

RESOLUCIÓN DE RACEMATOS EN ESTEREOISÓMEROS

Curso 2014/2015

(Código:21151234)

1. PRESENTACIÓN

La asignatura de "Resolución de Racematos en Estereoisómeros" del módulo IV: Química Orgánica, se imparte desde el Departamento de Química Orgánica y Bio-Orgánica.

La importancia de esta asignatura es debida a que la mayor parte de las moléculas de la vida tienen una propiedad especial: son **quirales**.

Los enantiómeros presentan diferente comportamiento cuando se encuentran en un entorno quiral, como pueden ser los sistemas biológicos, lo que tiene gran repercusión en diferentes áreas científicas y tecnológicas que incluyen la química orgánica sintética, la química médica, la agroquímica, la química de productos naturales, la química de las fragancias o aromas, la ciencia de materiales y, especialmente, el desarrollo de nuevos fármacos.

En la Naturaleza las moléculas quirales se identifican fácilmente debido a que la Naturaleza es quiral. Los sistemas vivos pueden discernir entre uno y otro isómero. Un ejemplo de la capacidad de selectividad de los sistemas biológicos es el **limoneno**, una molécula quiral cuyos enantiómeros son indistinguibles en los procesos químicos corrientes, pero que nuestro olfato discrimina con facilidad porque se acoplan a receptores distintos. Así, el isómero (*R*)-limoneno huele a naranjas, mientras que el (*S*)-limoneno huele a limones.

Los isómeros quirales pueden tener resultados biológicos más dramáticos. Por ejemplo en la talidomida (racemato), fármaco utilizado como sedante, a mediados del siglo XX se descubrió que el enantiómero *S* es teratogénico, demostrando que la actividad sedante se debe exclusivamente al enantiómero *R*.

2. CONTEXTUALIZACIÓN

La asignatura "Resolución de Racematos en Estereoisómeros" se enmarca dentro del módulo IV: Química Orgánica, que pertenece al Máster en Ciencia y Tecnología Química, incluido a su vez en el Programa de Posgrado en Química.

Esta asignatura retoma y profundiza en los conocimientos de estereoquímica que se estudian tanto en el Grado como en la Licenciatura de Ciencias Químicas. Se trata de una materia que está muy relacionada y que se complementa con otras asignaturas de las propuestas en este Programa de Posgrado (RMN de alta resolución, Química Terapéutica, Catálisis.....) y que está dirigida a estudiantes cuyas perspectivas laborales estén encaminadas tanto a la industria como a la investigación.

Existen parejas de sustancias en las que sus moléculas son imágenes especulares no superponibles. Se dice que son enantiómeros; sus propiedades físicas con excepción del sentido en que hacen rotar el plano de la luz polarizada son iguales y sus propiedades químicas, salvo en presencia de otras sustancias quirales también lo son. Aunque pueda parecer increíble la Naturaleza es quiral. La quiralidad está presente tanto en la propia naturaleza de las moléculas que componen los organismos vivos como en su función. Nuestro olfato, por ejemplo, es capaz de discriminar los dos enantiómeros (*R* y *S*) de un compuesto, que presente olores diferentes, al acoplarse a distintos receptores, mientras que en procesos químicos resultarían indistinguibles.

En la industria farmacéutica, más de la mitad de los fármacos presentan moléculas que son quirales. Dado que la acción terapéutica de muchos de ellos se basa en interacciones con los centros quirales de las biomoléculas no es de extrañar que uno



de los enantiómeros sea responsable del efecto beneficioso buscado, mientras que el otro pueda ser inactivo o incluso perjudicial.

Estos ejemplos, entre muchos otros, sirven para entender por qué el estudio de la estereoquímica se ha convertido en una de las líneas de investigación más importante de la Química Orgánica, siendo de gran importancia en el ámbito farmacéutico y en la industria en general.

Actualmente se tiende a la síntesis asimétrica como método de obtención de sustancias enantioméricamente puras. Sin embargo, la obligatoriedad de determinar las propiedades biológicas del racemato y cada uno de los enantiómeros para cualquier producto nuevo que se quiera utilizar como fármaco hace que la etapa resolución tenga su propia importancia.

3. REQUISITOS PREVIOS RECOMENDABLES

Para un correcto seguimiento y aprovechamiento de esta asignatura, se requiere que las/los estudiantes posean:

- Conocimientos de Química Orgánica. Por tanto, habrán de ser Licenciados o Graduados en Químicas u otras Titulaciones Superiores con contenidos similares en ese campo.
- Conocimientos de Inglés al menos a nivel de lectura para el manejo de la bibliografía

4. RESULTADOS DE APRENDIZAJE

En la asignatura "Resolución de Racematos en Estereoisómeros", se pretende que el/la estudiante alcance los siguientes objetivos:

a) De conocimiento:

- Recordar y ampliar los conocimientos de estereoquímica.
- Identificar los diferentes tipos de racematos.
- Valorar los diferentes procedimientos utilizados para la resolución de racematos.
- Describir los procedimientos utilizados para la determinación de la pureza enantiomérica.

b) Habilidades y destrezas:

- Recabar bibliografía relacionada con el tema de trabajo que se lleve a cabo.
- Interpretar los datos recogidos y formular los resultados obtenidos.
- Planificar el procedimiento a seguir para la obtención de enantiómeros puros y determinación de la pureza enantiomérica.
- Escoger y utilizar los equipos e instrumentos idóneos para ello.

c) Actitudes. Capacidad de/para

- Valorar con espíritu crítico y científico las ventajas de cada uno de los métodos de resolución existentes.
- Seleccionar la información científica más adecuada en cada caso.
- Transmitir los conocimientos adquiridos.

5. CONTENIDOS DE LA ASIGNATURA

La asignatura comienza con un tema de revisión de los conceptos generales de estereoquímica. A continuación los temas 2 a 4 están dedicados al estudio de las propiedades y naturaleza de los racematos tanto en estado sólido como en disolución.

La segunda parte (temas 5-11), trata de los distintos métodos para separar los enantiómeros y finalmente el tema 12 se dedica a los distintos procedimientos para la determinación de la pureza enantiomérica.



Los contenidos se han distribuido en los doce temas que se reseñan a continuación:

Tema 1. Conceptos generales

Isómeros. Clasificación. Quiralidad - Propiedades de los enantiómeros. Actividad óptica - Principales estructuras moleculares quirales - Nomenclatura de enantiómeros - Racematos - Moléculas con más de un centro quiral - Pseudoasimetría - Centros proquirales.

Tema 2. Tipos de racematos cristalinos

Clasificación de racematos - Cristalización de racematos y enantiómeros - Relación entre la formación de cristales de enantiómeros y compuestos racémicos.

Tema 3. Mezclas binarias de enantiómeros

Caracterización de los tipos de racematos mediante diagramas de fase binarios (puntos de fusión) - Conglomerados - Compuestos racémicos - Pseudoracematos. Soluciones sólidas de enantiómeros - Polimorfismo en sistemas binarios - Racematos anómalos.

Tema 4. Propiedades de los enantiómeros y de sus mezclas, en disolución

Representación gráfica de sistemas de tres componentes - Disoluciones de conglomerados. Diagramas de fase teóricos - Disoluciones de compuestos racémicos. Diagramas de fase teóricos - Diagramas de fase teóricos de soluciones de pseudoracematos - Diagramas de fase experimentales correspondientes a los distintos tipos de disoluciones de racematos - Polimorfismo en sistemas ternarios.

Tema 5. Resolución por cristalización directa

Separaciones basadas en la cristalización simultánea de los enantiómeros - Resolución por arrastre - Cristalización en disolventes ópticamente activos.

Tema 6. Formación y separación de diastereómeros (I)

Resolución vía formación de sales diastereómeras - Resolución vía complejos ácido-base de Lewis - Resolución vía compuestos de inclusión cristalinos - Propiedades físicas de las sales diastereómeras - Diagramas binarios de puntos de fusión de sales diastereómeras - Diagramas de solubilidad de mezclas de sales diastereómeras - Sales dobles - Aislamiento de la sal diastereómera más soluble.

Tema 7. Formación y separación de diastereómeros (II)

Derivados covalentes de ácidos - Derivados covalentes de aminas - Derivados covalentes de alcoholes, dioles, tioles y fenoles - Derivados covalentes de aldehídos, cetonas y sulfóxidos - Derivados covalentes de aminoácidos - Resolución de olefinas, sulfóxidos y fosfinas vía complejos diastereómeros - Propiedades físicas de los diastereómeros covalentes y sus mezclas - Correlación estructura-propiedades de los diastereómeros.

Tema 8. Recuperación de los enantiómeros a partir de diastereómeros

Descomposición de sales diastereómeras - Descomposición de diastereómeros covalentes - Enriquecimiento de mezclas parcialmente resueltas. Purificación final.

Tema 9. Separación de enantiómeros por cromatografía. Cromatografía líquida

Introducción - Mecanismos de discriminación quiral - Cromatografía líquida - Fases estacionarias quirales - Cromatografía líquida con "fase móvil quiral".

Tema 10. Cromatografía gaseosa

Introducción - Instrumentación - Derivatización - Fases estacionarias quirales.

Tema 11. Separación de enantiómeros por otros métodos

Separación de enantiómeros por sublimación - Resolución de racematos mediante el uso de enzimas



Tema 12. Métodos de determinación de la pureza enantiomérica

Introducción - Métodos que no suponen separación - Métodos que necesitan separación - Cromatografía líquida y gaseosa.

6.EQUIPO DOCENTE

- MARIA PILAR CORNAGO RAMIREZ
- DIONISIA SANZ DEL CASTILLO

7.METODOLOGÍA

La metodología es la propia del estudio a distancia de carácter virtual. Las/los estudiantes:

- Contarán con un texto base y, una bibliografía recomendada para su consulta, según las orientaciones y sugerencias del equipo docente.
- Utilizarán Internet a través de la Web UNED. Se dispondrá de una plataforma e-Learning como herramienta de interacción entre estudiante y equipo docente o estudiante-estudiante.

Desde el punto de vista organizativo, se contará con:

1.- Modalidad no presencial. Será la modalidad fundamental y consistirá en:

- El trabajo autónomo del/la estudiante, con la metodología, materiales didácticos y medios anteriormente indicados.

2.- Modalidad presencial

- Trabajo experimental/Seminario. A realizar en una única sesión, de carácter presencial, de 10 horas de duración en la Sede Central. Este trabajo implicará la realización del informe correspondiente.

El número de horas estimado, para cada una de las actividades a desarrollar, en función del número de créditos europeos de la asignatura, se encuentran recogidas en la siguiente Tabla.

TEMAS	Horas totales	TRABAJO AUTÓNOMO			INTERACCIÓN CON EL DOCENTE EN ENTORNOS VIRTUALES		JORNADA PRESENCIAL	
		Aprendizaje de contenidos	Pruebas de evaluación a distancia	Comentario Trabajo de Investigación	Seguimiento del curso virtual	Participación en foros	Prácticas y seminarios Presenciales	Informes de sesiones presenciales
Tema 1	12.5	6,0	2,5	15	1	0,5	10	5
Tema 2	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 3	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 4	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 5	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 6	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 7	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 8	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 9	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 10	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 11	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Tema 12	12.5	6,0	2,5		1	0,5		
Total	150	72	30	15	12	6	10	5



8.BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

Comentarios y anexos:

La materia básica, objeto de estudio, se envía al estudiante matriculado:

Cornago, P. y Sanz, D. "Resolución de racematos en estereoisómeros". UNED. Unidades Didácticas sin editar.

9.BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

Comentarios y anexos:

Como material complementario se recomienda consultar los siguientes libros:

- Allenmark, S. G., "Chromatographic Enantioseparation. Methods and applications". Ellis Horwood, 2ª Edición. **1991**.
- Atkins, P. W., "Physical Chemistry". Oxford University Press, 6ª Edición, **1998**.
- Bassindale, A. "The third dimension in organic chemistry". Eds. John Wiley and Sons, **1984**.
- Collet, A.; Crassous, J.; Dutasta, J. P.; Guy, L., "Molécules chirales: Stéréochimie et Propriétés". Editions du CNRS, ISBN 2-271-06329-9, **2006**.
- Cox, G. "Preparative Enantioselective Chromatography". (Editor). Blackwell Publishers. **2005**
- Eliel, E. L., Wilen, S. H., "Stereochemistry of organic compounds" John Wiley and Sons Inc., New York. **1994**.
- Francotte, E., Lindner, W., Mannhold, R., Kubinyi, H., Folkers, G. "Chirality in Drug Research". Eds. Hardcover, ISBN 978-3-527-31076-0, **2006**.
- Gunstone, F.D., "Guidebook to stereochemistry". Longman Group Limited, **1975**.
- Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H., "Enantiomers Racemates and Resolutions". John Wiley and Sons. **1981**.
- Kagan, H., "La stéréochimie organique". Presses Universitaires de France, **1975**.
- Lough J. W. and Wainer I. "Chirality in natural and applied sciences" Eds., Hardcover, ISBN: 0632054352, **2002**.
- Lough, W. J., "Chiral Liquid Chromatography". Blackie, **1989**.
- March, J., "Advances in Organic Chemistry" John Wiley and Sons.
- Morrison, J. D. "Asymmetric Synthesis" Vol 1, Academic Press, **1983**.
- Rabiller, C. "Stéréochimie et chiralité en chimie organique". De Boeck and Larcier s.a., Paris Bruxelles, **1999**.
- Ramsay, O. B., "Stereochemistry". Heyden and Sons, **1981**
- Souter, R. W., "Chromatographic Separations of Stereoisomers". C. R. C. Press Inc., **1985**.

10.RECURSOS DE APOYO AL ESTUDIO

Virtualización

La asignatura Resolución de Racematos en estereoisómeros está virtualizada y los estudiantes podrán encontrar un medio de apoyo de forma telemática con información adicional a las Unidades Didácticas.

Tutorías



Las dudas serán resueltas por el Equipo Docente en el horario de atención al alumno por teléfono o a través del curso virtual en los foros.

11.TUTORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

Para cualquier consulta, además de la posibilidad de utilizar los foros correspondientes del curso virtual, las/os estudiantes podrán llamar los Martes de 10-13 horas a los teléfonos:

91-3987323. Cornago Ramírez, Pilar y

91-3987331. Sanz del Castillo, Dionisia

12.EVALUACIÓN DE LOS APRENDIZAJES

1.- Para evaluar el aprendizaje del/la estudiante se realizará un seguimiento continuo de la asignatura y para ello se contará con las siguientes herramientas:

- Realización de Pruebas de Evaluación a Distancia de dos tipos:

1. De comprensión de contenidos del programa.
2. De análisis y desarrollo de temas bibliográficos referentes a investigaciones actuales en el área.

Habrán cuatro Pruebas de Evaluación a Distancia obligatorias y contribuirán con el 90% en la calificación final.

- La primera, consistirá en la determinación de la configuración absoluta de una serie de compuestos.
- La segunda, consistirá en la resolución de cuestiones de desarrollo, referentes a los ocho Temas iniciales de la asignatura. La contestación será clara y concisa, razonando las explicaciones pertinentes.
- En la tercera, se compararán los diferentes procedimientos de resolución estudiados comentando, de forma razonada, las ventajas e inconvenientes que presenta cada uno de ellos.
- En la cuarta prueba se comentará un trabajo de investigación propuesto por el Equipo Docente. Habrá de explicarse, por escrito, el objetivo del trabajo, su fundamento teórico, la metodología y técnicas empleadas, los resultados obtenidos y las conclusiones y aportaciones más relevantes.

La asistencia en la Sede Central, a una jornada presencial de 10 horas, en una única sesión que contribuirá con un 10% a la calificación global de la asignatura.

2.- En la valoración de cada una de las actividades se tendrán en cuenta:

- La corrección, razonamiento y explicaciones pertinentes a las cuestiones planteadas.
- La capacidad de, a partir de los conocimientos adquiridos, valorar y extraer una opinión crítica acerca de cada uno de los procedimientos de resolución existentes.
- La forma de analizar y organizar el trabajo así como de exponer las conclusiones obtenidas a partir de la lectura del artículo de investigación propuesto.
- En la sesión de prácticas: trabajo e informe realizado.
- Se valorará de forma positiva y en todos los casos la adecuada organización, presentación y redacción de los trabajos presentados.

13.COLABORADORES DOCENTES

Véase equipo docente.

