Nombre de la asignatura: SÍNTESIS ORGÁNICA I

Carrera: Licenciatura en Química (Plan 2013 reacreditado 2024). Obligatoria para el Núcleo A y optativa para los núcleos B, C y D.

Régimen de Cursada: Cuatrimestral

Carga Horaria: 96 horas (6 horas semanales)

Válido desde: 2025

1. Características de la materia

La asignatura Síntesis Orgánica I corresponde al noveno semestre de la Licenciatura en Química, tratándose de una materia obligatoria para el núcleo A y optativa para los demás. En esta materia se desarrollan los principios de la síntesis orgánica enfocados desde el análisis lógico de moléculas orgánicas. Se ha utilizado este enfoque dado que conjuntamente con la aproximación intermedia, evita la excesiva memorización de reacciones orgánicas ya que permite entender las mismas empleando los fundamentos incorporados en Química Orgánica I, II y III. En las metodologías sintéticas nuevas para el alumno, se utilizarán aquellos conocimientos sobre la reactividad y principales mecanismos ya adquiridos en la asignatura Mecanismos de Reacción en Química Orgánica.

2. Objetivo general

-Propiciar la comprensión de la lógica de la Síntesis Orgánica.

Objetivos específicos

-Profundizar conceptos sobre estereoquímica y reacciones orgánicas

-Incluir nuevos conceptos sobre el uso de reactivos sintéticos modernos, métodos generales y particulares de síntesis orgánica y de grupos protectores.

-Señalar como los principios mecanísticos previamente aprendidos pueden ser aplicados para adquirir conocimiento de procesos sintéticos así como de construcción de compuestos orgánicos incluyendo la generación de estereocentros.

3. Propósitos:

-Aplicar la lógica de la Síntesis Orgánica para el análisis de moléculas objetivo.

-Planificar el diseño de moléculas orgánicas sencillas.

-Reconocer elementos de quiralidad en los compuestos orgánicos.

-Emplear las diferentes reacciones de intercambio de grupos funcionales y construcción para la obtención de compuestos específicos con una estereoselectividad determinada.

4. a) Contenido disciplinar

Unidad Número 1. Diseño de síntesis orgánica

La “red” de la Química Orgánica. Desafíos actuales de la Química Orgánica. Fuentes bibliográficas. Metodologías de la síntesis orgánica: asociación directa, aproximación intermedia y “análisis lógico”. Contexto histórico y principales ejemplos. Metodología del análisis retrosintético: principales términos empleados. Clases de transformaciones: ejemplos. Estrategia general del método de las desconexiones. Uso del árbol

retrosíntético. Retrosíntesis híbrida. Aplicaciones curiosas de la síntesis orgánica: diseño de moléculas antropomórficas.

Unidad Número 2. Estereoquímica y Selectividad en Síntesis Orgánica

Definición. Reglas de Cahn, Ingold y Prelog. Nitrógeno y fósforo estereogénicos. Diasterómeros. Moléculas con ejes quirales. Análisis de compuestos con centros estereogénicos empleando Resonancia Magnética Nuclear. Reacciones que involucran selectividad entre: a) distintos sustratos b) diferentes sitios de un mismo sustrato. Definiciones de selectividad: quimioselectividad, regioselectividad, estereoselectividad, enantio y diasteroselectividad. Selectividad estereotópica y estereofacial. Importancia. Métodos para la obtención de compuestos ópticamente activos: i) Por interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas ópticamente activas ii) Por síntesis asimétrica. Nomenclatura l (like) / u (unlike).
Análisis conformacional: compuestos acíclicos y cíclicos.

Unidad Número 3. Intercambio de grupos funcionales I

Reacciones ácido-base de alquenos y alquinos. Alquenos y alquinos como Bases de Bronsted-Lowry. Reacciones con ácidos. Alquenos y alquinos como Bases de Lewis. Reacciones con halógenos. Sustitución de un oxhidrilo por un halógeno. Reacciones con bromuro y cloruro de tionilo y fosfinas. Reacción de Mitsunobu. Bromación alílica y bencílica. Eliminación E2. Eliminación de Hofmann. Eliminaciones syn. Eliminación 1,3.

Unidad Número 4. Intercambio de grupos funcionales II: Uso de grupos protectores

Quimio- y regioselectividad. Uso de grupos protectores y modulación de la reactividad. Protección del grupo hidroxilo: éteres, sililéteres, acetales y ésteres. Principales reactivos para su formación, reactivad y desprotección. Protección de dioles. Protección de aldehídos y cetonas: acetales y cetales. Principales reactivos para su formación, reactivad y desprotección. Grupos protectores conteniendo azufre. Protección de aminas: carbamatos. Protección de ésteres: utilidad. Síntesis orgánica sin uso de grupos protectores.

Unidad Número 5. Intercambio de grupos funcionales III: Oxidaciones

Oxidaciones de alcoholes. Reactivos de Cr (VI). Diferentes reactivos empleados: PDC, PCC, Jones, Sarett. Oxidaciones basadas en el uso de DMSO: Swern y modificaciones. Oxidaciones de Dess-Martin y Oppenauer. Oxidaciones con MnO_2 y CO_3Ag_2. Oxidaciones de alquenos. Formación de epóxidos. Epoxidación de Sharpless. Resolución cinética. Formación de cis- y trans-dioles. Oxidación de Baeyer-Villiger. Rupturas oxidativas de alquenos y dioles. Oxidaciones alílicas.

Unidad Número 6. Intercambio de grupos funcionales IV. Reducciones

Reactividad de hidruros. Diborano. Hidruro de aluminio. Borohidruro de boro. Otros borohidruros metálicos. Hidruro de aluminio y litio. Reductores incorporando grupos dadores o aceptores de electrones. Reducción con metales en disolución. Metales alcalinos. Reducción de carbonilos α,β-insaturados, alquinos. Estereoselectividad de las reducciones. Predicción de Hidrogenólisis. Reducción de Birch. Reducciones con Zn. Reducciones no metálicas. Hidrogenación heterogénea de alquenos: mecanismo. Catalizadores. Isomerizaciones. Hidrogenación heterogénea de dobles enlaces. Haptofilicidad. Hidrogenación de alquinos y anillos aromáticos. Hidrogenación de compuestos carbonílicos. Selectividad. Hidrogenaciones homogéneas. Hidrogenación estereoselectiva. Complejos quirales de metales de transición

Unidad Número 7. Formación de enlaces carbono-carbono I.

Formación de nitrilos. Síntesis y reactividad de alquinuros. Reactivos de Grignard: preparación. Reactividad. Especies presentes en solución. Reacción de Kharasch. Reacciones con compuestos carbonílicos. Metodologías sintéticas para obtener cetonas. Adición 1,2 vs 1,4. Reactivos de Grignard como agentes reductores. Adición asimétrica conjugada. Compuestos organolíticos: preparaciones e inconvenientes. Grado de asociación en solución. Reacción con compuestos carbonílicos. Basicidad de los compuestos organolíticos. Carbaniones derivados de organoazufrados. Concepto de "umpolung" y sus equivalentes sintéticos. Organocupratos de litio: preparaciones y utilidad. Reacción de Wittig. Selectividad en la formación de alquenos. Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Formación de olefinas empleando metales de transición.

Unidad Número 8. Trabajo Experimental en Síntesis Orgánica

Reducción de D-manosa a manitol. Protección del manitol mediante grupos isopropilideno. Ruptura oxidativa del diol protegido. Reacción del 2,3-di-O-isopropilideno-D-gliceraldehído con distintos reactivos organometálicos. Aplicación de los modelos de Felkin-Ahn y Cram-Quelato para el análisis de las relaciones diasteroméricos obtenidas.

Las unidades 1-4 serán desarrolladas durante la primera parte del curso (antes del primer parcial) y las unidades 5-8 durante la segunda parte del mismo.

b) Procedimientos y actitudes

Se incentivarán y desarrollarán:

-Formulación de respuestas a los problemas presentados incentivando sobre todo aquellas respuestas no "clásicas" y evaluándolas en conjunto con los principios del análisis lógico.

-Intercambio de metodologías propuestas entre los alumnos y su análisis.

-Búsqueda de posibles respuestas en la bibliográfica científica.

5. Propuesta metodológica

La Asignatura tiene una carga horaria semanal de 6 horas. De las 96 horas totales, se destinan 24 horas para la realización del trabajo práctico donde se integrarán los conocimientos de la asignatura. De las restantes 72 horas se destinan 3 horas semanales (36 horas totales) son dedicadas a resolución de problemas de cada unidad temática mencionada más arriba y 3 horas semanales (36 horas totales) son dedicadas a las clases teóricas. Cabe mencionar que, dadas las características de la asignatura, en muchas de las temáticas se alternan explicaciones teóricas y resolución de problemas a fin de mejorar la comprensión de las distintas temáticas a través de la realización de ejercicios. Además, se provee de 1-2 horas de consulta semanales en horario a coordinar con los alumnos.
Las clases se llevan a cabo utilizando medios audiovisuales que permitan la presentación de cada tema, a través de proyección de filminas y el auxilio de la pizarra. El material empleado para cada unidad temática (clases teóricas, seminarios, material bibliográfico) se encuentra en la plataforma Moodle a disposición de los alumnos. Se incentiva a los alumnos a utilizar distintos buscadores científicos y las principales publicaciones en la temática. Asimismo, se encuentran disponibles los videos de clases

grabadas durante períodos anteriores a fin de reforzar conocimientos. En el caso particular de la Unidad 4 que involucra el uso de grupos protectores y dada la temática del mismo, se entregará a los alumnos un cuadernillo que describa las principales funcionalidades y su protección y desprotección a fin de que pueda ser utilizado como material de referencia dado su uso continuo durante la cursada. En las instancias propicias se utilizan modelos tridimensionales (principalmente Dreiding y Avogadro) que se encuentran también a disposición de los alumnos tanto en clase y en los momentos que los requirieran fuera del horario de la misma. El aprendizaje se lleva adelante a través de problemas que son discutidos en conjunto solamente luego que cada alumno intenta resolverlos individualmente lo cual permite una autovaloración por parte de los alumnos. Lo mencionado hace que los alumnos tengan una participación real en el desarrollo de la clase. Además, se los incentiva a canalizar sus dudas a través del foro de consulta de la plataforma Moodle actuando los docentes como moderadores del mismo e incentivado la comunicación entre los alumnos

El trabajo práctico propuesto involucra la realización de una serie de reacciones a fin de llevar a la práctica las metodologías sintéticas estudiadas. En este sentido el mismo involucrará la reducción de D-manosa a manitol empleando borohidruro de sodio. El posterior uso de la protección mediante grupos isopropilideno y la oxidación empleando periodato de sodio del diol correspondiente. El aldehído protegido será sometido a una adición nucleofílica de diversos reactivos organometálicos (Grignard, litio) a fin de analizar las relaciones diasteroméricas obtenidas y su interpretación en base a los modelos estudiados en la asignatura. Este trabajo práctico tiene como objetivo integrar los conocimientos y demostrar su aplicación en el trabajo sintético experimental. Su ubicación temporal se debe a la necesidad de discutir previamente los aspectos teóricos de las reacciones a llevar a cabo. Durante el desarrollo de esta serie de experiencias prácticas se alentará a los alumnos a discutir y analizar los distintos resultados encontrados tanto con los docentes como con sus compañeros.

Dada las características del curso es necesaria la participación de 2 docentes cada 5-10 alumnos (matrícula promedio de la asignatura).

6. Evaluación

Dadas sus características y la interacción existente los alumnos son evaluados en forma continua a través de su participación, iniciativa y creatividad a lo largo del curso. Esto es explicitado a los alumnos al inicio del curso y concertado con ellos sirviendo de complemento a los dos parciales escritos que se llevan a cabo al promediar y al finalizar el mismo de acuerdo a lo establecido en la normativa vigente.

7. Bibliografía

a) Organic Synthesis 5th Edition, Michael Smith, Elsevier, Oxford, 2024.

b) Corey, E. J.; Cheng, X.-M. The Logic of Chemical Synthesis; Wiley: New York, 1989.

c) Grzybowski, B., Bishop, K., Kowalczyk, B. et al. *The 'wired' universe of organic chemistry*. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 31–36.

d) Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Peter Wuts, Willey, Hoboken, 2014.

e) Baran, P. S.; Maimoney, T. J.; Richter, J. M. *Total synthesis of marine natural products without using protecting groups*. *Nature* **2007**, *446*, 404-408.

f) Principles of Asymmetric Synthesis 2nd Edition, Robert E. Gawley and Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, 2012.

e) Advanced Organic Chemistry-F. Carey y R.J. Sundberg 5th Edition- Springer, Boston, 2007.

f) Organic Synthesis: The Disconnection Approach, 2nd Edition- Stuart Warren and Paul Wyatt, Willey, Hoboken, 2008.

g) Organic Synthesis: Strategy and Control Stuart Warren and Paul Wyatt, Willey, Hoboken, 2007.

h) Diseño de Síntesis Orgánica- Stuart Waren,Alhambra, 1983

i) Bibliografía específica para el trabajo práctico: i) Organic Syntheses, Coll. Vol. 9, p.450 (1998); Vol. 72, p.6 (1995). ii) Mulzer, J.; Angermann, A. Tetrahedron Lett. 1983, 24, 2843-2846.