

## SINTESIS ORGÁNICA

**CARRERA:** Licenciatura en Ciencias Químicas

**CODIGO:** 4012

**PUNTAJE:** 5 puntos

**DURACIÓN:** Cuatrimestral

**HORAS SEMANALES:** Teóricas (4 horas), Problemas (6 horas) Total: 10 hs

**ASIGNATURAS CORRELATIVAS:** Final de Química Orgánica II

### PROGRAMA

**1. Filosofía de la síntesis orgánica. Planeamiento y objetivos de una síntesis.** Reacción química y paso de síntesis. Síntesis lineal y convergente. Síntesis total, parcial y formal. Estrategias sintéticas: Estrategia "forward", estrategias topológicas y retrosíntesis. Uniones estratégicas. Retrón y transform. Reacciones poderosas. Interconversión de grupos funcionales. Revisión de las reacciones clásicas.

**2. Estrategias sintéticas quirales.** Síntesis asimétrica y síntesis enantioespecífica. El pool quiral. Selectividad en síntesis: Químico- regio- y estereo-selectividad (enantio- y diastereo-selectividad). Estereoespecificidad (enantio- y diastereo-especificidad). Reconocimiento quiral. Simetría intramolecular: Estereogenicidad (proquiralidad). Caras y grupos proquirales.

**3. Síntesis asimétrica y conceptos relacionados.** Estados de transición diastereoméricos. Sustrato quiral y auxiliares quirales. Concepto de estereodiferenciación. Inducción asimétrica: inducción simple y doble. Cinética y termodinámica de las reacciones estereoselectivas. Síntesis enantioconvergente. Descriptores de quiralidad. Definición de términos estereoquímicos empleados en síntesis asimétrica: Pureza óptica. Exceso enantiomérico (ee) y diastereomérico (ed): Definiciones. Técnicas analíticas para la determinación del ee: Métodos directos e indirectos. Agentes quirales de derivatización.

**4. Reacciones de construcción I.** Reacciones pericíclicas: Orbitales de frontera. Reacciones térmicas y fotoquímicas. Cicloadiciones (2 + 2), (3 + 2), (4 + 2). Reacciones de cicloadición homo y heteronucleares. Dienos y dienófilos. Dipolos y dipolarófilos. Regio y estereoquímica de las reacciones de Diels-Alder. Catálisis por ácidos de Lewis. Dienos oxigenados. Reordenamientos sigmatrópicos: Reordenamientos de Cope y Claisen. Reordenamientos y cicloadiciones quirales. Auxiliares y bases quirales.

**5. Reacciones de construcción II.** Formación de enolatos. Control cinético y termodinámico. Halogenaciones del C- $\alpha$  al grupo carbonilo (haloacetonas, haloácidos haloéteres). Alquilación de enolatos. Condensación aldólica. Reacciones de anelación. Adiciones de Michael. Reactividad invertida del carbonilo ("umpolung"). Alquilación de metilenos relativamente ácidos. Adiciones aldólicas y de Michael enantioselectivas: Inducción asimétrica simple y doble. Donores quirales. Inducción asimétrica interligando. Aceptores de Michael quirales. Alquilación de enolatos asistida por catalizadores quirales (catalizadores de Evans, oxazolidinas, etc.). Adiciones enantioselectivas de alil-metales y metaloides.

**6. Reacciones de adición al grupo carbonilo.** Aldehidos y cetonas: Adición de alcoholes y derivados nitrogenados. Síntesis de cianhidrinas. Adiciones a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Adición de reactivos organometálicos (Grignard, alquil-litio, organocupratos, etc.) Adición de iluros de fósforo (Wittig) y azufre. Reducción y oxidación del carbonilo. Ácido carboxílicos y derivados: Formación y Reactividad. Reducción.

**7. Formación estereoselectiva de enlaces C-C por adición nucleofílica a compuestos carbonílicos.** Adición de nucleófilos simples. Regla de Cram: modelo de cadena abierta y modelo de quelatos o ciclos. Modelo de Karabatsos y Felkin, Trayectoria de Dunitz. Refinamiento de Heathcock. Adiciones utilizando catalizadores o nucleófilos quirales. Adición de reactivos organometálicos. Hidrocianación. Reducciones estereoselectivas de compuestos carbonílicos.

**8. Reacciones de olfinas.** Hidroboración y oxidación. Preparación de ciclopropanos y oxaciclopropanos. Hidrogenación catalítica en fase homogénea y heterogénea Síntesis de *syn*- y *anti*-dioles. Reacciones de activación de alquenos (derivados de azufre y selenio). Reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por metales (Heck, Stille, Noyori, Suzuki, Grubbs, etc.). Ciclos catalíticos.

**10. Reducciones catalíticas y oxidaciones estereoselectivas de olefinas.** Hidrogenaciones en fase homogénea con catalizadores quirales de Rodio. Hidrogenaciones catalíticas estereoselectivas en fase heterogénea. Oxidaciones: Epoxidación con oxidantes quirales y en presencia de catalizadores quirales (Sharpless y Jacobsen).

**11. Reacciones de alcoholes.** Conversión del grupo hidroxilo en nucleófilo. Deshidratación de alcoholes. Deshidrohalogenación. Basicidad y nucleofilicidad. Oxidación de alcoholes, métodos generales y particulares. Oxidación de 1,2-glicoles.

**12 - Análisis retrosintético.** Desconexiones de enlaces. Criterios de desconexión. Desconexiones en sistemas cíclicos fusionados. Sintones. Operaciones usadas en retrosíntesis: interconversión, protección y desprotección de grupos funcionales. Desprotección: concepto de set ortogonal. Aplicación de las estrategias sintéticas, y sus variantes asimétricas a la síntesis total de productos naturales. Ejemplos recientes de síntesis totales

## **BIBLIOGRAFIA**

- . "Organic Synthesis", Michael B. Smith, 2011, 3r ed. Storrs ,Connecticut: University of Connecticut.
- . "Organic Synthesis: Strategy and Control", Paul Wyatt & Stuart Warren, 2007, John Wiley.
- . "Principles of Asymmetric Synthesis", Robert E. Gawley & Jeffrey Aubé, 2006, Pergamon
- . "Tactics of Organic Synthesis", Tse-Lok Ho, 1994, John Wiley & Sons
- . "Art in Organic Synthesis", Nitya Anand, et al, 2da.Ed, 1998, John Wiley & Sons.
- . "Principles and Applications of Asymmetric Synthesis", Guo-Qiang Lin, Yue-Ming Li, Albert S.C. Chan, 2001 John Wiley & Sons, Inc
- . "Organic Synthesis, the Disconnection Approach", Stuart Warren, 1984, John Wiley.

- . "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", Michael B. Smith & Jerry March, 6th Ed, 2007, Wiley-Interscience
- . "Advanced Organic Chemistry", F. A. Carey & R. J. Sundberg, 5th Ed, 2007, Plenum.
- . "Some Modern Methods of Organic Synthesis", W. Carruthers, 3rd Ed, 1986, Cambridge University Press
- . "The Logic of Chemical Synthesis", S. M. Cheng & E. J. Corey, 1995, John Wiley & Sons
- . "Protective Groups in Organic Synthesis", T. W. Greene & P. G. M. Wuts, 3rd Ed, 2007, Wiley-Interscience.
- . "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis", W. Carruthers, 1991, Pergamon Press.
- . "Organic chemistry". J. Clayden,; N. Greeves; S. Warren, *Oxford University Press*, 2nd. Ed. 2012.
- . "Modern organic synthesis an introduction", G. Zweifel, M. H. Nantz; *W. H. Freeman and Company*, New York, 2007.
- . "Modern Methods of Organic Synthesis", W. Carruthers; I. Coldham, 5th. Ed *Cambridge University Press*, 2007.
- . *Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, S. Warren, P. Wyatt. 2nd Edition. Wiley, 2010.
- . *Workbook for Organic Synthesis: Strategy and control*, S. Warren, P. Wyatt. Wiley, 2008.