

# Integración de experimentos en Química Orgánica

Guillermo James-Molina,<sup>1</sup> Artemisa Romero-Martínez,<sup>1</sup> Gloria Pieza Robles,<sup>1</sup> Jorge Haro-Castellanos<sup>2</sup>

## Abstract (*Integrated experiments in Organic Chemistry*)

Acetylsalicylic acid has been used by several authors as an educational model. In this work we propose the extraction of acetylsalicylic acid from a commercial pharmaceutical form, perform a hydrolysis and esterification of the salicylic acid with methanol and ethanol. Determination of and physical characteristics, and use of stoichiometric calculations are introduced as well as different laboratory techniques, such as extraction, crystallization, thin-layer chromatography, distillation and assembly of apparatus. Satisfactory results were obtained in most cases.

## Resumen

El ácido acetilsalicílico ha sido utilizado por varios autores como modelo educativo por la facilidad para conseguirlo y por su popularidad. En este trabajo proponemos un proceso integral para extraerlo a partir de una forma farmacéutica comercial, someterlo a una hidrólisis alcalina y a una posterior esterificación con metanol y etanol, para obtener los salicilatos correspondientes. Se propone también determinar las características físicas y de pureza, y efectuar los cálculos estequiométricos. De esta manera se logra familiarizar al estudiante con diferentes técnicas de laboratorio, como extracción, cristalización, cromatografía en capa fina, destilación y montaje de equipos. En los casos en que se usó este modelo se obtuvieron resultados satisfactorios.

## Introducción

La enseñanza de la Química Orgánica, dentro de la

licenciatura de QFB, impartida en el plantel Xochimilco de la Universidad Autónoma Metropolitana, se realiza en un sistema modular y no mediante asignaturas aisladas. Aún más, se integra en módulos junto con otras disciplinas para realizar el proceso de enseñanza-aprendizaje para cumplir los objetivos que marca el currículo de la licenciatura. El módulo "Obtención de Fármacos" es el proceso enseñanza-aprendizaje que permite al educando involucrarse simultáneamente en el aprendizaje y la investigación a través de un problema eje. Sin embargo, es necesario introducir al alumno en las técnicas básicas de laboratorio para facilitarle el desarrollo de su trabajo experimental, por lo cual se seleccionan modelos que pueden abordarse mediante la integración de la teoría y la práctica.

En los cursos introductorios de prácticas de Química Orgánica es común el uso de "sustancias desconocidas" (Sección de Química Orgánica, 1991), como problemas para purificar y determinar constantes físicas. Estos problemas usualmente son mezclas de compuestos hechas por los profesores, lo cual da al alumno la impresión de que la práctica dio buen resultado porque fue preparada para ello.

Para introducir a los alumnos a la metodología química básica, abordar los modelos seleccionados, cumplir con parte de los objetivos del curso, presentar experiencias de bajo costo y evitar en los estudiantes la impresión de que el experimento fue arreglado por los profesores para obtener buenos resultados, se propone una serie de experimentos de tres sesiones de cuatro horas, donde el alumno adquiere la sustancia problema como un producto comercial que se expende en el lugar de su elección. Dicha sustancia es el fármaco ácido acetilsalicílico (AAS), único principio activo de medicamentos conocidos en el mercado como la Aspirina<sup>M.R.</sup>, el Mejoral 500, el Ácido Acetilsalicílico del Sector Salud, y otros con las mismas características. Los medicamentos que contienen el ácido acetilsalicílico han sido utilizados por otros autores como modelo educativo (Vinson y Kocker, 1969; Lieu, 1971; Brown y Friedman, 1973; Haddad y Rasmussen, 1976; Rot-

<sup>1</sup> Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, México, D.F. A.P. 23-181.

Correo electrónico: jamg42@cueyatl.uam.mx

<sup>2</sup> Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana- Iztapalapa.

**Enviado:** 22 de agosto de 2001; **aceptado:** 5 de diciembre de 2001.

child, 1979, Solomon *et al.*, 1996) por la facilidad de conseguirlos y por su popularidad como fármaco.

Esta serie de experiencias prácticas con problemas reales representados por productos comerciales, hacen que el alumno presente mayor interés en el aprendizaje de las técnicas de laboratorio más comunes, las cuales aprende casi sin darse cuenta, ya que se le motiva para la realización de transformaciones químicas en las sustancias y en la aplicación de su criterio para determinar en qué momento debe detener la reacción para obtener el mejor resultado. Al mismo tiempo, se despierta el interés en el alumno acerca de la importancia de los cálculos estequiométricos para optimar el resultado en una reacción química.

Consideramos, además, que este tipo de propuesta académica despierta el interés de los alumnos al presentarles la posibilidad de que un producto comercial de uso médico, como la aspirina, pueda ser útil como materia prima, a partir de la cual se obtenga otra sustancia como el salicilato de metilo, que también tiene uso médico.

En la primera sesión se propone la extracción del ácido acetilsalicílico de una forma farmacéutica. La extracción del principio activo tiene como objetivo introducir al alumno a las manipulaciones básicas del laboratorio de Química Orgánica tales como: determinación de pureza (por cromatografía en placa fina), purificación de sustancias (por cristalización), determinación de constantes físicas (puntos de fusión) e introducción a los cálculos en Química Orgánica.

En la segunda sesión, el ácido acetilsalicílico se sujeta a modificaciones químicas que permiten al alumno observar las diferencias en las propiedades físicas. La reacción referida es la hidrólisis del ácido acetilsalicílico (figura 1).

En una tercera sesión el alumno desarrolla la esterificación del ácido salicílico con alcoholes, para obtener los ésteres (salicilatos) correspondientes (figura 2). En esta serie de experimentos no únicamente se trabaja con sólidos, ya que se obtienen líquidos a los cuales el alumno puede también determinarles sus características físicas (punto de ebullición) y de pureza; además, se usa la extracción líquido-líquido por medio de disolventes activos (extracción ácido-base) y no activos (extracción con disolventes), la destilación sencilla y la fraccionada.

### PRIMERA SESIÓN

#### Extracción del principio activo.

##### Ácido acetilsalicílico (AAS)

El alumno adquirirá en cualquier establecimiento una caja de un medicamento que contenga ácido acetilsalicílico de 500 mg y un excipiente.

##### Materiales, equipo y reactivos

Los reactivos que se utilizaron son grado QP.

El equipo es el que se encuentra en los laboratorios de enseñanza de Química Orgánica.

Desarrollo experimental. Moler finamente en un mortero 30 tabletas del medicamento escogido, pesar el polvo, colocar la muestra en un matraz Erlenmeyer de 250 mL y adicionar 50 mL de tolueno por cada 5 g de muestra (nota 1); adicionar "cuerpos" de ebullición y hervir durante cinco minutos en una placa (parrilla) de calentamiento, en tal forma que se evite que los vapores del tolueno escapen del matraz, (levantarlo de la placa de calentamiento tan pronto los vapores se acerquen a la parte superior) (nota 2); filtrar en caliente para separar el excipiente que deberá ser guardado para pesarlo posteriormente. Dejar enfriar a temperatura ambiente y colocar en un baño de hielo hasta que cristalice el producto,

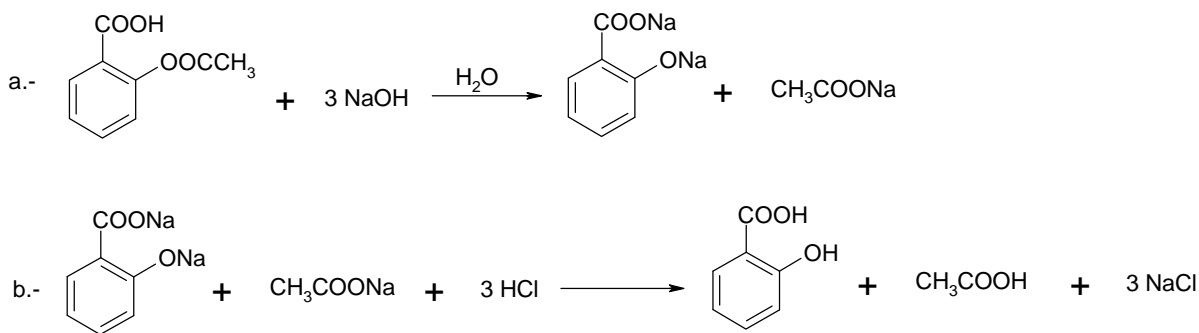


Figura 1. a) Hidrólisis alcalina del ácido acetilsalicílico, y b) acidificación de la sal de sodio del ácido salicílico.

filtrar al vacío y secar al aire (Zubrick, 1992). Determinar la pureza por medio del punto de fusión y cromatografía de capa fina (nota 3). Calcular el rendimiento de la extracción del principio activo con base en el producto y la cantidad de excipiente obtenidos. Hacer una prueba de ignición al excipiente para determinar si es orgánico o inorgánico.

**Nota 1.** Hacer énfasis en las cuestiones de seguridad. Se usa un disolvente inflamable y con cierto grado de toxicidad, que al caer en la piel puede provocar irritación; no deberán inhalarse sus vapores. Pedir a los alumnos investigar sobre los riesgos al manipular el tolueno y la forma de recuperarlo (Marambio y Salinas, 1998, Soria *et al.*, 1997).

**Nota 2.** Si por cuestiones de seguridad y económicas no se desea usar tolueno como disolvente de extracción, se puede sustituir por etanol al 95% o isopropanol (usando 25 mL del disolvente por cada 5 g de muestra) y calentar en baño de agua. En este caso la cristalización del AAS puede no ser completa; por lo tanto, se tiene que diluir con agua hasta lograr la precipitación completa del fármaco. El uso de pequeñas cantidades de disolvente puede provocar dificultades de manipulación por el alumno, ya que las cantidades de AAS recuperadas pueden ser menores que las obtenidas cuando se usa tolueno.

**Nota 3.** El disolvente para la suspensión de sílica gel se prepara con 3 partes de acetato de etilo y una de metanol. El cloroformo que se usa comúnmente para preparar la suspensión de sílica gel (Mohring y Nekers, 1973) puede ser sustituido por acetato de etilo o por agua (Zubrick, 1992; Marambio y Salinas, 1998, Soria *et al.*, 1997) debido a la alta toxicidad del cloroformo.

## Resultados y discusión

En la parte de extracción y cristalización se pueden discutir los principios de la cristalización y las diferentes técnicas que pueden ser utilizadas. El hecho de separar la solución del AAS de un insoluble es un símil en la purificación por decoloración con carbón activado, en donde se requiere separar a éste de una solución caliente. El insoluble es lo suficientemente fino como para que el alumno se entere que el papel filtro presenta diferentes grados de porosidad y tenga que usar el adecuado para retener el precipitado, o bien, si el maestro lo cree adecuado, conocer de técnicas más sofisticadas de filtración como el uso de ayuda de filtro (celita) (Vogel, 1998). Se puede pedir a los alumnos que investiguen cuáles son los excipientes más usados para las tabletas como las

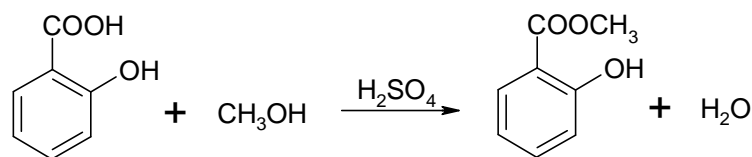


Figura 2. Esterificación del ácido salicílico.

que ellos emplearon (*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 1986).

El alumno determina el punto de fusión, mediante la técnica del capilar o el uso de equipo especializado (aparato de punto de fusión de Fisher-Johns), encontrando un valor de 134°C, adecuado para ser determinado por equipo poco costoso, como termómetros de -10 a 240°C, baños de aceite mineral o tubos de Thiele y mecheros pequeños como fuente de calentamiento (Vogel, 1998).

El rendimiento del ácido acetilsalicílico extraído (tabla 1) es satisfactorio y de muy alta pureza; el punto de fusión determinado es de 133 a 135°C, mientras que el dato teórico es de 135°C (Vogel, 1998).

## SEGUNDA SESIÓN

### Saponificación del ácido acetilsalicílico.

#### Obtención de ácido salicílico

Los reactivos que se utilizaron son grado QP.

El equipo usado es el que se encuentra en los laboratorios de enseñanza de Química Orgánica.

**A. Trabajo previo al desarrollo experimental.** Antes de iniciar la experiencia se instruye al alumno para que realice el cálculo estequiométrico (Spencer *et al.*, 2000; Sherman *et al.*, 1999) y determine la cantidad de hidróxido de sodio necesaria para efectuar la reacción con 10 g de ácido acetilsalicílico, de acuerdo con la reacción (a) de la figura 1. Finalmente se le indica que adicione un 10% de exceso de la base. De manera similar se hace lo mismo para HCl, de acuerdo con la reacción (b) de la figura 1.

Indicar al estudiante que investigue la preparación de soluciones porcentuales (peso/peso), para que prepare la solución de NaOH y de HCl (Sherman *et al.*, 1999) que utilizará para acidular, haciendo énfasis en que éste se expende comercialmente, en solución de entre 36 a 38% de pureza.

**B. Desarrollo experimental.** En un vaso de precipitados colocar la cantidad calculada de NaOH al 10%

(nota 1), adicionar lentamente y con agitación 10 g de ácido acetilsalicílico. Cuando se disuelva calentar de 50 a 60°C durante 10 minutos, enfriar en baño de hielo y acidular con la cantidad calculada de HCl 1:1 a pH de 1 (nota 2), hasta que precipite el ácido salicílico, filtrar al vacío, lavar con agua y dejar secar (nota 3). Determinar el rendimiento y la pureza, esta última por medio del punto de fusión, punto de fusión mixto y cromatografía de capa fina comparativa con la materia prima.

**Nota 1.** Precaución, puede causar quemaduras (Marambio y Salinas, 1998, Soria *et al.*, 1997). Antes de realizar el experimento pedir a los alumnos que investiguen sobre los riesgos de trabajar con sustancias alcalinas, su manejo durante el experimento y cómo se pueden desechar sin ocasionar daños al medio.

**Nota 2.** Precaución, es corrosivo, puede causar quemaduras en la piel y ojos (Marambio y Salinas, 1998, Soria *et al.*, 1997). Pedir a los alumnos una investigación sobre el uso adecuado de los ácidos en el laboratorio para evitar riesgos y cómo tratarlos para poder desecharlos sin contaminar.

**Nota 3.** Antes de desechar el filtrado, pedir al alumno que explique qué sustancia emite el olor de las aguas resultantes de la hidrólisis.

### Resultados y discusión

Con el AAS extraído, por primera vez el estudiante realiza una reacción química, la saponificación. En este experimento, la hidrólisis para obtener el salicilato de sodio se produce rápidamente y se regenera el ácido salicílico con muy alta pureza al enfriar y precipitar con ácido clorhídrico, lo que evita realizar una recristalización, ya que el punto de fusión que se

obtiene (156-157°C) es muy cercano al del ácido carboxílico puro (158°C) (Vogel, 1998).

Dado que el experimento está diseñado para la etapa temprana de un curso de Química Orgánica, no es necesario que el alumno conozca profundamente las reacciones de hidrólisis de los ésteres; sin embargo, es de esperar que la mayoría de los estudiantes conozcan la reacción por lo que revisaron en cursos de Química en la enseñanza media superior. La idea fundamental es que el estudiante descubra que por medio de manipulaciones en el laboratorio, los cristales blancos de una sustancia se transforman en otros cristales del mismo color de diferente punto de fusión y  $R_f$ .

El ácido salicílico obtenido a partir de la hidrólisis en muy buen rendimiento presentó puntos de fusión muy cercanos al informado, de 156 a 157°C (tabla 1).

### TERCERA SESIÓN

#### Esterificación. Obtención de salicilato de metilo

En un matraz de pera de 50 mL colocar 10 g de ácido salicílico, 20 mL del alcohol y 2 mL de ácido sulfúrico (nota 1), agregar cuerpos para ebullición, colocar el refrigerante en posición de reflujo y calentar a ebullición durante dos horas en baño de agua (se recomienda seguir el avance de la reacción, por medio de cromatografía en capa fina). Al término de la reacción, adicionar la cantidad necesaria de carbonato de sodio anhidro (nota 2) para neutralizar el ácido sulfúrico (pH de 7). Destilar el alcohol excedente en baño de agua, dejar enfriar el residuo y pasar a un embudo de separación; agregar 15 mL de agua fría y 10 mL de éter (nota 3), agitar para extraer el producto (la operación se repite dos veces más), decantar la fase acuosa y lavar tres veces la fase etérea con solución de bicarbonato de sodio al 5% (nota 4). La fase acuosa se guarda para recuperar posteriormente el ácido salicílico que no reaccionó; la fase etérea se lava con agua tres veces (pH 7), luego de secar con sulfato de sodio anhidro se filtra y el éter se elimina mediante una destilación simple en baño de agua. Destilar el residuo a presión ambiental en baño de aceite y leer la temperatura de destilación. Determinar el rendimiento y el punto de ebullición por medio del método capilar y verificar la pureza por cromatografía de capa fina.

Acidular cuidadosamente con HCl 1:1 hasta pH de 1, tratar la fase acuosa de la extracción con bicarbonato de sodio (precaución, es efervescente y hace espuma), filtrar el sólido formado, lavarlo dos

**Tabla 1.** Resultados promedio obtenidos por los alumnos.

Sustancia	Rendimiento (%)	Transformación (%)	pf °C	pe °C (585 mm Hg)
Ácido acetilsalicílico	82	No aplica	133-135	—
Ácido salicílico	92	No determinado	156-157	—
Salicilato de metilo	40	75.3	—	198-212
Salicilato de etilo	57	79.4	—	218-222

veces con agua y dejarlo secar al aire. Pesar, determinar punto de fusión y verificar la pureza por cromatografía de placa comparativa. Determinar el porcentaje de transformación tomando en cuenta el ácido salicílico consumido.

**Nota 1.** Precaución, el ácido sulfúrico es muy corrosivo, causa quemaduras graves. Pedir a los alumnos que investiguen sobre riesgos y manejo adecuado del ácido sulfúrico, así como la manera correcta de desecharlo (Marambio y Salinas, 1998, Soria *et al.*, 1997).

**Nota 2.** Precaución, adicionar lentamente ya que se puede generar espuma.

**Nota 3.** Precaución, el éter es un disolvente muy volátil y tóxico, forma peróxidos, lo que puede ocasionar una explosión. Encargar a los alumnos que investiguen sobre riesgos y manejo adecuado del éter (Marambio y Salinas, 1998, Soria *et al.*, 1997). Si por razones de seguridad no se desea usar éter etílico se puede usar acetato de etilo como disolvente para efectuar la extracción.

**Nota 4.** Precaución, el bicarbonato de sodio produce mucha espuma, la adición debe hacerse lentamente, y agitar con mucho cuidado ya que se aumenta la presión dentro del embudo de separación.

## Resultados y discusión

En la etapa de la esterificación el alumno transforma el sólido a líquido y además se le introduce a la extracción con disolventes activos (separación ácido-base), aprende el montaje de equipo para efectuar reacciones a temperatura de reflujo y destilaciones simple y fraccionada. Posteriormente realiza la determinación del punto de ebullición por el método del capilar; en este punto se le guía en el uso de métodos para obtener el punto de ebullición corregido a presión normal (760 mm Hg). El alumno compara los datos de ebullición obtenidos de la destilación con los del método del capilar sin corregir y corregido (Pasto, 1969).

Usando la estequiometría, el alumno compara los resultados desde el punto de vista del rendimiento de la reacción, tomando como base la cantidad inicial de la materia prima y la transformación de la misma.

La esterificación del ácido salicílico se efectuó con alcohol metílico y con etanol para ejemplificar la obtención de dos derivados con uso farmacéutico a partir de la materia prima. Los rendimientos que se obtuvieron son altos (tabla 1) si se toma en cuenta

la reversibilidad de la reacción de esterificación. Los productos se destilaron una vez, entre 198 y 212°C el salicilato de metilo, y de 218 a 222°C (585 mm de Hg) el salicilato de etilo. Los datos informados en la literatura son de 223 y 234°C a 760 mm de Hg respectivamente (Vogel, 1998). ▀

## Referencias

- Brown, D.B. y Friedman, L.B., The aspirin project. Laboratory experiment for General Chemistry, *J. Chem. Ed.*, **50**, 214, 1973.
- Haddad, P. y Rasmussen, M., Separation of an APC mixture: A quantitative analysis experiment, *J. Chem. Ed.*, **53**, 731, 1976.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, 1986.
- Lieu, V.T., Analysis of APC tablets: an inexpensive and practical thin-layer chromatography experiment, *J. Chem. Ed.*, **48**, 478, 1971.
- Marambio, D.E. y Salinas, V.M., *Manual de seguridad para los laboratorios de la Facultad de Química*. Facultad de Química, UNAM. 1998. (155 p.)
- Mohring, J.R. y Neckers, D.C., *Laboratory Experiments in Organic Chemistry*, 2a. ed. D. Van Nostrand Co., New York, 1973, p. 28.
- Pasto, D.J. y Johnson C.R., *Organic Structure Determination*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1969, p. 495-497.
- Rotchild, R. An organic chemistry experiment for forensic science majors, *J. Chem. Ed.*, **56**, 757, 1979.
- Sección de Química Orgánica. Departamento de Química Orgánica, *Manual de Prácticas de Química Orgánica I*, Facultad de Química, UNAM. 1991.
- Sherman, A.; Sherman, S.J. y Russikoff, L., *Conceptos básicos de Química*. CECSA, México, 1999, p. 225-247.
- Solomon, S.; Hur Ch.; Lee, A. y Smith, K., Synthesis of ethyl salicylate using household chemicals, *J. Chem. Ed.*, **73**, 173, 1996.
- Soria, A.O.; Cárdenas, R.H. y Reyes, M.J., *Hojas de datos de seguridad de las sustancias químicas empleadas con mayor frecuencia en los laboratorios de la licenciatura de QFB*, UAM-Xochimilco, 1997. (145 p.)
- Spencer, J.N., Bodner, G.M., Rickard, L. H. *Química. Estructura y Dinámica*. Compañía Editorial Continental, México, 2000. p. 59-80.
- Vogel, A.I., *Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5ª ed. Longman, London, 1998. p. 131-250, 1346, 1357.
- Zubrick, J.W., *The Organic Chem Lab Survival Manual*. 3ª ed., John Wiley, New York, 1992. p. 244-255.