

Elaboración de un modelo de manual y de materiales Web interactivos adaptados al EEES en el área de la Química Orgánica.

Prof. Responsable: Manuel Medarde Agustín. Otros profesores: Rafael Peláez Lamamie de Clairac Arroyo y Raquel Álvarez Lozano.

*Departamento de Química Farmacéutica. Área de Química Orgánica.
Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca*

INTRODUCCIÓN

La asignatura Química Orgánica II es una asignatura básica del Grado en Farmacia, que se imparte en el primer cuatrimestre del segundo curso. Los alumnos cursan esta asignatura inmediatamente después de la asignatura Química Orgánica I (segundo cuatrimestre de primer curso), lo que sirve para completar su formación en esta disciplina. Su situación hace que sea simultánea en el tiempo con otras asignaturas que pueden apoyarse en los conceptos de la Química Orgánica, como es el caso de la Bioquímica, y anterior a otras asignaturas que necesitan de una buena formación en Química Orgánica, como es el caso de las asignaturas Química Farmacéutica I y Química Farmacéutica II. La Química Orgánica también es la base imprescindible para otras asignaturas del grado, como las optativas Metabolitos Secundarios, Análisis de Medicamentos, Farmacoquímica Molecular y Síntesis de Fármacos, impartidas por el mismo Departamento, y otras asignaturas directa o indirectamente relacionadas con la Química en general y con la Química Orgánica en particular.

La idea de adaptar el material elaborado por los profesores de la asignatura a lo largo de años de experiencia a las exigencias de los nuevos planes de estudio y al EEES, ha sido el origen del proyecto de innovación docente cuyo desarrollo se presenta en esta memoria.

OBJETIVOS

Según constaba en la solicitud del proyecto de innovación docente, la idea original del proyecto se desglosó en los siguientes objetivos, cuyo grado de consecución se comentará a lo largo de la memoria. A su vez, cada uno de estos objetivos se desglosó en objetivos parciales y se le asignaron tiempos para la consecución de los mismos.

1.- Adaptación al EEES del material docente elaborado por los miembros del equipo a lo largo de los últimos años

- 1.a) En primer lugar, el equipo investigador recopilará todo el material generado desde el curso 2001-2002
- 1.b) Adecuación de este material a su utilización en una asignatura de 4 créditos ECTS.
- 1.c) Preparación de material ilustrativo para la realización de pruebas y actividades de evaluación continua.

2.- Incorporación de nuevo material específicamente diseñado y creado dentro de la metodología didáctica del EEES

- 2.a) Elaboración de problemas resueltos que faciliten la comprensión de los contenidos mediante el trabajo individualizado (o en grupo reducido) del alumno.
- 2.b) Recopilación de material adicional de lectura.
- 2.c) Preparación de temas que ilustren las aplicaciones prácticas de los conocimientos adquiridos.

3.- Elaboración de material docente interactivo para la docencia en red, generado mediante la utilización de diversos programas informáticas para la realización de cálculos teóricos, determinación estructural, nomenclatura, etc...

- 3.a.1) Recopilación de software libre, adquirido por la Universidad de Salamanca o disponible en páginas web.
- 3.a.2) Adquisición de software no disponible para la realización de cálculos teóricos
- 3.b) Aplicación del software a la elaboración de material comprensible para su utilización por los alumnos.
- 3.c) Elaboración de guías de manejo.

4.- Preparación de un manual con los contenidos teóricos, problemas y trabajo de laboratorio, así como las actividades a realizar para la adquisición de las competencias específicas de la asignatura Química Orgánica II: determinación estructural y química de heterociclos. El nivel será adecuado para los alumnos de ciencias de la vida (Farmacia y Biología) e introductorio para los alumnos de ciencias químicas.

- 4.a) Redacción de los temas para 20 horas presenciales y 40 horas de estudio individualizado.
- 4.b) Elaboración, preparación y organización de cuestiones.
- 4.c) Preparación de los problemas resueltos y enunciados para trabajar individualmente 23 horas de trabajo del alumno y 7 horas presenciales de seminario.
- 4.d) Preparación de contenido adicional para el manual

RESULTADOS Y EVIDENCIAS

El trabajo realizado a lo largo del curso 2010-2011 ha permitido alcanzar los objetivos propuestos al inicio del proyecto. Dicho trabajo, su aplicación y los resultados obtenidos

han sido parte fundamental del desarrollo de la asignatura Química Orgánica II del Grado de Farmacia, que es la asignatura de referencia de este proyecto de innovación docente. De forma resumida, el trabajo realizado y los resultados obtenidos quedan reflejados en la tabla 1. El listado de evidencias que avalan el trabajo realizado y los logros alcanzados se encuentra recopilados en la tabla 2.

Tabla 1. Resumen general de actividades y resultados obtenidos a lo largo del proyecto y su relación con los objetivos propuestos (Obj. rel.) y evidencias (Evid.) de su consecución.

	Actividad	Resultado	Obj. Rel.	Evid.
1	Recopilación de material didáctico utilizado a lo largo de los últimos 10 años de docencia de Química Orgánica II de la Facultad de Farmacia de Salamanca.	Contenido de 14 temas de Química Orgánica II. 300 cuestiones y problemas resueltos.	1.a.	S W
2	Redistribución de la docencia impartida en la Licenciatura a la docencia del Grado	Se ha redistribuido la docencia de 14 temas, muy descriptivos, para impartirla en 5 temas generales.	1.b.	LA S C W
3	Adecuación del material para la impartición en 20 clases magistrales agrupadas en 5 temas	Se ha aumentado el carácter explicativo de la materia sobre el descriptivo. Los 5 temas elaborados: espectroscopia, estructura y nomenclatura, propiedades, reactividad y síntesis, priman los conocimientos más adecuados para ciencias de la salud.	1.b. 4.a.	LA C S M
4	Impartición de la docencia del curso 2010-2011	La docencia de la teoría (grupos A y B) y los seminarios (grupos 1 a 6), se ha adecuado al nuevo Grado	1.b. 1.c.	C S
5	Elaboración de cuestiones cortas ilustrativas y para evaluación continua	100 cuestiones para evaluación continua durante el curso 2010-2011	1.c. 4.b.	C M
6	Elaboración de problemas resueltos mediante la explicación detenida de los pasos necesarios	Se han elaborado entre 7 y 10 problemas por tema, en muchos casos con múltiples subapartados, con una explicación detallada de cómo efectuar su resolución.	2.a. 4.c.	C S M
7	Elaboración de problemas con solución para autoestudio y autoevaluación	También se han elaborado entre 10 y 20 problemas por tema, sin explicación detallada, pero son solución explicada de los mismos.	2.c. 4.c.	C S M

8	Recopilación de cuestiones y problema de examen para autoestudio.	Se han recogido problemas de evaluaciones parciales (por curso: 4 hojas con 5-6 problemas, de los cursos 2002-03 a 2008-09) con sus soluciones. Se han recopilado los exámenes de los cursos 1997-98 a 2010-11, de convocatorias ordinarias y extraordinarias.	2.b. 4.c.	S M
9	Recopilación de software	ChemBioDrawUltra – Licencia USAL Gaussian 2003 – Licencia USAL AMBER 9 Spartan 2008 – Licencia Departamento Programas de visualización molecular	3.a. 1	I
10	Adquisición de software	AMBER 11 (Software License Agreement) – Adquisición con cargo al proyecto	3.a. 2	I
11	Elaboración de guías de manejo del software	Las guías de manejo del software comprenden instrucciones para: nomenclatura de compuestos orgánicos, datos espectroscópicos y propiedades.	3.c. 4.d.	M
12	Elaboración de ejemplos de nomenclatura	Se han preparado ejemplos sencillos para la práctica de la nomenclatura de compuestos heterocíclicos mono- y bi-cíclicos.	3.b. 4.c.	C M
13	Elaboración de ejemplos de determinación estructural	Se han preparado ejemplos de determinación estructural a partir de los datos espectroscópicos y de deducción de las propiedades espectroscópicas a partir de la estructura.	3.b. 4.c.	C M
14	Rediseño y elaboración del contenido de Química Orgánica II del cuaderno de prácticas del Departamento	Se han rediseñado las prácticas de la asignatura Química Orgánica II para adaptarlas a un modelo más acorde con el SEEE. Se ha disminuido el número de prácticas incluidas, se ha reelaborado el material y se han añadido cuestiones relacionadas con el trabajo experimental para facilitar su comprensión	1.b. 1.c. 4.d.	P M
15	Estructuración del material recopilado para su disposición en la Web	Se ha preparado el material incluido en OCW, a partir del material docente empleado en la Licenciatura, y el material incluido en Studium, a partir de la docencia de grado de los cursos 2009-10 y 2010-11.	1-4	S W M

16	Estructuración del material recopilado para la elaboración del manual	Se ha preparado el material para adaptarlo a 5 temas generales.	1-4	M
17	Organización del manual	Cada tema contiene diversos epígrafes y sub-epígrafes. Se ha primado su adaptación al Grado de Farmacia y las ciencias de la salud.	4	M
18	Elaboración del borrador del manual	Se ha elaborado un borrador de manual, que en 75 páginas tiene la estructura y gran parte de los contenidos finales.	4	M
19	Elaboración del manual (en proceso final)	A partir del borrador se está elaborando un manual, que tendrá una extensión superior a 250 páginas.	4	

Tabla 2. Listado de evidencias.

LA	Libro del alumno. Facultad de Farmacia. Grado en Farmacia. Asignatura – 100114 - Química Orgánica II -
S	Studium (plataforma moodle). https://moodle.usal.es/ . Asignatura – 100114 - Química Orgánica II . Grupos A y B (Seminarios 1-6). Curso 2010-2011
C	Desarrollo de la asignatura Química Orgánica II durante el curso 2010-2011. Materiales de clase y seminarios.
W	Open Course Ware Universidad de Salamanca. Ciencias Bio-sanitarias. - 15774 - Química Orgánica II, 2010-11 . http://ocw.usal.es/ciencias-biosanitarias/quimica-organica-ii
I	Software disponible adquirido por la USAL o de libre disposición
M	“Manual de determinación estructural y química de heterociclos (<i>para ciencias de la salud</i>)”. Borrador
P	Cuaderno de prácticas del Departamento de Química Farmacéutica

CONSECUENCIAS SOBRE LA DOCENCIA Y EL PROCESO DE ADAPTACIÓN AL EEES

El trabajo realizado, que se encuentra resumido en las tablas 1 y 2, ha supuesto un esfuerzo considerable que permitirá abordar la enseñanza de la Química Orgánica II del grado en Farmacia de acuerdo con la idea de los Profesores encargados de la misma (implicados en este proyecto) “el estudio y la resolución de cuestiones y problemas de forma individualizada, soportadas por la docencia presencial y apoyada por materiales Web, como método para avanzar autónomamente en la adquisición del conocimiento”. Estos principios y el material elaborado pueden servir de modelo para otras asignaturas del área de la Química Orgánica, tanto en ciencias de la salud como en ciencias básicas.

El material elaborado en parte se ha utilizado a lo largo del curso 2010-2011 y se utilizará de forma continuada a lo largo de la impartición de la asignatura durante el próximo curso 2011-2012. De esta manera se distribuirá la docencia de la forma siguiente:

Clases en grupo grande – 20 horas

Seminarios – 7 horas

Prácticas de laboratorio – 15 horas

Evaluación continua – 4 horas

Tutorías – 2 horas en grupos de 5 alumnos

Las **clases en grupo grande** servirán para explicar los contenidos teóricos, convenientemente recogidos en los temas desarrollados en el Manual.

Al disponer previamente de los temas, a los que se adaptarán las explicaciones, las clases deben ser mucho más fructíferas. Se considera que en un futuro el número de horas asignado a las explicaciones puede reducirse para aumentar la aportación del trabajo personal del alumno al proceso de aprendizaje.

El gran contenido en ejemplos de resolución de problemas tipo, ejemplos resueltos y ejemplos para resolver, todos ellos adecuados a los contenidos teóricos de las lecciones, deben facilitar enormemente el proceso de autoaprendizaje.

En **los seminarios** (grupo pequeño), planteados como método de aclaración de dudas surgidas durante la resolución de problemas y el autoaprendizaje, constituirán la herramienta mediante la cual se pueda seguir el avance de los alumnos. Se considera fundamental la participación de los alumnos en los seminarios, ya que el profesor debería constituirse únicamente en el experto encargado de ayudar a solventar las cuestiones planteadas.

En las **prácticas de laboratorio** se realizarán los experimentos necesarios para adquirir las destrezas que no se pueden alcanzar mediante el mero estudio teórico y la resolución de problemas. Sin embargo, el material elaborado está orientado a la comprensión de las operaciones realizadas, tanto en su base teórica como en los aspectos prácticos.

Para la **evaluación continua** se han preparado modelos, también con sus soluciones, para que los alumnos se familiaricen con el sistema, que consistirá en la realización de pruebas cortas a lo largo del curso (en principio 4 pruebas a lo largo de 12 semanas). Puesto que el sistema se basa en el estudio y autoaprendizaje, la realización de estas pruebas de evaluación será un elemento necesario para el estímulo y el autocontrol del aprendizaje de los propios alumnos.

Las **tutorías**, a las que escasamente acuden los alumnos en la actualidad, deberán reforzarse como pieza fundamental de comunicación profesor-alumnos. Se espera que de esta forma se pueda estimular el estudio individualizado mediante una mayor implicación de los alumnos. Debido a que el número de alumnos por asignatura es muy elevado, será necesario agrupar 5 alumnos por tutoría, con el objetivo de conseguir la participación de cada alumno en 2 tutorías. Se analizará la obligatoriedad de las tutorías, al menos para los alumnos que participen en el sistema de evaluación continua.

Con el sistema basado en la existencia de un manual y diversos materiales docentes asequibles a los alumnos, el autoaprendizaje, la evaluación continua y una mayor participación de los alumnos en seminarios y tutorías se espera que los alumnos alcancen

las competencias correspondientes a la asignatura Química Orgánica II. La mayor innovación en este proceso estará en el traslado de responsabilidad del aprendizaje a los alumnos, que deben llegar a comprender el papel de experto en la materia que tiene el profesor. Los materiales elaborados facilitarán en gran medida este proceso.

Algunas de las destrezas que se potenciarán con el uso del material a suministrar, son:

- Fomentar la lectura y el estudio como método de aprendizaje.
- Desarrollar el aprendizaje autónomo
- Promover la resolución de problemas y cuestiones como método de valorar la comprensión de las materias
- Promover la implicación de los estudiantes en las actividades para el aprendizaje
- Potenciar las competencias transversales en el alumnado.
- Desarrollar las habilidades que permitan a los estudiantes acelerar el proceso de elucidación estructural de los compuestos químicos orgánicos
- Desarrollar las destrezas para nombrar un compuesto conocida su estructura o representar su estructura a partir del nombre.
- Reconocer las principales familias de sistemas heterocíclicos y las características físico-químicas que confieren a los compuestos que los contienen
- Reconocer la aportación de la reactividad de los compuestos químicos orgánicos y los métodos de síntesis a los procesos de preparación de fármacos
- Adquisición de destrezas en el manejo y la transformación de compuestos químicos orgánicos en el laboratorio.
- Interpretación de resultados experimentales

MATERIAL ELABORADO

El material elaborado a lo largo del desarrollo del proyecto se encuentra recogido en las diferentes evidencias incluidas en la tabla 2.

En esta memoria se presentan algunos ejemplos comentados del material mencionado, como forma de ilustrar el trabajo realizado.

1.- Adaptación del programa

El programa impartido en la Licenciatura de Farmacia, contenía 14 temas, bastantes de ellos descriptivos, como se puede comprobar.

TEMA-1	Determinación de la fórmula molecular y de los grupos funcionales
TEMA-2	Resonancia Magnética Nuclear RMN- ¹ H y ¹³ C
TEMA-3	Aplicación de los métodos físicos en la determinación de la estructura
TEMA-4	Clasificación y nomenclatura de los compuestos heterocíclicos
TEMA-5	Estructura y propiedades generales
TEMA-6	Síntesis general
TEMA-7	Heterociclos pentagonales con 1 solo heteroátomo
TEMA-8	Benzofuranos, benzotiofenos e indoles
TEMA-9	Sistemas pentagonales con varios heteroátomos
TEMA-10	Sistemas hexagonales nitrogenados
TEMA-11	Quinolinas e isoquinolinas
TEMA-12	Sistemas hexagonales oxigenados y sus benzoderivados
TEMA-13	Heterociclos de 6 miembros con 2 heteroátomos
TEMA-14	Derivados de importancia biológica de la pirimidina

En el Grado de Farmacia se ha reorganizado el programa, que con una extensión de 5 temas y una mejor adaptación al tipo de docencia que se intenta lograr, ha quedado distribuidos en 5 temas independientes.

TEMA-1	Determinación estructural.
TEMA-2	Clasificación y nomenclatura de los compuestos heterocíclicos.
TEMA-3	Estructura y propiedades generales de los compuestos heterocíclicos.
TEMA-4	Síntesis de heterociclos aromáticos.
TEMA-5	Reactividad general de heterociclos aromáticos.

Los contenidos del programa práctico son:

- 1- Preparación de 3,5-dimetilpirazol.
- 2- Obtención de 2-metilbenzimidazol.
- 3- Preparación de 7-hidroxi-4-metilcumarina.
- 4- Reacción de Diels-Alder entre furano y anhídrido maleico.

2.- Materiales del Manual

Se ha seleccionado el tema 3 del manual, correspondiente a los aspectos generales de la estructura de los compuestos heterocíclicos aromáticos, para ilustrar la forma en que se ha elaborado el material del mismo. En cada epígrafe se incluyen ejercicios y cuestiones específicas del mismo y en el epígrafe 6 un gran número de problemas que facilitan el aprendizaje del capítulo.

Tema 3.- Estructura y propiedades generales de los compuestos heterocíclicos aromáticos.

Introducción, objetivos, competencias y habilidades.

Contenidos:

1.- Aromaticidad en compuestos heterocíclicos.

- Sistemas π -deficientes y π -excedentes.

π -deficientes

Piridina

Hexagonales con varios heteroátomos

π -excedentes

Furano, tiofeno y pirrol

Pentagonales con varios heteroátomos

Sistemas fusionados

- Cuestiones

2.- Criterios de aromaticidad.

- Longitudes de enlace
- Desplazamientos en RMN
- Espectroscopía UV
- Medidas termoquímicas
- Cuestiones

3.- Tautomería.

- En heterociclos no sustituidos
- En heterociclos sustituidos
- Cuestiones

4.- Carácter ácido y básico.

- Carácter ácido
 - Hidrógenos en el ciclo unidos a heteroátomo
 - Hidrógenos en el ciclo unidos a carbono
 - Hidrógenos en sustituyentes alquilo
- Carácter básico
 - Nitrógenos tipo pirrol
 - Nitrógenos tipo piridina

- Cuestiones

5.- Enlaces de Hidrógeno. Otras propiedades de interés farmacéutico de los compuestos heterocíclicos.

- Enlace de Hidrógeno
- Propiedades físicas
- Cuestiones

6.- Ejercicios y problemas.

- Como resolver problemas sobre estructura y propiedades
- Problemas resueltos
- Enunciados de problemas

3.- Ejemplo de capítulo del Manual

A continuación se incluyen 4 hojas del tema 3, tal como se encuentra desarrollado en el manual.

Tema 3. Estructura y propiedades generales de los compuestos heterocíclicos aromáticos

Tema 3.- Estructura y propiedades generales de los compuestos heterocíclicos aromáticos.

Introducción, objetivos, competencias y habilidades.

Contenidos:

Aromaticidad en compuestos heterocíclicos.

Sistemas π -deficientes y π -excedentes.

π -deficientes

Piridina

Hexagonales con varios heteroátomos

Introducción, objetivos, competencias y habilidades.

El número de tipos de compuestos orgánicos que pueden imaginarse es interminable. Contiguando los grupos funcionales, los esqueletos carbonados y la introducción de heteroátomos en diferentes posiciones las posibilidades se multiplican indefinidamente a medida que va aumentando paulatinamente el número de átomos que forman parte de la estructura. Entre todos estos compuestos que podrían ser objeto de estudio de una segunda asignatura en el campo de las ciencias biomédicas, como forma de ampliar el conocimiento general de la estructura, propiedades y reactividad de los compuestos orgánicos, los compuestos heterocíclicos aromáticos constituyen un grupo estructuralmente homogéneo, sin embargo y del que forman parte bastantes sustancias primordiales en los sistemas biológicos y en los fármacos de uso más frecuente.

Una vez que se ha realizado la clasificación de los compuestos heterocíclicos y se han conocido las reglas básicas de nomenclatura de los sistemas no fusionados en el capítulo anterior, se puede abordar el conocimiento de aquellas características y propiedades generales de los compuestos heterocíclicos aromáticos en el presente capítulo. Se prestará especial atención a los aspectos que marcan las características estructurales, como son la aromaticidad de los diferentes sistemas, la capacidad de existir como equilibrios entre diferentes compuestos (tautómeros, isómeros) o el carácter ácido base, lo que afectará de forma definitiva a su capacidad para producir diversas interacciones (resonancias, asociaciones no covalentes) con los disolventes, reactivos y biomoléculas. De estas características dependerán sus posibilidades de administración, distribución, mecanismo de acción biológica y toxicidad.

81

Tema 3. Estructura y propiedades generales de los compuestos heterocíclicos aromáticos

La aromaticidad se presenta de forma característica en el benceno y sus derivados, que poseen una situación especialmente favorable para la estabilización del sistema π debido a su simetría y la gran estabilización que produce la interacción entre sus orbitales π idénticos.

Esta estabilización se manifiesta de diversas formas, entre las que cabe destacar la tendencia a recuperar el sistema aromático, por lo que en muchas de sus reacciones el anillo de benceno permanece intacto (se recupera) una vez finalizada la misma.

El gran número de sistemas heterocíclicos aromáticos que pueden existir, con mayor o menor carácter aromático, hacen imprescindible una clasificación de los mismos. La forma más intuitiva de hacer esta división es la de agruparlos en sistemas heterocíclicos aromáticos π -deficientes (los hexagonales) y sistemas aromáticos π -excedentes (los pentagonales), pudiendo incluirse la gran mayoría de los más habituales, dentro de uno de los dos grupos o ser una combinación (en sistemas más complejos) de anillos de uno y otro tipo.

COMPUESTOS AROMÁTICOS:

según la regla de Hückel son aquellos compuestos cíclicos insaturados alternados (un ciclo completo o intersección de orbitales π) que poseen un número de electrones π igual a $4n+2$. Esta situación corresponde a que los electrones ocupan los orbitales orbitales (de menor energía) llevando a situaciones de especial estabilidad (ver apartados siguientes).

En el benceno se da una situación especialmente favorable con 6 átomos idénticos formando un sistema regular, mientras que en el caso de los heterocíclicos aromáticos, como la piridina, existe un heteroátomo, que afecta a la simetría del sistema, produciendo variaciones en sus propiedades y reactividad.

Sistemas π -deficientes y π -excedentes.

π -deficientes

Piridina

(Azobenceno, Azina)

La piridina es el sistema heterocíclico aromático más parecido al benceno y el más característico de los denominados sistemas π -deficientes. Estructuralmente puede considerarse el resultado de reemplazar en el benceno un carbono (CH) con hibridación sp^2 por un átomo de nitrógeno (N) con la misma hibridación. El resultado es un compuesto que posee características estructurales muy parecidas, aunque con apreciables diferencias derivadas de: el carácter más electro-negativo del Nitrógeno en comparación con el benceno y la existencia de un par de electrones libres, que no forma parte del sistema aromático y se sitúa en el mismo plano que el anillo, en lugar del Hidrógeno que ocupaba dicha posición en el benceno.

Se puede comparar la estructura de ambos compuestos mediante la estructura por formas resonantes o por los orbitales π .

83

Desarrollo de temas sobre aromaticidad relacionados con combinatorias y resonancia

Estos aspectos se abordarán en este capítulo, a lo largo del cual se pretenden alcanzar los siguientes objetivos:

Generales de la asignatura

Conocer las características estructurales más importantes de los diferentes familias de compuestos heterocíclicos aromáticos.

Comprender las implicaciones derivadas de la presencia de los sistemas heterocíclicos en las propiedades de los compuestos biológicos y de los fármacos

Específicos del tema:

Reconocer el carácter más o menos aromático de un compuesto heterocíclico en función de su estructura

Deducir como afecta la estructura y dicho carácter aromático a las características de estos compuestos y como permiten estas reconocer dicha aromaticidad

De forma específica, aprender a relacionar la estructura con las propiedades ácido-base del conjunto del sistema heterocíclico

También se deberá deducir de la estructura general el pK_{a} (aproximado) que predominará en el equilibrio, a fin de reconocer como puede afectar a la estructura de los fármacos

Finalmente, se deberá aprender a relacionar la estructura con las propiedades físicas

Aromaticidad en compuestos heterocíclicos.

- Los compuestos heterocíclicos no aromáticos tienen una características muy parecidas a los correspondientes derivados acíclicos

- Los aromáticos tienen propiedades diferentes, debidas al carácter aromático, que los hacen parecerse en parte (dependiendo de cada caso en particular) al benceno y relacionados

El carácter aromático se manifiesta por:

- La mayor estabilidad en relación a compuestos no aromáticos comparables

- La reactividad, ya que tienden a dar reacciones de sustitución electrofílica aromática, aunque esta característica es menos marcada que en el benceno. También dan otras reacciones que se deben a su carácter de compuestos insaturados, más que a su carácter de compuestos aromáticos

- Propiedades, como las espectroscópicas, que son típicas de compuestos aromáticos ($\text{p}i$ - $\text{p}i$ IRAM)

La aromaticidad es un concepto que puede presentar una cierta dificultad para ser convenientemente definido, ya que es relativo porque relaciona la presencia de una determinada situación electrónica, como es un sistema π cerrado, con la estabilidad que aporta a la estructura dicha situación.

82

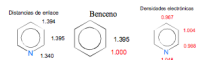
Desarrollo de temas sobre aromaticidad relacionados con combinatorias y resonancia

En ambos casos, benceno y piridina, las formas resonantes son idénticas y producen una estabilización semejante de ambos compuestos. Sin embargo, existen algunas diferencias entre el benceno y la piridina

-La piridina tiene un par de e^- en el plano del anillo, donde en el benceno existe un enlace C-H

-Las distancias de enlace son diferentes, por ejemplo el enlace C-N es más corto

-La distribución electrónica en la piridina no es uniforme y en el benceno sí, debido a la distorsión provocada por el átomo de Nitrógeno



También pueden compararse mediante orbitales moleculares OM (el enlace se produce porque la combinación de orbitales atómicos OA genera los orbitales moleculares OM lleva a una estabilización)

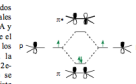
n O.A. \rightarrow se combinan para dar \rightarrow n O.M.

si el OM es de menor energía que los OA : orbital enlazante (la ocupación de los orbitales estabiliza y contribuye a la formación de los enlaces de la molécula)

si el OM es de igual energía que los OA : orbital no enlazante (la ocupación de los orbitales no contribuye a la formación de los enlaces de la molécula, ya que ni estabiliza ni desestabiliza)

si el OM es de mayor energía que los OA : orbital antienlazante (la ocupación de los orbitales desestabiliza y contribuye negativamente a la formación de los enlaces de la molécula)

Recordando el caso de los dobles enlaces: dos orbitales atómicos p^z generan dos orbitales moleculares, uno π más estable que los OA y que estabiliza contribuyendo a que se forme el doble enlace y otro π^* menos estable que los OA y que ejerce el efecto contrario a la formación del enlace. Puesto que participan $2e^-$ uno por cada OA, el único orbital que se ocupa es el π . El sistema se estabiliza y existe el doble enlace



Habría que combinar todos los OA para generar todos los OM, pero en la aproximación de Hückel se tiene una idea de la situación considerando únicamente los OA p^z (ortogonales al resto y con los que no interactúan) para dar los OM π .

84

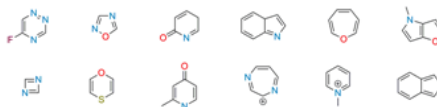
Como puede comprobarse, se ha mantenido la estructura de libro de texto en la presentación de la materia, cuyo conocimiento deberá contrastarse mediante la resolución de cuestiones y problemas.

4.- Ejemplo de problemas con método de resolución

Uno de los ejemplos de problemas con método de resolución , que se ha suministrado a los alumnos durante el curso 2010-2011 es el siguiente.

Tema 3. Ejercicios.

1.- Completar las estructuras representando los pares de electrones y justificar si son aromáticos o no cada uno de los compuestos siguientes



Para establecer si un compuesto puede ser aromático hay que comprobar si cumple la regla de Hückel, es decir poseer un sistema de electrones π cerrado con un total de $(4n+2)$; n =número natural $0,1,2,\dots$) electrones.

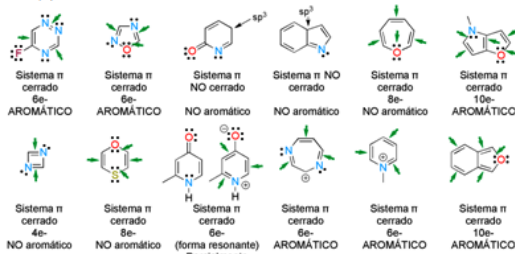
El sistema π cerrado existe si todos los átomos que forman el anillo tienen un orbital "p" disponible (perpendicular al plano del anillo), por lo que no será un sistema π cerrado si alguno de los átomos tiene hibridación sp^3 .

Por lo tanto, para comprobar si el compuesto puede ser aromático, en primer lugar representamos todos los pares de electrones de los heteroátomos.

A continuación se observa si puede existir el sistema π cerrado comprobando si existe algún átomo con hibridación sp^3 , en cuyo caso el sistema no puede ser aromático, como en los dos casos de la fila superior que se señalan.

Finalmente, en los casos en que existe un sistema π cerrado, se cuenta el número de electrones presentes en dicho sistema (que se señalan con flechas verdes en los casos restantes). Los que tienen 6 ó 10 electrones ($4n+2$; $n=1,2$) son aromáticos, mientras que los que tienen 4 u 8 electrones son NO aromáticos ($4n$; $n=1,2$).

Especies cargadas como el catión 1,4-diazepinio o el piridinio (2ª fila) son aromáticos por poseer 6 electrones en un sistema π cerrado (en el que participan respectivamente 7 átomos y 6 átomos, cada uno con su orbital "p").



En el caso de la 2-metilpiridin-4-ona, la forma resonante sin carga tiene 7 electrones en el anillo, por lo que el carácter aromático se pone mejor de manifiesto en la forma resonante cargada. En este caso, la estabilización aromática es bastante menor que en los compuestos más característicos como el benceno o la piridina.

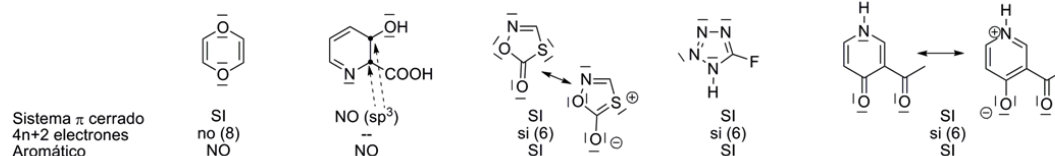
Con ejemplos de este tipo se conseguirá que el alumno sea capaz de conocer la forma de abordar un tipo de problema, aplicando los conocimientos adquiridos durante el estudio teórico.

5.- Ejemplo de problemas resueltos

Además de los problemas resueltos con explicación detallada del método empleado en su resolución, se suministrarán enunciados de problemas, cuya solución y explicación se da únicamente de forma esquemática.

Estos problemas serán fundamentales en el proceso de autoaprendizaje y en el desarrollo de los seminarios y tutorías.

Discutir el carácter aromático de los siguientes compuestos.



En los compuestos en que no se aprecia directamente el sistema π -cerrado con el sextete aromático, se ha representado una forma resonante en la que puede observarse más fácilmente. Estos compuestos son parcialmente aromáticos.

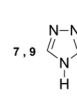
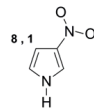
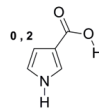
6.- Ejemplo de cuestiones

Las cuestiones cortas durante horas de clase en grupo grande o en grupo pequeño se han utilizado de forma habitual durante el curso 2010-2011. Con la intención de mejorar el autoaprendizaje, las cuestiones se suministrarán con el resto del material elaborado para que los alumnos puedan utilizarlo en las horas de trabajo personal. Las cuestiones también se plantearán durante el proceso de evaluación continua.

Química Orgánica II – Fac. Farmacia 04-Oct.-2010 Grupo A Nombre..... DNI.....

(La estructura correspondiente a la quinta cifra del DNI 12345678)

Para el compuesto que corresponda, indicar razonadamente si es más o menos ácido que el pirazol.
Representar sobre la estructura y de forma clara, todos los enlaces de Hidrógeno que puede establecer con las moléculas de agua.



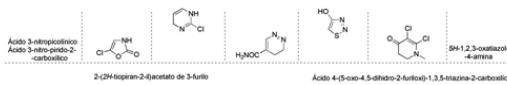
7.- Ejemplo de hojas de evaluación

Las hojas de evaluación que se elaborarán a lo largo del desarrollo del curso contendrán cuestiones y problemas de los temas correspondientes a cada periodo de tiempo. Estas hojas se adaptarán a los objetivos de aprendizaje propuestos. Como método habitualmente empleado en esta asignatura por los profesores encargados y que han participado en este proyecto de innovación docente, con posterioridad a la realización de la evaluación se suministrará una hoja de soluciones.

A continuación se presentan una hoja de evaluación y la misma hoja con soluciones

Q. Orgánica II. Fac. Farmacia. Salamanca

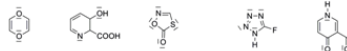
1.-Nombrar o proponer la estructura de los siguientes compuestos.



2.-Proponer razonadamente la estructura y asignar los datos de RMN¹H y ¹³C del siguiente compuesto.

Formula	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H δ ppm	RMN ¹³ C δ ppm
C ₈ H ₈ N ₂ O	1715	1.25 (6H, s)	25.5, 22 (q)
P.M.: 141		2.19 (2H, J=5)	37.7 (q)
		2.46 (2H, s)	46.4 (q)
		2.56 (2H, s)	47.2 (q)
		2.64 (2H, J=5)	58.4 (q)
			70.4 (q)
			215.4 (q)

3.-Discutir el carácter aromático de los siguientes compuestos.

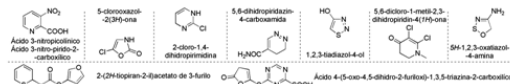


4.-Representar todos los tautómeros aromáticos del siguiente derivado de pirimidina, justificando brevemente dicho carácter. Para cada tautómero (incluido el representado) señalar todas las posiciones que pueden actuar como dadores y aceptores de enlace de Hidrógeno.



Q. Orgánica II. Fac. Farmacia. Salamanca

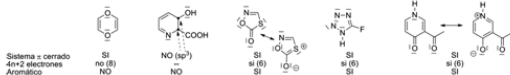
1.-Nombrar o proponer la estructura de los siguientes compuestos.



2.-Proponer razonadamente la estructura y asignar los datos de RMN¹H y ¹³C del siguiente compuesto.

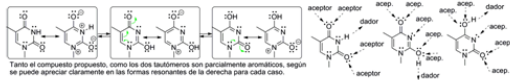
Formula	IR (cm ⁻¹)	RMN ¹ H δ ppm	RMN ¹³ C δ ppm
C ₈ H ₈ N ₂ O	1715	1.25 (6H, s)	25.5, 22 (q)
P.M.: 141		2.19 (2H, J=5)	37.7 (q)
		2.46 (2H, s)	46.4 (q)
		2.56 (2H, s)	47.2 (q)
		2.64 (2H, J=5)	58.4 (q)
			70.4 (q)
			215.4 (q)

3.-Discutir el carácter aromático de los siguientes compuestos.



En los compuestos en que no se aprecia directamente el sistema n-cerrado con el soporte aromático, se ha representado una forma resonante en la que puede observarse más fácilmente. Entre compuestos se han parcialmente aromáticos.

4.-Representar todos los tautómeros aromáticos del siguiente derivado de pirimidina, justificando brevemente dicho carácter. Para cada tautómero (incluido el representado) señalar todas las posiciones que pueden actuar como dadores y aceptores de enlace de Hidrógeno.



8.- Ejemplo de práctica de laboratorio

Puesto que las prácticas de laboratorio constituyen una forma de trabajo diferente para el proceso de aprendizaje, se ha planteado que las prácticas de Química Orgánica II incluidas en el cuaderno de laboratorio de las asignaturas (básicas y obligatorias) que el Departamento imparte en el Grado de Farmacia, constituyan también parte del sistema de autoaprendizaje.

A lo largo del presente curso se han reelaborado las prácticas para presentarlas de acuerdo con esta filosofía en el planteamiento de la docencia. A modo de ejemplo se incluye a continuación el contenido de una de estas prácticas.

Como puede comprobarse, no sólo se ha incluido la descripción detallada de la metodología práctica, si no que también se incluyen preguntas y cuestiones para reflexionar, así como otros aspectos de interés como los referidos a temas de seguridad en el laboratorio.

SINTESIS DE 2-METILBENZIMIDAZOL

INTRODUCCIÓN

El benzimidazol (1-H-benzotriazol) forma parte de la estructura de diversas sustancias de interés farmacológico (antimicrobianos, antiparasitarios), herbicidas, insecticidas e inhibidores de la corrosión de diversos materiales.

Entre sus derivados cabe destacar varios antihelmínticos: albendazol, fenbendazol, oxfendazol, tiabendazol y mebendazol, e inhibidores de la bomba de protones (protectores gástricos) omeprazol, lansoprazol y pantoprazol.

antihelmínticos:

protectores gástricos

Objetivo

En esta práctica se realizará una síntesis de 2-metilbenzimidazol, un derivado sencillo del benzimidazol, como ejemplo de los procedimientos de síntesis habitualmente empleados en este tipo de sustancias.

Se pretende conseguir una comprensión adecuada de las razones para realizar esta síntesis, de la utilidad de este método para sintetizar compuestos estructuralmente relacionados y del procedimiento empleado, así como efectuar la identificación del compuesto obtenido mediante sus datos espectroscópicos y la comparación de sus propiedades físicas.

Planteamiento

La síntesis de heterociclos benzofusionados, como el que se plantea en esta práctica, puede realizarse a partir de derivados de benceno que contengan los heteroátomos del sistema heterocíclico fusionado. El sistema se realiza introduciendo los átomos (de carbono) adecuados para completar el sistema heterocíclico fusionado a obtener. De esta forma puede plantearse la síntesis del compuesto descomponiendo la molécula según se representa a continuación:

este análisis de la síntesis indica que casi cualquier derivado puede obtenerse mediante este procedimiento, en el que los reactivos a emplear son benceno-1,2-diamina (1,2-diaminobenceno, orto-fenilendiamina) y un ácido carboxílico (ácido acético para el 2-metilbenzimidazol) o un derivado de ácido carboxílico.

La transformación del ácido acético y la fenilendiamina en el 2-metilbenzimidazol es una sucesión de dos reacciones de sustitución nucleofílica en el grupo acilo, siendo la N,N -dimetilacetamida un compuesto intermedio en dicho proceso.

Propiedades

El compuesto a sintetizar, 2-metilbenzimidazol, puede actuar como ácido cediendo el proton unido a Nitrógeno (tipo pirrol) o como base protonándose en el otro Nitrógeno (tipo piridina). Asimismo, puede establecer enlaces de Hidrógeno, actuando como aceptor en el Nitrógeno tipo piridina (un par de electrones fuera-ortogonal del sistema aromático) y como dador a través del H-N (tipo pirrol). En cuanto al carácter ácido-base y a la posibilidad de establecer enlaces de Hidrógeno se comporta de forma semejante al imidazol pirridin y derivados (ver práctica anterior).

Las propiedades del 2-metilbenzimidazol son:
 Peso Molecular: 132.16. Punto de fusión: 174-175 °C. Densidad d: 1.4910 g/mL.
 pKa 6.39 pKa 11.97.
 logP 2.25-40.218 (Temp: 25 °C)

Solubilidades en agua a 25°C:

ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm	ppm
1000 g/L	1000 g/L	1000 g/L	1000 g/L	100 g/L	10 g/L	1 g/L	0.1 g/L	0.01 g/L	0.001 g/L
Muy Soluble	Muy Soluble	Muy Soluble	Muy Soluble	Muy Soluble	Soluble	ligeramente Soluble	Soluble	ligeramente Soluble	ligeramente Soluble

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

En un matraz de 100 mL se disuelven 16.6 milimoles de orto-fenilendiamina (dicloruro) en 20 mL de H₂O y 1 mL de HCl(c). Se añade un exceso de 7.5 moles de ácido acético glacial/mol de o-fenilendiamina y se calienta a reflujo durante 90 minutos. Al cabo de este tiempo se deja enfriar y se beneficia suavemente en vitrina con una disolución de hidróxido amónico (lentamente, evitando sobidas bruscas de temperatura). Recoger el precipitado por lo que se forma, or filtración en un embudo Büchner. Lavar los cristales con agua fría para evitar la disolución del sólido. Secar el producto manteniéndolo en el embudo Büchner (con la trampa de vacío conectada) y posteriormente dejándolo en un papel de filtro seco.

CUESTIONES Y DISCUSIÓN

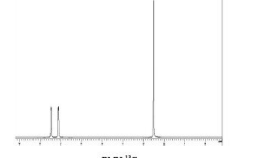
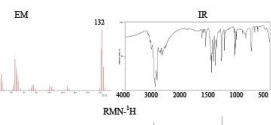
- Calcula el rendimiento de la reacción. Preguntar a tus compañeros qué rendimiento han obtenido. Compara los resultados. A la vista de esta información, valora los resultados obtenidos. ¿Cuántos productos se han obtenido? ¿Como lo sabes?

Grupo	Reactivos	Producto

Observaciones:

- Dibuja paso a paso el mecanismo de la reacción. Indica los nucleófilos y los electrófilos, los tipos de reacción en función del mecanismo y el papel de los reactivos.
- Dibuja los orbitales p del 2-metilbenzimidazol, indicando el número de electrones en cada orbital. ¿Es un compuesto aromático?

4.- Una vez completada la práctica, determina el punto de fusión (se puede purificar el producto por recristalización, comprobar de nuevo punto de fusión). El producto obtenido puede identificarse fácilmente a partir de los datos espectroscópicos que se presentan a continuación. Interpreta estos espectros.



5.- A la vista del curso de la reacción, las condiciones de la misma y las propiedades descritas para el 2-metilbenzimidazol, explica la necesidad de añadir hidróxido amónico para producir la precipitación del producto final.

6.- Discute otras posibles rutas sintéticas al 2-metilbenzimidazol. Discute los procedimientos de síntesis adecuados para los compuestos antihelmínticos y protectores gástricos indicados en la introducción, que se basen en el procedimiento utilizado en esta práctica. ¿Qué reactivos deberían emplearse para llevar a cabo la preparación del Tiabendazol por este procedimiento?

7.- Seguridad. Debe tenerse especial cuidado con el baño de arena, ya que la temperatura que alcanza es muy elevada.

O-fenilendiamina.
INDICACIÓN ESPECIAL DE RIESGOS PARA EL HOMBRE Y EL MEDIO AMBIENTE
 Indicaciones de peligro
 H319 Provoca irritación ocular grave.
 H301 Tóxico en caso de ingestión.
 H312 Nocivo en contacto con la piel.
 H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.
 H332 Nocivo en caso de inhalación.
 H341 Se sospecha que provoca defectos genéticos.
 H351 Se sospecha que provoca cáncer.
 H410 Muy tóxico para los organismos acuáticos, con efectos nocivos duraderos.
EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.

2-metilbenzimidazol
 Indicaciones de peligro
 H302 Nocivo en caso de ingestión.
 H313 Provoca irritación cutánea.
 H318 Provoca lesiones oculares graves.
 H335 Puede irritar las vías respiratorias.
 P201 + P202 + P281 EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando.

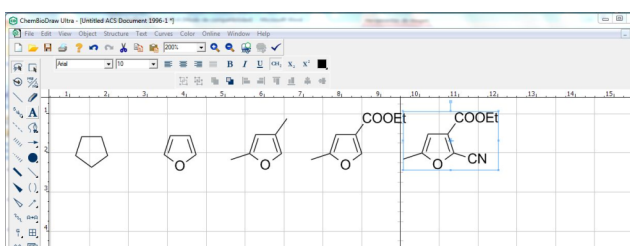
Localiza los avisos de seguridad en el recipiente de la o-fenilendiamina y en los recipientes de otros reactivos empleados en otras prácticas.

9.- Ejemplo de nomenclatura (aplicación de software)

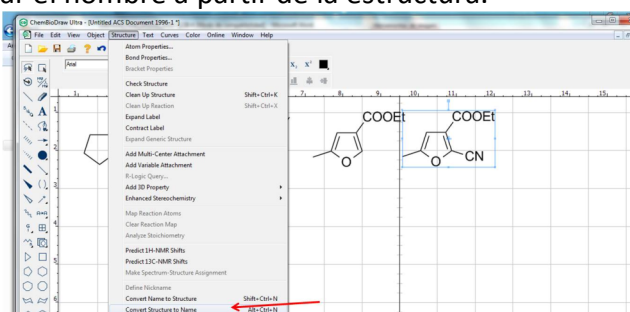
La disponibilidad de software contratado por la Universidad de Salamanca, como Chem Bio Draw Ultra de Cambridgesoft, permite introducir a los alumnos de Química a la representación de moléculas orgánicas y otras muchas utilidades asociadas.

Una de las posibilidades es la obtención del nombre de un compuesto a partir de su estructura y viceversa.

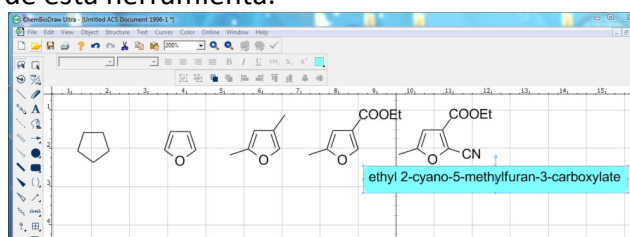
A continuación se representa el proceso secuencial de representación estructural, muy intuitivo y adecuado para ser manejado por los alumnos.



En la imagen siguiente puede observarse el desplegable en el que se encuentra la posibilidad de generar el nombre a partir de la estructura.



Finalmente se representa el nombre del compuesto heterocíclico que se obtiene mediante el empleo de esta herramienta.

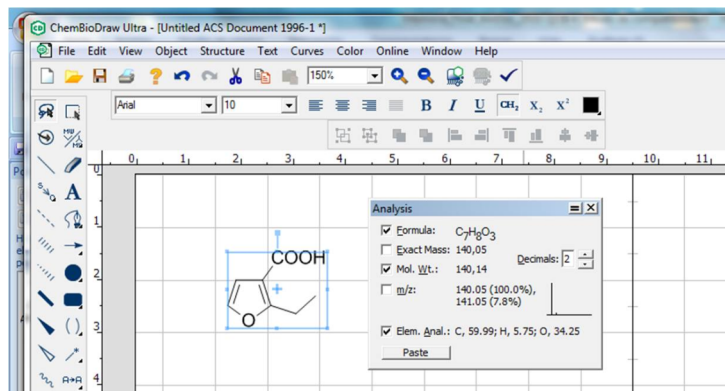


De esta forma se podrán contrastar los conocimientos adquiridos durante el desarrollo del tema 2.

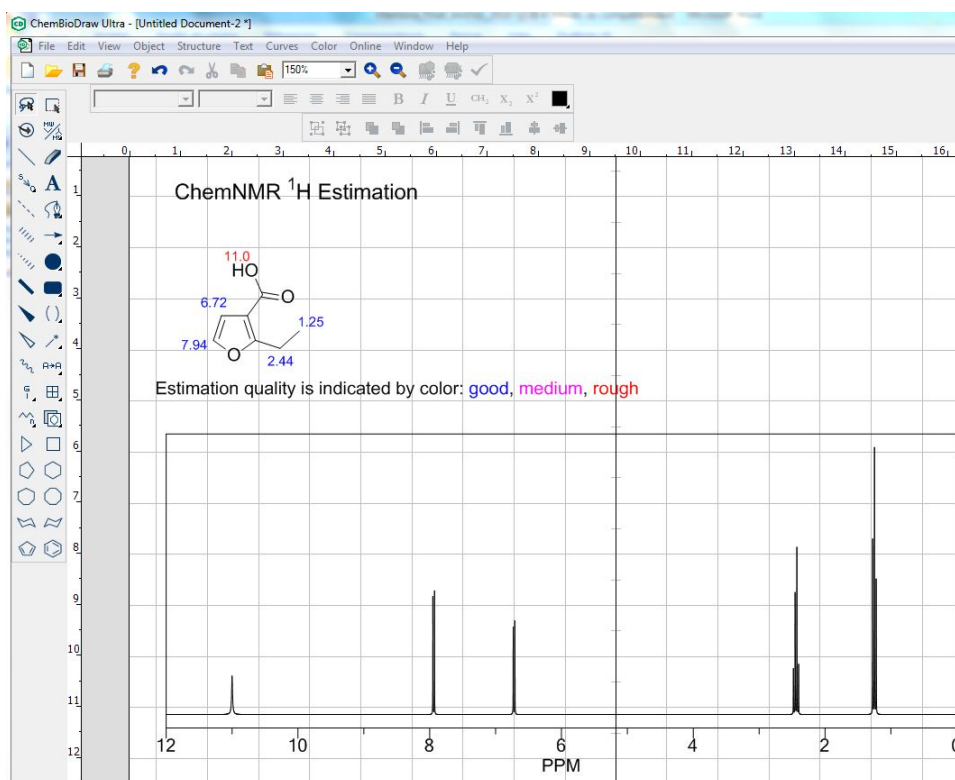
10.- Ejemplo de espectroscopía (aplicación de software)

Con la misma aplicación se pueden generar los datos analíticos y espectroscópicos de un compuesto, lo que es de gran utilidad para usarlo durante el aprendizaje y aplicación de los contenidos del tema 1.

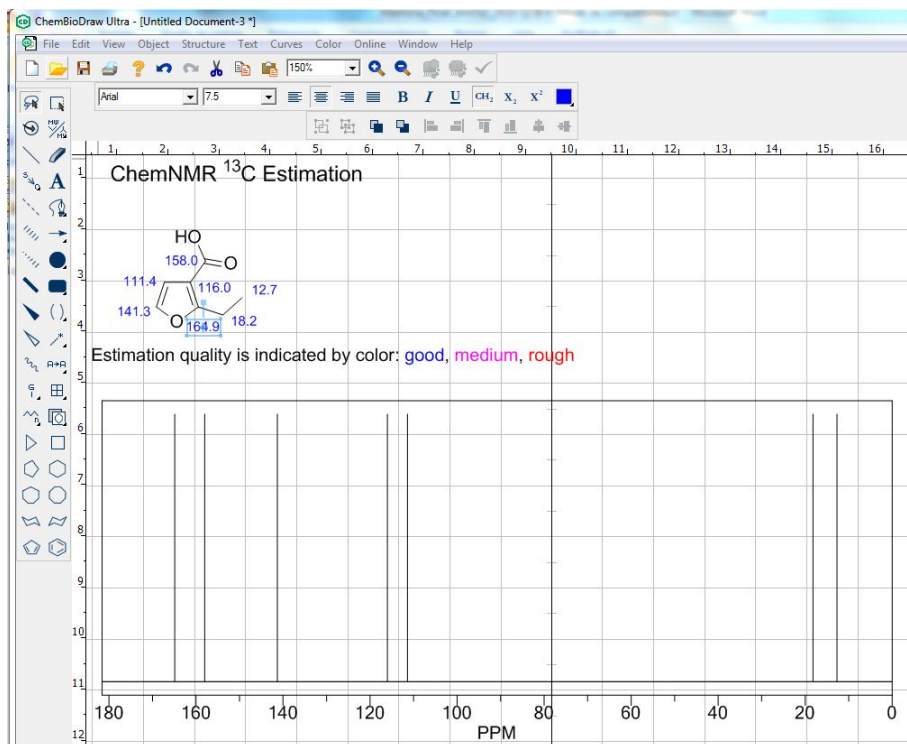
En la imagen siguiente se presenta la ventana con los datos analíticos (análisis elemental, masa molecular, fórmula) generados con la aplicación a partir de la representación estructural de un compuesto.



La imagen siguiente contiene el espectro de RMN-¹H de este mismo compuesto, con la asignación de los desplazamientos, según se generan con Chem Bio Draw Ultra a partir de su representación estructural.



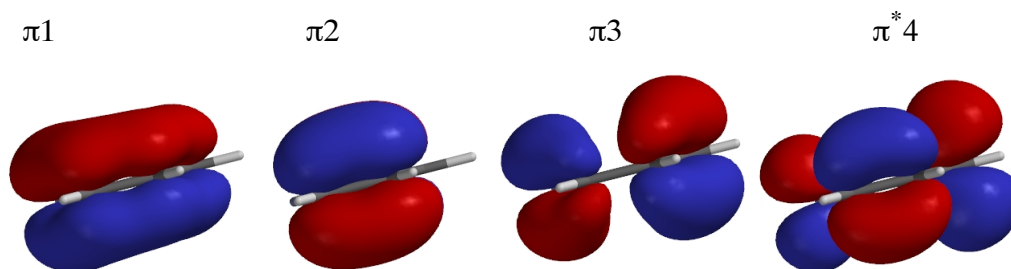
Finalmente, la última imagen contiene el espectro de RMN-¹³C del mismo compuesto anterior, con la asignación de los desplazamientos, según se generan con Chem Bio Draw Ultra a partir de su representación estructural.



11.- Ejemplo de orbitales moleculares (aplicación de software)

Con las aplicaciones disponibles se pueden generar los orbitales moleculares que sirven para ilustrar la aromaticidad de los heterociclos y disposición de los electrones en el sistema “pi”. Este material interactivo permiten girar libremente la imagen para apreciar adecuadamente la información suministrada (a continuación se presentan dos vistas diferentes generadas por el giro de las imágenes).

Vista “lateral”



Vista “frontal”

