

# **GRADO EN CIENCIAS EXPERIMENTALES**

**Curso académico 2023/2024**

**Trabajo Fin de Grado**



**Universidad  
Rey Juan Carlos**

**Diseño y optimización de procedimientos experimentales en  
reacciones orgánicas para el grado en Ciencias Experimentales**

**Autor: D. Ángel Sebastián Palacios**

**Directora: D.<sup>a</sup> Esther M.<sup>a</sup> Márquez Sánchez-Carnero**

1 de marzo de 2024

© 2024 Ángel Sebastián Palacios

Algunos derechos reservados

*Este documento se distribuye bajo la licencia  
"Atribución- CompartirIgual 4.0 Internacional" de Creative Commons,  
disponible en: <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/deed.es>*

*A Cristina, que me ayuda a  
seguir avanzando.*

*A Nuria, porque gracias a ti  
estoy un paso más cerca de mi pasión.*

*A mis amigos de CC.EE., que saben  
todo lo que hemos sufrido.*

## Índice

<b>1. Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Técnicas Experimentales en Química Orgánica .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1. Técnicas de separación .....</b>	<b>7</b>
<b>3.2. Técnicas de purificación .....</b>	<b>11</b>
<b>3.3. Técnicas de caracterización.....</b>	<b>18</b>
<b>4. Práctica 1. Condensación aldólica. Síntesis del cinamaldehído</b>	<b>22</b>
<b>5. Práctica 2. Extracción del cinamaldehído de la canela.....</b>	<b>29</b>
<b>6. Práctica 3. Sustitución electrófila aromática. Nitración de acetanilida .....</b>	<b>34</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>43</b>
<b>8. Apéndices.....</b>	<b>44</b>
<b>9. Bibliografía .....</b>	<b>48</b>

## 1. Resumen

**Palabras clave:** técnicas experimentales, laboratorio químico, reacciones orgánicas, filtración, extracción, grupos funcionales, cromatografía, resonancia magnética nuclear, aldol, cinamaldehído, nitración.

Debido a la necesidad de introducir unas prácticas a la asignatura de Química Orgánica Avanzada del grado de Ciencias Experimentales, en este trabajo se desarrollan un compendio de fundamentos y reacciones que todo alumno del Grado en Ciencias Experimentales debería conocer como colofón a sus enseñanzas. Se establecen en ellas las técnicas más utilizadas en el área, de modo que las prácticas, además de poseer utilidad educativa intrínseca, también contienen conceptos relativos a otras áreas, integrándose en la multidisciplinariedad característica del Grado.

## 2. Introducción

Antes, durante y tras el curso lectivo, el autor de este trabajo se percató de que la asignatura de Química Orgánica Avanzada carece de un apartado práctico que permita ahondar en la formación de los alumnos en un sentido experimental. Por este motivo, se presenta este Trabajo Fin de Grado, como sugerencia para la implementación de una serie de prácticas relativas a la asignatura y que suponen, no solo un avance en el aprendizaje de la química orgánica para todas aquellas personas que hayan decidido cursar esta optativa, sino que también, un afianzamiento de los conocimientos adquiridos en la asignatura de Química Orgánica.

Se pueden dar muchos y variados motivos por los que realizar un TFG experimental, como lo es este. Entre ellos se encuentra la propuesta de una mayor experimentalidad en el Grado, que beneficiaría *a posteriori* en la introducción del mundo laboral o en la prosecución de estudios superiores. Otro motivo es que sirva como sugerencia para que la mayoría de los TFG sean de este tipo y no con estilo bibliográfico, para que este trabajo sea la demostración última del aprendizaje y de las capacidades del alumno.

Por último, y que estas palabras se tomen como un consejo, para que los trabajos sean de carácter interdisciplinar, por el que las bases de este Grado abogan.

Debido al carácter interdisciplinar del Grado de Ciencias Experimentales, donde se adquieren los conocimientos generales de las ramas de Física, Química, Biología y Geología a lo largo del primer curso y avanzando en conocimientos específicos en los cursos posteriores, se

sientan las bases para que el alumnado puede investigar y comprender con facilidad sobre aquellos conceptos que no le sean familiares y puede aplicar aquellos que sí conoce, y que a través del pensamiento crítico y creativo, puede buscar su utilidad en otras áreas.

A pesar de que se ha mencionado anteriormente, se ha de recalcar que la experimentación debe ser un pilar fundamental en las enseñanzas del Grado, pues permite un aprendizaje complementario, en el que se afianzan los conceptos aprendidos. La experimentación, promueve el pensamiento crítico, fomenta la curiosidad científica, desarrolla habilidades prácticas, promueve el trabajo en equipo y ayuda a relacionar la Química con la vida cotidiana.

Concretamente, en el área de Química, que es la que se trata en este trabajo, la experimentación es más que fundamental, pues gracias a ella día a día se optimizan y encuentran nuevas reacciones, se aplican nuevas ecuaciones que definen los sucesos y sobre todo, se encuentran nuevas aplicaciones para compuestos que no solo son útiles para la química o que poseen un interés sintético, sino que sirven de fármacos, completando rutas biosintéticas, o como modelos de análisis mineralógicos a través de sus formas cristalinas (Carmona Guzmán, 2010).

De forma resumida, en este trabajo se han diseñado una serie de prácticas de laboratorio, adecuadas al conocimiento del alumno, que aglutinan una gran parte de los conocimientos adquiridos en las asignaturas de Química Orgánica y Química Orgánica Avanzada. En este diseño también se ha buscado la obtención de compuestos que además de tener utilidad *per se* en el ámbito de la química, son compuestos que tienen utilidad médica, biomédica e industrial, entre otras.

A lo largo de esta experimentación, el alumno asimilará las siguientes competencias generales, siendo estas las que se trabajan mayoritariamente: CG01 (Capacidad de análisis y síntesis), CG02 (Capacidad de organización y planificación), CG03 (Comunicación oral y escrita), CG05 (Capacidad de gestión de la información), CG06 (Resolución de problemas), CG07 (Toma de decisiones), CG13 (Aprendizaje autónomo), CG14 (Adaptación a nuevas situaciones), CG15 (Creatividad), CG17 (Habilidad para trabajar de forma autónoma), CG18 (Iniciativa y espíritu emprendedor), CG19 (Motivación por la calidad), CG20 (Capacidad de aplicar los conocimientos teóricos en la práctica) y CG27 (Motivación del logro). Además, se tratan las siguientes competencias específicas: CE02 (Explicar de manera comprensible fenómenos y procesos relacionados con la Química), CE09 (Explicar de manera comprensible fenómenos y procesos relacionados con la Química Orgánica), CE10 (Medir, interpretar y

diseñar experiencias en el laboratorio o en el entorno), CE11 (Destrezas de modelado y de resolución de problemas), CE16 (Uso de bibliografía y fuentes de información) y CE17 (Trabajar de manera segura en el laboratorio).

Por todo lo expuesto anteriormente, este trabajo no solo tiene como objetivo el aprendizaje práctico en el ámbito de la química orgánica, sino que también busca a través de estos experimentos dotar al alumno de razonamiento crítico, capacitándolo para seguir un camino experimental y desarrollar cualquier síntesis en el área, además de conseguir independencia en el laboratorio, obtener sus propios resultados y poder aplicarlos junto con el resto de los conocimientos que se aprenden en el grado.

### **3. Técnicas Experimentales en Química Orgánica**

En este apartado se tratarán las técnicas que son necesarias conocer, no solo para un correcto desarrollo de las prácticas de laboratorio, sino que integradas en el conocimiento del alumno, componen una amplia parte del trabajo de laboratorio que se realiza diariamente.

#### **3.1. Técnicas de separación**

Las técnicas de separación están compuestas de los distintos métodos por los cuales las sustancias quedan aisladas entre ellas, existen un gran número, agrupadas en tres clases, que dependen del estado de agregación de las fases, y que a saber son: separación sólido-sólido, separación sólido-líquido y separación líquido-líquido.

##### **3.1.1. Separación sólido-líquido**

###### **a) Filtración por gravedad y filtración a vacío**

La filtración es el proceso por el que se separa un sólido en suspensión de un líquido. Con ella se eliminan las impurezas sólidas de una disolución o se aísla un precipitado. Se pueden distinguir dos tipos: la filtración por gravedad y la filtración a vacío.

La filtración por gravedad se utiliza cuando el objetivo es conservar un líquido que se quiere separar de un sólido. En esta, se hace pasar la mezcla a través de un papel de filtro o algodón, colocado en un embudo, que dejará pasar el líquido mientras que el sólido permanecerá en el papel. Dicho papel se puede disponer en forma de cono o con múltiples pliegues, siendo preferente esta última, ya que permite una filtración de mayor velocidad al poseer una superficie más amplia, amén de que permite escapar el aire, lo que no permite el filtro cónico (Nichols, 2017).

Por otra parte, la filtración a vacío se emplea para separar un sólido precipitado de un disolvente e interesa conservar el sólido. Se lleva a cabo haciendo uso del matraz Kitasato, que se une a una bomba de vacío y el embudo Büchner, sobre el que se colocará un papel de filtro.

La ventaja de la filtración a vacío es que la separación se realiza mucho más rápido gracias a la diferencia de presiones y no solo por la acción de la gravedad, y el sólido tiene la capacidad de secarse con mayor velocidad.

Los montajes de ambos sistemas se encuentran a continuación en el Figura 1.

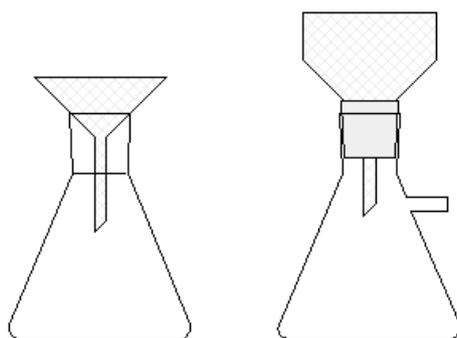


Figura 1. Montajes de filtración. A la izquierda, filtración por gravedad. A la derecha, filtración a vacío.

#### **b) Extracción sólido-líquido. Extracción en continuo**

La extracción es una técnica destinada a separar un producto orgánico de una mezcla de reacción o para aislarlo un producto natural. Se puede discernir entre dos tipos de extracción como son la extracción sólido-líquido y la extracción líquido-líquido, que se tratará más adelante.

La extracción sólido-líquido o extracción en continuo puede definirse como la separación mediante la cual una o varias sustancias de una fase sólida se transfieren a una fase líquida por medio de un disolvente que tiene mayor afinidad por el soluto.

En esta técnica, el vapor del disolvente extrae paulatinamente los compuestos que conforman el sólido, separándolos del medio inicial hasta acabar en un matraz de recolección en forma de condensado.

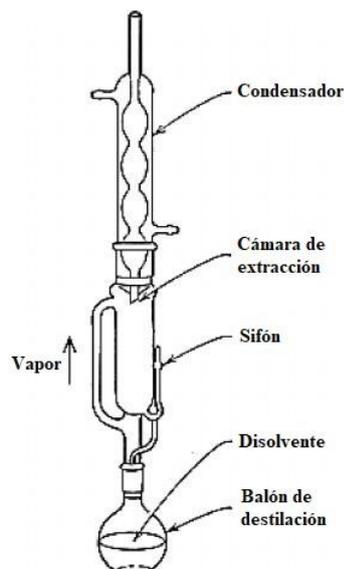


Figura 2. Montaje de extracción continuo con Soxhlet incorporado. Adaptado de Sitholé et al. (2010)

Para la técnica de extracción en continuo con Soxhlet se utiliza un montaje como el que se observa en la Figura 2, el aparato Soxhlet permite colocar en su cámara de extracción el sólido del que se ha de extraer el compuesto. De forma más detallada, se introduce en el Soxhlet un pedazo de algodón, en la entrada del sifón, que servirá como filtro para el disolvente, impidiendo que el sólido a extraer lo obstruya. Seguidamente, se colocará el sólido en la cámara de extracción y sobre él, otro pedazo de algodón, que evitará que el sólido pueda flotar en el disolvente. El Soxhlet ha de unirse a un matraz que contenga disolvente suficiente, que se llevará a ebullición, provocando que cuando este condense dentro de la cámara, pueda regresar al matraz original a través del sifón, arrastrando el compuesto extraído del sólido. Esta operación se realiza cíclicamente, pues no existe pérdida de disolvente a lo largo del tiempo, y de hecho a cada ciclo, aumenta la concentración del compuesto recolectado en el matraz.

De otro modo, en vez de añadir un Soxhlet se puede incorporar un aparato Clevenger (Figura 3) en el reflujo, destinado a la extracción de aceites esenciales. El aparato Clevenger consta de dos columnas: una principal, donde se recoge el destilado y que hace las veces de bureta, y una secundaria, que puede estar posicionada de dos formas diferentes según si el disolvente empleado es más o menos denso que el aceite extraído y causando que este regrese al matraz inicial.

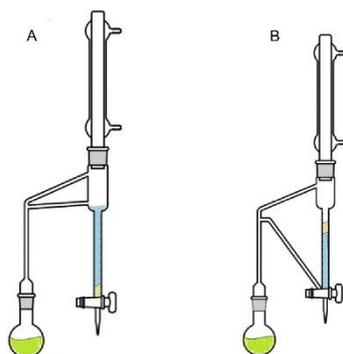


Figura 3. Sistema de destilación con aparato Cleverger. A la izquierda, para aceites más densos que el agua. A la derecha, para aceites menos densos que el agua. Tomado de quimicafacil.net (2019)

Por último, se debe mencionar la destilación por arrastre de vapor, cuyo objetivo es evaporar un disolvente que contiene un sólido del que se pueden extraer compuestos volátiles pero insolubles en el disolvente, de este modo el vapor arrastrará estos compuestos al matraz de recolección, donde se formarán dos capas inmiscibles (Grau & Csák, 1998)

### 3.1.2. Separación líquido-líquido. Extracción líquido-líquido.

La extracción líquido-líquido se utiliza para la separación de mezclas homogéneas utilizando dos disolventes inmiscibles y de diferentes densidades. Los compuestos disueltos en una mezcla se distribuirán en uno o en otro disolvente en función de sus solubilidades relativas. De este modo, se permite separar los compuestos en disolución e incluso eliminar ciertas impurezas.

Por todo ello, se hace uso del embudo de decantación (Figura 4), en el que se debe observar una buena separación entre las fases, quedando en la parte inferior la de mayor densidad, y sobre ella, la de menor densidad.

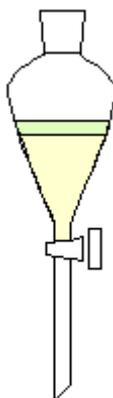


Figura 4. Embudo de decantación con separación de dos capas

Para un correcto uso del embudo de decantación, se debe añadir en él la disolución del compuesto a extraer y un disolvente inmisible para que exista la separación entre fases. Posteriormente, ha de agitarse para permitir el intercambio de moléculas entre ambos, abriendo periódicamente la válvula para que escapen los volátiles igualando las presiones. Este proceso se realiza un total de tres veces (Zubrick, 1988), y será una buena señal de separación si la fase que contiene el compuesto deseado no presenta turbidez alguna.

Si se conserva la fase acuosa, simplemente se deberá eliminar el agua a través de destilación o rotavapor, aislando el compuesto. Por el contrario, si se conserva la fase orgánica, se recomienda hacer un último lavado con salmuera (disolución acuosa de NaCl), para eliminar gran parte del agua que pueda permanecer en ella (Nichols, 2017).

Para eliminar el agua restante en la fase orgánica se hace uso de agentes desecantes como el sulfato magnésico o sódico anhidro ( $\text{MgSO}_4 / \text{Na}_2\text{SO}_4$ ), cloruro cálcico ( $\text{CaCl}_2$ ) o productos comerciales específicamente diseñados para el desecado (Zubrick, 1988).

### **3.2. Técnicas de purificación**

Las técnicas de purificación están compuestas por los distintos métodos que pueden conseguir que una sustancia que posee impurezas quede completamente aislada.

#### **a) Sublimación**

Así como a determinadas temperaturas las sustancias cambian su estado de agregación en determinados puntos de fusión y de ebullición, si también se tiene en cuenta la presión, se puede alcanzar el denominado punto de sublimación, a partir del cual las sustancias pasan de ser sólidas a gases.

La presión ha de ser tenida en cuenta debido a que este proceso no es común en la mayoría de sustancias, siendo particular el caso del yodo al calentarse a presión atmosférica. Por tanto, para alcanzar puntos de sublimación en la mayoría de las sustancias, deben tenerse en cuenta sus diagramas de fases y la presión a la que se logra.

Este proceso se puede realizar de las dos formas que se muestran en la Figura 5: por una parte, la mezcla se calienta en un vaso de precipitados y sobre este se sitúa un matraz de fondo redondo que contenga una sustancia que actúe como refrigerante, provocando que la sustancia sublime y se deposite el sólido puro en la base del matraz.

De otro modo, existe un dispositivo de vidrio diseñado exclusivamente para el proceso de sublimación, denominado dedo frío, por el que fluye el refrigerante y mantiene una

temperatura uniforme. El dedo frío se une al matraz que contiene la muestra y en la cara exterior del dedo aparecerá el sólido de la sustancia que haya sublimado.

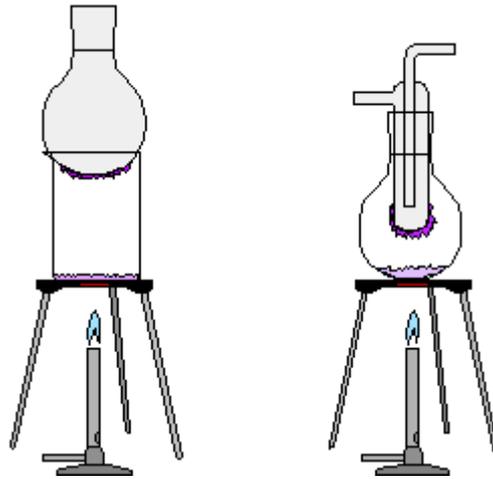


Figura 5. Montajes para la sublimación

## b) Destilación

La destilación es un método de purificación de sustancias líquidas basado en las diferencias en sus puntos de ebullición. En esta técnica se calienta la mezcla y las sustancias se evaporan separadamente según sus puntos de ebullición, fluyen a través de un condensador por el que se hace circular un refrigerante, que enfría el gas y lo devuelve al estado líquido, hasta llegar a un matraz recolector.

Existen múltiples variantes de la destilación simple descrita anteriormente (Figura 6), como la destilación a vacío, donde los componentes de la mezcla poseen altos puntos de ebullición a los que los métodos de calefacción de la mezcla no pueden llegar. Por tanto, se aplica el vacío en el sistema de destilación para disminuir el punto de ebullición y poder separar los componentes de la mezcla. En el montaje de destilación a vacío se coloca un adaptador para conectar el sistema a una bomba de vacío.

También existe la destilación fraccionada, a la que se añade en el montaje una columna de fraccionamiento, lo que la diferencia de la destilación simple. Este nuevo elemento, que amplía la superficie de contacto del gas, permite que los compuestos que poseen puntos de ebullición cercanos puedan separarse.

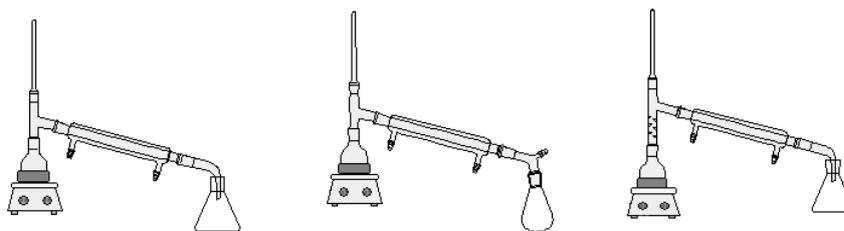


Figura 6. Aparatos de destilación. De izquierda a derecha: destilación simple, destilación a vacío y destilación fraccionada.

Finalmente, es necesario mencionar el rotavapor (Figura 7), ya que es un instrumento muy utilizado en un laboratorio de Química Orgánica para la eliminación de los disolventes en una muestra a temperaturas moderadas (30-50 °C) y al que podemos clasificar como una destilación a vacío mecanizada, donde el matraz que contiene la muestra se encuentra rotando en un baño caliente, que permite la evaporación uniforme del disolvente, condensado y recogido en otro matraz, y dejando únicamente la sustancia anteriormente disuelta en el matraz inicial.

Se debe destacar que, aunque este método esté incluido en técnicas de purificación, también se puede utilizar para una separación líquido-sólido, tomando las debidas precauciones para evitar los riesgos (choque térmico, explosión y derivados) que conlleva destilar a sequedad un matraz.



Figura 7. Imagen de un rotavapor, marca BUCHI.

### c) Recristalización

La recristalización es una técnica de purificación de sólidos basada en la diferencia de solubilidad en un disolvente a diferentes temperaturas.

El proceso para realizar una recristalización comienza con la eliminación de las impurezas, para ello, se escogerá un disolvente que sea capaz de disolver las impurezas, pero no el compuesto deseado o viceversa, siendo posible separarlos a través de una filtración.

Seguidamente, se comprobará experimentalmente o a través de la bibliografía existente, el disolvente o mezcla de disolventes que se deben utilizar para recristalizar el sólido. Una buena elección de disolvente/s será aquella que permita que el sólido sea insoluble a baja temperatura pero que al calentarlo lo permita en su totalidad. El compuesto deberá disolverse en la menor cantidad de disolvente posible, y una vez finalizado, se añadirá gota a gota dicho disolvente (esta vez frío) hasta alcanzar la turbidez de la disolución. A partir de ese punto, se deja enfriar la disolución hasta que finalice la recristalización.

Por último, se separan los cristales de las aguas madres por medio de una filtración a vacío, se lavan con el disolvente frío utilizado en la recristalización y se dejan secar en el embudo Buchner.

#### **d) Técnicas cromatográficas**

La cromatografía de adsorción es una técnica muy empleada en la separación de mezclas de compuestos, que la mayoría de las veces sólo se pueden separar por otros procedimientos muy difícilmente. Se emplea, sobre todo, cuando se trata de sustancias de propiedades físicas y químicas muy semejantes. En la cromatografía de adsorción, la mezcla se adsorbe sobre una fase estacionaria sólida y se hace pasar una fase móvil, por lo que se establece una competencia por los distintos componentes de la mezcla entre ambas fases.

Esta técnica está basada en las diferencias de polaridad existentes entre los diferentes productos que componen una mezcla. Por esta razón, una separación cromatográfica dependerá de las condiciones de separación elegidas, como la polaridad del disolvente o el medio de adsorción, para diferenciar adecuadamente los componentes de la mezcla a separar en función de su polaridad.

Aunque hay diferentes tipos de cromatografía de adsorción, los fundamentos son los mismos en todos los casos, lográndose la separación de las mezclas debido a las distintas afinidades entre las denominadas fase estacionaria y fase móvil.

A pesar de que existen otros tipos de cromatografías, únicamente se definirán las técnicas más sencillas y reiteradas en un laboratorio de Química Orgánica: la cromatografía en capa fina (denominada TLC por sus siglas de su voz inglesa, *Thin Layer Chromatography*) y la cromatografía en columna.

## **Cromatografía en capa fina**

La cromatografía en capa fina (CCF) o TLC, es una técnica de interés analítico utilizada para conocer los componentes de una mezcla, la pureza de una muestra o hacer el seguimiento de una reacción (Santiago & Strobel, 2013). Es una técnica sencilla, de bajo coste y de fácil reproducción, por lo que la hace un método de uso común en los laboratorios. El único inconveniente que presenta es que la muestra utilizada es irrecuperable, sin embargo, esta supone una pequeña porción de la totalidad. Además, se suele combinar con otras técnicas para la verificación de los resultados que ofrece.

Físicamente, consiste en una placa inerte con una fina capa de un material adsorbente, normalmente gel de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) o alúmina ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), denominada fase estacionaria, y que es la causante de la retención de la muestra según la afinidad de polaridades entre esta capa y la fase móvil.

Por tanto, la fase móvil deberá ser elegida en función de la afinidad de la muestra con la fase estacionaria. Es requisito indispensable que la muestra sea soluble en los disolventes utilizados, y, además, es conveniente que sean volátiles, para su fácil eliminación posterior.

Para realizar esta técnica, se toma una pequeña cantidad de la muestra disuelta y se aplica con ayuda de un capilar en la parte inferior de la placa, que será introducida verticalmente en una cubeta cromatográfica, que contendrá la fase móvil de forma que solo la parte inferior de la placa quede sumergida en el disolvente sin cubrir la zona donde se ha aplicado la muestra. Gracias a la capilaridad, el disolvente subirá por la placa, arrastrando la muestra y separando los componentes por sus afinidades e indicando el número de sustancias en la muestra. La distancia que recorre la muestra es un dato que se normaliza a través del factor de retención ( $R_f$ ), definido como el cociente entre la distancia recorrida por la muestra y la distancia recorrida por el disolvente. El valor de  $R_f$  puede ser utilizado para conocer el contenido de las muestras y si sus componentes son los deseados, y puede cotejarse a través de tablas de valores disponibles en la bibliografía existente.

Se destaca que, si se da un valor de 0, la muestra y la placa son muy afines, mientras que un valor de 1 indica que son muy diferentes, por tanto, en ambas situaciones, se han de ajustar las condiciones de la fase móvil.

Los resultados de la prueba pueden ser observables a simple vista si los componentes de la muestra son coloreados. Si no lo son, y las sustancias tienen algún cromóforo, se pueden observar utilizando una lámpara de luz ultravioleta (UV). De no ser así, se pueden aplicar

métodos químicos para revelar las sustancias presentes. Los reveladores más utilizados por considerarse universales son el yodo, que forma complejos coloreados con los compuestos orgánicos en colores marrón-amarillo y el permanganato potásico, que deja unas manchas de color amarillo. Existen otros reveladores químicos más específicos dependiendo del grupo funcional del compuesto que queremos observar. Para revelar la placa se introduce en un vaso que contenga el revelador y al sacar la placa observaremos las manchas de los distintos compuestos que contiene la mezcla.

La TLC se puede utilizar para seguir el transcurso de una reacción o de una columna cromatográfica, donde se realizará periódicamente para observar si las manchas de los productos siguen apareciendo o no, indicando si la reacción ha terminado o no. También puede utilizarse de forma comparativa junto a un estándar, que se sabe puro, para conocer la pureza del compuesto obtenido. Por último, la TLC nos informa de la interacción de las muestras con los distintos disolventes y con la fase estacionaria, por ello es un ensayo ideal para determinar el disolvente que se debe utilizar en la cromatografía en columna.

En la Figura 8, se puede observar un diagrama de cómo se debe ver este ensayo, en el que se indica por la letra C, la muestra sin tratar, denominada control; y por la letra F acompañada de un subíndice numérico referido a las fracciones de distintos productos que se han conseguido separar tras realizar un tratamiento de la muestra.

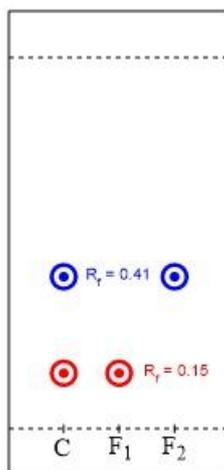


Figura 8. Diagrama simple de una TLC.

## Cromatografía en columna

La cromatografía en columna es el método más utilizado en un laboratorio de química orgánica para la purificación de compuestos. Tiene el mismo fundamento teórico que la cromatografía en capa fina, pues también posee dos fases, una estacionaria y una móvil, y que funcionan por el mismo principio de afinidad y polaridad que en la anterior técnica. Sin embargo, esta no necesita de la capilaridad sino de la acción gravitatoria para la separación de los componentes (Figura 9).

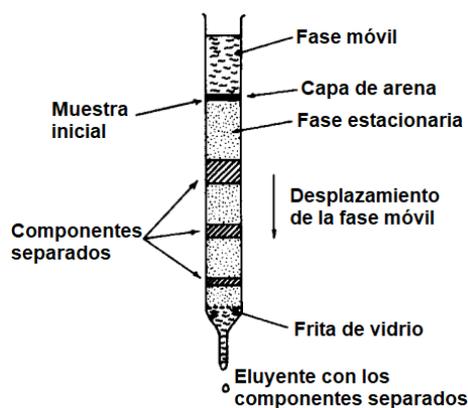


Figura 9. Partes de una columna cromatográfica. Adaptado de Braithwaite (1999).

Para la realización de esta técnica se debe hacer uso de una columna cromatográfica, de tamaño variable según la cantidad de muestra que se quiera separar y la facilidad para hacerlo. A la hora de preparar la columna, en rasgos generales, se deposita la sustancia adsorbente dentro de ella, soportada por una placa de vidrio, denominada frita, que no permite el paso de esta, pero que si lo hace con la fase móvil que arrastra la muestra.

Posteriormente, se introduce la muestra en la columna, o bien directamente sobre la fase estacionaria disuelto en la mínima cantidad de un disolvente en el que sea soluble, o adsorbida en la mínima cantidad de sílice, que luego se añade sobre el resto de sílice de la columna. El siguiente paso es depositar una capa de arena de varios centímetros, que debe ser paralela para que el paso del eluyente mueva la muestra de forma uniforme y que sirve para proteger el frente de la muestra. El eluyente o fase móvil consiste en uno o varios disolventes orgánicos, que bañarán la fase estacionaria continuamente y que no debe secarse en ningún momento a lo largo del ensayo y es de composición alterable en función de la velocidad de separación de los compuestos.

Esta velocidad se puede aumentar aplicando una presión en la entrada de la columna con aire comprimido, lo que permite que el líquido desaloje con mayor velocidad por su parte inferior.

El líquido se debe recoger a la salida de la columna para su separación en fracciones y su posterior análisis. Para ello, se tomarían muestras y se realizarían TLC para saber la presencia o no de los compuestos en los tubos, y conocido esto, se mezclarían en matraces las diferentes fracciones resultantes, se eliminará el disolvente que contienen las fracciones a presión reducida en el rotavapor dejando en los matraces únicamente los compuestos aislados que en su conjunto conformaban la muestra inicial.

### **3.3. Técnicas de caracterización**

Las técnicas de caracterización son técnicas que permiten deducir y conocer la estructura y composición de una sustancia o mezcla. Generalmente, para acceder a estas técnicas se necesitan de instrumentos con *softwares* específicos que las realicen.

Están conformadas por dos grandes grupos: las técnicas de microscopía, dedicadas a conocer la estructura de la materia, y las técnicas de espectroscopía, utilizadas para determinar la composición de los compuestos. Además, también se pueden tratar como técnicas de caracterización las técnicas que permiten conocer una propiedad concreta de las sustancias, como el punto de fusión.

En adelante, se van a dar únicamente unas pequeñas nociones de las técnicas espectroscópicas, para desarrollar concretamente un tipo de ellas, la resonancia magnética nuclear, en adelante usando las siglas RMN.

Además, también se dedicará un apartado concreto al punto de fusión y de ebullición de las sustancias aplicado como técnica de caracterización.

#### **3.3.1. Técnicas espectroscópicas**

Debido al abanico tan amplio de propiedades que tiene la materia, se han desarrollado técnicas que permiten conocerlas y con ellas poder determinar, por ejemplo, los grupos funcionales de una sustancia a través de la espectroscopía de infrarrojo, la absorptividad de una sustancia o su composición atómica y enlaces, como en la RMN, entre otras tantas posibilidades.

##### **a) Resonancia magnética nuclear (RMN)**

La resonancia magnética nuclear es una técnica muy empleada en Química Orgánica para conocer la composición de una muestra a través de un espectro resultante. Sienta sus bases en la interacción de un campo magnético con los núcleos atómicos y su momento angular, directamente relacionado con el espín nuclear. Esta técnica solo puede utilizarse para estudiar

núcleos atómicos con número impar de protones y neutrones y que por tanto tengan espín nuclear distinto de cero. Este tipo de núcleos son magnéticamente activos, es decir poseen espín, y poseen un movimiento de rotación sobre un eje que hace que se comporten como si fueran pequeños imanes. Los núcleos con número espín nuclear igual a cero no tienen momento angular y por tanto no son observables por RMN.

El momento angular puede tomar valores enteros o semienteros, y si con ello, el espín es no nulo, entonces al aplicar un campo magnético, se genera un movimiento de la carga eléctrica del núcleo que a su vez es capaz de generar otro campo magnético, que será el que quede reflejado en los datos obtenidos en la prueba.

Estos núcleos, se verán promocionados al aplicárseles un haz radiante, y es esa misma diferencia energética entre el estado base y el no excitado la que quedará plasmada en el espectro como un gráfico relacionado con la frecuencia, denominado desplazamiento químico y denotado por la letra griega  $\delta$ . Los dos tipos más utilizados en la química orgánica son la espectroscopía de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) y las de carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN), que permiten dilucidar la estructura molecular de una muestra. (Zamora, 2021).

Ambas técnicas se pueden utilizar por separado o de forma complementaria, sin embargo, cada una posee ventajas e inconvenientes que no tiene la otra. Por ello, la  $^1\text{H}$ -RMN es fácil de realizar debido a la abundancia del isótopo  $^1\text{H}$  en la naturaleza, además de necesitar una menor cantidad de muestra (3-5 mg), ofrece resultados en un pequeño rango de desplazamientos químicos (0-14 ppm). De forma opuesta, en la  $^{13}\text{C}$ -RMN, el isótopo de carbono es poco frecuente, por lo que se necesita o bien una mayor cantidad de muestra (20 mg) o su enriquecimiento y además ofrece un rango de desplazamientos más amplio (10-220 ppm), pero es más exacto dando el esqueleto carbónico de la molécula.



Figura 10. Tubo de resonancia. Modificado de Zubrick, 1988.

Para obtener el espectro, se debe introducir la muestra en un tubo de resonancia (Figura 10) disuelta en un disolvente diamagnético, es decir, que no interaccione magnéticamente e interfiera en la prueba. Se utilizan por tanto disolventes con deuterio como el agua deuterada ( $D_2O$ ) o el cloroformo deuterado ( $CDCl_3$ ), debido a que el  $^2H$  (también denominado por la letra D, derivado del nombre deuterio), junto al resto de núcleos atómicos del disolvente, tienen estas propiedades diamagnéticas que se buscan. El volumen adecuado para preparar la muestra es de unos 0,7 mL. Una vez realizada la prueba, se nos ofrecerá un resultado similar al observable en el Figura 11.

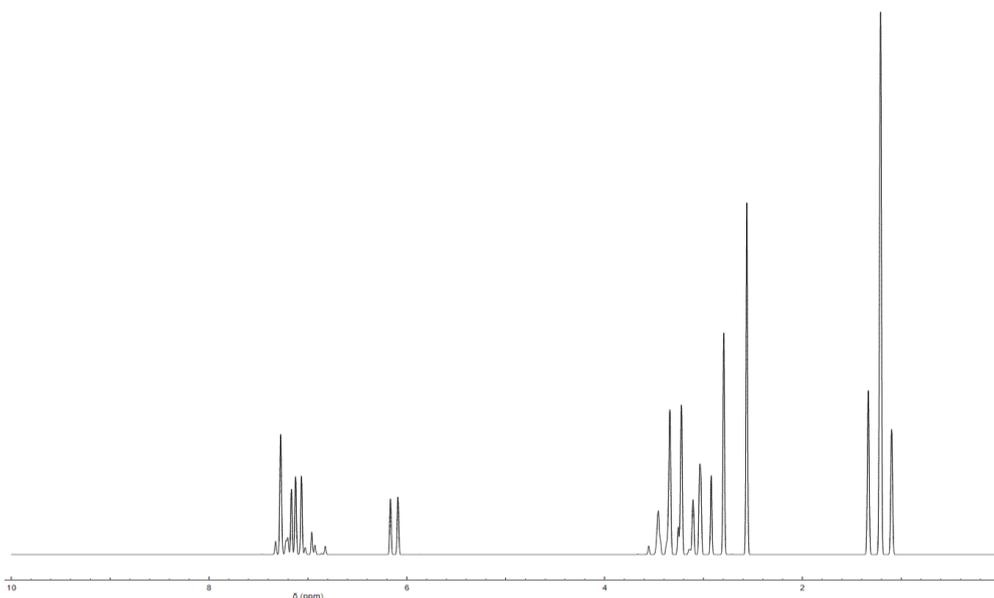


Figura 11. Espectro  $^1H$ -RMN simulado por el software SPINUS creado por J. Aires-de-Sousa.

En espectros como este se podrán interpretar los picos a través de las tablas de desplazamientos químicos disponibles en la bibliografía existente, y con ello, identificar los distintos tipos de hidrógeno presentes y el número de átomos de hidrógeno en la estructura predicha, a través de la integral bajo la curva. Además, el número de picos circundantes a un valor o lo que se denomina, multiplicidad, indicará las interacciones que tienen los protones no equivalentes entre sí, y las distancias entre los picos dentro de una misma señal se denominan constantes de acoplamiento, señaladas con la letra  $J$  y nos dan información sobre la interacción entre los protones relativos a los picos.

### 3.3.2. Punto de fusión

Como se ha hecho mención en el inicio de este apartado, todas las sustancias poseen una serie de características que las hacen únicas, como es el caso del punto de fusión. De este modo, se puede utilizar como técnica para determinar una sustancia conocida bajo una serie de

requisitos, donde se ha de tener una predicción sobre la sustancia a la que se le realizará el ensayo, un valor bibliográfico de este punto de fusión y, por supuesto, debe ser sólida. De otro forma, también puede utilizarse para determinar este valor en un compuesto de nueva creación. Además, puede servir como un criterio cualitativo de pureza considerando el rango de fusión, si una sustancia muestra un intervalo de fusión estrecho se considera que esa sustancia está pura.

El ensayo se realiza a través de capilar en el que se introduce una pequeña cantidad de muestra (unos 5 mm) y es posteriormente sometido a una curva de temperatura dentro del aparato observado en la Figura 12, hasta observar su cambio de estado.



Figura 12. Aparato de Fisher-Johns o bloque de punto de fusión. Marca Cole-Parmer.

El punto de ebullición también puede medirse utilizando otros instrumentos dedicados a ello o a través de un tubo Thiele (Figura 13), un vidrio en forma de asa en el que se introduce una muestra líquida, que se calienta y circula por él hasta alcanzar la convección, y que tiene en su salida un termómetro que ofrecerá el valor de la temperatura de ebullición.

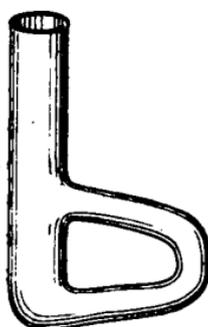


Figura 13. Tubo de Thiele (Thiele, 1907)

## **4. Práctica 1. Condensación aldólica. Síntesis de cinamadehído.**

### **Objetivos**

Con el desarrollo de esta práctica se busca conocer y entender la reacción de condensación aldólica, y además comprender y aplicar los diferentes procesos de separación y aislamiento llevados a cabo. Estos objetivos van en consonancia con las competencias específicas de las guías docentes de las asignaturas de Química Orgánica y Química Orgánica Avanzada. En concreto, con las CE09, CE10 y CE17, relativas al área, al trabajo de laboratorio y la resolución de problemas reales.

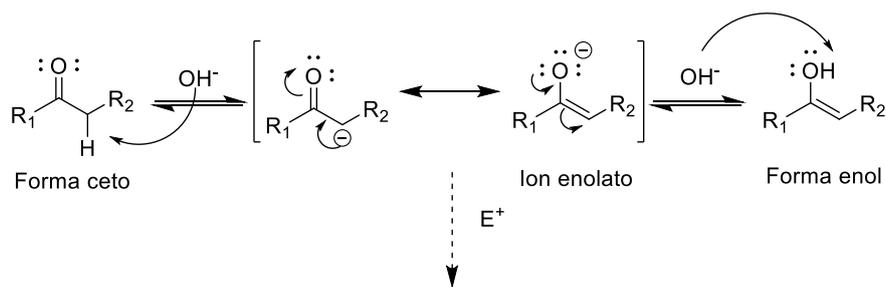
### **Introducción**

Cuando se piensa en un alcano, prácticamente nunca se piensa en la acidez de los hidrógenos que componen su cadena, debido a que estos son muy poco ácidos. Sin embargo, cuando añadimos un grupo carbonilo, se observa una situación anómala en el hidrógeno situado en el carbono- $\alpha$  respecto a este grupo.

Se dan dos motivos complementarios que favorecen esta acidez: por un lado, la formación de un dipolo debido a la electronegatividad del oxígeno del carbonilo, retirando así la carga hacia sí y facilitando la liberación del protón. (Sykes, 1986). Por otro lado, el intermedio formado, puede estabilizarse por sus formas resonantes llegando a dar lugar a dos formas tautómeras: la forma ceto y la forma enol.

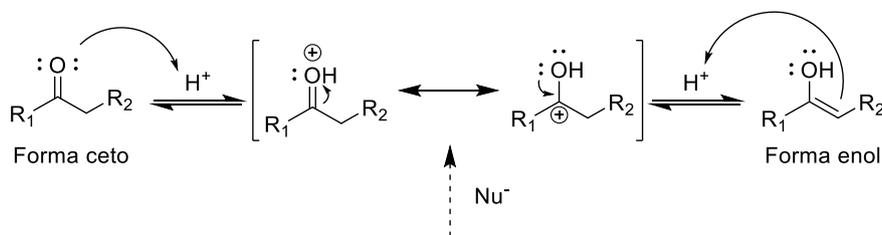
En el transcurso de estas reacciones se establece un equilibrio entre los tautómeros, amén de que pueden estar catalizadas tanto por bases como por ácidos, a través de diferentes mecanismos.

La tautomería catalizada por una base es la que hace uso de la acidez del protón, creando un carbanión, denominado enolato, y que podrá atacar a los carbonos carbonílicos, que son electrófilos, existentes en el medio, como queda reflejado en el Esquema 1.



Esquema 1. Tautomería ceto-enol catalizada por una base.

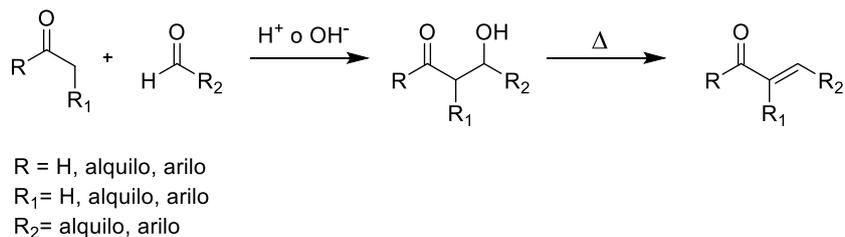
La catálisis ácida, por otro lado, es capaz de protonar el oxígeno del grupo carbonilo, que actúa como base de Lewis (donando un par de electrones) y permitiendo el posible ataque de un nucleófilo al carbono carbonílico de la molécula (Schaller, 2022), como se puede observar en el Esquema 2.



Esquema 2. Tautomería ceto-enol catalizada por un ácido.

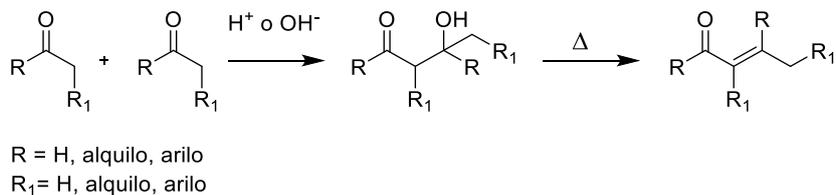
En el caso que se trata en esta práctica, las reacciones que suceden tienen como reactivos compuestos carbonílicos, por lo que, de cualquiera de los dos modos, se obtiene como producto el aldol ( $\beta$ -hidroxialdehído o  $\beta$ -hidroxicetona). Además, si se cumplen ciertas condiciones de temperatura, puede darse la deshidratación del aldol obteniéndose finalmente un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado.

Este tipo de reacción se denomina condensación aldólica (Esquema 3), genera nuevos enlaces C-C entre las moléculas y es a través de ella y de la catálisis básica por la cual se realiza el experimento incluido en esta práctica.



Esquema 3. Reacción general de condensación aldólica

De forma análoga, los reactivos que posean hidrógenos enolizables darán a su vez la reacción de autocondensación del producto, como se observa en el Esquema 4.



Esquema 4. Reacción de autocondensación

En este ejemplo, se realiza una condensación de Claisen-Schmidt, un ejemplo concreto de condensación aldólica donde uno de los reactivos no posee hidrógenos enolizables, originando así dos productos: el deseado y el de autocondensación. Para evitar dicho producto de autocondensación, se ha de añadir el reactivo enolizable paulatinamente, sobre una disolución básica del reactivo no enolizable de tal modo que la reacción que se produzca sea mayormente la deseada.

## Materiales y reactivos

### Materiales

Matraz de dos bocas de 50 mL, jeringa de 5 mL, vasos de precipitados, probeta (10 mL), pipetas Pasteur, vidrio de reloj, cristizador, termómetro, embudo cónico, embudo de decantación, papel de filtro, agitador magnético, placa agitadora calefactora, columna cromatográfica, cubeta de cromatografía, 5 matraces Erlenmeyer de 100 mL, tubo de RMN, lámpara UV, rotavapor.

### Reactivos

Benzaldehído (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CHO), acetaldehído (CH<sub>3</sub>CHO), agua destilada, etanol 96%, hidróxido de sodio (NaOH), sulfato de magnesio anhidro (MgSO<sub>4</sub>), hexano (Hex), diclorometano (DCM) acetato de etilo (AcOEt), gel de sílice, arena de mar, placas de CCF, disolución reveladora de permanganato potásico, cloroformo deuterado.

## Desarrollo experimental

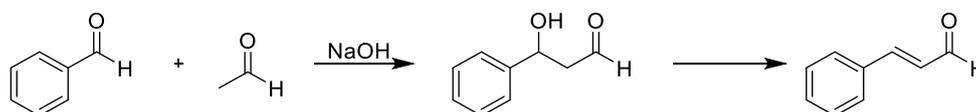
### a) Condensación aldólica. Síntesis de cinamaldehído

En un baño de hielo se coloca un matraz de dos bocas de 50 mL provisto de agitador magnético, en el que se introducen 10 mL de etanol, 10 mL de una disolución de NaOH 2M y 17,8 mmol de benzaldehído que se añadirán con ayuda de una jeringa.

Con agitación continua y procurando que la mezcla no sobrepase los 20 °C (para que el acetaldehído no ebulle), se adicionan con ayuda de una jeringa, lentamente y gota a gota, un equivalente (17,8 mmol) de acetaldehído, que habrá sido previamente enfriado en un baño de hielo.

Se deja agitar la mezcla durante una hora dentro del baño de hielo, mientras se realizan TLC a distintos tiempos de reacción utilizando como patrón el benzaldehído (véase Técnicas cromatográficas), para conocer el estado de la reacción y la presencia de los reactivos y de los productos. Las placas se revelan con la lámpara UV y posteriormente con permanganato potásico. Se ensayarán las mezclas de eluyentes: hexano, hexano/acetato 1:1 y hexano/acetato 9:1. Determine los  $R_f$  de los compuestos observados.

Durante este periodo, sucede la reacción del Esquema 5.



Esquema 5. Síntesis del cinamaldehído.

Una vez transcurrido el tiempo de reacción se extrae la mezcla con DCM (véase Separación líquido-líquido). La fase orgánica se lava un par de veces con agua helada para arrastrar las impurezas solubles que pueda tener y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se filtra la disolución con un filtro de pliegues y se elimina el disolvente a presión reducida.

### b) Purificación por cromatografía en columna

Para la separación de los diferentes compuestos, se realizará una columna cromatográfica utilizando gel de sílice como fase estacionaria, mientras que la fase móvil estará compuesta de la mezcla de eluyentes hexano y acetato de etilo (abreviado Hex/AcOEt) (véase Técnicas cromatográficas)

En un matraz se toman 300 mg de la muestra disuelta en DCM (para su fácil eliminación posterior) y se añaden 5 g de gel de sílice para que el compuesto se adsorba en su superficie y se elimina el disolvente a presión reducida. Se introduce en la columna la papilla formada por 20 g de gel de sílice en hexano y se adiciona en la columna la mezcla adsorbida en gel de sílice, colocando sobre esta capa, otra de arena, que protegerá el frente de la columna.

Se utiliza una mezcla de eluyentes menos polar (Hex/AcOEt, 95:5) hasta que el primer compuesto haya desalojado la columna, y entonces, se aumenta la polaridad de la mezcla a Hex/AcOEt 9:1, para sacar de la columna los siguientes compuestos.

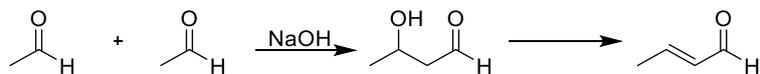
El contenido de las fracciones se analiza por TLC revelando las placas con la lámpara UV y posteriormente con permanganato potásico, se juntan las fracciones que la misma composición y se elimina el disolvente a presión reducida.

Las fracciones obtenidas se pesan, se calcula el rendimiento obtenido y para conocer la composición de las fracciones se prepara una muestra para realizar un  $^1\text{H-RMN}$  en  $\text{CDCl}_3$  (véase Técnicas espectroscópicas).

## Discusión de resultados

La adición de los reactivos al matraz de reacción se realizó utilizando una jeringa en lugar de un embudo de adición, para evitar la pérdida de acetaldehído por ebullición ( $T^a$  de ebullición =  $20\text{ }^\circ\text{C}$ ) y para realizar la adición de un modo más controlado. Por otra parte, se debería destilar el benzaldehído para evitar la adición de ácido benzoico, que puede intervenir principalmente en el rendimiento de la reacción.

Análogamente, se puede haber formado el compuesto de autocondensación del acetaldehído (Esquema 6), conocido como crotonaldehído.



Esquema 6. Síntesis y descomposición del crotonaldehído.

Una vez finalizada la reacción y la extracción con DCM se obtienen 1,917 g de un aceite amarillento, con un ligero olor a canela, lo que supondría un rendimiento del 82%, si no contuviera impurezas.

Se realiza una TLC y se revela en la lámpara UV y posteriormente con permanganato potásico, en la que aparecen 3 manchas, lo que indica que la muestra no es pura (Figura 14).

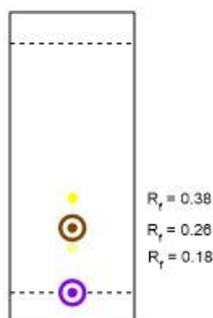


Figura 14. TLC de la muestra en Hex/AcOEt (95:5), revelada en permanganato potásico.

Después de la purificación por columna se obtienen tres fracciones, que se cotejan con el bruto a través de una TLC como la de la Figura 15, observando que en efecto se han conseguido separar los compuestos.

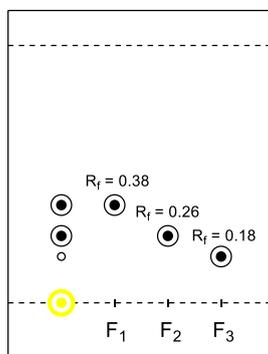


Figura 15. TLC de la muestra y sus fracciones en Hex/AcOEt (95:5)

La primera fracción corresponde a benzaldehído, pues al realizar una TLC con benzaldehído puro esta arroja el mismo valor de  $R_f$ .

La segunda fracción se estima que es el compuesto deseado, el cinamaldehído. Además del olor a canela que desprende la fracción, se comparan los valores de  $R_f$  obtenido y los de bibliografía. Se elimina el disolvente a presión reducida y se obtienen 59 mg extraída de 300 mg, lo que constituye un rendimiento de aproximadamente 20 %. De esta fracción se realizará un  $^1\text{H-RMN}$  para confirmar la identidad del compuesto.

Por último, la tercera fracción corresponde al producto de autocondensación, el crotonaldehído, pues ya habiendo observado el espectro de la segunda fracción, se observan trazas de este en él.

Al analizar y comparar el espectro  $^1\text{H-RMN}$  (Figura 24, Apéndice I) realizado con la bibliografía existente y su caracterización (Gupton et al., 1985) se encontró que los datos eran coincidentes.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 9,71 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, CHO), 7,59-7,56 (m, 2H, Ar), 7,48 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH}$ ), 7,46-7,43 (m, 3H, Ar), 6,73 (dd,  $J = 16,0, 7,7$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CHO}$ ).

## Conclusiones

Se ha obtenido cinamaldehído por medio de una condensación aldólica entre el benzaldehído y acetaldehído con un rendimiento del 20%. Aunque el acetaldehído se ha añadido gota a gota se ha formado parte del producto de autocondensación, aunque este producto es muy minoritario, se podría solucionar ralentizando aún más la adición, para ello sería necesario

utilizar un embudo de adición compensada, para evitar la pérdida del acetaldehído por evaporación.

De otra forma, hacer el tamaño a mayor escala podría ser una opción para aumentar el rendimiento, pues las pérdidas de producto son menores (Wernerova & Hudlický, 2010). Sin embargo, el coste de los reactivos y el tiempo de la reacción sería bastante mayor.

Por último, se debe destacar que en la caracterización del espectro la constante de acoplamiento entre los hidrógenos de los carbonos olefínicos es  $J = 16,0$  Hz, es indicativo de que el compuesto obtenido es el isómero *trans*, pues está contenido dentro de los valores definidos para ello (Günther, 2013).

### **Cuestiones propuestas**

- I.** ¿Por qué motivo el acetaldehído debe adicionarse gota a gota?
- II.** ¿Podría ser el benzaldehído el que se adicione gota a gota en una disolución básica de acetaldehído? ¿Qué ocurriría en ese caso?
- III.** Calcule el rendimiento de su reacción. Razone a que se debe ese valor y como podría mejorarse.
- IV.** ¿Por qué el benzaldehído no es enolizable? Demuéstrelo a través de sus formas resonantes.
- V.** ¿Los productos resultantes podrían ser objetivo de una nueva condensación aldólica? Escriba la posible reacción entre el cinnamaldehído y el acetaldehído para comprobarlo.

## **5. Práctica 2. Extracción del cinamaldehído de la canela**

### **Objetivos**

Entender cómo funciona la técnica de extracción sólido-líquido, la extracción de compuestos naturales y las diversas aplicaciones que estos pueden tener. Esta técnica servirá de complemento a la práctica anterior, para comparar el resultado de la extracción con el obtenido en la síntesis. Estos objetivos van en consonancia con las competencias específicas de las guías docentes de las asignaturas de Química Orgánica y Química Orgánica Avanzada. En concreto, con las CE09, CE10 y CE17, relativas al área, al trabajo de laboratorio y la resolución de problemas reales.

Por último, también siguen las líneas de los Objetivos de Desarrollo (ODS) sostenible barajados en la Agenda 2030, particularmente con los ODS 9, ODS 12 y ODS 13.

### **Introducción**

Una de las particularidades de la Química Orgánica reside en su polivalencia en otras áreas, es decir, que esta disciplina es aplicable en campos afines, como la bioquímica o la farmacia, pero también tiene su espacio fuera de la ciencia, como en la cosmética.

Además, la Química Orgánica posee amplios y diversos caminos sintéticos para la síntesis de múltiples compuestos, lo que permite ajustar condiciones, como los reactivos disponibles, el material de laboratorio, etc.

Sin embargo, cuando se trabaja en un laboratorio, además de valorar las distintas opciones sintéticas del producto deseado, se han de valorar otras, como comprarlo (porque su obtención sea más cara y elaborada) o extraerlo de alguna fuente.

La extracción de compuestos a través de fuentes naturales como las plantas es un buen método para obtener aquellos productos que sean mayoritarios en su composición, como es el caso de los compuestos aromáticos, los terpenos o diferentes aldehídos y cetonas. Por otra parte, una de las ventajas de las extracciones es que no es necesario utilizar numerosos reactivos y disolventes agresivos para el medio ambiente y que tienen capacidad de contaminar las aguas, si no que se pueden utilizar disolventes no contaminantes, baratos y además se pueden reutilizar múltiples veces, haciendo que estas puedan ser una alternativa respetuosa con el medioambiente.

En concreto, el cinamaldehído, al ser el compuesto que le da su característico olor y sabor a la canela, tiene un gran uso en la industria cosmética y alimentaria, además de ser un repelente natural de mosquitos (ACS, 2018) y un antifúngico (Shreaz et al., 2016)

Por tanto, en esta práctica se mostrará el proceso de obtención del cinamaldehído a través de su extracción de la canela, donde el cinamaldehído constituye el componente mayoritario de sus aceites esenciales. Para ello se hará uso de la técnica de extracción en continuo, mencionada previamente en el apartado de técnicas experimentales, y en concreto, con el uso de un aparato Soxhlet.

## **Materiales y reactivos**

### **Materiales**

Matraz de fondo redondo de 250 mL, aparato Soxhlet, refrigerante, probeta (100 mL), vidrio de reloj, mortero, algodón, embudo cónico, papel de filtro, manta calefactora, cubeta de cromatografía, lámpara UV y rotavapor.

### **Reactivos**

Canela en rama (*Cinnamomum zeylainicum*), placas de TLC, dimetilsulfóxido deuterado ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) y etanol 96%.

### **Desarrollo experimental**

Inicialmente, se toman 10,5 g de canela, que se muelen en un mortero. Se ha de tener en cuenta que cuanto más finamente molido esté, existirá mayor superficie de contacto y por tanto liberará el producto con mayor facilidad.

Por otra parte, se prepara el montaje del reflujo: se coloca un matraz de fondo redondo en una manta calefactora. A este matraz se le une un aparato Soxhlet al que previamente se le ha introducido un trozo de algodón en su cavidad principal, y sobre el cual se coloca la canela previamente molida, y otro algodón para que esta no se pueda mover (véase Extracción sólido-líquido). Se adicionan 100 mL de etanol, cantidad suficiente para comprobar que el sifón del Soxhlet funciona correctamente y se posiciona un refrigerante en la entrada del aparato, para evitar posibles pérdidas del vapor (Figura 16).

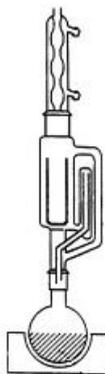


Figura 16. Montaje de reflujo con Soxhlet. Adaptado de Luque de Castro y García Ayuso (2000).

Una vez ensamblado el montaje, se espera a la ebullición del etanol y a partir de ese momento, la extracción se deja a reflujo durante una hora.

Transcurrido ese tiempo, se deja enfriar y se filtra el contenido del matraz a través de un filtro de pliegues hacia otro matraz redondo, por si algún resto orgánico hubiera conseguido atravesar el Soxhlet, y se realiza una TLC en Hex/AcOEt (95:5) utilizando como patrón el cinamaldehído obtenido en la práctica anterior y se revela en la lámpara UV. Se elimina el disolvente a presión reducida, aislando el cinamaldehído contenido en la canela.

En última instancia se realiza un  $^1\text{H-RMN}$  para comparar el espectro obtenido en la extracción con el obtenido en la síntesis del compuesto

## **Discusión de resultados**

Una vez terminada la experimentación, se observa que en el matraz ha quedado un líquido amarillo y denso, que corresponde con las características físicas y odoríferas del cinamaldehído. Aun así, antes de pasar el matraz por el rotavapor, se toma una muestra del medio de reacción y se compara a través de una TLC con el cinamaldehído aislado en la Práctica 1, resultando en la Figura 17.

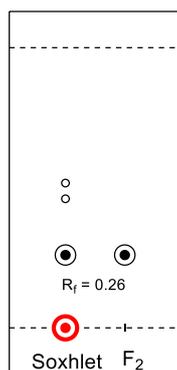


Figura 17. TLC comparativa entre el extracto y el compuesto aislado en Hex/AcOEt (95:5)

Se puede deducir pues, que el cinamaldehído es el compuesto mayoritario de los compuestos extraídos. Además, se perciben dos manchas muy tenues, que pueden corresponderse a otros compuestos que no son de nuestro interés y que además son minoritarios. Por último, se observa una mancha rojiza que queda de forma residual en la base donde se ha realizado la TLC, que indicaría la existencia de compuestos coloreados como carotenoides o antocianinas.

Con el paso del tiempo, el aceite amarillento que se había obtenido se tornó en un sólido marrón rojizo, que puede ser indicativo de la oxidación del compuesto. Se obtienen 494 mg, lo que supone un 4,7% del contenido de la canela extraída después de 1 hora de extracción en continuo, que es mínimo en comparación con la bibliografía (Jayaprakasha et al., 2002), que indica más de un 60 % de cinamaldehído en la corteza tras 10 horas de extracción con Soxhlet. También, se habría conseguido un mayor rendimiento al haberlo dejado en reflujo por más de 5 horas, como razona Wong et al. (2014), donde indica que un mayor tiempo de reflujo origina una mayor obtención de aceite esencial.

La caracterización del espectro es (Figura 25. Apéndice I):  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  (ppm) 9,68 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, CHO), 7,77-7,73 (m, 3H), 7,49-7,47 (m, 3H), 6,87 (dd,  $J = 16,1$  Hz  $J = 7,8$  Hz, 1H  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-CHO}$ ). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía (Gupton et al., 1985).

## Conclusiones

Se ha extraído cinamaldehído de la canela con un rendimiento de un 5% después de 1 hora de extracción. La TLC comparativa (Figura 17) entre la segunda fracción de la primera práctica y el compuesto obtenido en esta es una de las pruebas para aseverar de que ambos compuestos son el mismo, junto al espectro RMN realizado al extracto (Figura 25, Apéndice I).

## Cuestiones propuestas

- I.** Si en el laboratorio no se encontrase ningún aparato Soxhlet, ¿se podría utilizar otro procedimiento para realizar la extracción?
- II.** Si en esta reacción a reflujo se hubiera utilizado otro disolvente (por ejemplo, agua destilada), ¿hubiera cambiado en algo el resultado?
- III.** Sugiera otros compuestos de origen natural cuya extracción pueda tener un interés químico.

## 6. Práctica 3. Sustitución electrófila aromática. Síntesis de nitroacetanilida

### Objetivos

Los objetivos de esta práctica son los de conocer y comprender la aromaticidad en el anillo de benceno, las reacciones que puede sufrir y el efecto de los sustituyentes en la sustitución electrófila aromática, aplicar distintos métodos de separación y purificación. Por último, estos objetivos van en consonancia con las competencias específicas de las guías docentes de las asignaturas de Química Orgánica y Química Orgánica Avanzada. En concreto, con las CE09, CE10 y CE17, relativas al área, al trabajo de laboratorio y la resolución de problemas reales.

### Introducción

Una de las bases principales del laboratorio químico es conocer las distintas propiedades de los compuestos que se van a utilizar. Sin embargo, existen un par de propiedades que guardan una estrecha relación, como son la estabilidad y la reactividad, donde, como regla general, aquellos compuestos que sean inestables tendrán cierta tendencia a reaccionar o a descomponer su estructura para alcanzar un estado de mayor estabilidad. Debido a la infinidad de compuestos existentes, se va a tratar a continuación un grupo concreto, los hidrocarburos cíclicos y conjugados.

La conjugación de un sistema, en concreto de sus enlaces, hace referencia a los enlaces entre sus átomos, enlaces simples y enlaces múltiples colocados alternadamente (generalmente dobles enlaces, pero también pueden ser triples). Esta configuración permite la existencia de las formas resonantes (Figura 18) en los compuestos, descrita por Kekulé en el siglo XIX, y en el caso de los hidrocarburos cíclicos, el concepto de aromaticidad a través de la regla de Hückel.

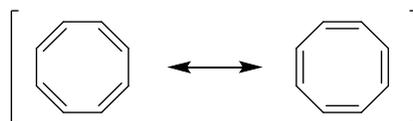


Figura 18. Formas resonantes del ciclooctatetraeno

La regla de Hückel es capaz de clasificar los compuestos en aromáticos, antiaromáticos y no aromáticos a través de tres aspectos: la ciclicidad, la planicidad y la conjugación total del sistema. Entonces, serán no aromáticos los compuestos acíclicos, no planos o que no tengan un sistema completamente conjugado, como los que se muestran en la Figura 19.

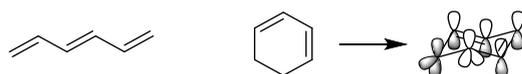


Figura 19. Compuestos no aromáticos. A la izquierda, hexa-1,3,5-trieno, completamente conjugado, pero acíclico. A la derecha, ciclohexa-1,3-dieno, que no es plano ni completamente conjugado, pues tiene átomos de configuración  $sp^3$ .

Por otra parte, son aromáticos y antiaromáticos aquellos que cumplen los tres aspectos, y para diferenciarlos se acude al número de electrones que participan en la aromaticidad del sistema. Un compuesto es aromático si su número de electrones es resultado de  $4n + 2$  y antiaromático si el número es solución de  $4n$ , donde  $n$  es cualquier número natural o 0, como los de la Figura 20.



Figura 20. Compuestos no iónicos de  $n = 1$ . A la izquierda, el ciclobuta-1,3-dieno, de carácter antiaromático. A la derecha, el benceno, de carácter aromático.

Aunque no se ha hecho mención anteriormente, las características de aromaticidad y antiaromaticidad no son únicas de los ciclos carbonados, sino que también son aplicables a heterociclos, compuestos que contienen uno o más heteroátomos, como el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, entre otros, y que pueden estar introducidos en estructuras monocíclicas o policíclicas (Figura 21).

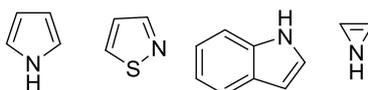
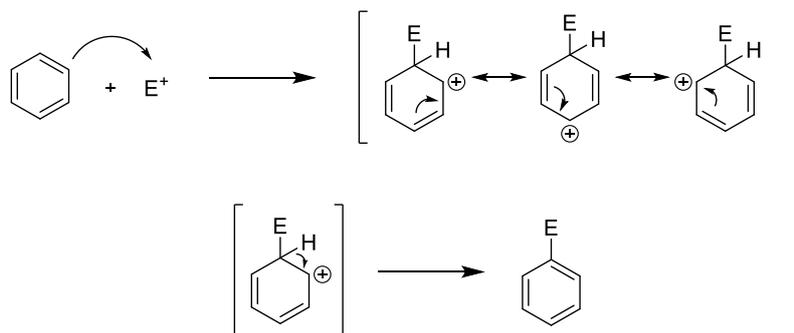


Figura 21. Ejemplos de heterociclos. De izquierda a derecha: pirrol (monociclo aromático), isotiazol (monociclo diheteroatómico aromático), indol (policiclo aromático) y azirina (monociclo antiaromático).

Regresando a los ciclos carbonados, es el benceno la molécula aromática por excelencia, puede sufrir múltiples reacciones y merece la pena dedicarle un apartado.

Revisando las propiedades del benceno, y debido a su resonancia y a la deslocalización de su carga, se llega a la conclusión que el benceno es una molécula nucleofílica (rica en electrones) y que por tanto va a reaccionar con diversos electrófilos (Esquema 7) y de nuevo, gracias a la resonancia molecular, regresará a su forma aromática, su estado de mayor estabilidad. Esta reacción se denomina sustitución electrofílica aromática ( $S_{EAr}$ ) y es una de las reacciones

más importantes que sufre el benceno, dando ejemplos concretos, como las halogenaciones aromáticas y las alquilaciones y acilaciones de Friedel-Crafts.

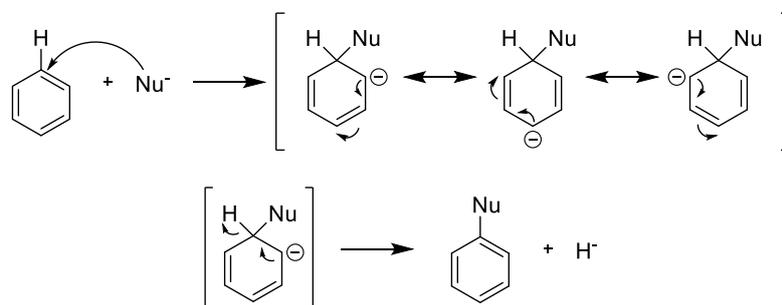


Esquema 7. Sustitución electrofílica aromática ( $S_{EAr}$ )

Una vez la molécula de benceno se encuentra sustituida, su carácter nucleófilo puede verse modificado a un carácter aún más nucleófilo o tornarse en una molécula electrofílica. Este cambio es dependiente del sustituyente o sustituyentes de la molécula y el efecto que provocan reside en el tipo de sustituyente.

Existen dos tipos de efectos electrónicos, el efecto inductivo (I), que reorienta la carga en la molécula debido a la electronegatividad del grupo y el efecto mesómero o resonante (M), que distribuye la carga gracias a la resonancia del benceno. De ser ambos positivos, harían más nucleófilo el anillo de benceno y de lo contrario, lo harían menos reactivo y electrófilo.

En este último caso, el anillo gana tendencia para sufrir sustituciones nucleofílicas aromáticas ( $S_{NAr}$ ), que estarán más favorecidas cuanto mejor grupo saliente sea el sustituyente. En el Esquema 8 se observa un ejemplo de ella, en el que el grupo saliente es el ion hidruro ( $H^-$ ), muy inestable y, por tanto, es una reacción en condiciones muy desfavorables.



Esquema 8. Sustitución nucleofílica aromática ( $S_{NAr}$ )

Debido a la forma de actuar de los dos efectos mencionados anteriormente y a los sustituyentes presentes en el benceno, se dará una u otra reacción. Estos sustituyentes se

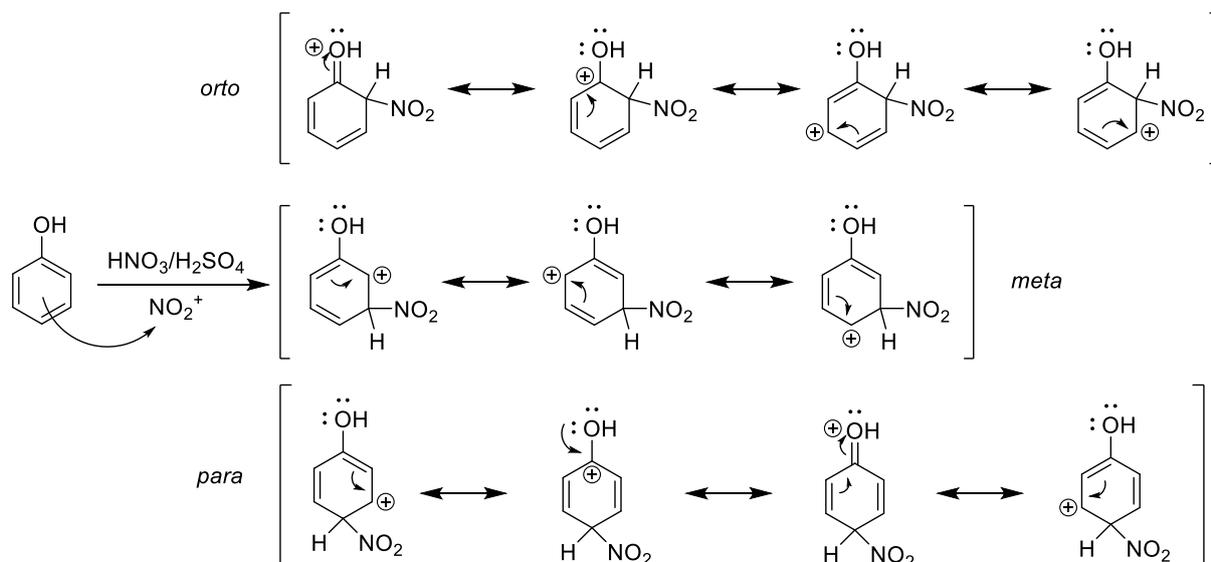
clasificarán en grupos donantes de carga o activantes (EDG, *Electron Donating Group*) y en grupos extractores de carga o desactivantes (EWG, *Electron Withdrawing Group*), como los representados en la siguiente tabla:

Grupos activantes (EDG)			Grupos desactivantes (EWG)		
Grupos funcionales	Efecto		Grupos funcionales	Efecto	
-NH <sub>2</sub> , -NHR, -NHR <sub>2</sub>	-I	+M	-NO <sub>2</sub> , -CN	-I	-M
-OH, -OR	-I	+M	-CHO, -CO <sub>2</sub> H, CO <sub>2</sub> R	-I	-M
-Ph	-I	+M	-CONH <sub>2</sub> , -CONR <sub>2</sub>	-I	-M
-R	+I		-X	-I	+M
-NHCOR, -OCOR	-I	+M			

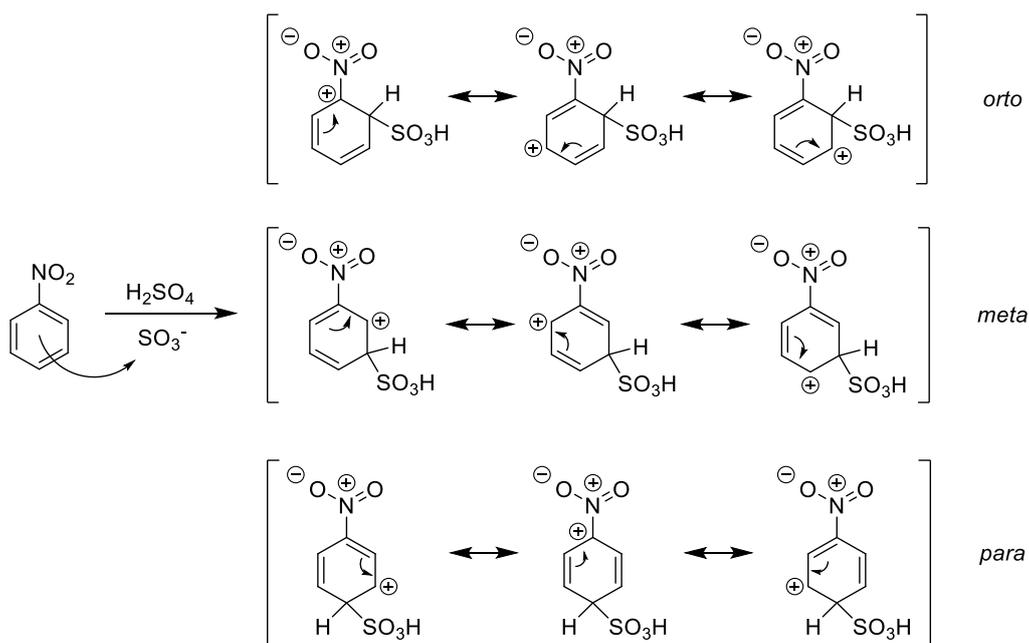
Tabla 1. Clasificación de algunos sustituyentes. (Ph = fenilo, R = alquilo, X = haluro)

Ya conocidos los efectos que estos grupos causan unidos al benceno, se debe destacar que un anillo bencénico sustituido por grupos activantes aumenta su reactividad frente a electrófilos mientras que, si se ve sustituido por grupos desactivantes, tendrá menor tendencia a reaccionar con éstos. De este modo, un derivado bencénico con EDG tiene mayor facilidad para sufrir sustituciones electrofílicas y otro con EWG experimenta fácilmente sustituciones nucleofílicas.

Estos derivados sufrirán las posteriores sustituciones en sus posiciones *para* y *orto* (si posee grupos donantes de carga o si excepcionalmente el grupo es un halógeno) o en posición *meta* (para los grupos que retiran carga). Este hecho queda explicado una vez más por la estructura resonante del benceno y se apoya esta explicación a través del Esquema 7 y se concreta en los Esquemas 9 y 10.



Esquema 9. Nitración ( $\text{S}_{\text{EAr}}$ ) del fenol. Se observa que las posiciones *orto* y *para* están favorecidas por la resonancia de la estructura y el alcohol arílico.



Esquema 10. Sulfonación ( $\text{S}_{\text{EAr}}$ ) del nitrobenzeno. Se observa que las posiciones *orto* y *para* son inestables, debido a la existencia de cargas positivas contiguas, de ahí la preferencia de la formación en la posición *meta*.

Además, de forma general, existe una preferencia a la posición *para*, debido a que, si los grupos sustituyentes son muy voluminosos, presentan impedimentos estéricos con el grupo ya presente al orientarse en *orto*.

En esta práctica se va a estudiar la reacción de nitración de acetanilida, las nitroacetanilidas, en concreto la *p*-nitroacetanilida es de gran utilidad en el sector farmacéutico, ya que es el precursor de un reactivo necesario para la síntesis del paracetamol (Garzón-Posse et al., 2022). También son compuestos interesantes como reactivo para la creación de sales de diazonio, que posteriormente darían lugar a colorantes azoicos.

## Materiales y reactivos

### Materiales

Matraz de fondo redondo de 25 mL, pipetas (1 y 5 mL), vidrio de reloj, baño de hielo, embudo Büchner, matraz Kitasato, papel de filtro, termómetro, agitador magnético, cubeta cromatográfica, placa agitadora calefactora, columna cromatográfica, capilares de punto de fusión, bloque de punto de fusión, lámpara UV, tubo de RMN.

### Reactivos

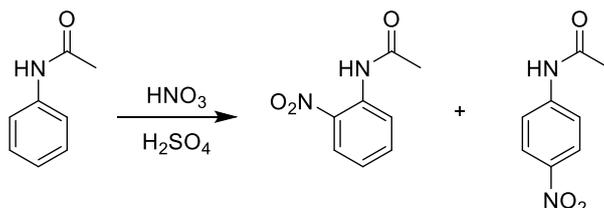
Acetanilida ( $C_8H_9NO$ ), ácido sulfúrico concentrado ( $H_2SO_4$ ), ácido nítrico concentrado ( $HNO_3$ ), agua destilada. Gel de sílice, arena de mar, placas de TLC, éter de petróleo, acetato de etilo, cloroformo deuterado.

## Desarrollo experimental

### a) Síntesis de nitroacetanilida. Reacción de sustitución electrófila aromática

En un baño de hielo se coloca un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de agitador magnético y se introducen 3,37 mmol de acetanilida seguidos de 1,1 mL de  $H_2SO_4$  concentrado, adicionados lentamente y procurando la completa disolución de la acetanilida.

Posteriormente, se introducen 0,55 mL de  $HNO_3$  concentrado con una pipeta, lentamente y gota a gota, evitando que el medio se caliente en exceso y se deja en agitación durante 20 minutos para que complete la reacción del Esquema 11.



Esquema 11. Síntesis de nitroacetanilida

Transcurrido ese tiempo, se vierten en el matraz 15 mL de agua muy fría para que se produzca la precipitación del producto con mucho cuidado y en pequeñas cantidades, evitando que el ácido salpique al entrar en contacto con el agua.

El sólido producido en la reacción se filtra a vacío (véase Separación sólido-líquido), y se lava consecutivas veces, con la menor cantidad de agua fría posible, hasta que el líquido filtrado adquiera un pH neutro.

#### **b) Purificación**

Se toma una pequeña porción de la muestra, que se disuelve en acetato de etilo para analizarla a través de una TLC, con una mezcla de eluyentes Peth/AcOEt (1:1) y se revela en la lámpara UV observándose dos productos. Determine el  $R_f$  de los productos observados.

Para aislar los compuestos observados en la TLC, se realiza una columna cromatográfica en la que se introducen 20 g de sílice, que actuará como fase estacionaria, en éter de petróleo (Peth). A continuación, se toman 2 g de sílice a los que se añaden 100 mg de la muestra disuelta en AcOEt, se elimina el disolvente a presión reducida para que la muestra quede adsorbida en la gel de sílice. Una vez hecho esto, se introduce en la columna, y se coloca una capa de arena sobre el frente de la columna.

Para realizar la columna se utiliza una mezcla de disolventes Peth/AcOEt (6:4), hasta que la primera fracción, la que contiene el *o*-producto, desaloje de la columna. En ese instante, se aumenta la polaridad de la mezcla de disolventes a 1:1, para sacar la segunda fracción, que contiene el producto mayoritario.

Para comprobar la eficacia de la purificación por columna, se realizan TLC de las distintas fracciones, las que contienen la misma composición se juntan en un matraz y se elimina el disolvente a presión reducida. Con ambas fracciones se preparan muestras para RMN.

Por último, se introduce un capilar con la muestra dentro del bloque de punto de fusión para determinar su punto de fusión (véase Punto de fusión).

#### **Discusión de resultados**

Una vez terminada la reacción, se obtienen 0,554 g de un sólido amarillento que supone un rendimiento del 83 %, suponiendo que la totalidad del producto fuera de conformación *para*. Sin embargo, sabemos que en la reacción también ha surgido el isómero *orto*, y por tanto tendremos que separarlos.

Primero de todo, se realiza una TLC del producto de reacción, que da lugar a una placa como la de la Figura 22.

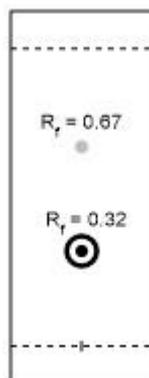


Figura 22. TLC de la muestra en Peth/AcOEt (6:4)

Se observan dos manchas, una muy tenue, que se supone debe ser la *o*-nitroacetanilida, debido a que es el producto minoritario de la reacción, mientras que la otra debe ser la *p*-nitroacetanilida. Dado que el isómero *para* parece ser el mayoritario, se ensayaron distintos disolventes para purificarlo mediante recristalización (véase Recristalización). Se probó la recristalización con DCM, y con mezclas de disolventes Ac/Hex y AcOEt/Hex, sin embargo, con todos los disolventes ensayados los 2 isómeros mostraron similar solubilidad por lo que la purificación no pudo llevarse a cabo por este método.

Con este resultado y dado que los isómeros muestran  $R_f$  bien separados, se procede a realizar una purificación por columna cromatográfica, y de la cual confirmaremos una correcta separación con una TLC como en la Figura 23.

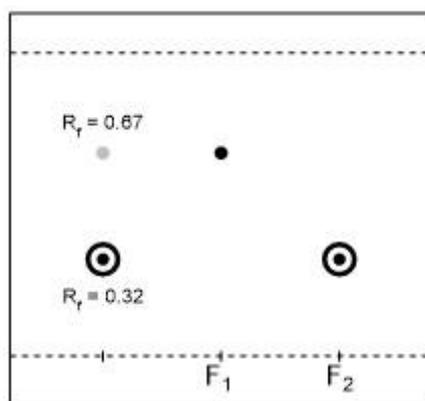


Figura 23. TLC comparativa entre la muestra y sus fracciones.

Se elimina el disolvente de las fracciones, siendo la segunda fracción el producto mayoritario como se había observado por TLC. Se obtienen 63,2 mg (63,2% de rendimiento) de un sólido blanco

Posteriormente, se analiza el resultado otorgado en el punto de fusión (214-216) °C, que coincide con el descrito en la bibliografía de 216 °C (Haynes, 2014-2015).

Por último, el <sup>1</sup>H-RMN (Figura 26, Apéndice I) del compuesto coincide con el descrito en la bibliografía (Sun & Quan, 2015). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,21 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, Ar), 7,69 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H, Ar), 7,43 (s, 1H, NH), 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Conclusiones

Se ha obtenido *p*-nitroacetanilida mediante sustitución electrófila aromática en esta práctica, donde el isómero *para* resulta ser el mayoritario frente al producto *orto*, que presenta impedimentos estéricos entre sustituyentes. Se intentó la purificación por recristalización, sin embargo, ambos isómeros mostraron una solubilidad similar en los disolventes utilizados. La purificación por columna, en cambio, resultó exitosa, obteniéndose con un rendimiento del 63%.

## Cuestiones propuestas

- I. ¿Por qué cree que la reacción ha de realizarse en un baño de hielo? Proponga dos motivos
- II. Si la reacción no se hiciera con un baño de hielo, sino a temperatura ambiente ¿cambiaría algo en la reacción?
- III. Sugiera un derivado sustituido del benceno a través del cual, el producto que se obtenga tenga orientación *meta*. Escriba el mecanismo de la reacción y los estados resonantes

## 7. Conclusiones

Como se mencionó al comienzo del trabajo, este ha servido como compendio de una serie de conocimientos a adquirir de los que se pueden sacar amplias y variopintas conclusiones.

Primero de todo, se demuestra tanto la posibilidad como la capacidad de abordar un mismo problema u objetivo a través de diferentes puntos de vista, determinando las ventajas e inconvenientes de cada uno de los procesos realizados y la preferencia de uno sobre otro bajo determinadas circunstancias, como pueden ser la disponibilidad de los materiales y los reactivos o las emisiones que se producen en las reacciones, como puede verse demostrado en la comparativa entre la síntesis y la extracción del cinamaldehído.

También se demuestra la necesidad de adquirir unas bases completas sobre los tipos de reacciones, con explicaciones paso a paso, que culminan con una serie de cuestiones que tienen como objetivo no solo cimentar el conocimiento adquirido, sino que también permiten ampliar el rango de esas preguntas a través de la iniciativa propia y la creatividad.

Para finalizar estas conclusiones, me siento decidido a hacer una anotación personal, ya que, a través de este trabajo, he podido valorar lo gratificante que resulta obtener unos resultados por cuenta propia, pero también he podido conocer la cara oculta de la investigación, como la frustración de no obtener resultados después de todo el tiempo invertido en el proceso de la experimentación. Un trabajo de tal magnitud y duración conlleva únicamente al aprendizaje y a la mejora en la toma de decisiones, dos cualidades que, humildemente, creo haber adquirido y que utilizaré de cara al futuro.

## 8. Apéndices

### APÉNDICE I: ESPECTROS DE $^1\text{H}$ -RMN

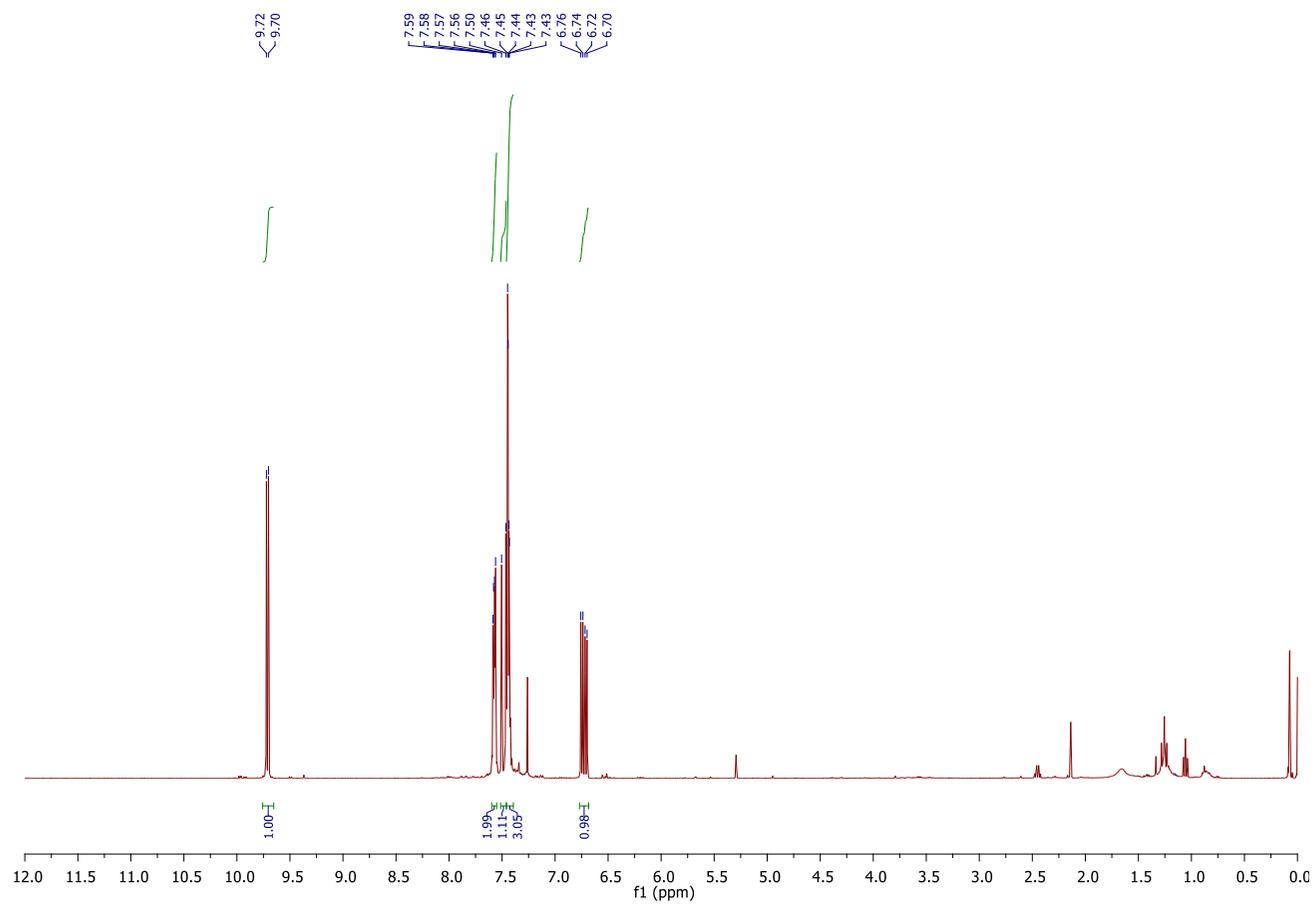


Figura 24. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del cinamaldehído sintetizado (400 MHz, ajuste a 0 con tetrametilsilano (TMS)).

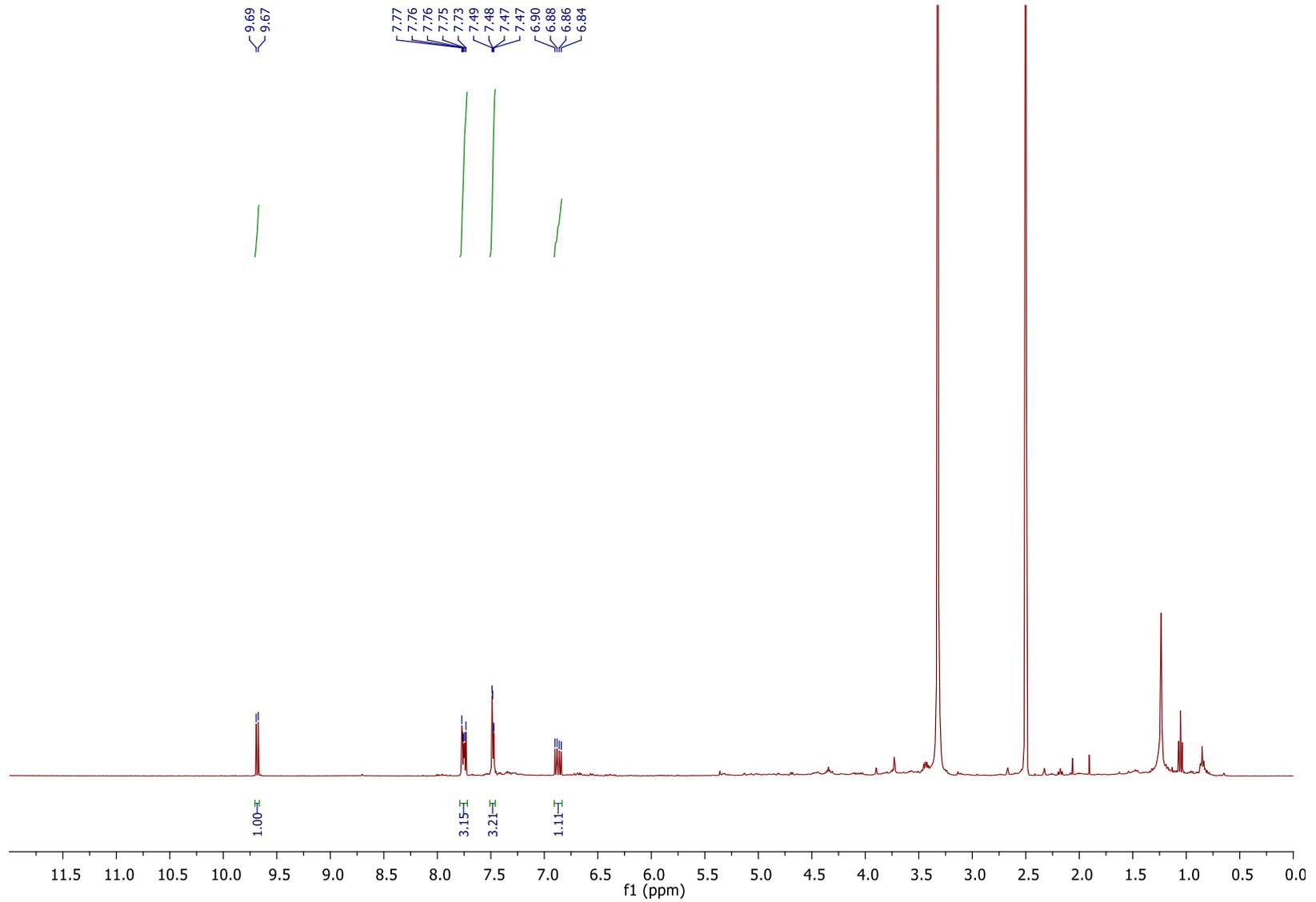


Figura 25. Espectro <sup>1</sup>H-RMN del cinamaldehído extraído de la canela (400 MHz, ajuste a 0 con tetrametilsilano (TMS)).

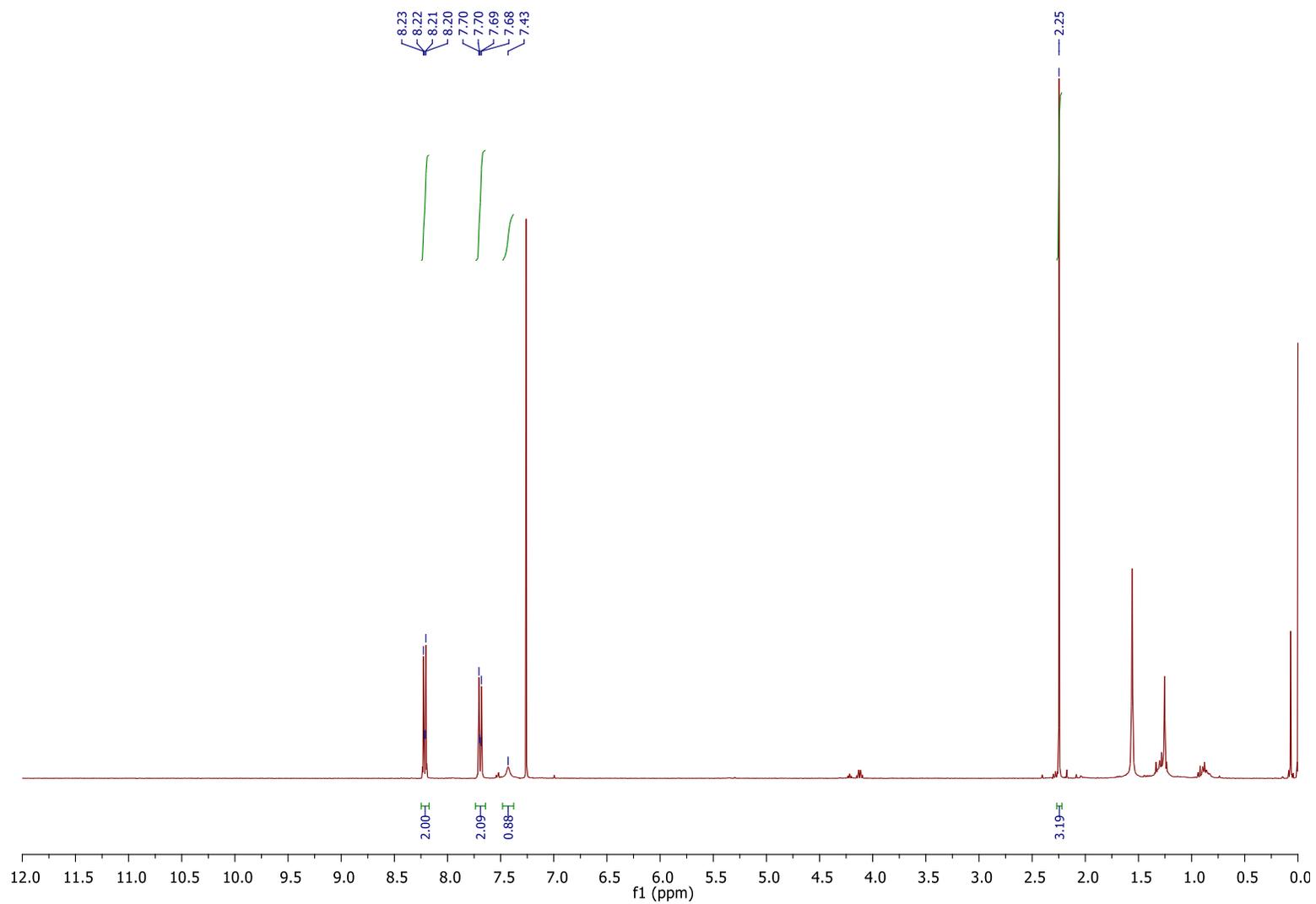


Figura 26. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la *p*-nitroacetanilida (400 MHz, ajuste a 0 con TMS)).

## APÉNDICE II: ABREVIATURAS

<b>Disolventes</b>	
<b>Ac</b>	Acetona
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>(CD)Cl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO</b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>Hex</b>	Hexano
<b>Peth</b>	Éter de petróleo
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>Técnicas</b>	
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina
<b>TLC</b>	<i>(Thin Layer Chromatography)</i>
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>Otras</b>	
<b>Ar</b>	Aromático
<b>d</b>	Doblete
<b>dd</b>	Doblete de dobletes
<b>EDG</b>	<i>Electron Donating Group</i>
<b>EWG</b>	<i>Electro Withdrawing Group</i>
<b>I</b>	Inductivo
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>M</b>	Mesómero
<b>m</b>	Multiplete
<b>s</b>	Singlete
<b>R<sub>f</sub></b>	Factor de retención
<b>S<sub>E</sub>Ar</b>	Sustitución electrófila aromática
<b>S<sub>N</sub>Ar</b>	Sustitución nucleófila aromática

## 9. Bibliografía

### Bibliografía del trabajo

- Al-Bayati, F. A., & Mohammed, M. J. (2009). *Isolation, identification, and purification of cinnamaldehyde from Cinnamomum zeylanicum bark oil. An antibacterial study.* *Pharmaceutical Biology*, 47(1) (pp. 61-66).
- American Chemical Society (2018). *Trans-cinnamaldehyde.*
- Braithwaite, A., & Smith, J. (1995). *Chromatographic methods.* Springer.
- Carreras, H. Z. (2023). *NMR spectroscopy principles, interpreting an NMR spectrum and common problems.* Analysis & Separations from Technology Networks.
- Carmona Guzmán, E. (2010). *La importancia de la experimentación en Química.* *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales*, Vol. 104 (pp. 189-202).
- De Castro, M. D. L., & Ayuso, L. G. (2000). *ENVIRONMENTAL APPLICATIONS / Soxhlet extraction* (pp. 2701-2709).
- Garzón-Posse, F. A., Quevedo-Acosta, Y. & Gamba-Sánchez, D. (2022). *Paracetamol synthesis for active learning of amide functional groups in undergraduate chemistry laboratories.* *Journal of Chemical Education*, 99(6), (pp. 2385-2391).
- Grau, M. Á. M., & Csák, A. G. (1998). *Técnicas experimentales en síntesis orgánica.*
- Günther, H. (2013). *NMR spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry.* John Wiley & Sons. (p. 113)
- Gupton, J. T.; Norman, B.; Wysong, E. (1985). *The Reactions of an Unsubstituted Vinamidinium Salt with Organometallic Species and Reducing Agents.* *Synth. Commun.* 15, (pp. 1305-1314).
- Haynes, W. M. (2014). *CRC Handbook of Chemistry and Physics.* CRC Press.
- Jayaprakasha, G., Rao, L. J. M., & Sakariah, K. (2002). *Chemical composition of volatile oil from Cinnamomum zeylanicum buds.* *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(11-12), (pp. 990-993).
- Lifshitz, A., Bidani, M., & Tamburu, C. (1989). *Decomposition of crotonaldehyde at elevated temperatures: studies with a single-pulse shock tube.* *The Journal of Physical Chemistry*, 93(20), (pp. 7161-7165).
- Nichols, L. (2017). *Organic Chemistry Laboratory Techniques, 2<sup>nd</sup> Edition.* (pp. 64-74).
- Quimicafacil.net (2019). *Mejoras a la hidrodestilación.* <https://quimicafacil.net/tecnicas-de-laboratorio/mejoras-a-la-hidrodestilacion-clevenger/>.

- Santiago, M., & Strobel, S. A. (2013). *Thin layer chromatography*. Methods in Enzymology (pp. 303-324).
- Schaller, C. (2022). *Structure & Reactivity in Organic, Biological and Inorganic Chemistry*.
- Shreaz, S., Wani, W. A., Behbehani, J., Raja, V., Irshad, M., Karched, M., Ali, I., Siddiqi, W. A., & Lee, T. H. (2016). *Cinnamaldehyde and its derivatives, a novel class of antifungal agents*. Fitoterapia, 112, (pp. 116-131).
- Silverman, R. B. (1983). *Mechanism of inactivation of monoamine oxidase by trans-2-phenylcyclopropylamine and the structure of the enzyme-inactivator adduct*. Journal of Biological Chemistry, Vol. 208 (pp. 14766-14769).
- Sitholé, B., Shirin, S., & Ambayec, B. (2010). *Analysis and fate of lipophilic extractives in sulphite pulps*. Journal of Wood Chemistry and Technology, 30(1), (pp. 31-47).
- Sun, S., & Quan, Z. (2015). *Selective reduction of nitro-compounds to primary amines by nickel-catalyzed hydrosilylative reduction*. RSC Advances, 5(103), (pp. 84574-84577).
- Sykes, P. (1986). *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*. John Wiley & Sons.
- Thiele, J. (1907). *Ein neuer Apparat zur Schmelzpunktsbestimmung*. Chemische Berichte, 40(1) (pp. 996-997)
- United Nations Economic Commission for Europe. (2004) *Proposal to amend the proper shipping name of Crotonaldehyde (UN 1143)*, ST/SG/AC.10/C.3/2004/33.
- Utchariyakiat, I., Surassmo, S., Jaturanpinyo, M., Khuntayaporn, P., & Chomnawang, M. T. (2016). *Efficacy of cinnamon bark oil and cinnamaldehyde on anti-multidrug resistant pseudomonas aeruginosa and the synergistic effects in combination with other antimicrobial agents*. BMC Complementary and Alternative Medicine, 16(1).
- Wernerova, M., & Hudlický, T. (2010). *On the Practical Limits of Determining Isolated Product Yields and Ratios of Stereoisomers: Reflections, Analysis, and Redemption*. Synlett, 2010(18), (pp. 2701-2707).
- Wong, Y. C., Ahmad-Mudzaqqir, M. Y., & Wan-Nurdiyana, W. (2014). *Extraction of Essential Oil from Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum)*. Oriental Journal of Chemistry, 30(1), (pp. 37-47).
- Zamora, H. (2021). *NMR Spectroscopy Principles, Interpreting an NMR Spectrum and Common Problems*.
- Zubrick, J. W. (1988). *The Organic Chem Lab Survival Manual: A Student's Guide to Techniques*. John Wiley & Sons.

## Bibliografía adicional

- *An Introduction to the Synthesis of p-Nitroaniline via a Multi-Step Sequence* (2014). Magritek
- Claisen, L., & Claparède, A. (1881). *Condensationen von Ketonen mit Aldehyden*. *Chemische Berichte*, 14(2) (pp. 2460-2468).
- Clevenger, J.F. (1928). *Apparatus for the determination of volatile oil*. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 17(4) (pp. 345-349).
- Lewis, R. J. (2007). *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*. Wiley-Interscience.
- O'Neil, & Budavari, S. (2001). *The Merck Index, 13<sup>th</sup> Edition: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Merck.
- Rekoske, J. E., & Barteau, M. A. (1999). *Competition between acetaldehyde and crotonaldehyde during adsorption and reaction on anatase and rutile titanium dioxide*. *Langmuir*, 15(6) (pp. 2061-2070).
- Schmidt, J. G. (1881). *Ueber die Einwirkung von Aceton auf Furfurol und auf Bittermandelöl bei Gegenwart von Alkalilauge*. *Chemische Berichte*, 14(1) (pp. 1459-1461).
- Singh, M., Zhou, N., Paul, D. K., & Klabunde, K. J. (2008). *IR spectral evidence of Aldol condensation: acetaldehyde adsorption over TiO<sub>2</sub> surface*. *Journal of Catalysis*, 260(2) (pp. 371-379).
- Soxhlet, F. (1879). *Die gewichtsanalytische Bestimmung des Milchfettes*. *Dinglers Polytechnisches Journal*, Vol. 232 (pp. 461-465).
- Vogel, A. I., & Furniss, B. S. (1989). *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. Longman Scientific and Technical.
- Vollhardt, K. P. C., & Shore, N. E. (2014). *Organic chemistry: Structure and Function*. W.H. Freeman.
- Zandvoort, E., Geertsema, E. M., Quax, W. J., & Poelarends, G. J. (2012). *Enhancement of the promiscuous aldolase and dehydration activities of 4-Oxalocrotonate tautomerase by protein engineering*. *ChemBioChem*, 13(9) (pp. 1274-1277).