

GENERACIÓN DE ESPECTRÓMETROS VIRTUALES PARA LA DOCENCIA TEÓRICA Y PRÁCTICA DE DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL EN LOS ESTUDIOS DE FARMACIA

Prof. Responsable: Raquel Álvarez Lozano. Otros profesores: Manuel Medarde Agustín, Rafael Peláez Lamamié de Clairac Arroyo y Laura Aramburu Villar.

Departamento de Química Farmacéutica. Área de Química Orgánica.

Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca

INTRODUCCIÓN

La determinación estructural es un apartado esencial en la enseñanza de la Química Orgánica. Como tal, está incluida tanto en los programas de enseñanza de Grado en Farmacia (en la asignatura troncal Química Orgánica II y en la optativa Síntesis de Fármacos), como en el programa de Máster en Farmacia (asignatura, La síntesis orgánica en la búsqueda y desarrollo de fármacos).

Debido al elevado coste de los equipos de espectroscopia, especialmente de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), los alumnos no tienen acceso a dicho instrumental, y únicamente manejan los datos finales tabulados, desconociendo el instrumental, forma de adquisición de la información espectroscópica, transformación de la misma y conversión en los datos tabulados que habitualmente manejan. También desconocen o están poco habituados al manejo e interpretación de los espectros de las sustancias y a la conversión en datos tabulados.

Teniendo esto en cuenta, en este proyecto de Innovación Docente propusimos elaborar unas herramientas informáticas con las que los alumnos puedan acceder en un tiempo razonable a los conocimientos básicos de la RMN y otras técnicas espectroscópicas.

OBJETIVOS

Los objetivos que constan en la solicitud de este proyecto de innovación docente, cuyo grado de consecución se comentará a lo largo de la memoria, poseen una orientación eminentemente práctica con el fin de obtener una mayor implicación de los alumnos en todo el proceso de la determinación estructural, que a su vez les permita una mayor rapidez en la comprensión y adquisición de conocimientos:

1. Obtención de muestras puras de los reactivos y productos de las prácticas de las asignaturas:

- 1.a. Química Orgánica II (Grado en Farmacia):
- 1.b. Síntesis de Fármacos (Grado en Farmacia):
- 1.c. La síntesis orgánica en la búsqueda y desarrollo de Fármacos (Máster en Farmacia)

2.- Adquisición de espectros:

- 2.1. Espectros IR de todas las sustancias.
- 2.2. Espectros de RMN de ^1H de todas las sustancias.
- 2.3. Espectros de RMN de ^{13}C de todas las sustancias.
- 2.4. Secuencia temporal de espectros de RMN ^1H de una mezcla 1:1 de furano y anhídrido maléico en CDCl_3 .
- 2.5. Espectros bidimensionales de correlación HMQC, HMBC y COSY para las sustancias de las prácticas del máster.

3.- Procesado de los espectros

4.- Generación de representaciones estructurales de los compuestos

- 4.1. Dibujo 2D (ChemDraw Ultra 12.1)
- 4.2. Generación de estructuras 3D (Spartan '08)
- 4.3. Cálculo de las vibraciones para los espectros de IR (Spartan '08)

5.- Generación de una base de datos de espectros IR, interferogramas de RMN, espectros procesados y estructuras 2D, 3D y vibraciones interrelacionados con asignaciones de las principales frecuencias y de un sistema de visualización de los datos que permita:

5.1. Correlacionar de forma interactiva los datos espectroscópicos con las características estructurales.

ACTIVIDADES Y RESULTADOS

1.- Obtención de muestras puras de los reactivos y productos de las prácticas de las asignaturas:

De acuerdo con este objetivo, durante la realización en el curso 2012/2013 de las prácticas de las asignaturas “Química Orgánica II” y “Síntesis de Fármacos” del Grado en Farmacia y de la asignatura “La síntesis orgánica en la búsqueda y desarrollo de Fármacos” del Máster en Farmacia, se guardó una muestra de los siguientes reactivos:

1.a. Química Orgánica II (Grado en Farmacia):

- 2,4-pentanodiona
- *orto*-Feniléndiamina
- Furano
- Anhídrido maléico
- Resorcinol
- Acetilacetato de etilo

1.b. Síntesis de Fármacos (Grado en Farmacia):

- Benzaldehído
- Estireno
- Anilina
- 2-(etoximetileno)malonato de dietilo

1.c. La síntesis orgánica en la búsqueda y desarrollo de Fármacos (Máster en Farmacia):

- 2,6-dimetilanilina

Durante dichas prácticas se sintetizaron los siguientes compuestos de los cuales, después de la purificación necesaria se guardó una muestra pura:

1.a. Química Orgánica II (Grado en Farmacia):

- 3,5-dimetilpirazol de prácticas purificado por recristalización
- 2-Metilbencimidazol de prácticas purificado por recristalización
- Producto de Diels – Alder purificado por recristalización
- 7-Hidroxi-4-metilcumarina purificada por recristalización

1.b. Síntesis de Fármacos (Grado en Farmacia):

- Oxima del benzaldehído de prácticas purificado por recristalización
- 3,5-difenilisoxazolina de prácticas purificada por recristalización
- 2-((fenilamino)metileno)malonato de dietilo de prácticas purificado por recristalización
- 4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etilo de prácticas purificado por recristalización

1.c. La síntesis orgánica en la búsqueda y desarrollo de Fármacos (Máster en Farmacia):

- 2-cloro-2',6'-dimetilacetanilida de prácticas purificada por recristalización
- 2-dietilamino-2',6'-dimetilacetanilida (Lidocaína) de prácticas purificado por recristalización

2.- Adquisición de espectros:

Una vez recogidos todos los reactivos y productos utilizados en las prácticas se procedió a la realización de los correspondientes espectros:

2.1. Los Espectros Infrarrojo de las sustancias se realizaron en el espectrofotómetro FT-IR del departamento de Química Farmacéutica. Las sustancias cristalinas se prepararon en pastilla de bromuro potásico (1 % de compuesto), mientras que para el resto de sustancias las medidas se hicieron en película sobre pastilla de cloruro sódico.

2.2. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN ¹H) de todas las sustancias se realizaron en los equipos Varian 200 MHz y Bruker 400 MHz de los

servicios generales de la Universidad de Salamanca y Varian Mercury 400 MHz y Bruker AC 200 SY de la facultad de Farmacia.

2.3. Del mismo modo también se llevaron a cabo los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de carbono (RMN ^{13}C) de todas las sustancias.

2.4. Para la reacción de Diels Alder de formación del aducto entre anhídrido maleico y furano se llevo a cabo una secuencia temporal de espectros de RMN ^1H . Se realizaron espectros de RMN ^1H de una mezcla 1:1 de furano y anhídrido maléico en CDCl_3 a diferentes tiempos de reacción: 0 h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h y 24 h, de manera que se puede observar cómo van desapareciendo las señales de los reactivos y van apareciendo las señales características del producto de reacción con el paso del tiempo.

2.5. En el caso de las sustancias recogidas en las prácticas de “La síntesis orgánica en la búsqueda y desarrollo de Fármacos” del Máster en Farmacia, se realizaron, adicionalmente espectros bidimensionales de correlación HMQC, HMBC y COSY para completar la formación más avanzada que se imparte en el Máster. Estos espectros fueron realizados en el equipo Varian Mercury 400 MHz, recientemente adquirido y ubicado en la facultad de Farmacia.

3.- Procesado de los espectros

Los espectros adquiridos se procesaron mediante el programa WINNMR (licencia del Departamento de Química Farmacéutica) y el programa MestReC Nova (licencia de la Universidad de Salamanca a través de CambridgeSoft)

4.- Generación de representaciones estructurales de los compuestos

4.1. Para acompañar los espectros de cada compuesto se dibujaron las estructuras 2D mediante el programa ChemDraw Ultra 12.1 (licencia académica de CambridgeSoft).

Sobre las estructuras 2D se han marcado los datos obtenidos de cada espectro para cada átomo o grupo funcional.

A partir de las estructuras 2D, utilizando el propio programa ChemDraw Ultra12.1 se han generado simulaciones de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón y de carbono que nos permiten comparar con los espectros reales.

4.2. Para la generación de las estructuras 3D de los compuestos se utilizó el programa Spartan '08.

4.3. Así mismo, el cálculo de las vibraciones para los espectros de Infrarrojo se ha llevado a cabo con Spartan '08.

5.- Generación de una base de datos de espectros IR, interferogramas de RMN, espectros procesados y estructuras 2D, 3D y vibraciones interrelacionados con asignaciones de las principales frecuencias y de un sistema de visualización de los datos que permita:

Con todos los resultados obtenidos de las actividades anteriores se ha generado una base de datos de estructuras, espectros de infrarrojo, espectros de resonancia magnética nuclear de protón, de carbono y bidimensionales con sus respectivas asignaciones de más de 20 compuestos para su posterior uso y se ha implementado una serie de páginas web en las que se muestran algunos de ellos y su potencial uso.

Esta recopilación de todos los datos generados en los apartados anteriores incluye:

- Esquemas de las reacciones llevadas a cabo en las diferentes prácticas
- Visualización de los espectros de IR
- Visualización de los espectros de RMN de protón
- Visualización de los espectros de RMN de carbono 13
- Modelos moleculares 3D
- Interacción entre modelos moleculares y espectros

Las páginas web creadas a partir de este proyecto de innovación docente se pueden consultar en la página web del grupo de investigación "Diseño, síntesis y evaluación de antimicrobianos y otros antitumorales", al que pertenecen todos los miembros que han participado en este proyecto <http://quifar.usal.es> (Docencia/Ejercicios RMN).

A continuación se explica y muestra algunos de los ejemplos que pueden encontrarse en las páginas web:

- Esquemas de las reacciones llevadas a cabo en las diferentes prácticas

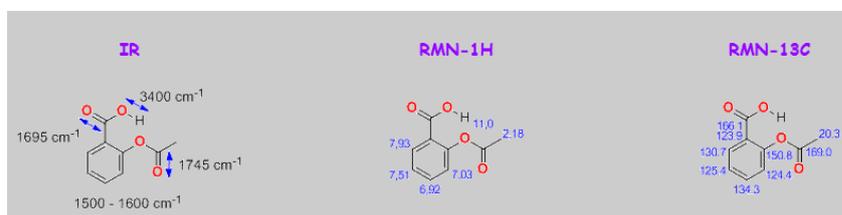
Prácticas de Química Orgánica II (Grado en Farmacia)

- Síntesis de 3,5-dimetilpirazol (Esquema)
- Síntesis de 2-metilbenzimidazol (Esquema)
- Reacción de Diels-Alder entre furano y anhídrido maleico (Esquema)

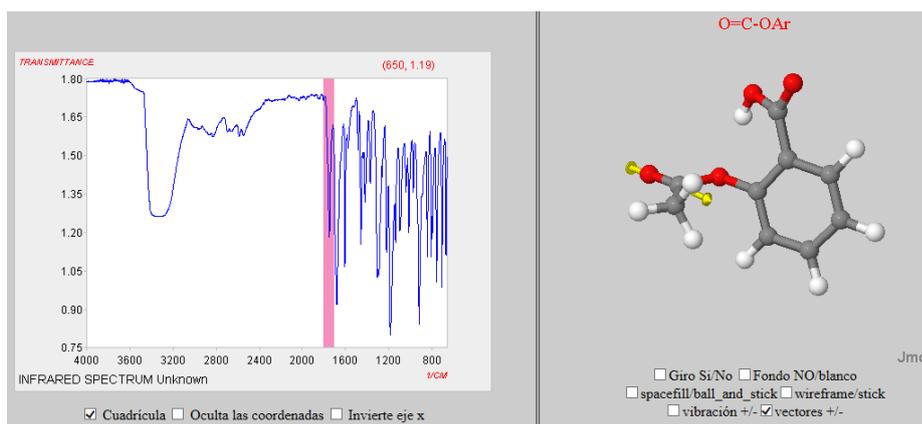


The reaction scheme shows 1,2-phenylenediamine reacting with acetic acid to form 2-methylbenzimidazole. The product is a benzimidazole ring with a methyl group at the 2-position.

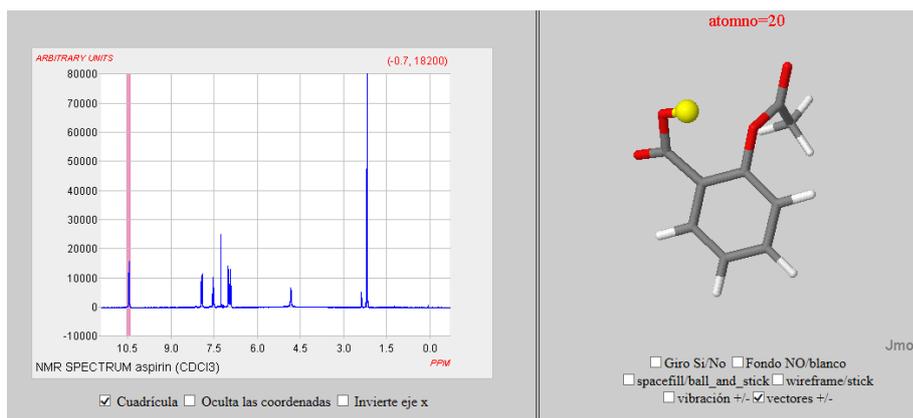
- Asignaciones de los datos de infrarrojo y RMN de protón y carbono sobre la estructura de las moléculas.



- Visualización de los espectros de Infrarrojo. Sobre los espectros de IR obtenidos se pueden marcar las diferentes bandas significativas en la determinación estructural, de manera que cuando se selecciona una banda automáticamente se aprecia sobre la estructura 3D las vibraciones o flexiones de enlaces que dan lugar a dicha señal.

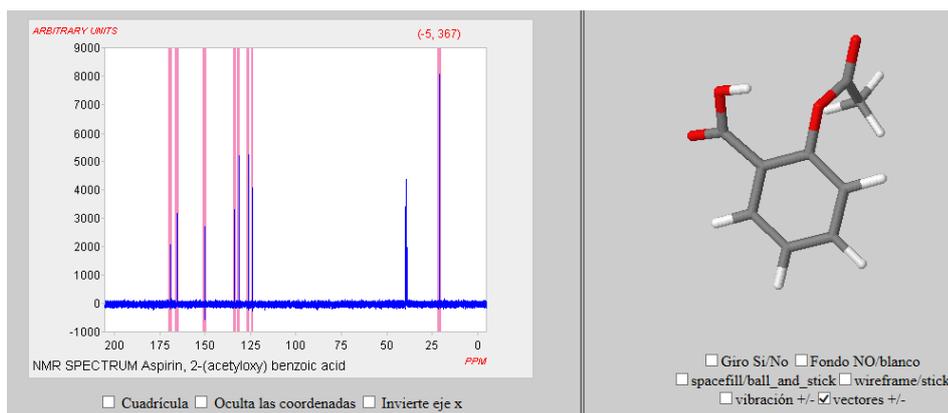


- Visualización de los espectros de RMN de protón. En estos espectros se pueden seleccionar cada señal correspondiente a cada protón de manera que dicho protón aparece seleccionado automáticamente en la estructura tridimensional de la molécula.



De forma alternativa, cuando se selecciona un protón sobre la estructura 3D automáticamente aparece marcada en el espectro a qué señal se corresponde.

- Visualización de los espectros de RMN de carbono 13. De igual manera que en los espectros de RMN de protón, los espectros de RMN de ¹³C pueden también interpretarse interactivamente.



Hay que destacar que, para facilitar la visualización de las señales, en cualquier momento puede hacerse una ampliación de la parte del espectro que se desea ver en detalle, mediante un click y barrido de la zona a seleccionar.

- Modelos moleculares 3D. Las estructuras tridimensionales no son estáticas si no que se pueden girar, trasladar, ampliar. También es posible hacer mediciones de distancias entre átomos o mediciones de los ángulos que forman los enlaces.

CONCLUSIONES

Los objetivos de este proyecto de innovación docente se han completado de forma muy satisfactoria, ya que, no sólo se han obtenido los espectros de todas las sustancias que se había previsto y realizado la representación de sus estructuras 2D y 3D, sino que también se ha generado la herramienta para el proceso interactivo de aprendizaje de las técnicas esenciales de determinación estructural de compuestos orgánicos. Con esta herramienta operativa, a medida que se vaya incrementando el contenido de la base de datos, se podrá incrementar progresivamente el número de ejemplos de sustancias para el aprendizaje de la determinación estructural.

La información generada con este proyecto de innovación docente estará disponible tanto para los alumnos de este curso 2012/2013 como para futuros alumnos dentro del apartado de *DOCENCIA*, haciendo clic sobre *Ejercicios de RMN*
<http://quifar.usal.es/DOCENCIA/Spec/Contenidos.htm>