



Ministerio de Cultura y Educación  
Universidad Nacional de San Luis  
Facultad de Química Bioquímica y Farmacia  
Departamento: Química  
Area: Qca Organica

(Programa del año 2016)

### I - Oferta Académica

Materia	Carrera	Plan	Año	Período
(OPTATIVA (L.Q. 3/11)) INTRODUCCIÓN A LA SÍNTESIS ORGÁNICA	LIC. EN QUIMICA	3/11	2016	1° cuatrimestre

### II - Equipo Docente

Docente	Función	Cargo	Dedicación
CIFUENTE, DIEGO ALBERTO	Prof. Responsable	P.Asoc Exc	40 Hs
CEÑAL, JUAN PEDRO JOSE	Prof. Co-Responsable	P.Adj Exc	40 Hs

### III - Características del Curso

Credito Horario Semanal				
Teórico/Práctico	Teóricas	Prácticas de Aula	Práct. de lab/ camp/ Resid/ PIP, etc.	Total
Hs	Hs	Hs	Hs	5 Hs

Tipificación	Periodo
B - Teoria con prácticas de aula y laboratorio	1° Cuatrimestre

Duración			
Desde	Hasta	Cantidad de Semanas	Cantidad de Horas
18/04/2016	24/06/2016	10	50

### IV - Fundamentación

La Síntesis Orgánica ha permitido la aplicación de la Química Orgánica a las necesidades humanas actuales. Sus productos están presentes en todos los ámbitos de nuestra vida, desde los materiales que manejamos habitualmente a los fármacos y productos que mejoran nuestra calidad de vida. De esta forma la Síntesis Orgánica se ha consolidado como un área de gran impacto y competitividad dentro del campo de la Química Orgánica Moderna, destacándose desde el punto de vista económico e industrial la síntesis de moléculas de comerciales, así como desde el punto de vista del tratamiento efectivo de enfermedades, el diseño de sustancias de interés farmacológico.

### V - Objetivos / Resultados de Aprendizaje

El presente Curso Optativo de Grado tiene como finalidad introducir al alumno en el estudio sistemático de la síntesis orgánica profundizando algunos conceptos fundamentales ya estudiados en los cursos anteriores de Química Orgánica e incorporando nuevos tópicos vinculados con la síntesis orgánica como son: los métodos de construcción de esqueletos carbonados, la reactividad de los diferentes grupos funcionales, los criterios control y modificación de la reactividad y sus aspectos estereoquímicos, termodinámicos, cinéticos y catalíticos. Asimismo, se pretende que el alumno adquiera conocimientos vinculados con los métodos generales de síntesis y diseño de sustancias orgánicas complejas o de interés biológico y sus aplicaciones y/o vinculaciones industriales; así como también que el alumno conozca las metodologías actuales en el campo de la Síntesis Orgánica a partir del estudio de los últimos procedimientos informados en bibliografía.

## VI - Contenidos

### Tema 1

Síntesis Orgánica. Introducción. Reseña historia. Importancia. Objetivos de una síntesis. Las reacciones orgánicas como instrumentos en síntesis. Economía: sustancias de partida. Síntesis Lineal. Síntesis convergente. Síntesis divergente. Síntesis combinatoria. Síntesis parcial. Síntesis total. Ejemplos. Estrategias sintéticas: sentido directo, análisis retrosintético, estrategias quirales. Ejemplos. Síntesis asimétrica. Síntesis enantioselectiva: quimioselectividad, regioselectividad y estereoselectividad. Síntesis enantioespecífica. Excesos enantiomérico. Exceso diastereomérico. Cromatografía quiral. RMN reactivos quirales y solvatación quiral.

### Tema 2

Análisis Retrosintético. Introducción y generalidades. Métodos de las desconexiones. Desconexión, sintón y equivalente sintético. Diseño de la síntesis. Desconexiones de enlace carbono-carbono. Desconexiones de enlace carbono-heteroátomo. Interconversiones de grupos funcionales. Ejemplos. Aplicaciones.

### Tema 3

Estrategias Quirales. Síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Síntesis quiral. Resolución quiral. Síntesis asimétrica. Control cinético. Control termodinámico. Métodos de primera, segunda, tercera y cuarta generación. Métodos de Primera generación. Control estereoquímico gobernado por el sustrato. Topicidad. Formación de un nuevo centro estereogénico en sustratos quirales. Regla de Cram. Modelos teóricos: modelo de FelkinAhn. El "pool" quiral: uso de azúcares y amino ácidos como precursores. Ejemplos. Aplicaciones.

### Tema 4

Métodos de Segunda Generación. Control estereoquímico dado el auxiliar. Auxiliar quiral: características generales. Oxazolidinonas de Evans: alquilaciones enantioselectivas vía enolatos, formación de aldeos asimétricos, acoplamiento de Suzuki, cicloadiciones asimétricas. Sulfóxidos como auxiliares quirales: alquilación asimétrica de cetonas insaturadas, reducción asimétrica de compuestos carbonílicos. Auxiliar quiral de Oppolzer: cicloadiciones de Diels-Alder. Auxiliar quiral de Helmchen. Iminas e Hidrazonas como auxiliares quirales. Auxiliar quiral de Enders. Auxiliar quiral de Corey. Ejemplos. Aplicaciones.

### Tema 5

Métodos de Tercera Generación. Control estereoquímico inducido por el reactivo. Reactivos quirales: características generales. Reactivos quirales derivados de aluminio: BINOL. Aplicaciones. Reactivos quirales derivados de Boro: alpine-borane y DIP-colorido. Aplicaciones. Reacciones de aligación y cotización. Reactivos quirales derivados de Silicio y fósforo. Ejemplos y aplicaciones. Reacciones de adición asimétrica tipo aza-Michael usando reactivos quirales nitrogenados. Reordenamientos Ireland-Claisen. Aplicaciones.

### Tema 6

Métodos de Cuarta Generación. Catálisis asimétrica. Catalizador quiral: características generales. Complejos metálicos. Ligandos quirales. Hidrogenación asimétrica catalítica de alquenos, enamidas, ácidos carboxílicos insaturados, alcoholes alílicos. Ciclo catalítico. Aplicaciones a la síntesis de fármacos. Reducción asimétrica catalítica de compuestos carbonílicos. Ciclo catalítico. Organocatálisis. Catalizador de Corey-Bakshi-Shibata. Reducción catalítica de Noyori. Epoxidación asimétrica de Sharpless. Epoxidación de Jacobsen-Katsuki. Dihidroxilación asimétrica de Sharpless. Organocatálisis con ácidos de Lewis. Condensación asimétrica de Diels-Alder catalítica. Condensación aldólica asimétrica catalítica de Mukaiyama. Aplicaciones.

### Tema 7

Reacciones Multicomponentes (MCRs) estereoselectivas. Síntesis combinatoria. Reacciones dominó, tándem y cascada. Reseña Histórica. MCRs basadas en adiciones nucleofílicas a iminas: Reacciones de Streker, Mannich, Biginelli y Petasis. MCRs de Hantzsch. MCRs basadas en isocianuros: Reacciones de Passerini y Ugi (tres y cuatro componentes). MCRs basadas en cicloadiciones: Cicloadiciones de Diels-Alder y Pauson-Khand. MCRs asimétrica de Sakurai. MCRs basadas en adiciones tipo Michael. Ejemplos. Aplicaciones.

### Tema 8

Síntesis en Fase Sólida. Química combinatoria. Generalidades: Síntesis de Merrifield. Soportes: características. Soportes

poliméricos. Soportes: Poliestirenos y Poliacrilamidas. Conectores. Tipos. Clasificación. Ejemplos. Grupos Protectores. Ejemplos. Inducción asimétrica. Reacción de Mitsunobu. Aplicaciones.

## **Tema 9**

Síntesis en Fase Acuosa. Importancia. Formación de enlace C-C y C-N en agua: síntesis de alquenos, alcoholes y oxazolidinonas. Reacciones catalizadas por metales de transición en medio acuoso: acoplamientos catalizados por paladio y rutenio. Reacciones pericíclicas acuosas: cicloadiciones 1,3-dipolares, de Diels-Alder y hetero Diels-Alder. Reacciones radicalarias en agua: Síntesis diariloxidativa. Reacciones de sustitución electrofílica: nitración aromática. Transformaciones de grupos funcionales en medio acuoso: Reacciones de oxidación: síntesis de epóxidos, ácidos carboxílicos y alcoholes; Reacciones de reducción: síntesis de alcoholes. Reacciones de halohidratación: síntesis de halolactonas, halohidratación de alquenos. Reacciones de eterificación: síntesis de Williamson. Reacciones de deshidratación: síntesis de acetales. Aplicaciones.

## **VII - Plan de Trabajos Prácticos**

1)- Clases Teóricas-Prácticas: Los temas propuestos se desarrollaran en actividades teórico-prácticas que permitan estimular razonamientos deductivos, inductivos y analógicos, empleando estrategias informativas y cognitivas.

2)-Trabajo Prácticos de Laboratorio: “Protección quimioselectiva de alcoholes obtenidos a partir de reacciones de intercambio funcional sobre ácido epi-oleanólico”

### **SEGURIDAD EN EL LABORATORIO QUÍMICO:**

La química orgánica es una ciencia experimental. Por esta razón, el laboratorio es una parte importante en la educación del estudiante en química orgánica. En cualquier curso de laboratorio, es OBLIGATORIO el conocimiento de las normas fundamentales de seguridad.

### **-REGLAS ESENCIALES PARA LA SEGURIDAD EN EL LABORATORIO:**

#### **SIEMPRE:**

- Preocúpese por conocer las normas de seguridad a aplicar en cada Trabajo Práctico.
- Tenga en cuenta la Salida de Emergencia del Laboratorio.
- Identifique los lugares donde se encuentran los matafuegos, mantas ignífugas, el lavaojos y las ducha de seguridad; no los utilice salvo que se le solicite.
- Utilice protección ocular.
- Utilice guantes aptos para manipular muestras biológicas.
- Vista ropa adecuada.
- Lave sus manos antes de abandonar el laboratorio.
- Lea las instrucciones cuidadosamente antes de iniciar cualquier experimento.
- Utilice propipetas o probetas para medir volúmenes de cáusticos y solventes.
- Verifique que el equipo a utilizar esté perfectamente armado.
- Maneje todas las sustancias químicas con el máximo de los cuidados.
- Mantenga su área de trabajo limpia y ordenada.
- No deje papeles ni abrigos cerca de la mesada.
- Esté atento a las salpicaduras de líquidos.

#### **NUNCA:**

- Beba o coma en el laboratorio.
- Fume en el laboratorio.
- Caliente solventes con llama directa.
- Introduzca material enjuagado con solventes inflamables en la estufa de secado.
- Pipetee cáusticos o solventes.
- Descarte las capas orgánicas de las extracciones en la pileta de lavados.
- Pruebe o inhale sustancias químicas, salvo que se le indique.

- Camine por el laboratorio innecesariamente.
- Distraiga a sus compañeros de trabajo.
- Corra en el laboratorio, ni aún en caso de accidentes.
- Retire material caliente de la estufa de secado sin utilizar guantes.
- Trabaje solo en el laboratorio.
- Lleve a cabo experimentos no autorizados.

-PROTECCIÓN OCULAR: Es OBLIGATORIO el uso de PROTECCIÓN OCULAR. No es aconsejable trabajar en el laboratorio con “lentes de contacto”, ya que en caso de proyecciones de cáusticos o solventes éstos pueden dañar el ojo en forma irreversible antes de lograr remover la lente. Si debe usar lentes de contacto sólo puede hacerlo con la protección ocular (anteojos) permanente.

-ROPA: Es OBLIGATORIO el uso de GUARDAPOLVO LARGO. No está permitido usar faldas cortas, shorts o guardapolvos cortos ni tampoco calzado abierto. De igual manera es aconsejable el cabello atado y recogido. Disponga siempre en la mesada de un repasador de tela de algodón.

-EQUIPOS Y APARATOS: No comenzar a utilizarlos si no se comprende su funcionamiento; por ejemplo bombas de vacío, evaporadores rotatorios, fusiómetros o cilindros de gases comprimidos. Se puede arruinar equipo costoso o bien ocasionar un accidente. Siga esta regla de oro: ¡¡¡Ante la duda...Consulte!!!. Siempre verifique que el aparato esté correctamente ensamblado.

-MANIPULACIÓN DE REACTIVOS: Muchos de ellos son tóxicos, corrosivos, inflamables o explosivos, por lo que su manipulación deber hacerse con gran cuidado. “El fuego es el mayor riesgo en un laboratorio de química orgánica y muchos solventes son altamente inflamables”. Un fuego producido por solventes puede llevar la temperatura del ambiente por encima de los 100 °C en unos pocos segundos!!!!. Si se trabaja con excepcionalmente con mecheros cuide no tener solventes inflamables en las proximidades. Nunca transfiera solventes inflamables existiendo una llama próxima. Todo reactivo volátil, en particular los corrosivos o tóxicos, debe manipularse bajo campana con extracción forzada de aire. Evite el contacto de los productos químicos con la piel, en todo momento.

-SALPICADURAS: Toda superficie salpicada se deberá limpiar de inmediato de la forma que se le indique. En general, ácidos se neutralizan con bicarbonato de sodio o carbonato de sodio y los álcalis con sulfato ácido de sodio. Si la salpicadura es de un solvente inflamable apagar los mecheros de la zona hasta que se haya evaporado y si se trata de una sustancia altamente tóxica, alerte de inmediato a sus compañeros de trabajo e informe al Jefe de Trabajos Prácticos.

-REACTIVOS: Una de las reglas básicas de seguridad indica que se deben leer cuidadosamente las instrucciones contenidas en la Guía de Laboratorio antes de iniciar cualquier experimento. Las diferentes drogas a utilizar en el laboratorio pueden pertenecer a cualquiera de los siguientes grupos: Inflamables, Explosivos, Oxidantes, Corrosivos, Tóxicos, Irritantes, Lacrimógenos, Agente sospechoso de carcinogénesis. Tenga presente que un compuesto en uso puede pertenecer a más de un grupo. En la bibliografía base de este escrito, como así también en el Handbook of Chemistry and Physics, podrá encontrar suficiente información sobre las drogas que utilizará en los diferentes Trabajos Prácticos, además en cada jornada será informado de los cuidados a considerar en la tarea a ejecutar.

## VIII - Regimen de Aprobación

Al tratarse de grupos reducidos de alumnos, se optará como forma de evaluación de los contenidos del curso una exposición oral de uno de los temas del programa, seleccionado de común acuerdo entre el alumno y el profesor, y un coloquio de los temas restantes. Asimismo, será indispensable la previa presentación, aprobación y exposición oral de la experiencia de laboratorio.

## IX - Bibliografía Básica

- [1] -S. Warren. “Organic Synthesis: The Disconnection Approach”. 2ª Ed. Wiley, 2009.
- [2] -M.B. Smith. “Organic Synthesis”. 3ª Ed. McGraw-Hill, 2009.
- [3] -F.A. Carey, R. J. Sundberg. “Advanced Organic Chemistry (Vols. A y B)” 5ª Ed. Springer, 2007.
- [4] -W. Carruthers, I. Coldham. “Modern Methods of Organic Synthesis”, Cambridge University Press, 2004.

[5] -M. Smith, J. March. "March's Advanced Organic Chemistry". 6ª Ed. Wiley, 2007.

[6] -J. Fuhrhop, G. Li. "Organic Synthesis". 3ª Ed. Wiley, 2003.

## X - Bibliografía Complementaria

[1] -K.C. Nicolaou, E.J. Sorensen. "Classics in Total Synthesis". VCH, 1996.

[2] -R.H. Crabtree. "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals". Wiley, 2001.

[3] -R.E. Gawley, J.Aubé. "Principles of Asymmetric Synthesis". Pergamon, 1996.

[4] -Tse-Lok Ho. "Tactics of Organic Synthesis". John Wiley & Sons, 1994.

[5] -Nitya Anand, et al, "Art in Organic Synthesis". 2a Ed., John Wiley & Sons, 1998.

[6] -K.C. Nicolaou, E. J. Sorensen. "Classics in Total Synthesis". VCH, 1996.

[7] -K.C. Nicolaou, S.A. Snyder. "Classics in Total Synthesis II". Wiley-VCH, 2003.

## XI - Resumen de Objetivos

El presente Curso Optativo de Grado tiene como finalidad introducir al alumno en el estudio sistemático de la síntesis Orgánica; disciplina que aborda el diseño y la construcción de moléculas orgánicas complejas a partir de otras más sencillas, mediante una secuencia planificada de reacciones químicas. Se pretende que el alumno adquiera conocimientos vinculados con los métodos generales de síntesis y sus aplicaciones; así como también se actualice a partir de los últimos procedimientos informados en bibliografía.

## XII - Resumen del Programa

Tema 1: Introducción a la Síntesis Orgánica.

Tema 2: Análisis Retrosintético. Métodos de las Desconexiones.

Tema 3: Estrategias quirales. Métodos de Primera Generación.

Tema 4: Estrategias quirales. Métodos de Segunda Generación.

Tema 5: Estrategias quirales. Métodos de Tercera Generación.

Tema 6: Métodos de Cuarta Generación. Catálisis asimétrica.

Tema 7: Reacciones Multicomponentes Esteroselectivas.

Tema 8: Síntesis en Fase Sólida.

Tema 9: Síntesis en Fase Acuosa.

## XIII - Imprevistos

## XIV - Otros