

MECÁNICA CUÁNTICA, A TÁBOA PERIÓDICA E ALGO DE FILOSOFÍA. UNHA COMBINACIÓN IMBATIBLE NA INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA

SARDINA, F. JAVIER

*Universidade de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela*

1. INTRODUCCIÓN

A práctica de calquera ciencia natural ten moitísimo de pescuda intelectual que persegue *comprender* en profundidade os fenómenos observados e a súas causas e, como corolario dese entendemento, xerar a posibilidade de *controlalos* para facelos (máis) útiles. Cal sería, entón, un bo consello que un investigador veterano podería darlle a un mozo que emprende a súa primeira peregrinación polos camiños da investigación en Química? Sen dúbida, que encha a súa mochila intelectual coa Lóxica de Aristóteles,¹ as ensinanzas de Os Tres Príncipes de Serendip,² a Mecánica Cuántica e a Táboa Periódica. E se carga tamén unha navalla de Ockham³ en vez dunha suíza, moito mellor.⁴

A lóxica é o fundamento do método científico,⁵ sen o cal non hai pescuda intelectual posible, pero sen axuda da casualidade e da sagacidade, e dicir da serendipia,⁶ moitas observacións accidentais (que son as máis) non se converterían en verdadeiros descubrimentos.⁷ Por outra parte, o

¹ https://es.wikipedia.org/wiki/Lógica_aristotélica

² https://en.wikipedia.org/wiki/The_Three_Princes_of_Serendip

³ https://es.wikipedia.org/wiki/Navaja_de_Ockham

⁴ Que os químicos debamos cargar moita Filosofía nas nosas mochilas intelectuais non debe sorprenden a ninguén. Non olvidemos que as Ciencias Naturais, a Química entre elas, son herdeiras directas da Filosofía Natural. Valla como exemplo que o título completo da magna obra de Newton sobre a gravitación e o movemento dos planetas é *Principios Matemáticos da Filosofía Natural*. https://en.wikipedia.org/wiki/Natural_philosophy

⁵ https://en.wikipedia.org/wiki/Scientific_method

⁶ La forma de obtener conocimientos a partir de los hallazgos casuales. <https://es.wikipedia.org/wiki/Serendipia>

⁷ Non resulta sorprendente que tanto a lóxica aristotélica coma a serendipia estén tamén na base de outro tipo de pescudas intelectuais, aínda que estas se atopan en obras de ficción literaria: a ficción

principio de parsimonia de Ockham resulta de gran valor para atinar coa máis axeitada (que xeralmente é a máis simple) entre as distintas hipóteses posibles que expliquen as observacións realizadas (o que é fundamental para elaborar teorías e deseñar novos experimentos para validalas).

Mais, entrando xa en materia, para abrir novos vieiros na Química, todo investigador, novel ou veterano, ten que manexar con destreza as dúas ferramentas explicativas e unificadoras máis importantes desta disciplina.

Na sobresimplificada imaxe que un químico orgánico coma min ten do Mundo, a Química case que se podería reducir á Ciencia dos electróns.⁸ Así, eu coido que os núcleos atómicos son, na práctica, instrumentos que o Universo utiliza para dous fins principalmente:

- para demarcarlle aos electróns os camiños que teñen dispoñibles para se aventurar por eles, e
- para construír os albergues nos que poden deterse ata emprender unha nova etapa da súa viaxe sen fin.

Os albergues representan o enlace químico e a estrutura da materia e as propiedades desta, mentres que son as viaxes electrónicas as que xeran os fenómenos de cambio químico, é dicir, a reactividade de átomos, moléculas, supramoléculas⁹ e ata a das biomacromoléculas dentro dos seres vivos.

Estudar a reactividade química (esas excursións electrónicas) é imposible sen recorrer a cada paso á Mecánica Cuántica, a teoría que describe o comportamento dos electróns nos átomos e nas moléculas, mais resolver a ecuación de Schrödinger para obter explicacións e predicións cuantitativas sobre a reactividade de moléculas dun mínimo interese práctico é, hoxe en día, unha quimera computacional.

Que fai, entón, un químico orgánico á hora de estudar a reactividade e as propiedades de moléculas de certa complexidade estrutural? A resposta é, de novo, simplificar. O exemplo paradigmático disto é a utilización de modelos pictóricos dos resultados cualitativos craves da Mecánica Cuántica, tales como os orbitais atómicos e moleculares, as súas simetrías e os seus niveis enerxéticos, e incluso dos principios de exclusión de Pauli, de construción (Aufbau) e o de máxima multiplicidade de Hund. Os pictogramas que representan estes conceptos son de todos ben coñecidos e amplamente empregados na docencia e na investigación (algúns exemplos representativos recóllense nas figuras 1 e 2).

detectivesca, cuxo pioneiro foi o Zadig, de Voltaire e o seu máximo exponente Sherlock Holmes, de Sir Arthur Conan Doyle.

⁸ A primeira simplificación feita neste artigo é que considera só a Química dos elementos bariónicos (os constituídos por protóns, neutróns e electróns), que representan menos do 5% da materia-enerxía do Universo. No presente momento non somos tales nin tan siquera de soñar cómo poderá ser a Química da Materia Escura, que representa ao redor do 30% da materia-enerxía do Universo. Clegg, B.; *Dark Matter and Dark Energy. The Hidden 95% of the Universe*, Icon Books, Londres, **2019**.

A segunda simplificación, errónea obviamente, é que a Química Nuclear queda fora desta definición restrictiva de Química.

⁹ "A química supramolecular é a disciplina que abrangue a *química dos conxuntos moleculares e do enlace intermolecular* e trata con entidades organizadas que resultan da asociación de dúas ou máis especies químicas mantidas entre si por forzas intermoleculares." Steed, J. W., Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2009**, 2ª Ed.

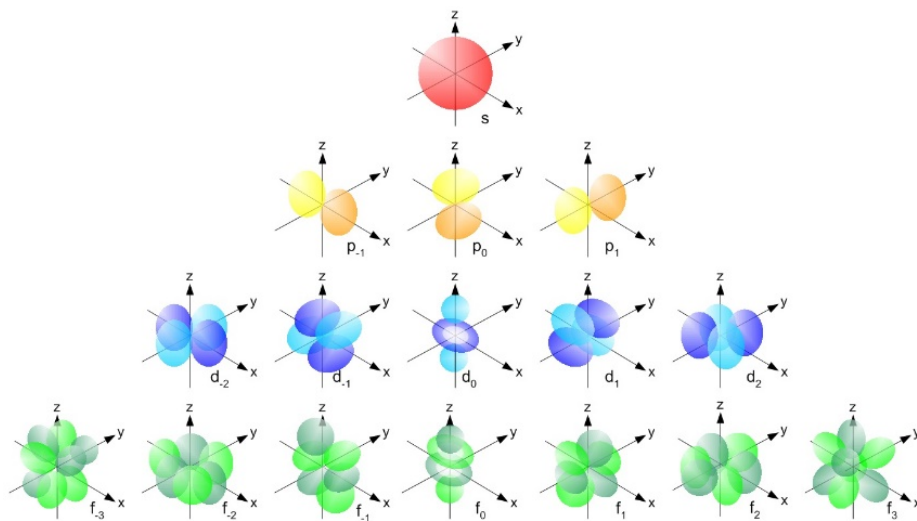


Figura 1. Orbitais atómicas s , p , d , f (Fonte: UCDavis ChemWiki CC BY-NC-SA 3.0)

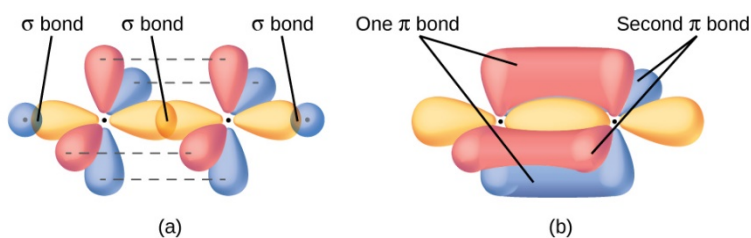


Figura 2. Orbitais moleculares do etileno (Fonte: Chemistry Libre Text CC BY-NC-SA 3.0)

Pero para simplificar a determinación dos aspectos máis cuantitativos que explican a reactividade orgánica, tales como a forza e a polarización dos enlaces, a localización e magnitude dos excesos ou defectos de densidade electrónica, ou o grao de estabilidade de especies cargadas ou transitorias (intermedios de reacción ou estados de transición), non fai falla ir máis aló da Táboa Periódica. Esta condensa ordenadamente case todos os datos relevantes deste tipo que poidamos necesitar (Figura 3).

O estudo das propiedades de especies atómicas e moleculares é aínda máis complexo que o da reactividade. A razón é que moitas das propiedades de maior interese, como a actividade biolóxica por exemplo, non dependen de que se rompan ou formen enlaces fortes para dar moléculas estables, se non de que se produzan interaccións febles e transitorias en complexos supramoleculares de estruturas pouco definidas ou descoñecidas. Aínda así, a Táboa Periódica ten sido utilizada neste contexto con grande creatividade, aportando unha axuda inestimable.

Este artigo describe tres exemplos de como o tándem Mecánica Cuántica-Táboa Periódica ten sido utilizado no campo do deseño de sínteses totais de moléculas orgánicas, no descubrimento de novas reaccións orgánicas, e para explicar unha fascinante propiedade biolóxica aparentemente “periódica”.

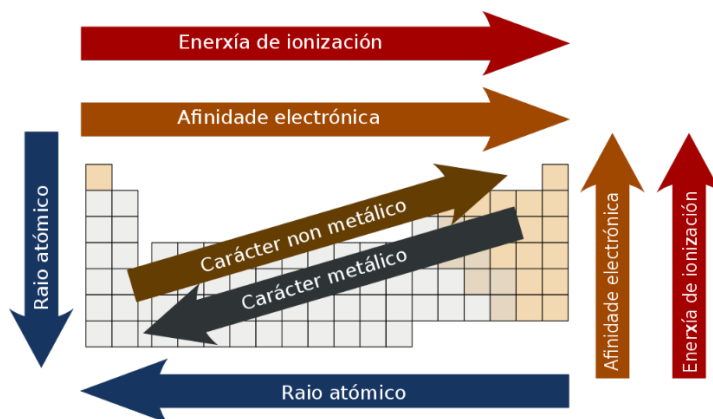


Figura 3. Tendencias das propiedades periódicas máis relevantes (Fonte: Wikipedia)

2. SÍNTESE TOTAL DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS

As comparacións son odiosas nos din os clásicos,¹⁰ pero a verdade e que os químicos sintéticos nos pasamos a vida facendo comparacións. Por exemplo, non nos preocupa tanto se unha reacción é rápida ou lenta, se non se unha reacción que aínda non temos ensaiado será máis rápida ou máis lenta que outra *análoga* xa descrita na bibliografía. Isto non ten que ver coa adiviñación, senón co control de riscos, especificamente dos riscos asociados á planificación das síntese totais de moléculas orgánicas. Un plan para sintetizar un composto orgánico de complexidade media pode requirir de varias ducias de pasos, que deberán ser executados secuencialmente ata chegar a molécula obxectivo. O plan se elabora en poucas horas ou días, pero executalo ata o fin pode levar anos, o que fai que prever de antemán o grao de dificultade de cada unha das reacción a utilizar sexa crítico. Establecer de antemán se a probabilidade de levar a cabo unha reacción con éxito é alta, media, baixa ou moi baixa é fundamental á hora de decantarse por un ou outro dos moitos plans de síntese posibles. Evidentemente, tentaremos sempre minimizar o uso de reaccións con baixa ou moi baixa probabilidade de que dean o produto desexado en bo rendemento. Agora ben, como predicimos a probabilidade de levar a cabo con éxito unha reacción específica? Aquí é onde desempeñan un rol decisivo as comparacións entre reaccións xa coñecidas (por experiencia persoal ou por estar descritas na bibliografía) *análogas* á que nos pretendemos utilizar no noso plan sintético. Se trata de avaliar se as *diferencias* entre a nosa reacción (futura) e esas reaccións análogas xa probadas auguran o éxito ou o fracaso da nosa. Unha boa parte da avaliación do efecto desas diferencias entre as reaccións vai a depender do uso do tándem Mecánica Cuántica-Táboa Periódica.

3. PLANIFICACIÓN DUNHA REACCIÓN DE ALQUILACIÓN DUN ENOLATO

Unha das primeiras reaccións orgánicas que afrontan os estudantes de Química, e moi utilizada nos laboratorios profesionais, é a substitución nucleófila.¹¹ Unha substitución nucleófila é una

¹⁰ *Toda comparación es odiosa* (La Celestina IX 35). *Las comparaciones son siempre odiosas* (El Quijote II 23). *Toda comparación es odiosa* (El Quijote II 23). Citas tomadas do Centro Virtual Cervantes (<https://cvc.cervantes.es/>).

¹¹ https://es.wikipedia.org/wiki/Sustitución_nucleófila

reacción na que un *nucleófilo*,¹² reemplaza un átomo ou grupo de átomos denominados *grupo saínte*,¹³ dunha posición *electrófila*¹⁴ dunha molécula.

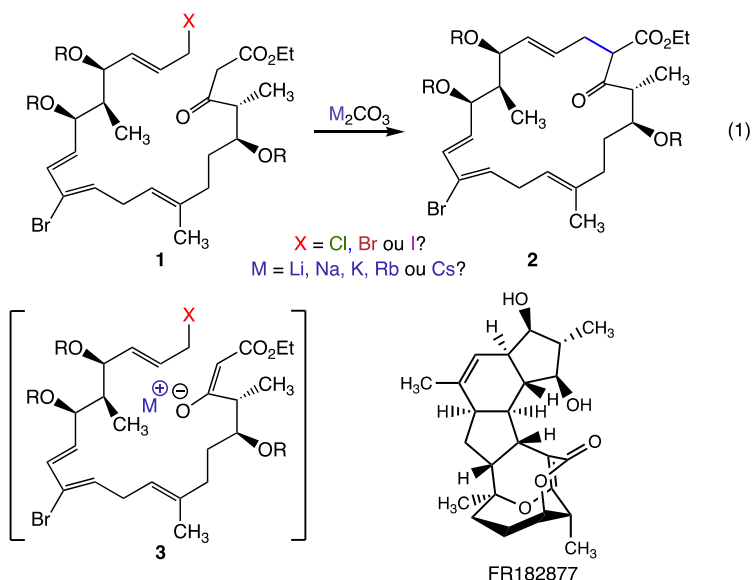


Figura 4. A reacción 1 é un paso clave na síntese do axente estabilizante de microtúbulos FR182877

A substitución nucleófila amosada na figura 4 (reacción 1), na que se forma un enlace C-C e se xera un macrociclo de 19 membros, é unha posible proposta para o paso vixésimo sexto dun plan de síntese deseñado para obter o composto citotóxico FR182877.¹⁵ O plan de síntese consta de 32 etapas en total.

Para establecer se a probabilidade de levar a cabo con éxito esta transformación é alta, media, baixa ou moi baixa, primeiro deberíamos buscar na bibliografía reaccións o máis similares posibles á proposta na figura 4. Supoñamos que unha reacción *relativamente análoga*, descrita na bibliografía para o caso no que X = Cl, transcorre demasiado lentamente como para que sexa útil para os nosos propósitos sintéticos, teríamos máis probabilidades de éxito, na preparación do macrociclo desexado, se empregásemos un átomo de Br ou de I no lugar do Cl como grupos saíntes no produto de partida?

A velocidade deste tipo de substitucións depende, en boa medida, da forza do enlace carbono-halóxeno no produto de partida (canto máis feble é o enlace máis rápida é a reacción). A forza relativa dos enlaces carbono-halóxeno é facilmente predicible a partires de argumentos mecánico-cuánticos complementados co coñecemento da Táboa Periódica. A forza dos enlaces simples carbono-heteroátomo segue unha lei periódica baseada na diferenza dos tamaños dos orbitais atómicos implicados no enlace: a menor diferenza de tamaño, maior valor da integral de solapamento orbital e, como consecuencia disto, maior forza de enlace. Como o tamaño dos

¹² <https://gl.wikipedia.org/wiki/Nucleófilo>

¹³ https://es.wikipedia.org/wiki/Grupo_saliente

¹⁴ <https://gl.wikipedia.org/wiki/Electrófilo>

¹⁵ Evans, D. A.; Starr, J. T. *A Cycloaddition Cascade Approach to the Total Synthesis of (-)-FR182877*. *Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531-13540.

orbitais atómicos crece co raio atómico (propiedade periódica por antonomasia), chegamos ao resultado de que o enlace C-Cl é significativamente máis forte (356 kJmol^{-1}) que o C-Br (293 kJmol^{-1}) e moito máis que o C-I (240 kJmol^{-1}) (Figura 5). Así, empregando estes relativamente sinxelos argumentos chegamos á conclusión de que a reacción 1 da figura 4 debería ser máis doada se $X = \text{I}$ que se $X = \text{Br}$ e moito máis que se $X = \text{Cl}$, o que nos permite esbozar un plan A para a nosa síntese, que sería usar o composto $X = \text{Br}$ (porque debería ser máis fácil de preparar e máis estable que o ioduro correspondente)¹⁶ e un plan B para o caso de que o plan A non funcionase, que sería utilizar o composto **1** cun iodo como *grupo sainte* para a preparación do macrociclo.

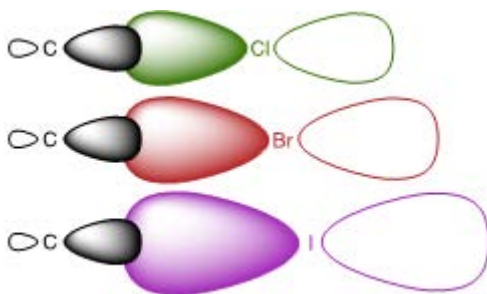


Figura 5. Solapamento dos orbitais nos enlaces C-Cl (maior % de solapamento), C-Br (% de solapamento intermedio) e C-I (menor % de solapamento)

Esta análise máis que simple é simplista, porque hai moitos máis parámetros nesta reacción que teñen influencia na súa probabilidade de ser levada a cabo con éxito. Por sorte para os planificadores da síntese do FR182877, o tándem Mecánica Cuántica-Táboa Periódica permite afinar moito máis a análise dos riscos asociados a utilizar un átomo de bromo ou un de iodo como grupo saínte no paso que estamos a analizar.

Os enolatos (coma **3**) son nucleófilos bidentados. Isto quere dicir que poden reaccionar cos electrófilos a través de *dous* átomos diferentes para dar *dous* produtos de reacción distintos, xerando o que se coñece como un problema de *rexioselectividade*.¹⁷ Un exemplo deste comportamento se amosa na figura 6. O enolato **4** pode ser alquilado a través dun átomo de osíxeno (proceso coñecido como O-alquilación, para dar o enol éter **6**), ou a través dun átomo de carbono (C-alquilación, para dar o cetoéster **5**). Se non somos quen de controlar este tipo de reaccións para que dean un só produto, entón o paso proposto para a formación do macrociclo **2** (figura 4) ten escasas probabilidades de éxito.

A rexioseletividade de reaccións deste tipo pode controlarse utilizando os conceptos de *ácidos (electrófilos) e bases (nucleófilos) duros e brandos* e a teoría que os liga.¹⁸ O termo *duro* aplícase a especies de raio atómico/iónico pequeno, de polarizabilidade baixa e alta electronegatividade (todas elas propiedades periódicas). O termo *brando* se aplica a especies de raio atómico/iónico grande, altamente polarizables e de baixa electronegatividade. A teoría de ácidos (electrófilos) e bases (nucleófilos) duros e brandos afirma que os nucleófilos brandos reaccionan máis rápido

¹⁶ Canto máis feble é o enlace C-X, máis fácil é que se descompoña un composto haloxenado durante a súa preparación ou a súa purificación.

¹⁷ <https://es.wikipedia.org/wiki/Regioselectividad>

¹⁸ https://es.wikipedia.org/wiki/Teor%C3%ADa_ácido-base_duro-blando

cos electrófilos brandos que cos duros e, ao contrario, os nucleófilos duros reaccionan máis rápido con electrófilos duros que cos brandos.

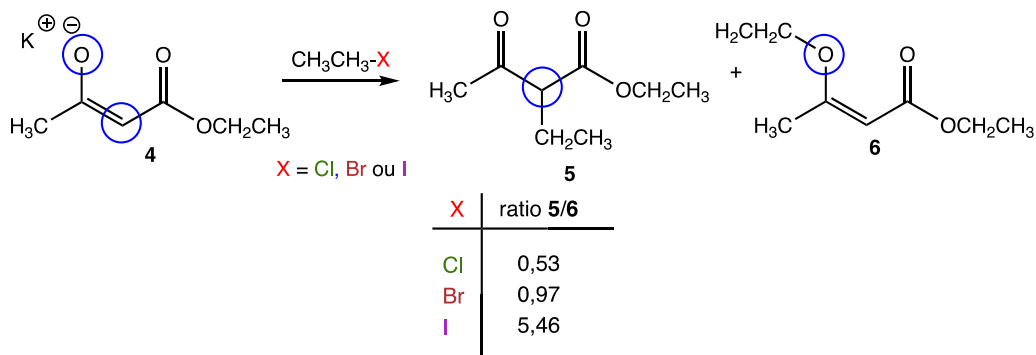


Figura 6. Influencia do grupo saínte na rexioselectividade da alquiliación de enolatos de β -cetoésteres

En termos mecánico-cuánticos, nas reaccións das especies duras predominan as interaccións coulómbicas (entre ións ou especies polares) mentres que nas das brandas predominan as interaccións entre orbitais. De aí a preferencia de reaccionar entre si especies da mesma clasificación. En termos moi simplificados: cargas atraen cargas (interaccións duro-duro), mentres que orbitais solapan ben con orbitais (interaccións brando-brando).

Esta teoría é moi relevante á hora de controlar a rexioselectividade da alquiliación de enolatos como **3** ou **4**, porque os dous átomos a través dos cales se pode producir a alquiliación son nucleófilos de distinta natureza. O osíxeno é un nucleófilo duro, mentras que o carbono é un nucleófilo brando. Por que e así? Porque o osíxeno ten un raio atómico/iónico máis pequeno, é menos polarizable e é máis electronegativo co carbono. Isto en canto ó nucleófilo.

A natureza duro/brando dun electrófilo se establece pola *dureza* ou *brandura* do seu grupo saínte e, aplicando os mesmos razoamentos que para os nucleófilos, resulta sinxelo establecer que, os electrófilos máis duros, son os que portan un átomo de Cl como grupo saínte, mentres que os máis brandos son os que portan un átomo de I.

Na táboa da figura 6 recóllense os resultados de alquilar o enolato **4** con electrófilos de distinto grao de brandura/dureza.¹⁹ Obsérvase claramente que o electrófilo máis brando (X = I) proporciona unha maior proporción do produto de C-alquiliación (71% de rendemento illado de **5**), o que, trasladado ao plan sintético do composto FR182877, fai que o iodo sexa a mellor elección como grupo saínte para maximizar a probabilidade de que a C-alquiliación buscada sexa a de máis éxito.

Pero isto non é máis que unha parte do traballo para vulgar se a reacción 1 (figura 4) ten moitas ou poucas probabilidades de ser levada a cabo con éxito. Esta reacción é, como dixemos, unha substitución nucleófila na que o *electrófilo* desempeña un papel importante, a través do seu enlace carbono-halóxeno. Pero tamén é una alquiliación dun *enolato* (o enolato **3** é o intermedio postulado para esta reacción) e a reactividade dese enolato é outro parámetro determinante de

¹⁹ Kurts, A. L.; Genkina, N. K.; Masias, A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *Reactivity of ambident anions: Hardness of alkyl groups and symbiotic effect in alkylation of ambident anions. Tetrahedron* 1971, 27, 4777-4785.

se a formación do macrociclo **2** transcorrerá fácil ou dificilmente. E aquí, moito depende da base utilizada para preparar o enolato **3** a partir do cetoéster **1**.

A base a empregar elíxese tendo en conta (1) o pK_a do hidróxeno a arrancar (carbonato tería a basicidade suficiente para este caso), e (2) o contraíón metálico que máis conveña. A maior ou menor conveniencia dun contraíón metálico ou outro vai depender do grao de disociación do par iónico presente no intermedio **3** (o osíxeno do enolato, que ten carga negativa, xunto co catión metálico M^+). A maior disociación do par iónico, maior reactividade do enolato como *nucleófilo* e, consecuentemente, maior probabilidade que a ciclación do intermedio **3** transcorra con bo rendemento.

O grao de disociación dun par iónico depende, en boa parte, da capacidade do catión de polarizar a nube electrónica do seu contraíón, do que se segue que canto menos polarizante sexa o catión maior será o grao de disociación do par. Como o poder polarizante dun catión é proporcional a súa relación carga/volume, deberíamos elixir como contraíón da nosa base un catión alcalino (carga +1, a menor das posibles) co maior raio iónico posible, o que, tirando da Táboa Periódica, nos leva directamente ao cesio. Isto é moi esperanzador pero, temos algún precedente bibliográfico que valide esta indución lóxica? Na figura 7 se ilustra como unha reacción de substitución nucleófila dun dibromuro (**7**, o electrófilo) por un dicarboxilato (**8**, o nucleófilo) mellora considerablemente de rendemento ao cambiar o contraíón do nucleófilo de Na a K a Rb a, finalmente, Cs.²⁰

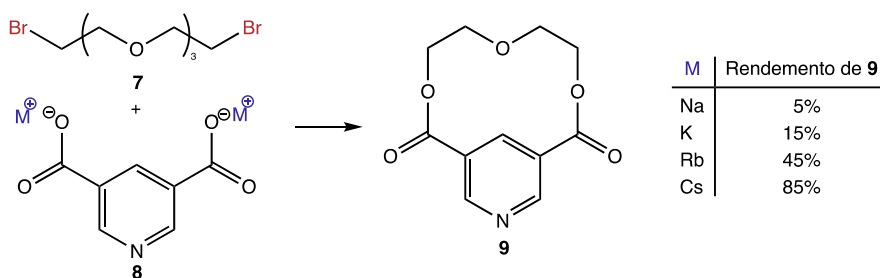


Figura 7. Influencia do catión nunha reacción de substitución nucleófila dun dicarboxilato

E con isto si que xa podemos pechar a mellor proposta para a reacción 1 (figura 4) no plan de síntese do FR182877: iodo como grupo sainte ($X = I$) e carbonato de cesio como base ($M = Cs$).

4. DESCUBREMENTO DA REACCIÓN ESTANNA-BROOK

Nun exemplo típico de serendipia, unha brillante estudante de doutoramento do meu grupo de investigación, que pretendía preparar unha estannilcetona por adición dun nucleófilo organometálico de estaño a unha oxazolidinona (**10**, un tipo de éster), rematou descubriendo unha nova reacción orgánica.²¹

²⁰ Piers, O.; Kellog, R. M. *Synthesis of 'crown ether' macrocyclic bislactones using caesium carboxylates of pyridine and of benzene dicarboxylic acids* *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 383-384.

²¹ Paleo, M. R.; Calaza, M. I.; Graña, P.; Sardina, F. J. *Stanna-Brook Rearrangement of Carboxylic Acid Derivatives. Synthetic Utility and Mechanistic Studies.* *Org. Lett.* **2004**, 6, 1061-1063.

O produto que illou non era a estannilcetona esperada (compuesto **11**, figura 8), se non o moito más complexo bis-hemiacetal **12**, resultado dunha dimerización da oxazolidinona de partida **10** a través dunha reacción de formación dun enlace C-C.

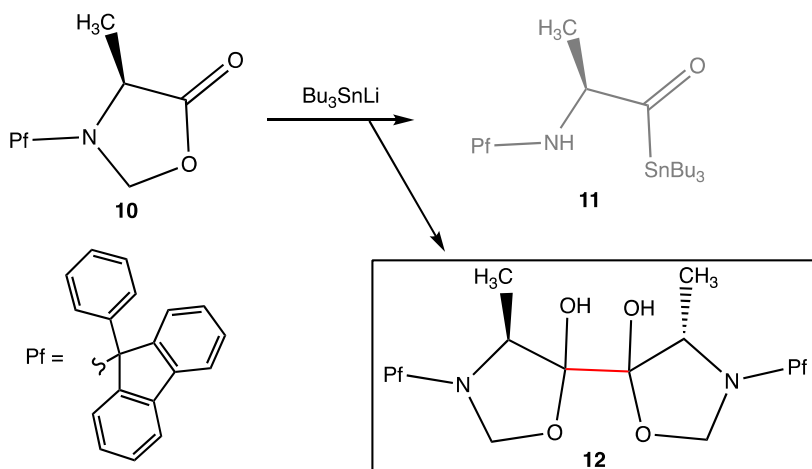


Figura 8. Intento de preparación da estannilcetona **11** e intervención da serendipia para descubrir unha nova reacción orgánica

Ao atoparse unha transformación química nova, todo investigador debe afrontar dúas tarefas: a primeira é buscar precedentes da reacción na bibliografía, e se resulta que a reacción é verdadeiramente descoñecida ata ese momento, entón debe acometer a segunda tarefa, que é tratar de propoñer un mecanismo para ela.

A navalla de Ockham nos aconsella buscar a hipótese máis simple para explicar as observacións realizadas, no noso caso a transformación crave desta reacción, que é a formación do enlace C-C marcado en vermello na estrutura **12**. Nós supuxemos que a adición do composto organolítico **13** á oxazolidinona de partida **10** (figura 9) podería explicar a dimerización observada.²² Pero o quid da cuestión é *como a reacción da oxazolidinona 10 con tributilestannil-litio conduce ao organolítico 13 en primeiro lugar?* Para explicar satisfactoriamente este paso foron necesarias, unha vez máis, unha comparación cunha reacción “relativamente” análoga e o uso do tándem Mecánica Cuántica-Táboa Periódica.

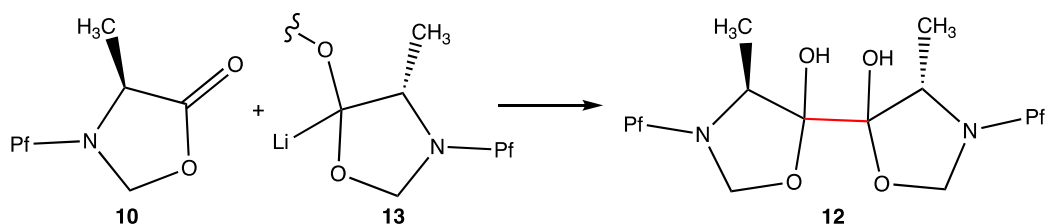


Figura 9. Unha hipótese de como se produce a formación do dímero **12**

²² As reaccións de compostos organolíticos con ésteres típicamente conducen á formación dun enlace C-C entre o carbono do organolítico unido ao Li e o carbono carboxílico do éster.

A transposición de Brook²³ é unha reacción que transforma β -sililalcóxidos (**14**) en α -oxicarbanións (**16**, figura 10). Este reagrupamento transcorre a través dun estado de transición cun átomo de Si pentacoordinado.²⁴

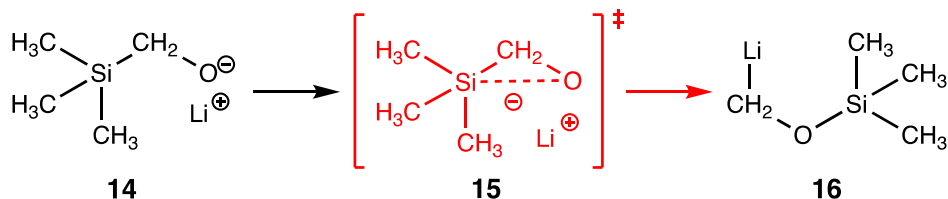


Figura 10. Un exemplo típico da transposición de Brook e o seu proposto estado de transición

Nos fixamos nesta transposición porque o alcóxido **14** é unha especie ata certo punto parecida a un intermedio plausible da nosa reacción, o estannilalcóxido **17**. Este é o produto esperado dunha adición do reactivo organometálico de Sn ao carboxilo da oxazolidinona (figura 11). A similitude entre **14** e **17** reside en que os dous compostos posúen un átomo do grupo 14 da táboa periódica unido ao carbono que porta a funcionalidade alcóxido.

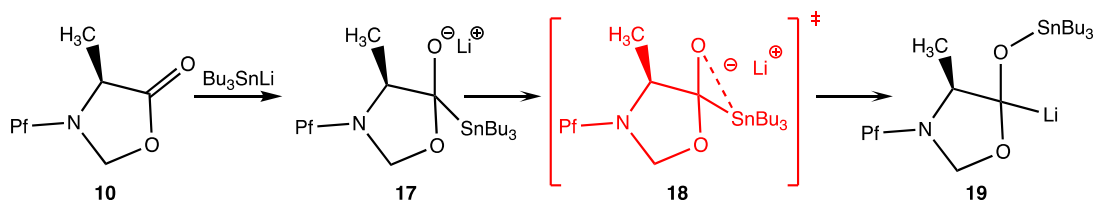


Figura 11. Proposta do mecanismo do reagrupamento estanna-Brook

A transposición de Brook ten lugar con facilidade a través do estado de transición **15** (figura 10) porque o átomo de Si ten dispoñibles orbitais 3d baleiros de enerxía suficientemente baixa como para acoller os electróns que lle doa o átomo de osíxeno cargado negativamente. Podería o átomo de Sn no hipotético estado de transición da nosa reacción (especie **18**, figura 11) desempeñar un papel análogo e así facilitar o reagrupamento do alcóxido **17** ao organolítico **19**? Se fose así, xa teríamos un mecanismo viable para a nova reacción. A Táboa Periódica nos axudou a responder afirmativamente esta cuestión. O Sn ten una configuración electrónica análoga á do Si (por iso pertencen ao mesmo grupo). Así o Sn conta con orbitais 5d baleiros de enerxía suficientemente baixa como para aceptar os electróns cedidos polo osíxeno de **18**. Ademais, o Sn ten un raio atómico maior (225 pm) co Si (210 pm), un factor que fai que o Sn establece mellor que o Si a carga negativa que se xera nestes átomos nos estados de transicións destas transposicións (**18** vs. **15**).²⁵ Isto debe facer que o reagrupamento do **17** para dar **19** transcorra máis rapidamente que o de **14** para dar **16**.

Estes sinxelos argumentos mecánico-cuánticos, e o feito de que o Si e o Sn pertencen ao mesmo grupo da Táboa Periódica, foron os elementos decisivos para que puidéramos plantexar un mecanismo análogo ao da transposición de Brook para a reacción recén descuberta. Por isto non

²³ https://es.wikipedia.org/wiki/Transposici3n_de_Brook.

²⁴ Brook, A. G. *Molecular rearrangements of organosilicon compounds*. *Acc. Chem. Res.* 1974, 7, 77-84.

²⁵ Un electr3n adicional nun átomo sofre menores repulsi3ns interelectr3nicas canto maior sexa o volumen do orbital onde est3 aloxado, de ah3 a dependencia da estabilidade dos i3ns co raio at3mico/i3nico.

debería sorprender que bautizásemos a nova reacción co nome de reagrupamiento estannabrook.

5. O OLOR. UNHA PROPIEDADE BIOLÓXICA PERIÓDICA?

Un olor²⁶ é a sensación resultante da recepción dun estímulo polo sistema sensorial olfativo. Chámase odorante á substancia que é capaz de producir ese estímulo e, como consecuencia, de provocar a percepción olfactiva.

O sentido do olfacto está mediado polo nervio olfativo. As células do receptor olfativo son neuronas que se atopan no epitelio olfativo, unha pequena zona de tecido na parte posterior da cavidade nasal. Hai millóns de neuronas receptoras olfactivas que actúan como células de sinalización sensorial. Cada neurona ten cilios expostos directamente ao aire. Os odorantes únense a proteínas receptoras (os receptores odoríferos) nos cilios e actúan como un estímulo químico, iniciando sinais eléctricos que percorren os axóns do nervio olfativo ata o cerebro.

A percepción dos olores ten un importante papel na evolución das especies: moitos animais captan, a través dos olores, a presenza das femias receptivas da súa especie, dos inimigos, dos alimentos ou presas, e mesmo de outras especies coas que interaccionar positiva (polinización, por exemplo) ou negativamente (venenosas, por exemplo).

Os olores desagradables desempeñan varios papeis na natureza, normalmente relacionados con advertir dun perigo. Un exemplo disto é que cando os animais morren liberan un olor desagradable, cuxo compoñente principal é a putrescina, unha diamina alifática volátil que resulta da descomposición do aminoácido L-arginina das proteínas dos tecidos en putrefacción. Investigacións en animais demostraron que a putrescina funciona como unha poderosa sinal quimiosensorial que obriga ao receptor a abandonar ou evitar a zona onde o olor é detectado.^{27,28} Esta resposta defensiva, sexa evolutivamente codificada na especie ou aprendida polos individuos, é extremadamente útil, non soamente na vida diaria dos animais, para evitar infeccións, se non tamén nun laboratorio químico para evitar exposicións a substancias volátiles tóxicas.

Numerosas evidencias anecdóticas na bibliografía²⁹ apuntan a unha sorprendente tendencia periódica relacionada con compostos volátiles de elementos do grupo 16. A medida que se descende no grupo o olor dos compostos que posúen un grupo X-H (OH, SH, SeH e TeH)³⁰ vaixe

²⁶ <https://gl.wikipedia.org/wiki/Olor>

²⁷ (a) Yao, M.; Rosenfeld, J.; Attridge, S.; Sidhu, S.; Aksenov, V.; Rollo, C. D. *The ancient chemistry of avoiding risks of predation and disease. Evol. Biol.* **2009**, *36*, 267–281. (b) Prounis, G. S.; Shields, W. M. *Necrophobic behavior in small mammals.* **2013**, *94*, 41–44. (c) Wisman, A.; Shriram, I. *The smell of death: evidence that putrescine elicits threat management mechanisms. Front. Psychol.* **2015**, *6*: 1274.

²⁸ Putrescina tamén se atopa en alimentos contaminados por bacterias, tanto Gram-positivas como Gram-negativas: Wunderlichova, L.; Bunkova, L.; Kountny, M.; Jancova, P.; Bunka, F. *Formation, Degradation, and Detoxification of Putrescine by Foodborne Bacteria: A Review. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety.* **2014**, *13*, 1012-1030.

²⁹ Por exemplo: (a) https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2012/05/15/things_i_wont_work_with_selenophenol. (b) <https://blogs.scientificamerican.com/the-curious-wavefunction/chemists-and-bad-smells-and-sulfur-a-productive-pairing/>

³⁰ Non hai referencias sobre os olores de compostos dos outros dous elementos do grupo 16: o polonio (Po) é radioactivo, así que non é probable que ninguén estudiasse se o PoH₂ ten un olor agradable ou non, e o livermorio (Lv) é un exótico elemento artificial do que, aínda, non se coñecen compostos.

tornando cada vez máis desagradable, ata chegar a extremos totalmente insoportables.³¹ É o olor, segundo isto, unha propiedade periódica?

Tendo en conta que o olor procede dunha interacción das moléculas odorantes con receptores proteicos, non parece ter moita base a idea de que o olor sexa unha propiedade periódica, pero iso non altera o feito da aparente periodicidade dos olores dos compostos volátiles do grupo 16. Cal podería ser, entón, a orixe deste comportamento?

Unha regra non escrita para os químicos inorgánicos é que se unha molécula volátil é un bo ligando para ións metálicos, probablemente terá un olor moi forte. O sistema olfativo humano é extremadamente sensible a tioles, aminas e isonitrilos, que son bos ligandos para ións metálicos, pero non é sensible para alcohois, que son ligandos moi pobres. Dado que tioles e aminas volátiles son produtos de degradación de proteínas que se atopan nos alimentos pútridos, a identificación destes compostos en moi baixos niveis de concentración é crucial para evitar os envelenamentos alimentarios. O que non parece probable é que o sistema olfativo dos mamíferos haxa evolucionado para detectar bos ligandos para ións metálicos, ou si?

A observación crave para explicar a "periodicidade" do olor de certos compostos de S, Se e Te é a que se refire a que bos ligandos de ións metálicos teñen un olor forte. Baseándose nesta observación, Robert Crabtree adiantou xa en 1979 que os receptores olfativos deberían ser metaloproteínas que contivesen Cu(I): "*Dos metais biolóxicamente importantes, o cobre(I),³² particularmente cando se coordina a un centro aniónico "brando" como I ou SR, ten unha alta afinidade por todas as substancias malodorosas mencionadas anteriormente [tioles, selenoles, teluroles, aminas, fosfinas, arsinas, isonitrilos]³³ e unha baixa afinidade fronte ao CO³⁴ e parece ser o candidato máis probable para un centro metalo-receptor na olfacción.*"³⁵

Máis de 30 anos de estudos experimentais conseguiron finalmente establecer a certeza da conxectura de Crabtree para un receptor dun vertebrado (o receptor MOR244-3), que contén un ión Cu(I) no seu sitio de unión aos odorantes (figura 12).³⁶ Este receptor únese con moita afinidade a odorantes que conteñen átomos de xofre (e moi probablemente de Se e Te tamén, cando menos).

³¹ Un comportamento similar o presentan os hidruros dos elementos do grupo 15 (N, P, As, Sb), aínda que non tan periódico: amoníaco (NH₃) e estibina (SbH₃) teñen olores moi desagradables, mentres que fosfina (PH₃) é inodoro cando está puro, e arsina (AsH₃) ten un certo olor a allo.

³² Un ácido de Lewis moi brando.

³³ Todas elas bases de Lewis brandas.

³⁴ Unha base de Lewis dura, o mesmo que H₂O e os alcohois.

³⁵ Crabtree, R. H. *Copper (I): A possible olfactory binding site. J. Inorg. Nuc. Chem.* **1978**, *40*, 1453.

³⁶ (a) Li, S.; Ahmed, L.; Zhang, R.; Pan, Y.; Matsunami, H.; Burger, J. L.; Block, E.; Batista, V. S.; Zhuang, H. *Smelling Sulfur: Copper and Silver Regulate the Response of Human Odorant Receptor OR2T11 to Low-Molecular-Weight Thiols. J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13281-13288. (b) Block, E.; Batista, V. S.; Matsunami, H.; Zhuang, H.; Ahmed, L. *The role of metals in mammalian olfaction. Of low molecular weight organosulfur compounds. Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 529-557.

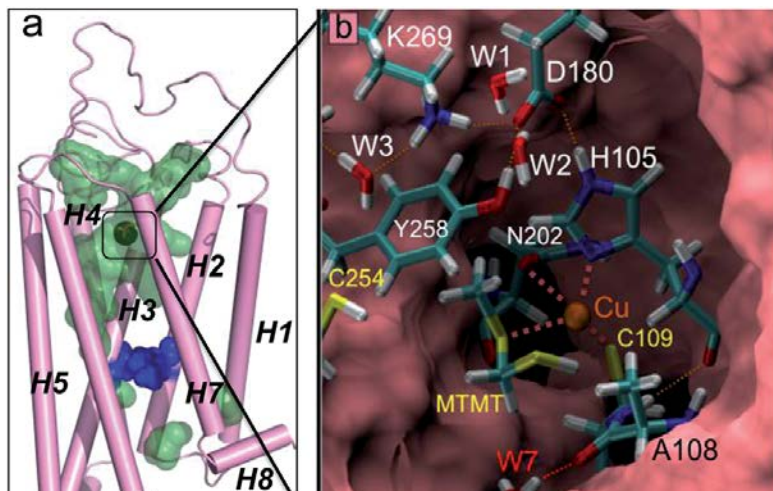


Figura 12. O sitio activo de MOR244-3 sen (c) e con (d) o ligando metiltiometiltiol (MTMT) (Fonte: Refs. 36a,b)

A intensidade do olor dos compostos volátiles dos elementos do grupo 16 parece ser proporcional a *brandura* dos elementos que se ligan ao Cu(I) do receptor, o que é coherente co establecido pola teoría de ácidos e bases duros e brandos que xa discutimos neste artigo.

2. REFLEXIÓN FINAL

A proba da grandeza da clasificación periódica que Mendeleev e outros nos legaron fai máis de 150 anos é que segue a ser unha ferramenta utilísimas para resolver problemas e enigmas que aínda estamos descubrindo hoxe. Especialmente cando a conxugamos adecuadamente coa Mecánica Cuántica, o seu poder explicativo e preditivo semella non ter límites. Menos mal!, porque quedan desafíos dabondo que afrontar como para dar traballo e satisfacción a moitas xeracións de químicos.

Pero calquera ferramenta, incluso unha tan poderosa como a combinación da Mecánica Cuántica e a Táboa Periódica, so é tan afiada como a mente que a emprega e a man que a manexa. Continuemos, pois, a traballar para que sigamos contando con mentes lóxicas e espertas e mans con destreza e fortuna mentres non se esgoten os desafíos que nos ofrezca o Universo. Coido que temos tarefa para tempo.