

**FICHA IDENTIFICATIVA****Datos de la Asignatura**

Código	44707
Nombre	Síntesis orgánica avanzada
Ciclo	Máster
Créditos ECTS	4.0
Curso académico	2023 - 2024

Titulación(es)

Titulación	Centro	Curso	Periodo
2226 - M.U. en Química Orgánica	Facultad de Química	1	Anual

Materias

Titulación	Materia	Carácter
2226 - M.U. en Química Orgánica	3 - Síntesis orgánica avanzada	Obligatoria

Coordinación

Nombre	Departamento
DEL POZO LOSADA, CARLOS	325 - Química Orgánica

RESUMEN

La asignatura de Reactivos Organometálicos en Síntesis junto con Catálisis Asimétrica constituyen la materia Síntesis Orgánica Avanzada. Esta materia pretende abarcar los métodos de síntesis orgánica más relevantes con un balance equilibrado entre las metodologías clásicas, que tienen vigencia como métodos eficaces para la preparación de compuestos orgánicos, y los nuevos métodos que se han ido incorporando al bagaje de la síntesis orgánica en las últimas décadas.

En este sentido, se aborda en la primera la aplicación de los reactivos organometálicos en síntesis orgánica haciendo especial hincapié en los organometálicos de metales de transición puesto que en las últimas décadas las reacciones con estos metales ha tenido un desarrollo espectacular. La consolidación de la catálisis homogénea en aplicaciones industriales ha jugado sin duda un papel importante como mecanismo de retroalimentación de la investigación básica en este campo. El desarrollo de nuevos catalizadores que adaptan las metodologías académicas iniciales a productos más estratégicos desde el punto de vista de su aplicación industrial es una tendencia que se observa constantemente en las publicaciones científicas del área y demuestra el potencial sintético de las metodologías que progresivamente se van incorporando al repertorio de los métodos de síntesis orgánica.



En la asignatura de Síntesis y Catálisis Asimétrica se abordan las síntesis y catálisis estereoselectivas, un área importante y de intensa investigación en la actualidad. Su aprendizaje requiere combinar todas las disciplinas relevantes de la QO (reactividad/estructura, cinética, reconocimiento molecular, estereoquímica y, claro está, síntesis orgánica).

Para las empresas farmacéuticas, la preparación de compuestos enantioméricamente puros (EPC) es un área enormemente atractiva desde un punto de vista económico, como apunta S. Ley en *Chem. Med. Chem.* **2007**, 2, 768, razón por la cual genera puestos de trabajos altamente cualificados (cada año, la revista *Chemical and Engineering News*, publicada por la American Chemical Society, edita artículos amplios dedicados a esta área de trabajo/negocio). El interés de las empresas químico-farmacéuticas en la síntesis y catálisis asimétrica es fácil de entender puesto que muchísimas propiedades útiles de los compuestos orgánicos están asociadas a su quiralidad, o lo que es lo mismo, las propiedades terapéuticas de muchos fármacos son propias de cada enantiómero puesto que los sistemas biológicos (enzimas, proteínas, etc) de los organismos vivos son capaces de reconocer diferencialmente cada uno de los miembros de un par de enantiómeros y, consecuentemente, cada enantiómero es capaz de inducir diferentes respuestas bioquímicas. Ha de señalarse que la FDA americana y su equivalente en Europa exigen pruebas biológicas estrictas de la actividad de cada enantiómero y la legislación actual sólo permite patentar compuestos enantioméricamente puros

CONOCIMIENTOS PREVIOS

Relación con otras asignaturas de la misma titulación

No se han especificado restricciones de matrícula con otras asignaturas del plan de estudios.

Otros tipos de requisitos

Esenciales:

Son requisitos esenciales: conocimientos básicos de Química Orgánica avanzada y de Síntesis Orgánica básica.

Recomendables:

Son requisitos recomendables: conocimientos básicos de Química Organometálica (metales de transición), Química Inorgánica (química de la coordinación) y Cinética Química.

Para una marcha idónea de la asignatura "Síntesis y Catálisis Asimétrica" es conveniente que el alumno haya cursado, con carácter previo, las asignaturas Síntesis Orgánica y Reactivos Organometálicos

COMPETENCIAS (RD 1393/2007) // RESULTADOS DEL APRENDIZAJE (RD 822/2021)



2226 - M.U. en Química Orgánica

- Que los/las estudiantes sepan aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con su área de estudio.
- Que los/las estudiantes sean capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de sus conocimientos y juicios.
- Que los/las estudiantes sepan comunicar sus conclusiones y los conocimientos y razones últimas que las sustentan a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
- Que los/las estudiantes posean las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar estudiando de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo
- Poseer y comprender conocimientos que aporten una base u oportunidad de ser originales en el desarrollo y/o aplicación de ideas, a menudo en un contexto de investigación.
- Utilizar las distintas técnicas de exposición -oral, escrita, presentaciones, paneles, etc- para comunicar sus conocimientos, propuestas y posiciones.
- Ser capaces de acceder a herramientas de información en otras áreas del conocimiento y utilizarlas apropiadamente.
- Saber participar en debates y discusiones, dirigirlos y coordinarlos y ser capaces de resumirlos y extraer de ellos las conclusiones más relevantes y aceptadas por la mayoría.
- Poseer habilidades sociales, un buen nivel de comunicación oral y escrita, así como capacidad para trabajar en equipo y con personas de diferentes procedencias.
- Competencias de gestión tales como la capacidad para la planificación y gestión de tiempo y recursos, así como para dirigir y tomar decisiones.
- Ser capaces de valorar la necesidad de completar su formación científica, en lenguas, en informática, asistiendo a conferencias o cursos y/o realizando actividades complementarias, autoevaluando la aportación que la realización de estas actividades supone para su formación integral.
- Conocer y saber aplicar la reactividad de los compuestos organometálicos en síntesis orgánica.
- Profundizar en los principios de la síntesis y catálisis asimétrica.
- Capacidad para utilizar los conocimientos adquiridos para el diseño y realización de síntesis eficaces de productos con valor añadido.

RESULTADOS DE APRENDIZAJE (RD 1393/2007) // SIN CONTENIDO (RD 822/2021)



Los resultados a conseguir en esta asignatura se resumen en los siguientes puntos:

- Que el estudiante adquiriera los principios fundamentales en los que se basa la síntesis orgánica.
- Que el estudiante conozca los recursos disponibles para la generación de los distintos tipos de enlace.
- Que el estudiante adquiriera una visión general de los nuevos catalizadores utilizados en síntesis orgánica.
- Que el alumno adquiriera una visión de conjunto de las metodologías, de su evolución histórica y de su adaptación a las nuevas demandas de la sociedad actual. De una manera más específica: que pueda utilizar los conocimientos adquiridos en el diseño de síntesis eficaces de productos con valor añadido.
- Diseñar, seleccionar y/o desarrollar productos y procesos químicos eficientes (ODS 7) y que minimicen su impacto sobre el medio ambiente (ODS 14 y 15), aprovechen materias primas alternativas y generen una menor cantidad de residuos (ODS 11).

DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS

1. Introducción

Configuración electrónica del metal y del complejo. Complejos saturados e insaturados. Diagramas de OM de los complejos octaédricos, tetraédricos y plano cuadrados. Naturaleza y tipo de los enlace en los complejos de los metales de transición. Complejos de alto y bajo spin.

2. Tipos y mecanismos de las reacciones con organometálicos de transición

Intercambio de ligando. Adición oxidante/ Eliminación reductora. Transmetalación. Inserción/Desinserción. Reacciones de ataque nucleofílico o electrofílico a los ligandos coordinados a los metales de transición.

3. Formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo mediante reacciones de acoplamiento cruzado. Catálisis de Pd, Ni, y Fe

Reacciones de Kumada, Negishi, Stille, Suzuki, Hiyama, Sonogashira, Buchwald-Hartwig y análogas. Reacción de Heck. Reacciones de Tsuji-Trost y análogas. Aplicaciones sintéticas de interés.

4. Reacciones de complejos de Metales de transición con ligandos insaturados

Reacciones con monóxido de carbono Reacciones con carbenos. Reacciones de metátesis. Reacciones con alquenos y dienos. Reacciones de cicloadición. Aplicaciones sintéticas de interés.

**5. Catálisis Fotoredox**

Aplicaciones sintéticas de la catálisis fotoredox utilizando luz visible. Reacciones de formación enlaces C-C y C-heteroátomo (B, O, N, P, S, F, Cl, Br, I). Consideraciones mecanísticas

6. Catálisis con complejos de Au

Reacciones de cicloisomerización de eninos y análogas. Reacciones de adición de nucleófilos: alcoholes, aminas, amidas, arilos. Reacciones de oxidación.

7. Retos actuales en catálisis con metales de transición

Funcionalización de los reactivos con metales de transición. Reacciones de C-H activación. Sustitución de reactivos organometálicos.

8. Estereoquímica. Introducción a la Síntesis Y Catálisis Asimétrica

Estereoquímica básica. Quiralidad. Proquiralidad.-Inducción asimétrica. Principio Curtin-Hammett

9. Acceso a compuestos enantioméricamente puros (CEP)

Modos de acceso a CEP. Resolución de mezclas racémicas mediante métodos físicos. Resolución de mezclas racémicas mediante métodos químicos. Desracemización Viedma de mezclas racémicas.

10. Síntesis asimétrica

Principios básicos de la síntesis asimétrica. Síntesis diastereoselectivas. Auxiliares quirales.

11. Resoluciones cinéticas y desracemizaciones

Resoluciones cinéticas simples (KR). Resoluciones cinéticas paralelas (PKR). Desracemizaciones cinéticas dinámicas (DKR). Desracemizaciones enantioconvergentes (ECP). Desracemizaciones cíclicas (CycD). Transformaciones asimétricas cinéticas dinámicas (DYKAT I y II).

12. Catálisis asimétrica

Principios básicos de la catálisis asimétrica. Multiplicación de quiralidad. Efectos no lineales (NLE). Amplificación de quiralidad. Catálisis mono, bi y multifuncional.



13. Organocatálisis enantioselectiva

Organocatálisis: principios básicos. Activación HOMO via enaminas quirales. Activación LUMO via sales de iminio insaturadas quirales. Activación SOMO. Activación del contraión

VOLUMEN DE TRABAJO

ACTIVIDAD	Horas	% Presencial
Clases de teoría	20,00	100
Seminarios	20,00	100
Elaboración de trabajos individuales	10,00	0
Estudio y trabajo autónomo	40,00	0
Preparación de actividades de evaluación	10,00	0
TOTAL	100,00	

METODOLOGÍA DOCENTE

Desde el principio de curso los estudiantes dispondrán de todo el material didáctico correspondiente al curso. La asignatura está planteada para que el estudiante sea el protagonista de su propio aprendizaje y se estructura de la siguiente manera:

- Clases teóricas (presenciales).- Las clases se dedicarán a discutir con los estudiantes los aspectos más complicados o aquellos en los que hayan tenido más dificultad en el estudio previo del material facilitado. Estas clases se complementan con el tiempo de estudio y trabajo autónomo.
- Clases de problemas.- En estas clases se llevará a cabo la aplicación específica de los conocimientos que los estudiantes hayan adquirido en las clases de teoría. Los estudiantes deberán, previamente, haber trabajado los problemas que se van a resolver. La resolución de dichos problemas se llevará a cabo alternativamente por el profesor o por los alumnos, bien en grupo, bien de forma individualizada.
- Trabajos.- Una posibilidad adicional, que será llevada a cabo opcionalmente por el profesor, será la realización de un trabajo, relacionado con alguno de los temas del programa y descrito en una publicación científica.

EVALUACIÓN

La evaluación de la asignatura se llevará a cabo de una forma continua por parte del profesor a lo largo del curso y constará de los siguientes apartados:



● **Evaluación directa del profesor.** Un 20% de la nota procederá de la evaluación directa del profesor en las clases teóricas y de problemas y en las tutorías. En esta evaluación se tendrán en cuenta distintos aspectos, entre los que cabe destacar:

- Asistencia y participación razonada y clara en las discusiones planteadas.
- Resolución de problemas y planteamiento de dudas.
- Espíritu crítico.
- Entrega de ejercicios o trabajos.

● **Exámenes y Pruebas escritas.** Un 80% de la nota se obtendrá a partir de los resultados de las pruebas escritas, que se realizarán en los periodos establecidos para ello.

- Exámenes de estilo tradicional tanto de cuestiones teóricas como de problemas, y de contenidos relacionados con la materia. Estas cuestiones y problemas serán de tal naturaleza que obliguen al estudiante a relacionar aspectos diferentes que aparezcan en distintos temas de la asignatura o también, si el profesor lo considera oportuno, en diferentes asignaturas de la materia.

Exámenes no presenciales en los que el profesor entrega directamente, o bien envía mediante correo electrónico, una serie de cuestiones que habrán de ser resueltas por los estudiantes, ya sea individualmente o en grupo, a discreción del profesor. El estudiante/grupo deberá enviar las respuestas al profesor por el mismo conducto antes mencionado y en el plazo que el profesor establezca

REFERENCIAS

Básicas

- Transition Metal for Organic Synthesis Vol 1, (Eds: M. Beller, C. Bolm) Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
- Cross-Coupling Reactions. Miyaura, N. Springer -Verlag, Berlin Heidelberg 2002
- Dale L. Boger "Modern Organic Synthesis" TSRI Press, 1999, San Diego, Ca., USA
- E.L. Eliel, S.H. Wilen Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley Interscience 1994.
- J.D. Morrison, ed. "Asymmetric Synthesis " Vol 1-5, Academic Press, New York 1985.
- M. Nogradi, "Stereoselective Synthesis" Verlag Chemie, Weinheim, 1987.
- R. Noyori "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis , Wiley Interscience, 1994.
- I. Ojima "Catalytic Asymmetric Synthesis" 2nd Edition, VCH, 2000.
- A. Berkessel and H. Gröger. Asymmetric Organocatalysis Wiley-VCH, 2005.



Complementarias

- R.S. Atkinson "Stereoselective Synthesis" , John Wiley & Sons 1995.
- H.U. Blaser and E. Schmidt. Asymmetric Catalysis on Industrial Scale, Wiley.
- Collins, A.N., Sheldrake, G.N.; Crosby J. (eds) "Chirality in industry: the commercial manufacture and applications of optically active compounds" Vol. I y II, Wiley, Chichester, 1992 y 1997.
- G. Helchem, R.W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Shaumann ed. "Stereoselective Synthesis" Houben-Weyl vol. 1-10 Georg Thieme Verlag, 1996, Stuttgart.
- E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, ed. "Comprehensive Asymmetric Catalysis" Vol I-III, Springer, 1999. Supplements 1, 2004, and 2, 2004.
- L. Paquette ed, Chiral reagents for Asymmetric Synthesis, Wiley, 2003.
- H.B. Kagan "Asymmetric Synthesis using Organometallic Catalysis" en Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 8, Pergamon Press, Oxford, 1982