM) como fase móvil.

- Cristalización

La cristalización es una técnica utilizada a menudo en el laboratorio para purificar compuestos sólidos. Las redes cristalinas suelen ser estructuras de alta pureza, y excluyen impurezas que se pudiesen encontrar junto al sólido, como productos de reacciones secundarias.

A grandes rasgos, la cristalización de un compuesto se consigue disolviendo el sólido en la menor cantidad posible de disolvente y dejándolo evaporar. En este proceso es vital la elección de un disolvente adecuado, que sea capaz de disolver por completo el compuesto a cristalizar pero que tenga un punto de ebullición lo suficientemente bajo (*Zubrick, 1992*). En las etapas **1** y **3** será necesaria la cristalización de los productos para su purificación.

- Destilación simple y a vacío

La destilación es una técnica para el aislamiento y purificación de sustancias utilizada en química orgánica. En una destilación simple, los vapores producidos son inmediatamente condensados, obteniendo un líquido cuya composición será aquella de los vapores a la temperatura dada. Se utiliza una destilación simple cuando se quiere purificar líquidos (con temperaturas de ebullición menores a 150°C), eliminando impurezas no volátiles. También se puede utilizar para la separación de líquidos cuyos puntos de ebullición sean considerablemente diferentes (al menos 30°C de diferencia).

Debido a las limitaciones de esta técnica, para el aislamiento de líquidos cuyos puntos de ebullición sean más altos (como es el caso del acetoacetato de etilo, 181°C, etapa **2**) se hace uso de una destilación a vacío. La destilación a vacío se realiza bajo un montaje muy similar al de una destilación simple, pero se incluye una bomba para hacer el vacío dentro del sistema. Esta reducción de presión se aplica para reducir la temperatura de ebullición del líquido, ajustándose a la ley de Claius-Clapeyron (1) o más convenientemente en este caso (2) (Zubrick, 1992).

$$\ln\left(\frac{P_1}{P_2}\right) = \frac{\Delta H}{R}\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right) \quad (1)$$

$$P_2 = P_1 \cdot \exp\left[-\frac{\Delta H}{R}\left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}\right)\right] \quad (2)$$

Para conocer la temperatura de ebullición de un líquido a una presión determinada a la hora de llevar a cabo una destilación a vacío, se utilizan los nomógrafos, gráficos que a su vez hacen uso de esta ley. Se puede ver un ejemplo para el caso del acetoacetato de etilo suponiendo una presión 100 veces menor a la atmosférica, en el que la temperatura de ebullición bajaría hasta los 55.7 °C (Fig. 4.8.).

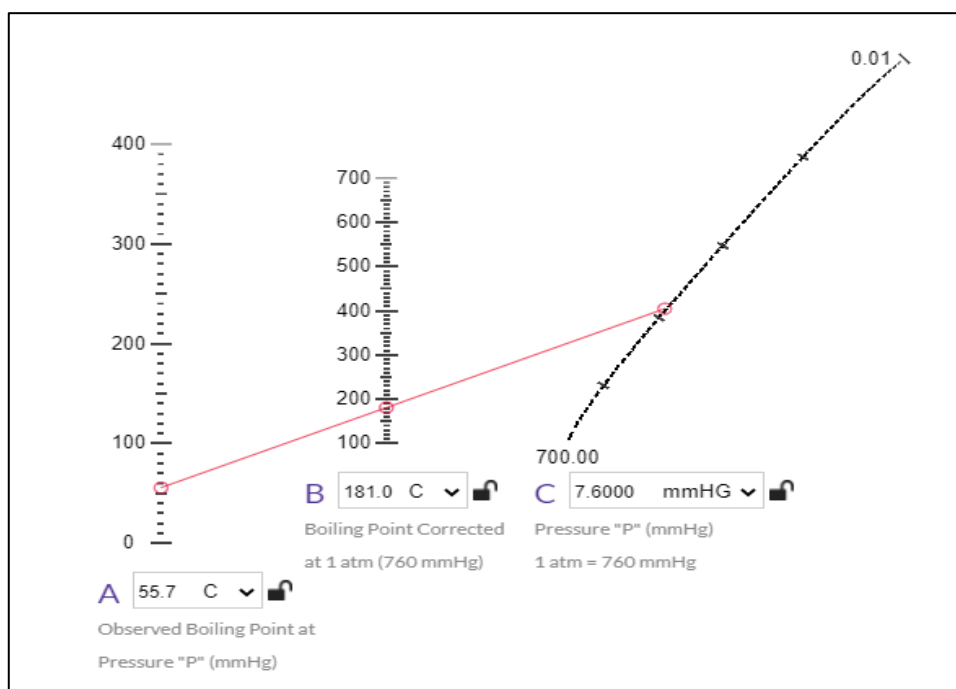


Figura 4.8. Aplicación del nomógrafo presión-temperatura en el caso del acetoacetato de etilo (p.e. = 181°C) (Herramienta online en sigmaaldrich.com ; fecha de revisión 10/07/2021)

4.2.2. Técnicas de caracterización

La gran novedad para el alumnado en estas prácticas de laboratorio será el empleo de técnicas de determinación estructural para la correcta caracterización de los productos que vayan obteniéndose tras cada reacción. No obstante, en este apartado se incluyen todas las técnicas para la caracterización de compuestos orgánicos que se utilizarán, y con algunas el alumnado ya estará familiarizado.

- Cromatografía en capa fina (CCF)

La cromatografía en capa fina es una técnica de caracterización/identificación de compuestos. La teoría es la misma que en la cromatografía en columna: los compuestos son identificados según su afinidad con las fases. En este caso, tendremos un eluyente, o fase móvil, que avanzará por una fase estacionaria (normalmente una placa de sílica gel o alúmina), arrastrando los compuestos sobre la superficie de la placa.

El parámetro que se utiliza para comparar la retención de los compuestos orgánicos en la placa es lo que se conoce como R_f , que no es más que la relación entre la distancia recorrida por el compuesto y la distancia recorrida por el eluyente (Fig. 4.8.). El valor de este parámetro dependerá generalmente de la polaridad de la molécula a caracterizar. De forma general, para un mismo soluto, una molécula se retendrá más en la fase estacionaria cuanto mayor sea su polaridad. (Zubrick, 1992)

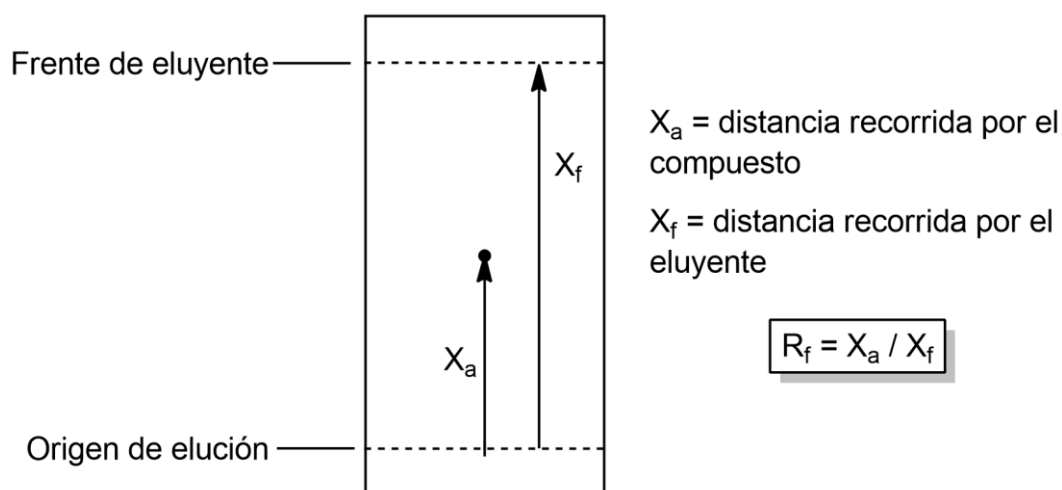


Figura 4.9. Representación de una placa cromatográfica y obtención del parámetro R_f .

En la etapa **4** se hace uso de la cromatografía en capa fina para llevar el seguimiento de la reacción, comprobando que ésta se esté desarrollando correctamente.

- Medida del punto de fusión

La medida del punto de fusión es una de las operaciones más elementales a la hora de caracterizar un sólido. Actualmente, se lleva a cabo con medidores de punto de fusión digitales en los que se introduce un capilar con una pequeña cantidad del sólido, se realiza una rampa de temperatura lenta, y se observa la temperatura a la que el sólido funde. Se espera que esta operación se lleve a cabo como forma de caracterización de los productos en las etapas en las que se obtienen sólidos (Etapas **1, 3 y 4**).

- RMN

La resonancia magnética nuclear o RMN es la técnica para la determinación estructural de compuestos orgánicos más ampliamente utilizada. A grandes rasgos, se basa en las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos, y en las variaciones de éstas cuando son sometidos a un campo electromagnético externo. Se sabe que ciertos núcleos atómicos resuenan a una característica frecuencia dentro del espectro electromagnético cuando están bajo la acción de un campo electromagnético. Pequeñas variaciones en esta frecuencia de resonancia aportan detalles acerca de la estructura molecular en la que el átomo reside.

El parámetro que mide las variaciones en esta frecuencia según el ambiente electrónico cercano al átomo es el desplazamiento químico (δ). Diferentes átomos dentro de una molécula pueden ser identificados por su desplazamiento químico, según factores como la simetría molecular y efectos predecibles de grupos electronegativos cercanos o insaturaciones. (*Jacobsen, Neil E., 2007*)

Una representación visual de estas variaciones en la frecuencia de los átomos con respecto a su frecuencia de resonancia fundamental es lo que se conoce como espectro RMN. El alumnado, lejos de llevar a cabo toda la instrumentación que esta técnica supone, deberá enfrentarse a la interpretación de estos

espectros RMN, correspondientes a los compuestos que ellos mismos han sintetizado.

- IR

La espectroscopía infrarroja o IR es una técnica de determinación estructural que se basa en la absorción de radiación infrarroja en los enlaces entre átomos, pudiendo así caracterizar ciertos grupos funcionales dentro de una muestra según la frecuencia a la que absorben radiación.

Los tres motivos por los cuales una molécula puede absorber radiación son 1) cuando la absorción de radiación IR causa una transición hacia un nivel energético rotacional superior; 2) la absorción de radiación causa una transición hacia un estado vibracional de mayor energía; 3) la absorción de radiación causa una transición electrónica hacia un estado electrónico de mayor energía. Las transiciones rotacionales ocurren a menor energía (longitudes de onda mayores), las transiciones vibracionales ocurren a más energía que las rotacionales, pero a menos energía que las transiciones electrónicas. Siguiendo este criterio, los enlaces entre diferentes átomos de diferentes grupos funcionales se ordenan en el espectro infrarrojo dependiendo de las transiciones que sean viables para cada enlace. (*Abbas et al., 2020*)

La representación gráfica de la absorción de radiación IR de una muestra es un espectro IR. Se utilizan así los datos de absorción para cada uno de los grupos funcionales más comunes en moléculas orgánicas y se comparan con los datos obtenidos de la muestra. El alumnado deberá así interpretar los espectros IR de cada uno de los productos obtenidos tras cada reacción de la síntesis.

4.3. Guión para la realización de las prácticas

4.3.1. Esquema del procedimiento experimental

La síntesis programada para las cinco sesiones de laboratorio aparece resumida en el esquema (*Figura 4.8.*).

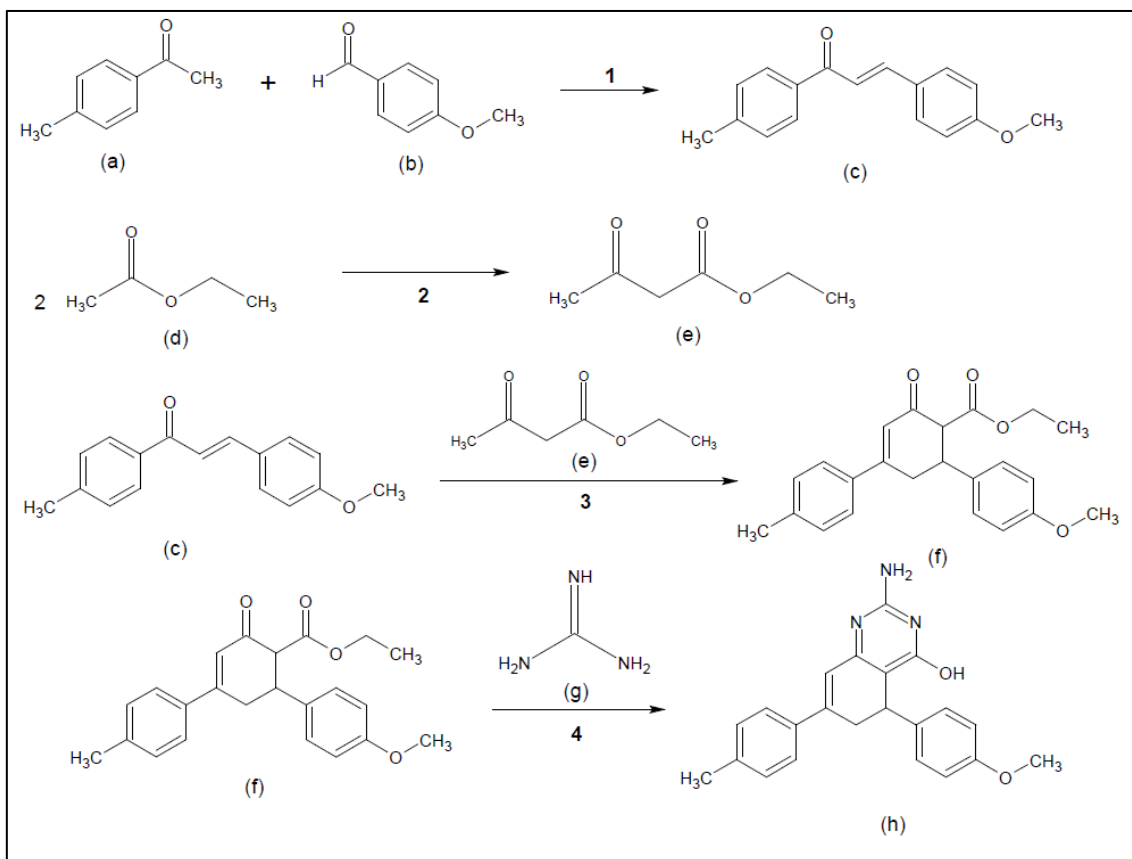
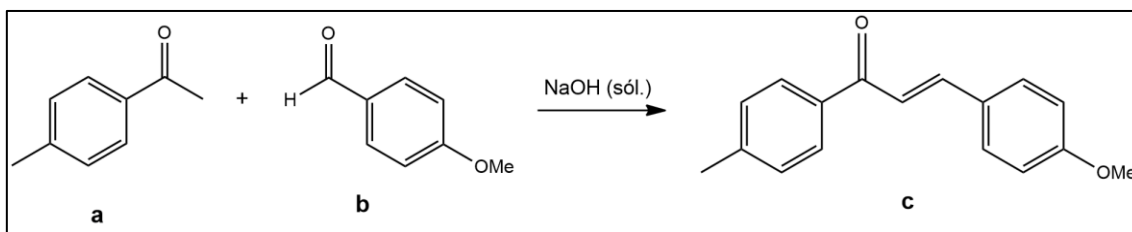


Figura 4.10. Esquema de la síntesis multietapa.

En la etapa **1** se sintetiza una chalcona sustituida a partir de los compuestos carbonílicos **a** y **b**. A continuación, en la etapa **2** se toma acetato de etilo (**d**) y se hace autocondensar en presencia de una base para dar el producto de condensación **e**. Seguidamente, en la etapa **3**, hacemos reaccionar la chalcona **c** con el producto de condensación **e** obtenido en la etapa anterior para formar dos nuevos enlaces C-C, obteniéndose el producto **f**. Para finalizar, en la etapa **4**, se hace reaccionar el compuesto **f** con guanidina (**g**), dando un nuevo ciclo de 6 miembros y obteniéndose el derivado de quinazolina y producto final **h**. La síntesis del compuesto **h**, mediante el mismo esquema sintético aunque con variaciones en los procedimientos, ha sido descrita por Senguttuvan, S. y Nagarajan, S. (2009).

4.3.2. Descripción detallada de los procedimientos experimentales

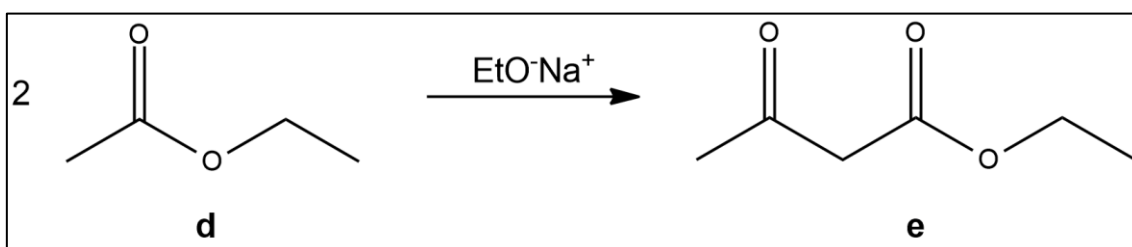
4.3.2.1. Preparación de 4-metoxi-4'-metilchalcona (Etapa 1).



En un mortero cerámico, se añaden 15 mmol del benzaldehído (**b**) y 15 mmol de la acetofenona (**a**). Con precaución, se adicionan 600 mg de NaOH sólido. Lentamente, se remueve y se machaca la mezcla con el mazo durante 5-10 minutos. Durante los primeros segundos, la mezcla de reacción se vuelve una pasta de color amarillento. Se sigue machacando hasta que se solidifique por completo la mezcla, llegando a romperse en partículas pequeñas. Al terminar el proceso, se añade 25 ml de agua destilada al mortero, y se mezcla bien el producto con ayuda de una espátula para separar el producto que se pegue a las paredes del mortero. La suspensión se filtra a vacío, lavando el mortero y el mazo con 10 ml adicionales de agua. El producto **c** se lava en el filtro con 10 ml de agua y se deja secar bien en el embudo Buchner. Se pesa y se analiza su punto de fusión y se toma una muestra para IR y RMN, en CDCl_3 . Finalmente, se deja recristalizar en etanol absoluto.

(Palleros, 2004)

4.3.2.2. Preparación de acetoacetato de etilo (Etapa 2).



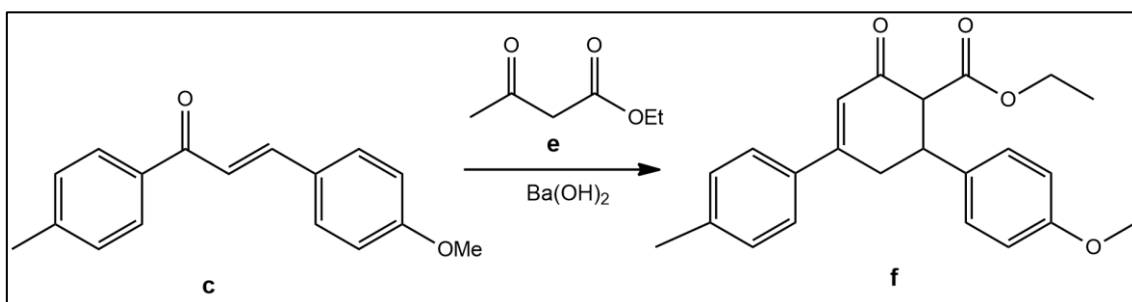
En un matraz de fondo redondo de 50 ml secado minuciosamente, se adicionan 10 ml de acetato de etilo (**d**) y 1 g de sodio, previamente descortezado. La mezcla se lleva a reflujo con una torre cargada con cloruro cálcico 2h. Pasado este tiempo, y con la mezcla de reacción ligeramente caliente, se añade lentamente y agitando una mezcla de 3 ml de ácido acético y 3 ml de agua, hasta pH ácido.

Seguidamente, se añade a la mezcla 6 ml de una disolución de salmuera saturada en frío y se lleva a un embudo de decantación. La fase orgánica estará

compuesta por ácido acético (minoritario), acetato de etilo (minoritario) y acetoacetato de etilo (mayoritario). Se lava la mezcla con 6 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrae la fase orgánica. Para aislar el acetoacetato de etilo, se realiza una destilación simple, con un termómetro midiendo la temperatura del vapor. La destilación se para cuando la temperatura llega a 95°C. Posteriormente, el residuo se destila a vacío. La primera fracción (apenas unas gotas) estará formada por acetato de etilo y agua. Se recoge cuidadosamente la segunda fracción donde quedará acetoacetato de etilo (**e**).

(Isac-García *et al.*, 2013).

4.3.2.3. Preparación de 2-carboxietil-5-(4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)-ciclohex-2-enona (Etapa 3).

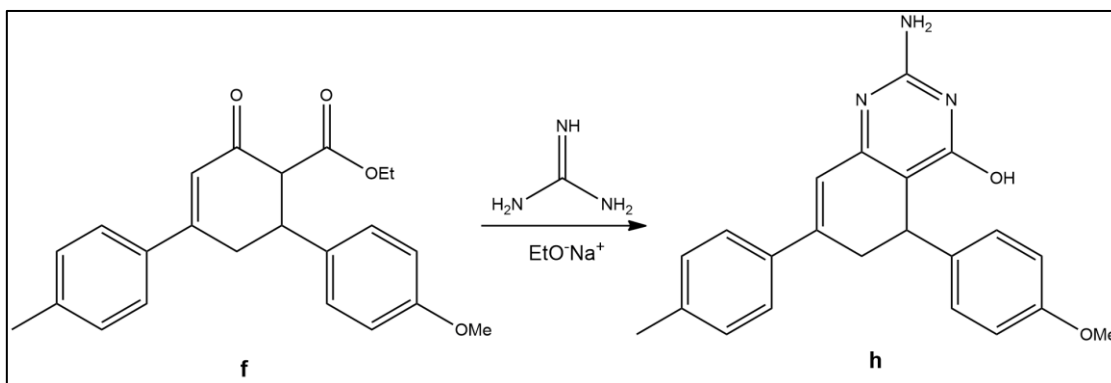


En un matraz de fondo redondo de 100 ml se adicionan 10 mmol de la chalcona (**c**) y 10 mmol del acetoacetato de etilo (**e**), y se disuelven en 25 ml de etanol 99%. A la disolución se le añade 0.20 g de hidróxido de bario monohidratado (1 mmol) y se lleva a reflujo, donde se mantiene durante 16h.

Posteriormente, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se diluye en 40 ml de agua destilada fría. El precipitado amarillento resultante se filtra a vacío, donde se lava con 20 ml de agua fría adicionales. El sólido filtrado se recrystaliza en etanol 96% y se deja secar con cuidado. Se prepara de este compuesto muestras para IR y RMN.

(Delaude *et al.*, 2006)

4.3.2.4. Preparación de 2-amino-7-(4-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-5,6-dihidroquinazolin-4-ol (Etapa 4).



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se adicionan 10 mmol del compuesto **f**, 10 mmol de hidrocloreuro de guanidina y etóxido sódico (2g de Na en 30 ml de EtOH). Se lleva a reflujo y se mantiene durante 24h. Se realiza un seguimiento de la reacción mediante cromatografía en capa fina.

La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, acto seguido se vierte sobre hielo picado y se agita vigorosamente. Esta mezcla se lleva finalmente a una columna cromatográfica para aislar el producto final (**h**). Se utiliza gel de sílice (100-200 mesh) como fase estacionaria y CH₃Cl – EtOAc (6:4 en volumen) como fase móvil.

(Senguttuvan S. y Nagarajan S., 2009)

4.4. Recopilación de datos espectroscópicos

En este apartado se recogen los datos espectroscópicos de los compuestos resultantes de cada etapa de la síntesis, con la intención de que el alumnado los utilice como referencia. Los datos de los productos **c** y **e** han sido recopilados de la base de datos de espectros de Sci-Finder. Los datos de los compuestos **f** y **h** están basados en los encontrados en la bibliografía seleccionada para la síntesis, que describen moléculas con el mismo esqueleto que las que se tienen. (Delaude et al., 2006) ; (Senguttuvan S. y Nagarajan S., 2009).

4.4.1. Espectroscopía de infrarrojo (IR)

Siendo (w) intensidades de pico débiles, (m) medias y (s) fuertes:

Producto **c** (4-metoxi-4'-metilchalcona) (cm⁻¹):

2950 (C-H, w), 1700 (C=O, s), 1610 (C=C alqueno, s), 1500 (C=C, aromáticos, m), 1200 (C-O, m), 1010 (=C-H, m).

Producto e (acetoacetato de etilo) (cm^{-1}):

3000 (C-H, s), 1720 (C=O éster, s), 1300 (C(=O)-O éster, m).

Producto f (2-carboxietil-5-(4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)-ciclohex-2-enona)

(cm^{-1}):

3060 (C-H aromático, alqueno, m), 2980 (C-H alifático, m), 1730 (C=O éster, s), 1650 (C=O cetona conjugada, s), 1600 (C=C, alqueno, m), 1500 (C=C aromáticos, m), 1260 (C(=O)-O éster, s).

Producto h (2-amino-7-(4-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-5,6-dihidroquinazolin-4-ol)

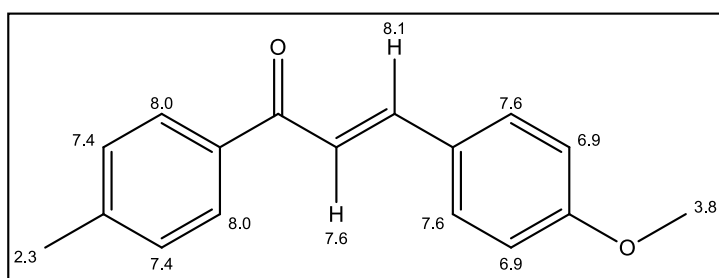
(cm^{-1}):

3370(N-H, m), 2850 (C-H, m), 1650 (C=C, s).

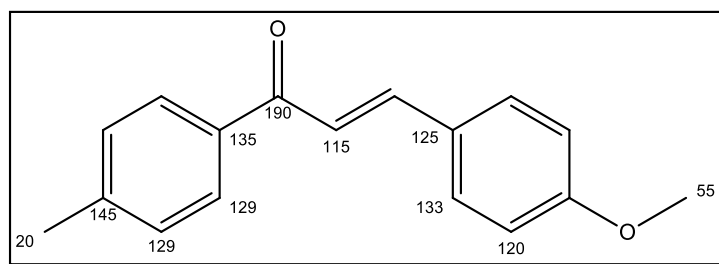
4.4.2. Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)

Producto c (4'-metoxi-4-metilchalcona):

- a. ^1H -RMN (δ , ppm): 2.3 (3H, s), 3.8 (3H, s), 6.9 (2H, t), 7.4-7.6 (5H, m), 8.0 (2H, t), 8.1 (1H, d).

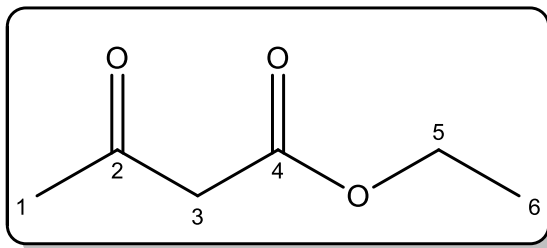


- b. ^{13}C -RMN (δ , ppm): 20 (CH₃-C), 55 (CH₃-O), 115 (C=C alqueno), 120-145 (C=C, aromáticos), 190 (C=O, cetona).



Producto e (acetoacetato de etilo):

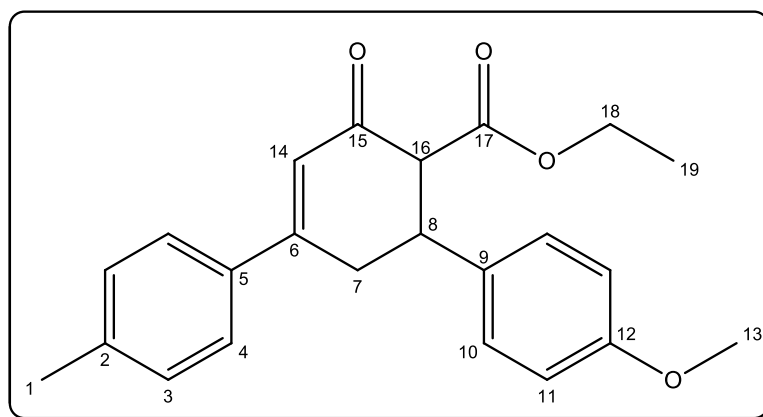
- a. $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm): 1.2 (3H, t) (**6**), 2.1 (3H, s) (**1**), 3.5 (2H, s) (**3**), 4.2 (2H, q) (**5**)
- b. $^{13}\text{C-RMN}$ (δ , ppm): 13 ($\text{CH}_3\text{-C}$) (**6**), 30 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$) (**1**), 50 ($\text{CH}_2\text{-C=O}$) (**3**), 61 ($\text{CH}_2\text{-O}$) (**5**), 169 (C=O éster) (**4**), 200 (C=O cetona) (**2**).



(El método de numeración atómica mostrado tanto en este compuesto como en los siguientes se usa solo para los asignamientos de las señales y no se corresponde a los numeradores de los sustituyentes en sus nombres)

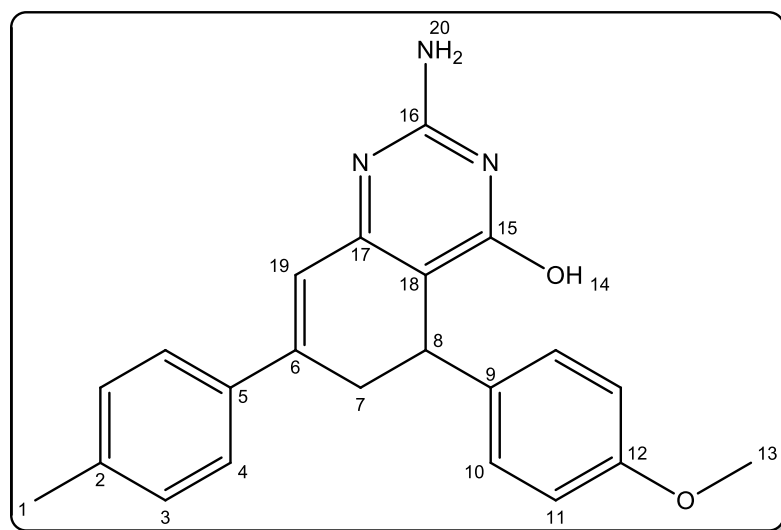
Producto **f** (2-carboxietil-5-(4-metilfenil)-3-(4-metoxifenil)-ciclohex-2-enona):

- a. $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm): 0.92 (3H, t) (**19**), 3.00 (1H, dd) (**7**), 3.14 (1H, t) (**7**), 3.65 (1H, t) (**8**), 3.91 (2H, q) (**18**), 4.12 (1H, d) (**16**), 6.56 (1H, d) (**14**), [7.26 (1H, m), 7.34 (2H, m), 7.46 (3H, m), 7.71 (2H, d)] (**3, 4, 10, 11**)
- b. $^{13}\text{C-RMN}$ (δ , ppm): 13.8 (CH_3CH_2) (**19**), 35.3 (CH_2) (**7**), 43.8 (CHPh) (**8**), 58.8 (CHCO) (**16**), 59.9 (CH_2CH_3) (**18**), 122.9 (CH=C) (**14**), 126.4 (CHar) (**2**), 127.0 (CH), 127.6 (CHar), 128.4 (CHar), 128.8 (CHar), 130.4 (CH), 137.3 (C=CH) (**9**), 159.3 (C=CH) (**6**), 169.2 (COO) (**17**), 194.2 (COCH) (**15**).



Producto **h** (2-amino-7-(4-metilfenil)-5-(4-metoxifenil)-5,6-dihidroquinazolin-4-ol):

- a. ^1H -RMN (δ , ppm): 2.08 (3H, s), 2.90 (2H, d) (**7**), 3.20 (1H, m), 4.16 (1H, d) (**8**), 6.44 (2H, s (NH₂)) (**20**), 6.53 (1H, s) (**19**), 7.30 (Ar-H), 10.79 (1H, s (OH)) (**14**).
- b. ^{13}C -RMN (δ , ppm): 21 (CH₃-C) (**1**), 35 (CH-C) (**7**), 41 (CH-C) (**8**), 110 (C=C, alqueno) (**19**), 123-132 (C=C aromáticos), 159 (C=N aromáticos) (**15**, **16**, **17**).



4.5. Elaboración de un cuaderno de laboratorio

En las prácticas de laboratorio de la asignatura *Laboratorio de Síntesis y Determinación de Compuestos Orgánicos*, uno de los objetivos es el mantener un cuaderno de laboratorio a la vez que se lleva a cabo el procedimiento experimental. En este apartado se recogen una serie de pautas dirigidas al alumno para la elaboración de este cuaderno de laboratorio, con la intención de que comprenda la importancia del mismo.

El objetivo último de un cuaderno de laboratorio no es otro que el ser capaz de, en un futuro, reproducir el mismo procedimiento que se siguió, evaluando los resultados obtenidos y comparándolos con distintas experiencias. Para conseguir esto, se debe:

1. Dejar constancia de las sustancias que se han utilizado y en qué cantidades, así como del procedimiento que se ha seguido para lograr la transformación de estas sustancias en productos.

2. Anotar cualquier observación que se tenga al ejecutar el procedimiento experimental, constatando si las propiedades observadas en nuestras sustancias se corresponden a las que deberían atribuírseles o no.

4.5.1. Pautas para la elaboración de un cuaderno de laboratorio

1. Título: es conveniente utilizar un título descriptivo como encabezado para el experimento. (Zubrick, 1992)

Ejemplo: 4'-metil-4-metoxichalcona X

Síntesis de 4'-metil-4-metoxichalcona a partir de p-metilacetofenona y p-metoxibenzaldehído ✓

2. Fecha: siempre se debe anotar la fecha en la que el experimento fue realizado, y es conveniente indicar también su duración total.
3. Riesgos: dejar bien indicado las precauciones a tomar según las frases H/R de cada una de las sustancias que se vayan a manipular.
4. Esquema de reacción: se ha de incluir un esquema con la transformación pertinente, indicando las fórmulas y las masas molares de reactivos y productos deseados.
5. Cantidades: es indispensable dejar constancia tanto de las cantidades de reactivos teóricas necesarias según la receta o los cálculos estequiométricos, como de las cantidades utilizadas realmente. Se debe indicar la cantidad en mol o mmol, así como en g o mg de ser un reactivo sólido y también en ml de ser un líquido. En este caso se debe anotar también la densidad del mismo según el proveedor. Es conveniente además indicar el reactivo limitante en nuestra reacción, según las cantidades utilizadas y las proporciones estequiométricas.

Se sugiere una tabla como la de la *Tabla 4.2*.

6. Propiedades: es útil anotar las propiedades de los reactivos a utilizar (p. ebullición, p. fusión, color), así como de los reactivos, para así poder comparar en un futuro.
7. Procedimiento: la descripción del procedimiento experimental de una síntesis ha de ser breve y concisa. Frases como "la mezcla se separó por destilación simple" son más que suficientes, incluso preferibles. No obstante, se

recomienda anotar observaciones relevantes acerca del desarrollo experimental, hechos como “el color del crudo de reacción cambió tras esta operación” o “el burbujeo se detuvo tras 30 min” siempre pueden ser útiles en un futuro. (Zubrick, 1992)

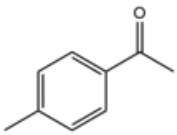
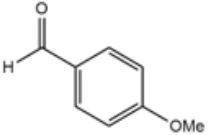
	Cantidad necesaria	Cantidad utilizada
 <p> $C_9H_{10}O$ (líq.) $d = 1.005 \text{ g/l}$ $p.m. = 134.2 \text{ g/mol}$ </p>	<p>15 mmol</p> <p>2.027 g</p> <p>2.018 ml</p>	<p>14.97 mmol</p> <p>2.010 g</p> <p>2.0 ml</p> <p>R.L.</p>
 <p> $C_8H_8O_2$ (líq.) $d = 1.112 \text{ g/l}$ $p.m. = 136.15 \text{ g/mol}$ </p>	<p>15 mmol</p> <p>2.042 g</p> <p>1.837 ml</p>	<p>16.33 mmol</p> <p>2.224 g</p> <p>2.0 ml</p>

Tabla 4.2. Ejemplo de una tabla con las cantidades de reactivos para un cuaderno de laboratorio.

8. Producto(s): se anotará el peso obtenido de producto, así como el rendimiento resultante. Se indicarán además los análisis realizados sobre él, así como las conclusiones de dichos análisis.

Ejemplo: Se ha obtenido 1.3 g finales de producto, con un rendimiento del 61%. Los datos espectroscópicos de IR del producto f han sido, en cm^{-1} : 3055 (C-H, m) correspondiente a los enlaces C-H de los anillos aromáticos, 2984 (C-H m) correspondiente a los enlaces C-H de los carbonos alifáticos, 1736 (C=O, s) que se corresponde a un enlace carbonílico del éster, 1647 (C=O, s) señal correspondiente al enlace carbonílico de la cetona, 1598 (C=C, m) esta señal corresponde al doble enlace C=C conjugado con la cetona, 1490

($C=C$, m) correspondiente a los dobles enlaces $C=C$ de los anillos aromáticos y 1260 ($C(=O)-O$, s) que es la señal correspondiente al enlace $C-O$ del éster. Los datos espectroscópicos de IR son coherentes con la estructura y se ajustan a la bibliografía ✓. Referencia: Delaude et al., (2006) *The step-by-step Robinson annulation of chalcone and ethyl acetoacetate. An advanced undergraduate project in organic synthesis and structural analysis. Journal of Chemical Education.* 83(8), 1225–1228.

4.6. Redacción del informe final

La redacción de informes de laboratorio constituye una parte vital del trabajo del químico. Lo que se ha hecho, lo que se pretendía hacer, lo que se ha logrado (o no...). Todo ello supone un pequeño grano de arena que ayuda al desarrollo y beneficio de la comunidad científica.

Según el trabajo de *Deiner et al.*, (2012), a lo largo de los años se han hecho numerosos acercamientos a la manera de enseñar a los estudiantes a redactar informes de laboratorio. El denominador común de dichos trabajos ha sido siempre el ofrecer al alumno una estructura explícita rígida (Resumen / Abstract, Introducción, Hipótesis, Material y métodos, etc.). En el trabajo de *Deiner et al.*, (2012), los autores hablan acerca de la implementación de un método autoinstrutivo, que consiste en separar cada uno de los apartados que constituyen el método “clásico” en cuestiones que el alumno se haga a sí mismo, y redactar a partir de las respuestas a estas cuestiones. Nótese que, aunque el resultado de un informe de laboratorio redactado con éste método pueda (o no) ajustarse por completo a lo que se obtendría siguiendo el guión clásico, resulta más sencillo y liviano para el estudiante, como demuestran los resultados obtenidos por los autores.

Los resultados obtenidos por Deiner, L. J., Newsome, D., y Samaroo, D. (2012) sugieren que, al corregirse los informes de laboratorio por profesores independientes al estudio, siguiendo una rúbrica pactada previamente, la puntuación media del estudiante en estos informes mejoró notablemente con respecto a la del semestre anterior.

4.6.1. Pautas para la redacción de un informe de laboratorio

Conforme a los resultados obtenidos en este trabajo, para este apartado se ha seleccionado el método descrito por *Deiner et al., 2012*, con las preguntas indicadas para cada apartado. No obstante, se ha mantenido la estructura clásica que se ha venido siguiendo años atrás, con el objetivo de que el alumnado de la asignatura *Laboratorio de Síntesis y Determinación de Compuestos Orgánicos* se habitúe a ella para la redacción de su Trabajo de Fin de Grado.

Se describen así las preguntas a contestar para cada apartado del informe, utilizando el apartado “Resumen / Abstract” como ejemplo.

1. Con respecto al Resumen / Abstract.

- ¿Qué hiciste y por qué?

Ejemplo de respuesta: He llevado a cabo la síntesis de un derivado de quinazolina a partir de una chalcona sustituida. Lo he hecho porque muchos estos derivados suponen importantes farmacóforos y productos de valor añadido.

- ¿Qué resultados has obtenido?

Ejemplo de respuesta: He encontrado que esta síntesis se puede llevar a cabo con rendimientos del 60-80%. Los datos espectroscópicos se corresponden a los de la estructura propuesta y a los encontrados en bibliografía.

- ¿Qué conclusión puedes sacar en base a dichos resultados?

Ejemplo de respuesta: Basándome en los resultados obtenidos, concluyo que la síntesis propuesta es válida para la síntesis de derivados de quinazolina.

Nota importante: aunque para la contestación de estas preguntas se puedan utilizar expresiones personales (“he hecho...”, “he encontrado...”, “basándome en...”). Para la redacción última del informe se ha de seguir una estructura impersonal. Esto es, cambiar expresiones como esta últimas por otras como: “se ha llevado a cabo...”, “se concluye que...”, etc.

De esta forma, el Resumen / Abstract de ejemplo quedaría:

La síntesis del derivado de quinazolina 2-amino-5-(4-metoxifenil)-7-(4-metilfenil)-5,6-dihidroquinazolin-4-ol ha sido llevada a cabo a partir de 4-metoxi-4'-metilchalcona, con objeto de sintetizar un producto de alto valor añadido siguiendo reacciones de condensación simples. Los rendimientos obtenidos han sido buenos, variando entre el 60% y el 80%. Los datos espectroscópicos de IR, ¹H-RMN y ¹³C indican que la transformación ha sido exitosa y se ha obtenido el producto deseado. Estos resultados apuntan a que el procedimiento que se ha utilizado es viable y puede utilizarse para la síntesis de estos compuestos.

2. Con respecto a la Introducción.

- ¿Cuál es el objetivo específico de la experiencia?
- ¿Qué información científica ya existe con respecto a este trabajo?
- ¿Cómo puede contribuir tu trabajo a la información ya disponible?

3. Con respecto al apartado Materiales y métodos.

- ¿Hay algún artículo o libro de texto en el cual el procedimiento experimental y/o los fundamentos teóricos estén descritos? ¿Cuál/es?
- ¿Qué he utilizado durante el desarrollo del procedimiento experimental?

4. Con respecto al apartado Resultados y discusión.

- ¿Si tuviera que contarle a un compañero científico lo que he hecho, que le diría?
- ¿Qué resultados he obtenido?
- ¿Qué tendencia se puede observar en los resultados que he obtenido?
- ¿Concuerdan mis resultados con el marco teórico?

5. Con respecto al apartado Conclusiones.

- Mi experimento ha funcionado. ¿Qué aportan los resultados que he obtenido con respecto al trabajo previo de la comunidad científica con respecto a la materia?
- Mi experimento no ha funcionado. ¿A qué se debe? ¿Qué cambios se podrían realizar para que funcionase?

- ¿Qué aplicaciones se le pueden dar al trabajo que he realizado conforme a los resultados obtenidos?

5. CONCLUSIONES

1) Se ha renovado la síntesis a realizar para las prácticas de la asignatura *Laboratorio de Síntesis y Determinación Estructural de Compuestos Orgánicos*, manteniendo una síntesis en varias etapas, con procedimientos quizás algo más sencillos, manteniendo la intención de que el alumnado se centre más en la elucidación estructural de los compuestos. Se aportan los datos espectroscópicos de los productos a sintetizar, para que el alumno pueda comparar con sus resultados.

Además, la síntesis del compuesto final **h** ha sido descrita por primera vez, aunque siguiendo el método indicado por Senguttuvan, S. y Nagarajan, S. (2009). Según los datos aportados por estos investigadores, todo apunta a que la síntesis puede llevarse a cabo con buenos rendimientos.

2) La búsqueda para la redacción y mantenimiento de un cuaderno de laboratorio ha sido llevada a cabo satisfactoriamente. Por la falta de fuentes bibliográficas encontradas se ha escogido un modelo continuista, pero aportando mejoras, en especial a la sencillez, desde el punto de vista de un alumno.

3) Para la redacción del informe de laboratorio, se ha optado por seguir con la simplificación. Con la intención de facilitar el trabajo al alumno, pero sin dejar de concienciarle de la importancia de la redacción científica para el desarrollo de la comunidad, se ha renovado el estilo que se venía trayendo. Sin embargo, la idea es mantener el formato clásico, al fin y al cabo los estudiantes de la asignatura deberán enfrentarse a la redacción de su TFG al año siguiente. Así, la búsqueda bibliográfica se ha llevado a cabo con éxito y se ha implantado una rúbrica para guiar al alumnado en la redacción de informes científicos.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abbas, O., Pissard, A., & Baeten, V. (2020). Near-infrared, mid-infrared, and Raman spectroscopy. *Chemical Analysis of Food*, 77–134

Deiner, L. J., Newsome, D., & Samaroo, D. (2012). Directed self-inquiry: A scaffold for teaching laboratory report writing. *Journal of Chemical Education*, 89(12), 1511–1514.

Delaude, L., Grandjean, J., & Noels, A. F. (2006). The step-by-step Robinson annulation of chalcone and ethyl acetoacetate. An advanced undergraduate project in organic synthesis and structural analysis. *Journal of Chemical Education*, 83(8), 1225–1228.

Dotzauer, S., Hadaf, G. B., Kamounah, F. S., Kadziola, A., & Lee, J. W. (2020). A CO₂-mediated conjugate cyanide addition to chalcones. *Catalysts*, 10(12), 1–9.

Gholami, H., Anyika, M., Zhang, J., Vasileiou, C., & Borhan, B. (2016). Host-Guest Assembly of a Molecular Reporter with Chiral Cyanohydrins for Assignment of Absolute Stereochemistry. *Chemistry - A European Journal*, 22(27), 9235–9239.

Iida, H., Moromizato, T., Hamana, H., & Matsumoto, K. (2007). An efficient conjugate hydrocyanation of chalcones and related enones with TMSCN under solvent- and additive-free microwave conditions. *Tetrahedron Letters*, 48(11), 2037–2039.

Isac-García, J., Dobado, J. A., García, F., Martínez, H. (2013). *Tratado de Química Orgánica Experimental*. Garceta Ed.

Jacobsen, Neil E. (2007). *NMR Spectroscopy Explained: Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*. Wiley.

Juhász, K., & Hell, Z. (2018). Heterogeneous catalytic 1,4-addition of arylmagnesium compounds to chalcones. *Tetrahedron Letters*, 59(32), 3136–3138.

Khan, I., Ibrar, A., Ahmed, W., & Saeed, A. (2015). Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: The advances continue. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 90, 124–169.

Klenc, J., Raux, E., Barnes, S., Sullivan, S., Duszynska, B., Bojarski, A. J., & Strekowski, L. (2009). Synthesis of 4-Substituted 2- (4-Methylpiperazino) pyrimidines and Quinazoline Analogs as Serotonin 5-HT 2A Receptor Ligands. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(November), 1259–1265.

Li, J. T., Cui, Y., Chen, G. F., Cheng, Z. L., & Li, T. S. (2003). Michael addition catalyzed by potassium hydroxide under ultrasound. *Synthetic Communications*, 33(3), 353–359.

Oskouie, A. A., Taheri, S., Mamani, L., & Heydari, A. (2015). Thiourea-functionalized magnetic hydroxyapatite as a recyclable inorganic-organic hybrid nanocatalyst for conjugate hydrocyanation of chalcones with TMSCN. *Catalysis Communications*, 72, 6–10.

Palleros, D. R. (2004). Solvent-free synthesis of chalcones. *Journal of Chemical Education*, 81(9).

Rothenberg, G., Downie, A. P., Raston, C. L., & Scott, J. L. (2001). Understanding solid/solid organic reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 123(36), 8701–8708.

Senguttuvan, S., Nagarajan, S. (2009). A simple and practical method for the synthesis of 2-amino-5,6-dihydro-5,7-diarilquinazolin-4-ols. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46, 1346.

Stefanovsky, Y., Cospodova, TZ., Viteva, L. (1986). Regio- and stereoselectivity in the addition of metal N,N-dimethylphenylacetamide enolates to some conjugated carbonyl compounds. *Tetrahedron*, 42(19), 5355-5362.

Unger, K. K., Lamotte, S., & Machtejevas, E. (2013). Column Technology in Liquid Chromatography. In *Liquid Chromatography: Fundamentals and Instrumentation*. Elsevier Inc.

Vyvyan, J. R., Pavia, D. L., Lampman, G. M., & Kriz, G. S. (2002). Preparing students for research: Synthesis of substituted chalcones as a comprehensive guided-inquiry experience. *Journal of Chemical Education*, 79(9), 1119.

Zubrick, J. (1992). *The Organic Chem Lab Survival Manual: A Student's Guide to Techniques*. Wiley.