

SÍNTESI I BIOSÍNTESI DE MOLÈCULES DISSONANTS: INVERSIÓ DE REACTIVITAT*

per

FÈLIX SERRATOSA I PALET
Departament de Química Orgànica,
Facultat de Química, Universitat de Barcelona

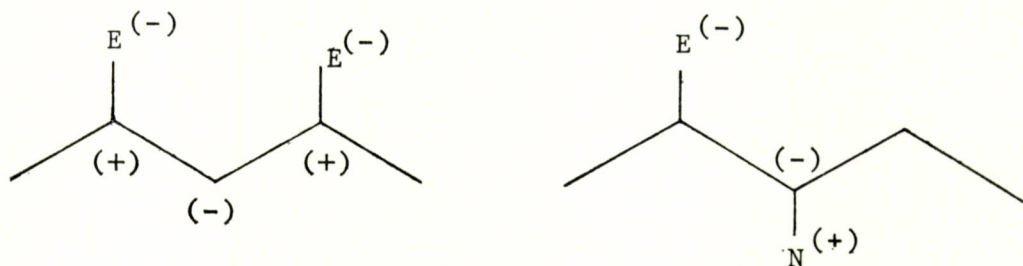
La síntesi d'un compost orgànic suposa una seqüència de passos dirigits, que van des dels materials de partida fins al producte final. Cadascun d'aquests passos sintètics implica l'encaix d'unes unitats estructurals o *sintons*, i en realitat cal tenir en compte dos aspectes que, a vegades, des d'un punt de vista pedagògic, convé considerar-los separatament: un aspecte és el que es refereix a la construcció del conjunt d'àtoms que constitueixen allò que pot anomenar-se l'*esquelet* de la molècula (cadena, anells, apèndixs, etc.), i l'altre és el referent a la introducció, separació i interconversió de *grups funcionals*. Així, per exemple, mentre que uns llibres, com el «House» [1] o el «Carruthers» [2], es refereixen al primer aspecte, altres com el «Harrison i Harrison» [3] tracten exclusivament de la introducció i la interconversió de grups funcionals.

En aquesta conferència, i seguint les idees del professor David A. Evans (d'UCLA) [4], voldria referir-me a la importància dels grups funcionals en Síntesi Orgànica i demostrar que, en definitiva, la planificació d'una síntesi orgànica queda determinada per la natura dels grups funcionals i molt especialment per llur interrelació mútua.

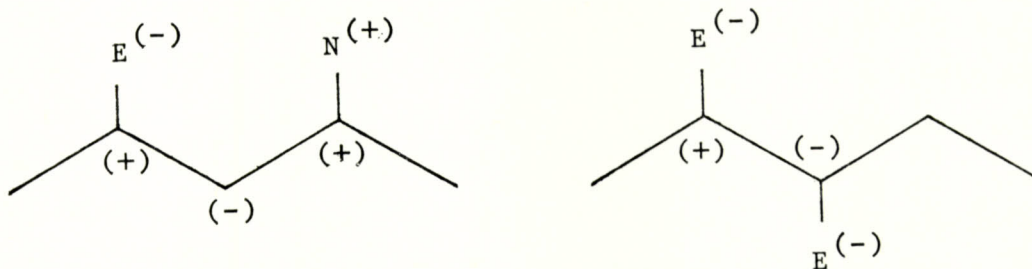
Per a aquest propòsit, i tenint en compte que la formació heterolítica o polar d'enllaços és la més important en síntesi i biosíntesi, és interessant de considerar les molècules com a agregats d'ions, és a dir, cal manejar el model de Lapworth i Cuy [5], en el qual (partint del caràcter electrònic del grup funcional, o heteroàtom) s'assignen càrregues o polaritats alternants als àtoms de la cadena carbonada.

* Conferència organitzada per la Secció de Química de la SCCFQM, i pronunciada el dia 3 de novembre de 1976 en el Departament de Química Orgànica, de la Facultat de Química, de la Universitat de Barcelona.

i) Les que tenen càrregues que quadren o *consonants* (en les quals l'alternança és total o perfecta):



ii) les que tenen càrregues que no quadren o *dissonants* (en les quals l'alternança no és perfecta):



En general:

<i>Estructura</i>	<i>Consonant</i>	<i>Dissonant</i>
E —(C) <i>n</i> —E	<i>n</i> imparell	<i>n</i> parell
N —(C) <i>n</i> —N	<i>n</i> imparell	<i>n</i> parell
E —(C) <i>n</i> —N	<i>n</i> parell	<i>n</i> imparell

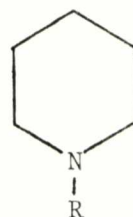
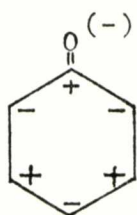
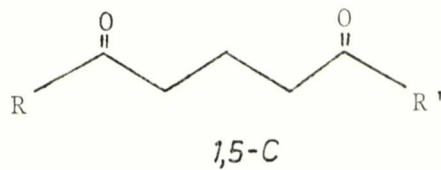
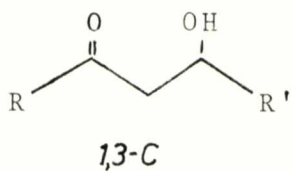
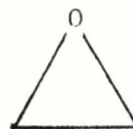
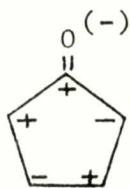
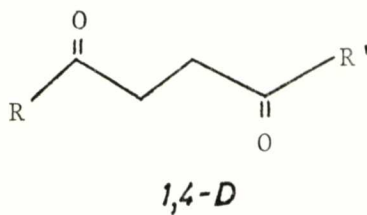
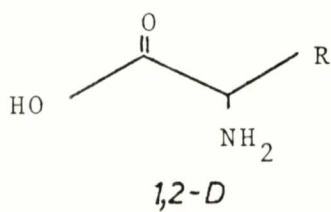
Exemples: *Il·lustració 1.*

i qualsevol molècula polifuncional complexa pot ésser analitzada estructuralment en termes de les relacions *consonants* o *dissonants* entre el seus grups funcionals.

La síntesi d'una molècula o una relació consonant no ofereix, en general, massa dificultat i pot ésser assolida mitjançant l'ús de mètodes sintètics familiars a qualsevol químic orgànic, com és ara les reaccions aldòliques i totes les que hi són relacionades.

Exemples: *Il·lustració 2.*

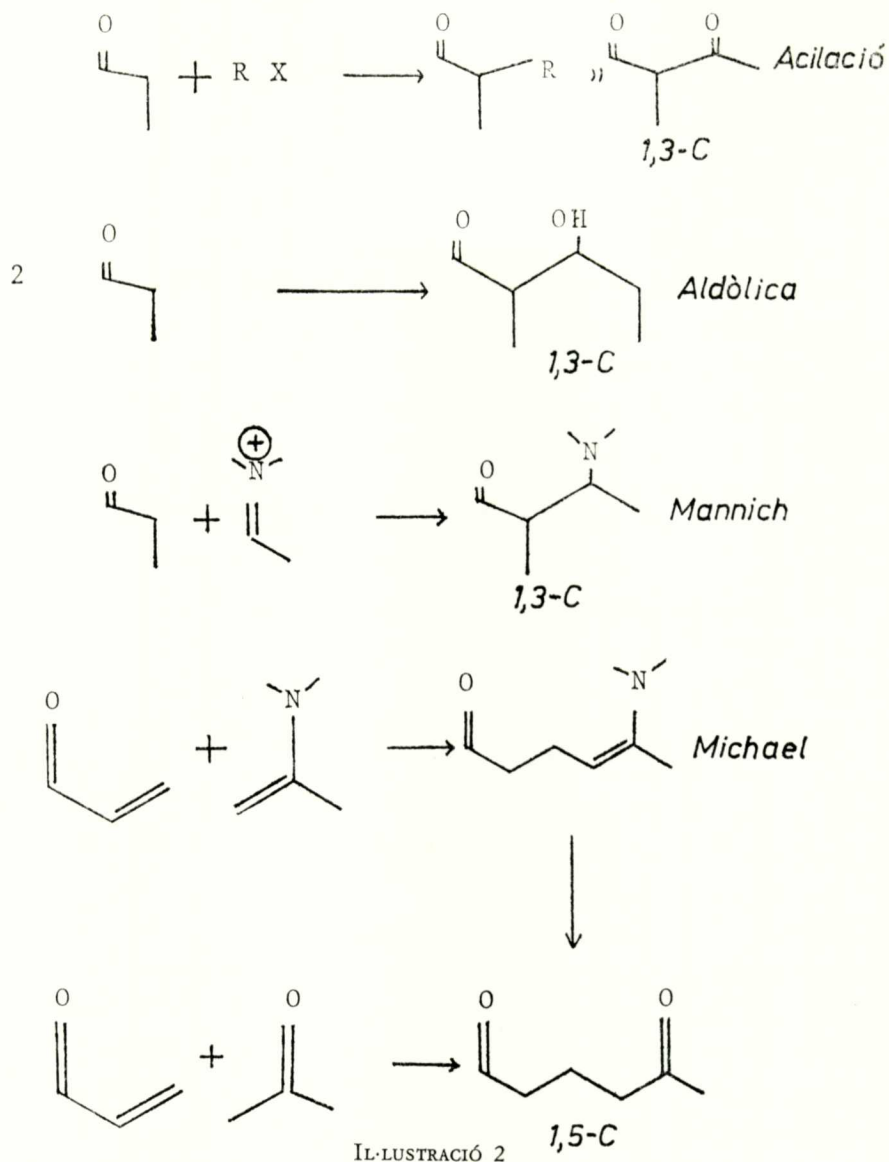
En principi, una relació bifuncional consonant integrada per *n* enllaços

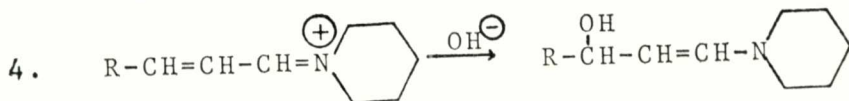
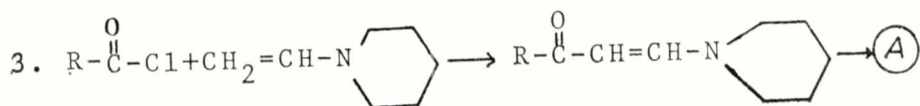
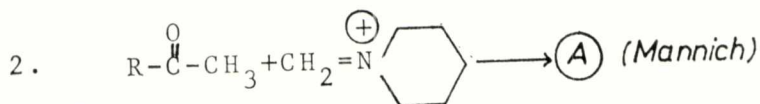
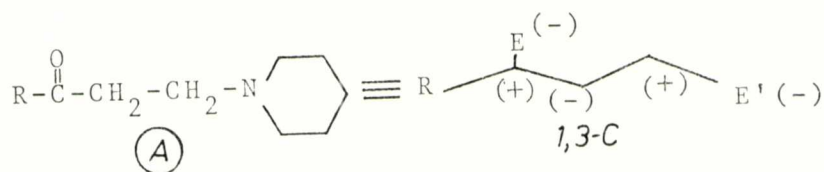
Molècules consonants*Molècules dissonants*

IL·LUSTRACIÓ 1

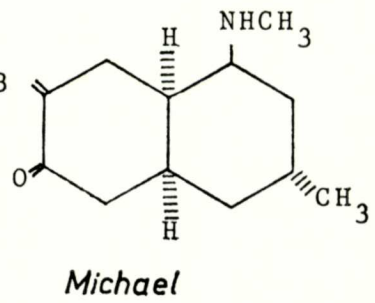
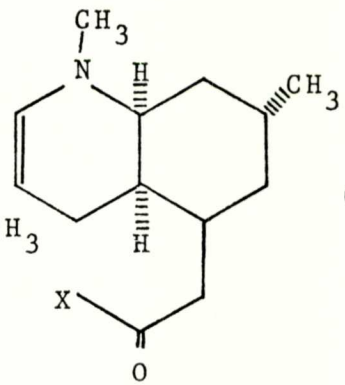
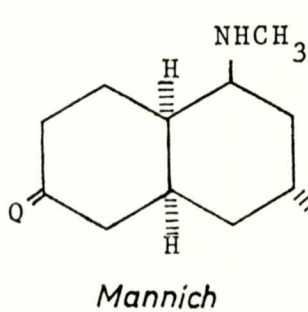
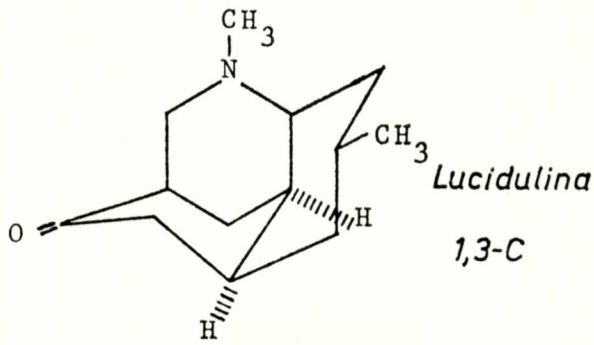
ofereix n possibles camins sintètics per a construir la molècula. Per exemple: *Il·lustració 3*.

Malgrat això, a vegades es presenten limitacions o elements d'inflexibilitat: caps de pont, per exemple: *Il·lustració 4*.





IL·LUSTRACIÓ 3



IL·LUSTRACIÓ 4

El quart camí és prohibitiu precisament per la presència del cap de pont.

En contrast amb les relacions bifuncionals consonants, les relacions dissonants entre dos grups funcionals, sigui ja en una molècula acíclica senzilla, sigui ja formant part d'una molècula cíclica complexa, representen un problema sintètic més difícil i complex que implica més passos i més funcions, o més intermedis reactius. De fet, quan es considera el problema des d'un punt de vista *antitètic*, hom s'adona que molts dels *principis heurístics* establerts per a procedir a la desconnexió d'enllaços i donar lloc a la sèrie d'intermedis que constituïran «l'arbre de síntesi», solament són operatius en el cas de molècules o relacions consonants i fallen totalment en les molècules o relacions dissonants.

Per exemple, un dels principis heurístics estableix que «es pot procedir a la desconnexió d'enllaços que tenen grups electró-atraients en posició β , segons una "eliminació conjugada"» [6].

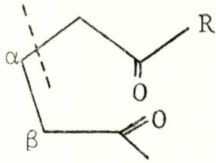
Quan s'aplica aquest principi heurístic a un sistema 1,5-consonant (1,5-C), per exemple, dóna lloc a una cetona metilvinílica i a un anió carbonil-estabilitzat. La mateixa operació, però, aplicada a un sistema 1,4-dissonant (1,4-D) porta a la mateixa cetona conjugada, conjuntament amb un «anió acili» inexistent. *Il·lustració 5*.

Un altre exemple: procedint antitèticament, un possible camí per a sintetitzar l'àcid protoquelisterínic seria l'indicat en l'esquema següent: *Il·lustració 5 bis*.

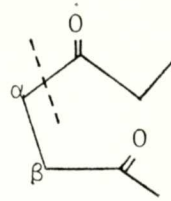
El procés implica la substitució del doble enllaç per un *sintó* equivalent (OH) i la desconnexió de l'intermedi resultant (1,4-D), per a donar lloc a dos compostos assequibles —el formaldehid i una butenolida— conjuntament amb «l'anió hidroxiacili» (HOCO⁻), inexistent.

Problemes d'aquest tipus menen a considerar allò que ha estat anomenat «reactivitat natural» d'un fragment determinat i a la possibilitat d'invertir aquesta reactivitat natural. Per això, hom procedeix a la conversió de grups funcionals d'una classe a l'altra de manera que tingui lloc una *inversió* de la polaritat de cadascun dels àtoms de carboni en les molècules en qüestió, essent, per a aquest fi, d'una importància especial els grups de la classe A. *Il·lustració 6*.

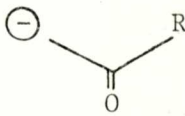
Com veurem a continuació, aquesta classe d'operacions sintètiques són d'una importància vital en la síntesi de sistemes dissonants. Encara que el mètode és molt antic en química orgànica, únicament en els últims anys s'ha fet un esforç per a desenvolupar-lo sistemàticament, i és conegut com a *inversió o simetrització de la reactivitat* [7]. Seebach ha proposat el terme alemany *umpolung* [8], que s'empra també en altres idiomes sense traduir-lo.



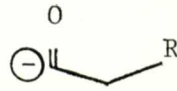
1,5-C



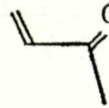
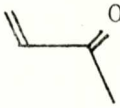
1,4-D



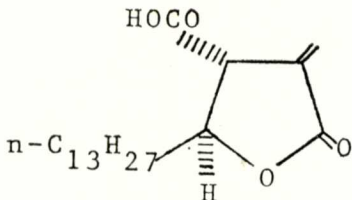
Anió carbonil-estabilitzat



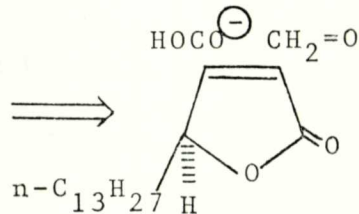
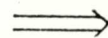
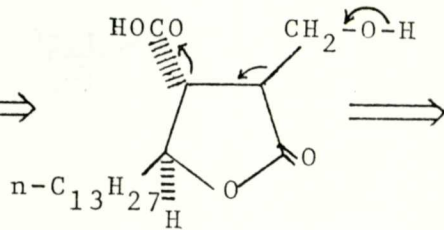
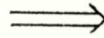
Anió acilí!!
(inexistent)



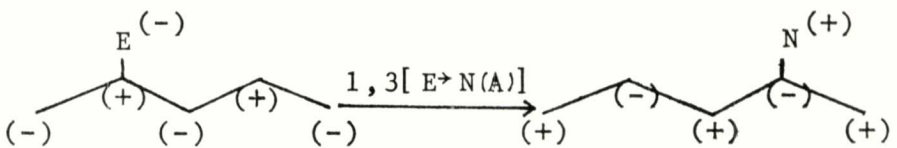
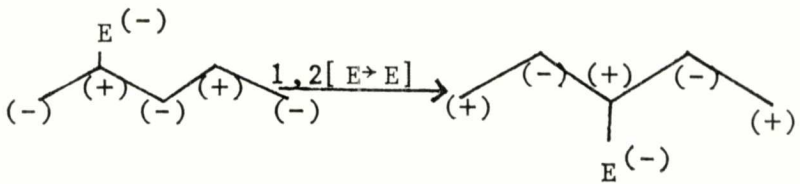
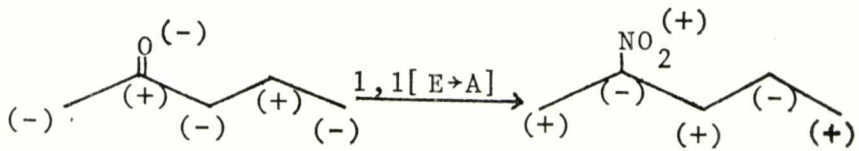
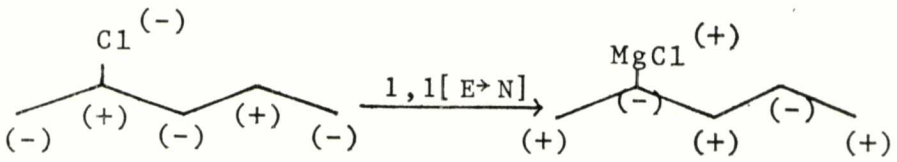
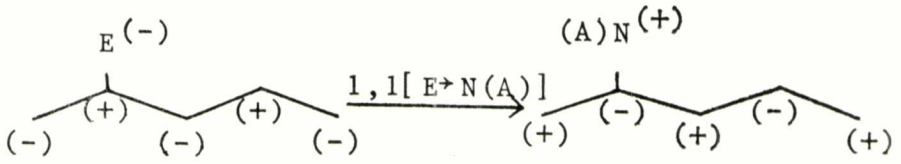
IL-LUSTRACIÓ 5



Acid
protochelisterínic



IL-LUSTRACIÓ 5 BIS



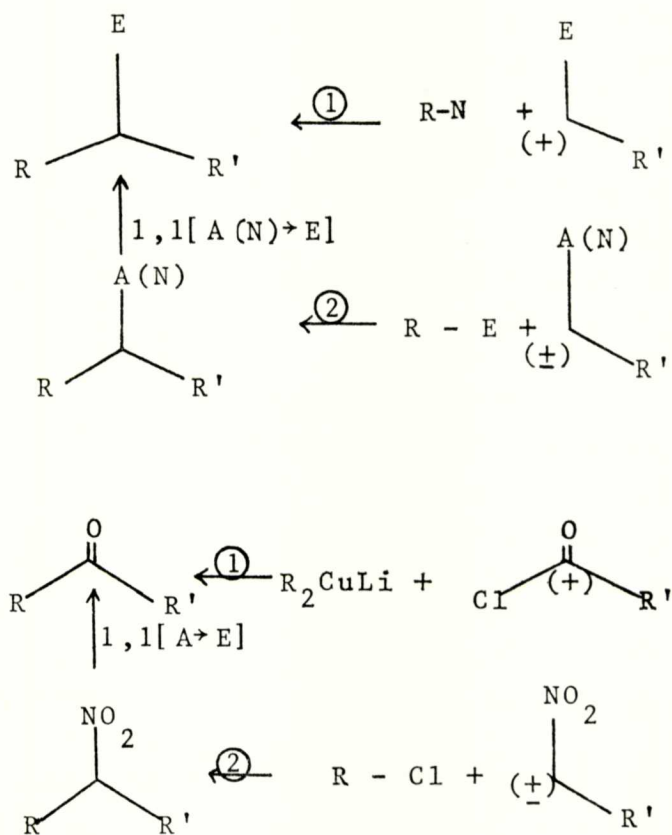
IL·LUSTRACIÓ 6

De fet, com anirem veient, hi ha tres nivells de refinament:

1. La inversió de reactivitat simple
2. La inversió de reactivitat reversible
3. L'ús d'operadors d'inversió.

1. La inversió de reactivitat simple no solament serveix per a sintetitzar sistemes dissonants, sinó que introdueix també un element de flexibilitat en tots els processos sintètics d'acoblament heterolític o polars.

Per exemple, en l'esquema següent: *Il·lustració 7.*

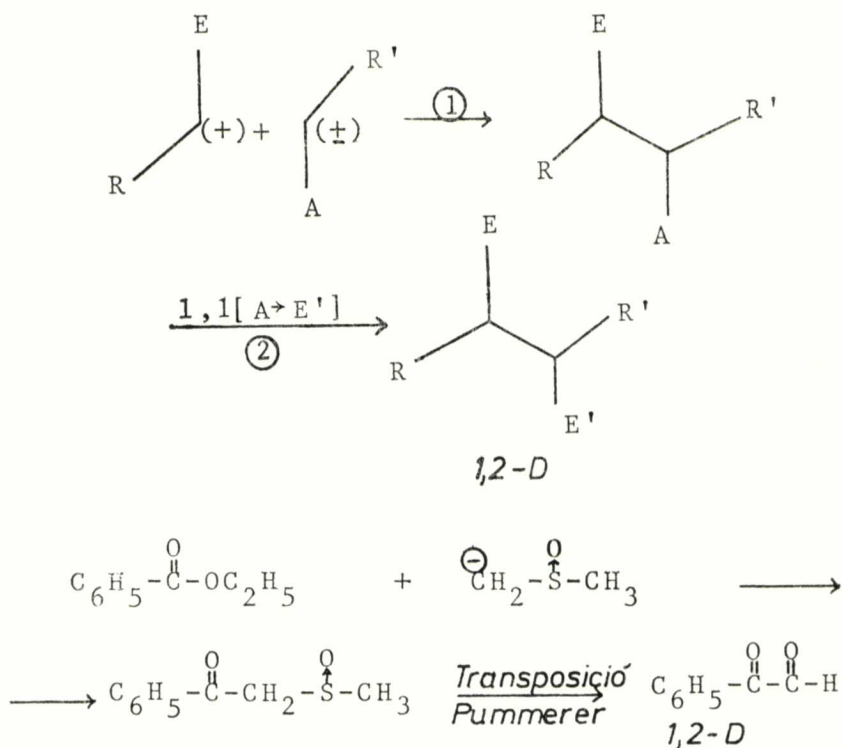


IL·LUSTRACIÓ 7

L'anàlisi de la molècula suggereix que el fragment R ha de contenir una funció N (pas 1). Freqüentment, però, la presència d'altres funcions en aquesta unitat estructural fa impossible o estratègicament poc pràctic l'ús d'una funció N. Aleshores, una inversió de la reactivitat inverteix els requeriments per al fragment R, tot creant un nou camí sintètic (pas 2).

Un exemple concret és el de la síntesi d'una cetona, tal com pot ésser vist en l'esquema precedent.

L'ús de la inversió de reactivitat simple en la síntesi de relacions 1,2-D queda il·lustrat en l'esquema següent: *Il·lustració 8*.



* G.A Russell, E.Sabourin i G.J.Miko, J.Org.Chem. 1966, 31, 2854

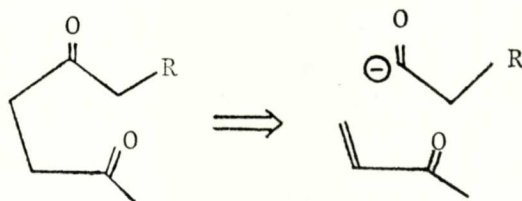
En el cas esmentat abans, la síntesi del sistema 1,4-D pot portar-se a terme aplicant una inversió de reactivitat 1,1 [A→E]: *Il·lustració 9*.

Similarment, la síntesi de l'àcid protoquelisterínic suposa una inversió de reactivitat: *Il·lustració 10*.

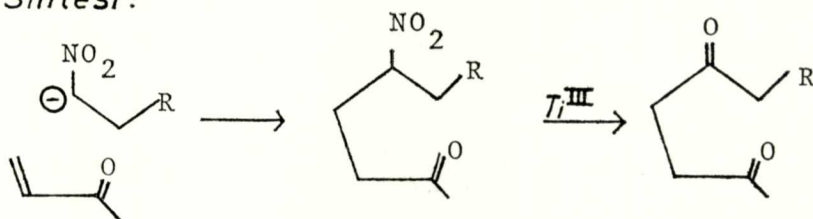
En el quadre següent hi ha alguns exemples d'inversió de reactivitat del grup carbonil i del grup amino. *Il·lustració 11*.

Un exemple únic d'inversió 1,3 [E→A] és el mètode desenvolupat per Evans, dels sulfòxids al·lílics: *Il·lustració 12*.

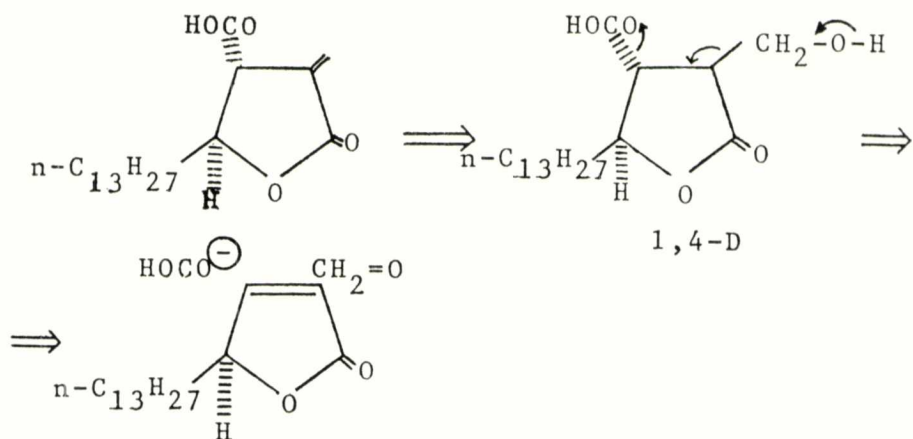
2. Des del punt de vista sintètic, té molt més interès la inversió de reactivitat reversible, que es refereix a aquells processos en els quals, d'alguna manera, s'inverteix temporalment el tipus de reactivitat —nucleòfila o electròfila— d'un àtom o grup funcional, de manera que el resultat final és que s'introdueix un *electròfil* a un àtom de carboni carregat positivament, o bé, a la inversa, s'introdueix un *nucleòfil* a un àtom carregat negativament.



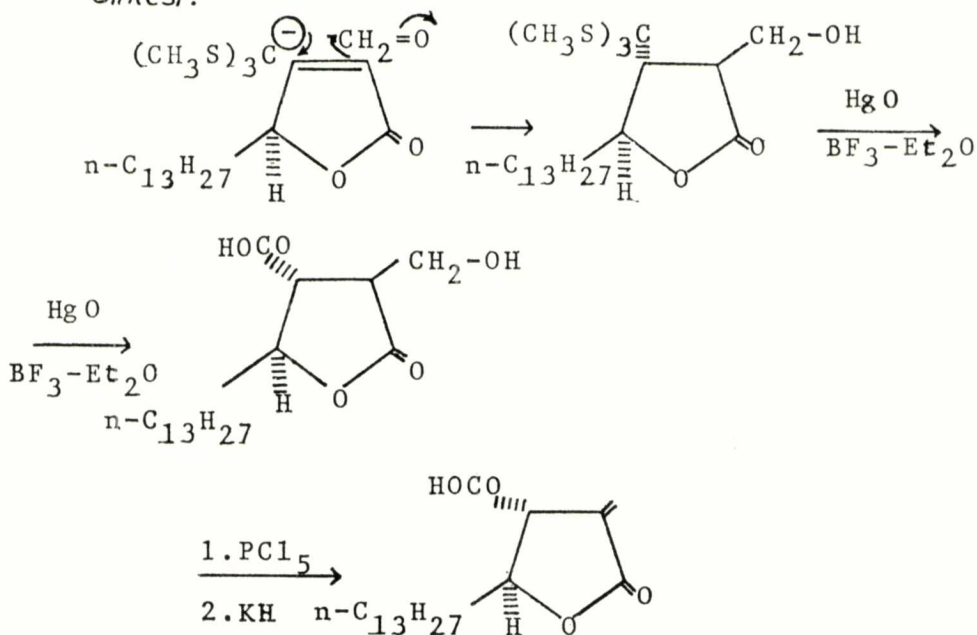
Síntesi:



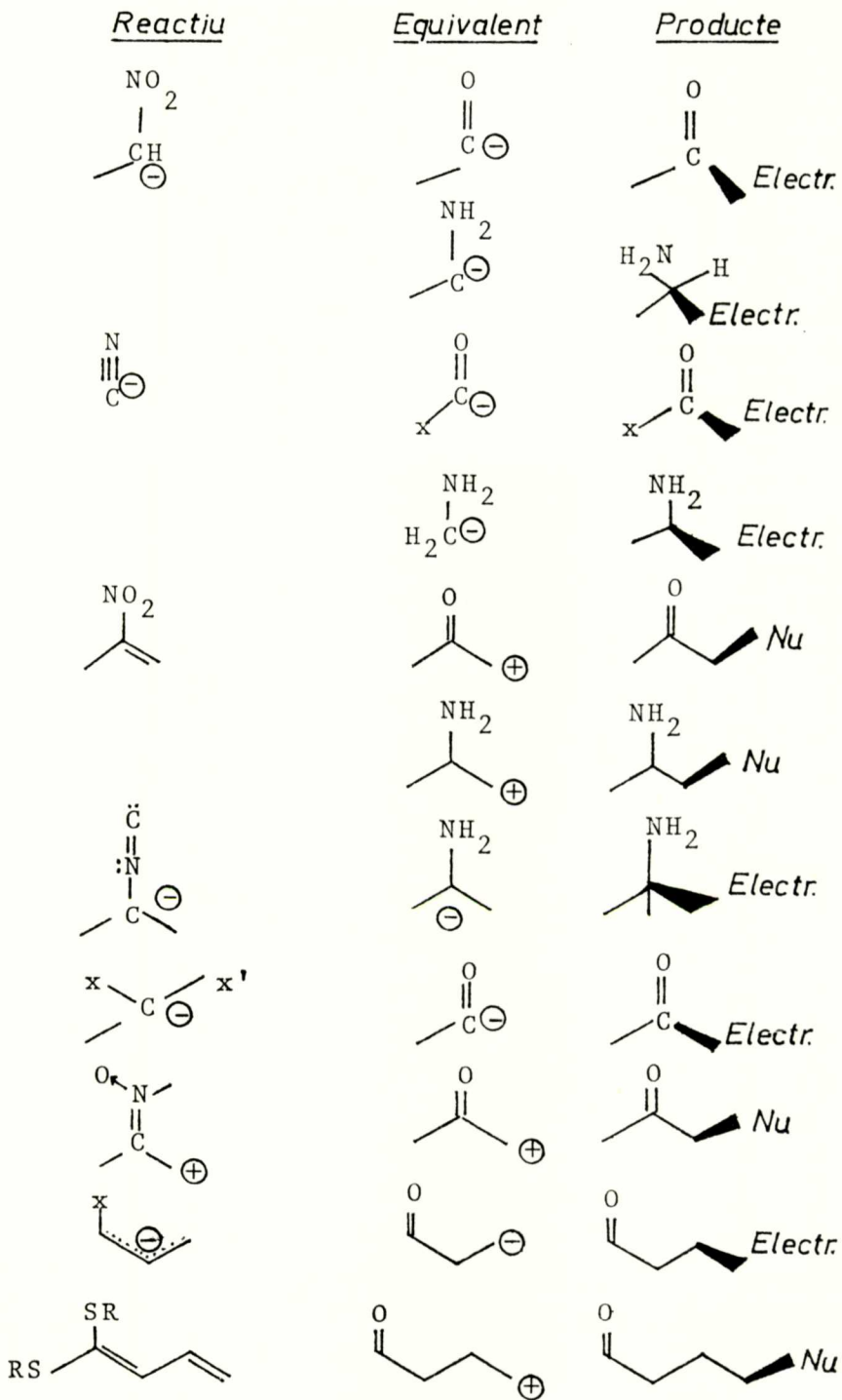
* S.E. McMurry i J. Melton. J.Amer. Chem.Soc. 1971, 93, 5310



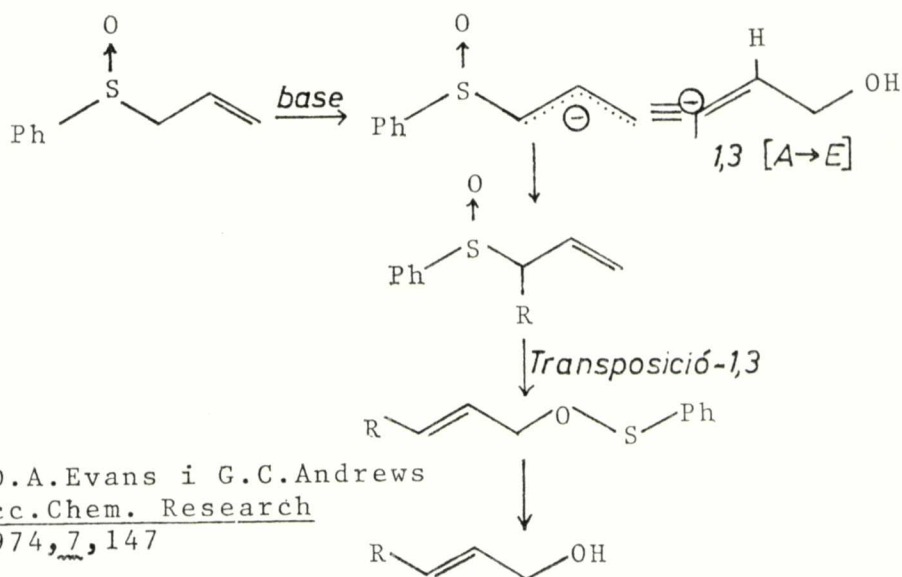
Síntesi:



* R.E. Damon i R.H. Schlessinger,
Tetrahedron Letters, 1976,1561

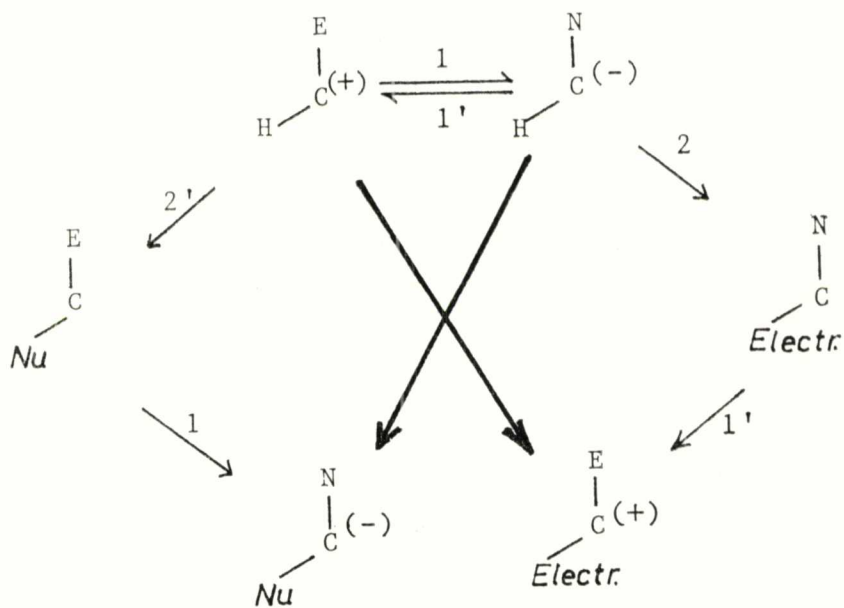


IL·LUSTRACIÓ 11

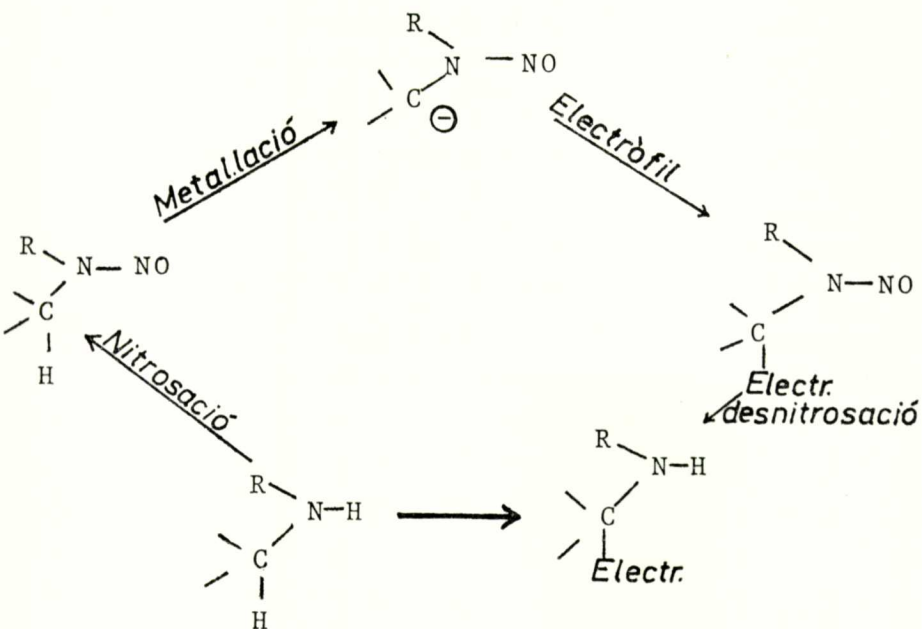


*D.A.Evans i G.C.Andrews
Acc.Chem. Research
 1974, 7, 147

IL·LUSTRACIÓ 12

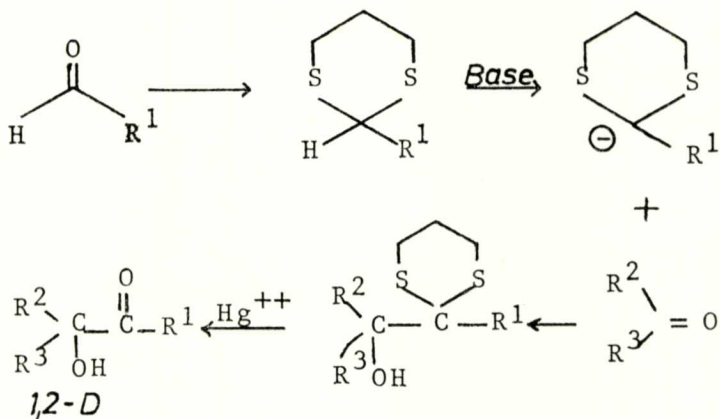


IL·LUSTRACIÓ 13



*D. Seebach i D. Enders. Angew. Chem. Intern. Edn. 1975, 14, 15

IL·LUSTRACIÓ 14



*D. Seebach i E. J. Corey. J. Org. Chem. 1975, 40, 231

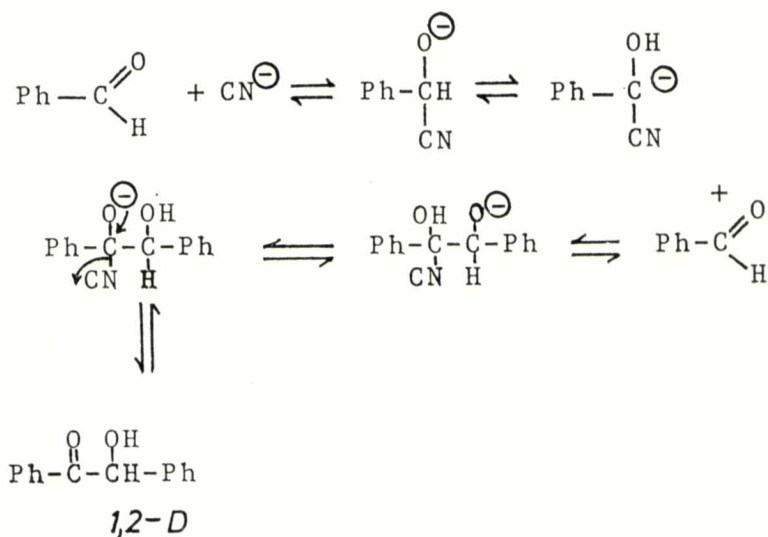
IL·LUSTRACIÓ 15

En altres paraules, el grup funcional es transforma convenientment, de manera que resulti una inversió de la reactivitat, i després de la reacció es torna a regenerar, o es *desemmascara*, el grup funcional inicial. *Il·lustració 13*.

Exemples concrets són la inversió de reactivitat d'amines secundàries i la inversió del grup carbonil a través de ditians. *Il·lustracions 14 i 15*.

3. A la natura, les relacions 1,2-dissonants s'estableixen mitjançant una variació d'aquesta metodologia, la qual implica l'ús d'*operadors d'inversió* (és el tercer nivell de refinament a què ens hem referit abans).

Com veurem, *un operador d'inversió és qualsevol fragment orgànic o inorgànic que per unió transitòria amb el grup carbonil* (o un altre grup funcional) *inverteix la polaritat de l'àtom de carboni de referència*. El quí-

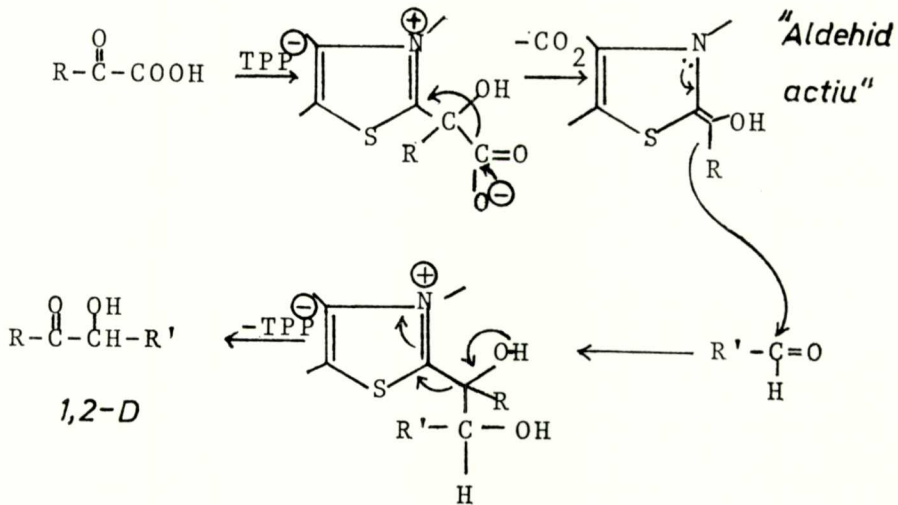
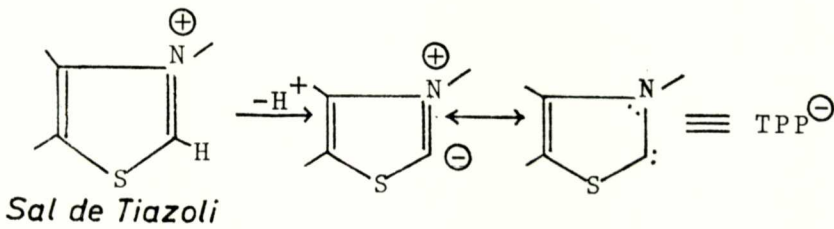
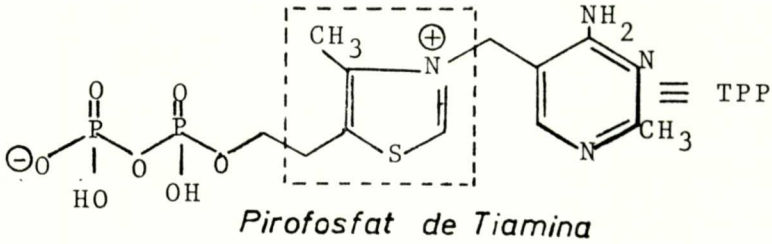


IL·LUSTRACIÓ 16

mic, en el laboratori, fa també ús d'operadors d'inversió. L'exemple més senzill i clàssic és el paper catalític de l'ió cianur en la condensació benzòfica. *Il·lustració 16*.

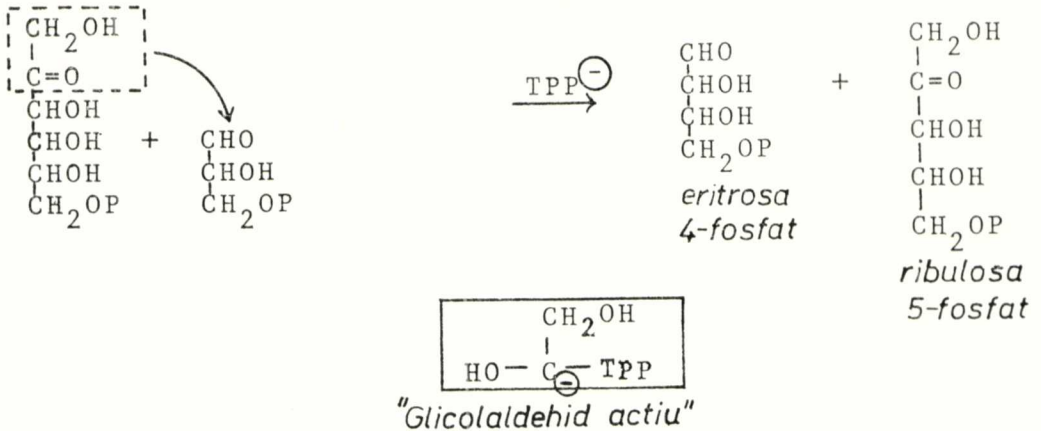
Semblantment, el coenzim *pirofosfat de tiamina* (o cocarboxilasa) és el responsable de les condensacions del tipus de la benzòfica que tenen lloc a la natura, tal com va demostrar Breslow l'any 1958 [9]. *Il·lustració 17*.

Per exemple, en la coneguda reacció de *transcetolasa* hi ha una transferència del fragment $\text{HOCH}_2-\overset{\ominus}{\text{C}}=\text{O}$ d'una hexosa a una triosa, i té lloc



*R. Breslow, J. Amer. Chem. Soc. 1958, 80, 3719

Reacció de Transcetolasa



IL·LUSTRACIÓ 18

precisament per intermedi de la tiamina, i dóna el «glicolaldehid actiu» (=anió acili). *Il·lustració 18*.

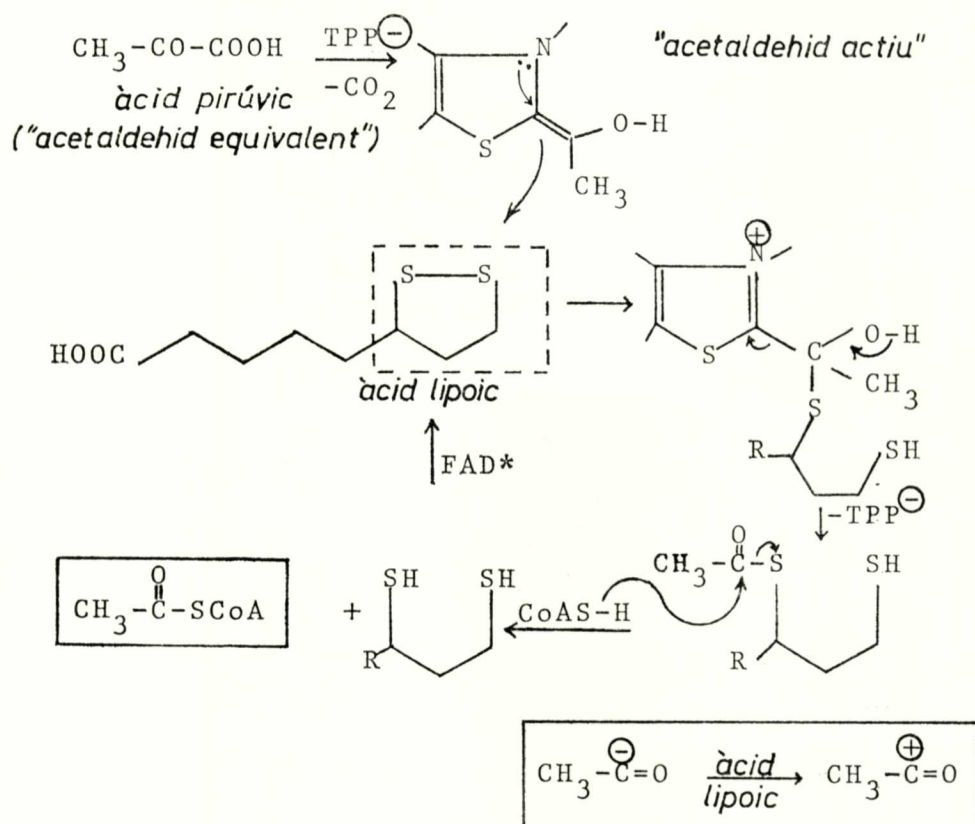
Recentment han estat emprades també sals de tiazoli en el laboratori per a dur a terme condensacions del tipus de la benzoínica.

El mecanisme de transferència dels «aldehyds actius», o sigui la transferència dels «anions acili» $\text{R}-\overset{\ominus}{\text{C}}=\text{O}$, és tan general en biosíntesi, que s'hi observen algunes redundàncies. Així, en la biosíntesi de l'acetil-CoA té lloc una doble inversió: *Il·lustració 19*.

L'àcid lipoic fa el paper d'operador d'inversió, i transforma l'anió $\text{CH}_3-\overset{\ominus}{\text{C}}=\text{O}$ en el catió acetil $\text{CH}_3-\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{O}$.

D'altra banda, el *fosfat de piridoxal*, un dels coenzims més versàtils que existeixen, proporciona una mostra de l'elegància amb què la natura resol el problema de la síntesi i degradació de sistemes 1,2-dissonants. L'esquema següent mostra la interconversió dels aminoàcids i les corresponents amines biogenètiques mitjançant aquest coenzim. *Il·lustració 20*.

Finalment, per acabar ja d'una vegada, voldria assenyalar que, a part la inversió de reactivitat, hi ha altres procediments per a assolir la síntesi de sistemes dissonants. Un d'ells és, per exemple, l'acoblament amb transferència d'electrons, com és ara les reaccions aciloinica o pinacolínica, o la mateixa fotosíntesi. Des d'un punt de vista purament formal, pot visualitzar-se la transferència d'electrons com una mena «d'inversió de reactivitat».



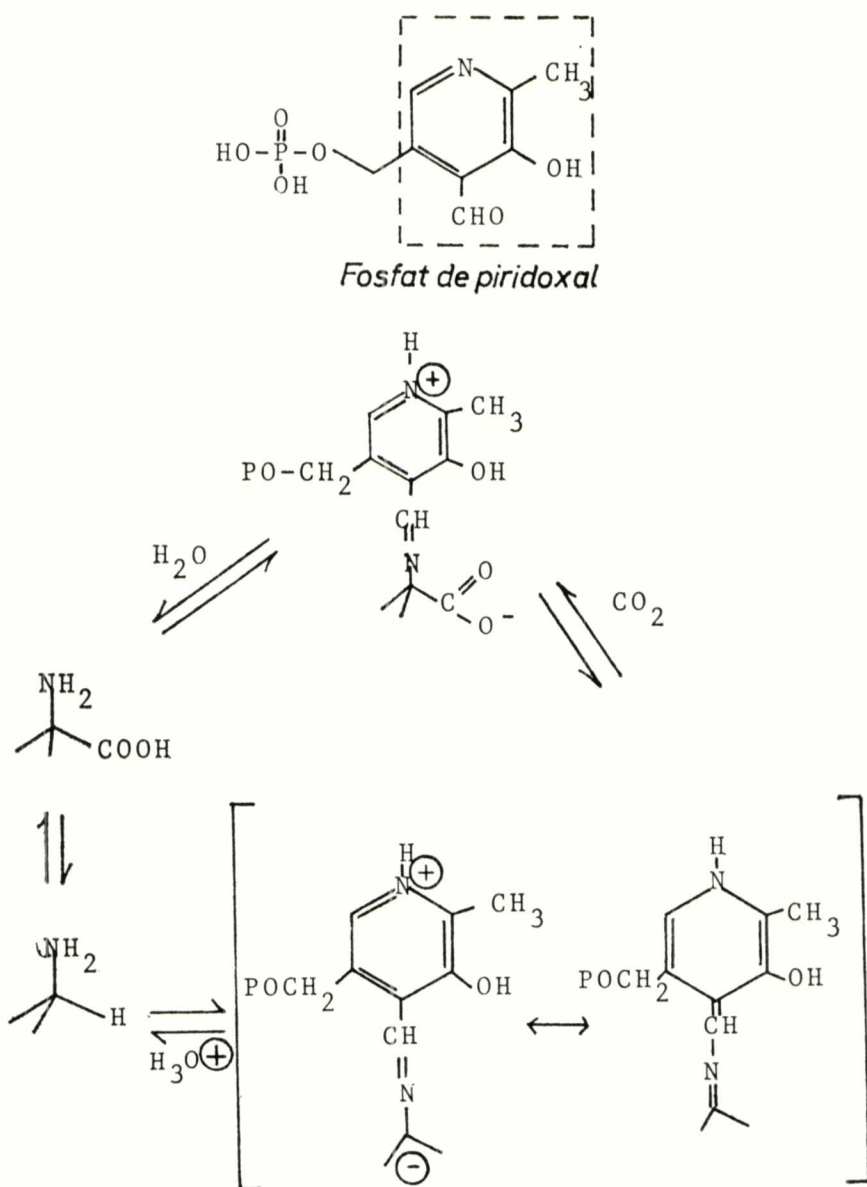
*Flavina Adenina Dinucleòtid

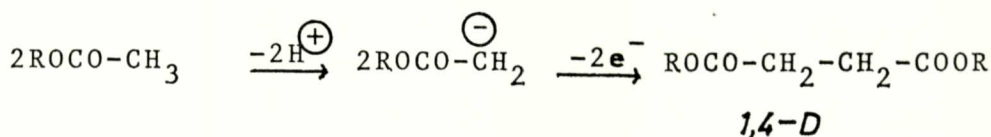
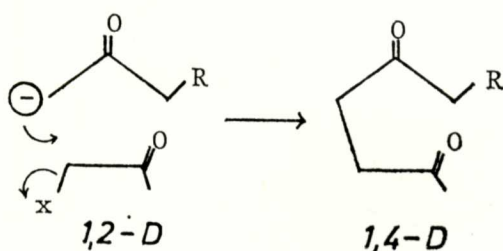
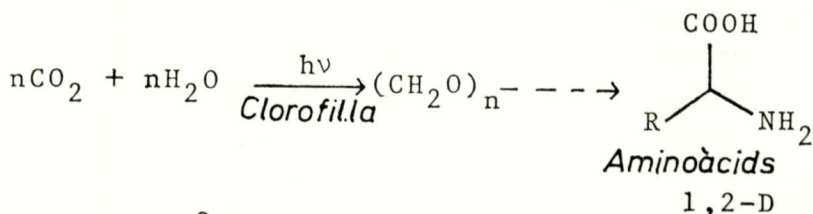
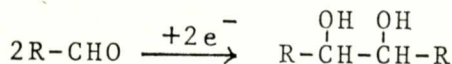
IL·LUSTRACIÓ 19

vitat»; però, de fet, es tracta de la formació homolítica d'enllaços i el model de Lapworth i Cuy no és, per tant, en aquest cas, de cap utilitat.

Un altre procediment per a assolir sistemes dissonants és partir ja prèviament de molècules dissonants més senzilles. Per exemple, la síntesi de la repetidament esmentada dicetona 1,4 a partir d'una cloroacetona (1,2-D!), o la biosíntesi dels aminoàcids a partir de diferents hidrats de carboni. *Il·lustració 21.*

Una forma de sintetitzar l'àcid succínic (que és un sistema 1,4-D) és, per exemple, l'acoblament oxidatiu de dues cadenes d'àcid acètic. Malgrat això, en l'esquema següent podem veure que la natura soluciona elegant-





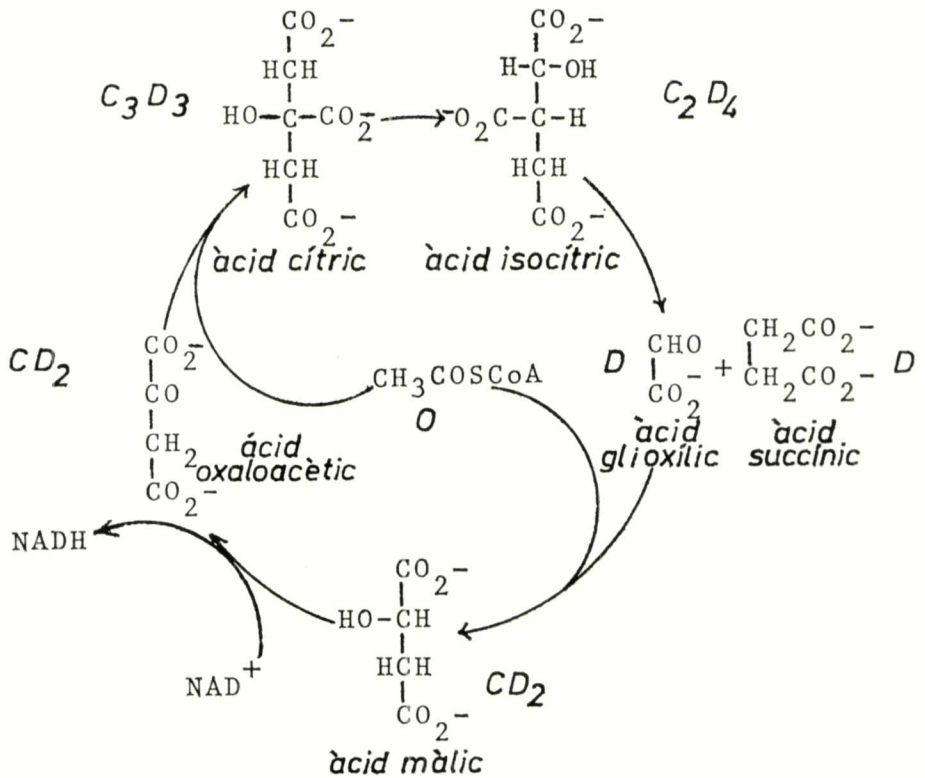
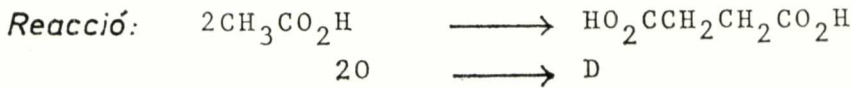
IL·LUSTRACIÓ 21

ment aquest problema sense necessitat de recórrer a un acoblament homolític, i ni tan sols a una inversió de reactivitat. *Il·lustració 22.*

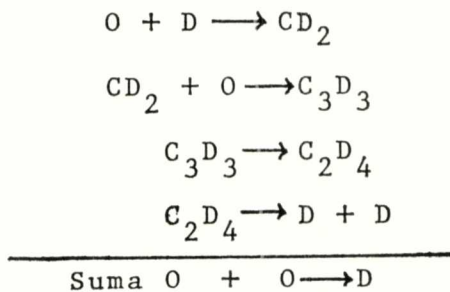
L'esquema representa el *cicle del glioxilat* [10], el qual és una modificació del clàssic *cicle de Krebs* de l'àcid cítric (o àcid tricarbòxilic).

Quan l'acetat ha de servir tant de font d'energia com de font de primera matèria per a la síntesi dels components cel·lulars principals (la qual cosa pot passar en microorganismes com és ara *E. coli*, *Pseudomonas* i les algues, i també en les plantes superiors), el cicle de l'àcid tricarbòxilic es modifica per a donar lloc a l'anomenat cicle del glioxilat.

L'acetil-CoA és el combustible; es condensa amb l'oxaloacetat per tal de formar, en últim terme, l'isocitrat. Malgrat això, la ulterior degradació de l'isocitrat no ocorre per la via usual de la isocitrat-deshidrogenasa a oxalosuccinat, sinó mitjançant una escissió retroaldòlica catalitzada per l'enzim isocitratasa per a forma succinat i glioxilat.



Combinació d'Equacions



El glioxilat es condensa aleshores amb una altra molècula d'acetil-CoA per a formar malat, en una reacció catalitzada per la malat-sintetasa. El malat s'oxida després a oxaloacetat, el qual pot condensar-se de nou amb una altra molècula d'acetil-CoA. A cada volta del cicle s'incorporen doncs dues modècules d'acetil-CoA, es forma una molècula de succinat, que s'empra amb fins biosintètics, i es transfereixen una parella d'àtoms d'hidrogen del malat a l'oxigen a través de la cadena respiratòria, la qual cosa indueix la fosforilació oxidativa de l'ADP a ATP. D'aquesta manera el cicle del glioxilat aporta energia i intermedis de quatre àtoms de carboni per a les transformacions biosintètiques de la cèl·lula. El resultat net és que la natura sintetitza un sistema 1,4-dissonant, com és ara el succinat, emprant un sistema 1,2-dissonant, que fa aquí, tan sols, el paper d'un *operador* o una *matriu*. Més elegància i efectivitat no pot demanar-se.

BIBLIOGRAFIA

1. H. O. HOUSE, «Modern Synthetic Reactions», 2.^a ed., W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, 1972.
2. W. CARRUTHERS, «Some Modern Methods of Organic Synthesis», Cambridge University Press, 1971.
3. I. T. HARRISON i S. HARRISON, «Compendium of Organic Synthetic Methods» 2 Vols. Wiley-Interscience, New York, 1971.
4. D. A. EVANS, *Accounts Chem. Res.*, 7, 147 (1974); UCLA Physical Organic Chemistry Seminar, 6 Maig, 1971.
5. A. E. REMICK, «Electronic Interpretations of Organic Chemistry», John Wiley, New York, 1947, pàgs. 27-28.
6. F. SERRATOSA, «Herurisko. Introducción a la Síntesis Orgánica», Ed. Alhambra, Madrid, 1975, pàg. 52.
7. E. J. COREY, *Pure Appl. Chem.*, 14, 19 (1967).
8. D. SEEBACH i D. ENDERS, *Angew. Chem. Internat. Edn.*, 14, 15 (1975).
9. R. BRESLOW, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80, 3719 (1958).
10. H. R. MAHLER, i E. H. CORDES, «Biological Chemistry», 2.^a ed., Harper-Row, New York, 1971, pàg. 528.