



Unidad 3: Taller de Espectroscopia aplicada a Fármacos

Marco Teórico

La elucidación estructural es fundamental en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos, pues permite, al combinar la información obtenida mediante la aplicación de diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas, establecer la estructura química de una molécula, un hecho fundamental para entender la forma en cómo se da la interacción entre el fármaco y su diana biológica. Las técnicas espectroscópicas y espectrométricas más comúnmente empleadas en la elucidación estructural de fármacos son: Ultravioleta visible (UV – VIS), Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética de Protón ^1H -RMN, y Carbono ^{13}C -RMN y Espectrometría de Masas (EM) (ver Tutorial ANEXO).

ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO (IR)

Esta técnica se fundamenta en el hecho de que los enlaces moleculares presentan estados vibracionales y rotacionales, que dependen del tipo de átomos que los constituyen y de su momento dipolar (**es un requisito que en este caso sea distinto de 0**). La incidencia de la radiación IR (λ : 800 – 40000 nm aprox) ocasiona que este momento dipolar sufra pequeñas alteraciones (sin ruptura ni generación de nuevos enlaces) originando fundamentalmente dos tipos de vibración: a) Estiramientos (requieren mayor energía) y b) Flexiones de enlace, que están asociados con señales de absorción específicas que se registran en lo que se denomina **Espectro IR** (estiramientos: señales en la región izquierda del espectro y flexiones: en la región derecha del espectro). Todo esto, permite que se puedan establecer tablas de correlación entre la frecuencia de la señal generada y el grupo funcional al cual pertenece el enlace que la genera. La integración de esta información permite establecer **qué tipo de grupos funcionales componen la molécula** que se esté analizando (ver Tutorial ANEXO).



🧪 ESPECTROSCOPIA O ESPECTROFOTOMETRÍA DE ULTRAVIOLETA-VISIBLE (UV – VIS)

En este caso las señales de absorción, son generadas principalmente por las transiciones electrónicas ($\sigma - \sigma$, $\sigma - \pi$, $\pi - \pi$, etc), producidas por la incidencia de radiación correspondiente a la región Ultravioleta y Visible del espectro electromagnético (λ : 190 – 800 nm). Las transiciones de los electrones π (presentes en dobles enlaces) son de gran utilidad en el análisis de compuestos insaturados o compuestos que contienen enlaces π . Esta técnica espectroscópica permite obtener información acerca de la presencia de: **insaturaciones**, **grupos cromóforos (sistemas conjugados pi)** y **grupos aromáticos** en la molécula analizada.

🧪 ESPECTROMETRÍA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

En esta técnica espectroscópica el requisito fundamental es que la estructura molecular que se pretenda elucidar presente un momento magnético de spin (núcleo del átomo) distinto de 0, ya que este es el que se ve alterado por la influencia de un campo magnético controlado generado por una fuente externa (campo de radiofrecuencia generado por el imán del equipo). Dos modalidades de RMN comúnmente empleadas en la elucidación estructural de moléculas orgánicas son:

¹H-RMN:

La RMN de hidrógeno, permite obtener un espectro en donde las señales muestran la ubicación (desplazamiento químico) y disposición de los hidrógenos (específicamente isótopos ¹H cuyo spin es ½) en la molécula analizada. Esto se da en función de la protección o desprotección electrónica que generan los átomos a los cuales estén directamente enlazados o los átomos adyacentes, permitiendo conocer los ambientes químicos en los que se encuentran los diferentes protones que componen la molécula (**Nota:** tenga presente que los electrones son partículas cargadas que giran y producen un campo magnético secundario que se opone al campo aplicado). Comúnmente se habla de que un espectro de RMN está compuesto de dos regiones: **Campo alto** (región hacia la derecha del espectro) donde se ubican las señales de los H con mayor protección



electrónica (H en metilos, metilenos, etc) y **Campo bajo** (región a la izquierda del espectro) donde se ubican las señales de los H con mayor desprotección electrónica (aromáticos principalmente). Otro tipo de información que brindan estos espectros, es que las señales pueden verse divididas en función de los hidrógenos vecinos, a lo cual se le denomina **acoplamiento**. Adicionalmente, el espectro indica la integración, que es la intensidad relativa de cada señal, proporcional al número de protones que la componen (ver tutorial ANEXO).

¹³C-RMN:

En este caso, el principio es el mismo que para ¹H-RMN y por lo tanto la información que brindan es muy similar. Las principales diferencias, al compararlo con el espectro de RMN de protón, radican en:

Los espectros de ¹³C son más sencillos, ya que, dependiendo del número de carbonos no equivalentes, las señales aparecen como singletes.

En el espectro de ¹³C no se observan acoplamientos ¹³C-¹³C debido a su baja abundancia natural.

La escala de los desplazamientos químicos en ¹³C es mayor, yendo desde 0 hasta un poco más de 200 ppm (en ¹H-RMN va desde 0 hasta 14 ppm).

La integración de las señales en el espectro de ¹³C no es posible, fenómeno que si ocurre en los espectros de hidrógeno.

Como ventaja fundamental se tiene que el espectro de carbono ¹³C proporciona información directa acerca los átomos de carbono que componen la molécula, lo que en ¹H-RMN se obtendría de forma indirecta. Además, el espectro de ¹³C brinda información acerca de carbonilos y de átomos de carbono cuaternarios. (Ver tutorial ANEXO)

ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Esta técnica se vale de la ionización de las moléculas a causa del bombardeo de la molécula con un haz de partículas de alta energía. Los electrones son el tipo de partícula más utilizada (ESPECTROMETRÍA DE IMPACTO ELECTRÓNICO). La ionización de la molécula genera un patrón de fragmentación característico que depende de la estructura química de la misma y sirve, por comparación con un patrón, para la identificación de la misma. Cada fragmento producido genera una señal cuya intensidad y ubicación depende de su abundancia relativa (% respecto del fragmento más abundante)



y de su relación masa– carga, respectivamente. Una ventaja adicional, es que también puede obtenerse el peso molecular antes de conocer con certeza toda la estructura molecular (ver tutorial ANEXO).

Por último, es importante mencionar que el análisis integrado de la información que proporcionan dos o más técnicas espectroscópicas es mucho más valioso que la información que brinda cada espectro por aparte para establecer de manera inequívoca la estructura de una molécula.

TUTORIAL DE ESPECTROSCOPIA DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA. ESPAÑA:

Link de acceso: http://www.um.es/dete/tutoriales/granada/espec/gra_conte.html