

# UNHA VISIÓN (PARTICULAR) DA TÁBOA PERIÓDICA DESDE A QUÍMICA ORGÁNICA

**LÓPEZ ESTÉVEZ, SUSANA**

*Departamento de Química Orgánica, Facultade de Química  
Universidade de Santiago de Compostela*

## 1. INTRODUCCIÓN

A Química Orgánica defínese como a química do carbono e os seus compostos. Estímase que máis do 95% das substancias químicas coñecidas son compostos do carbono e, por tanto, compostos orgánicos [1]. Esta enorme cantidade, e a diversidade que leva aparellada, son posibles grazas ás características especiais do carbono, elemento tetravalente que pode formar cadeas de lonxitude e ramificación variable (Figura 1). Estas cadeas adoitan conter tamén hidróxeno, polo que acostúmase dicir que os compostos orgánicos están formados por cadeas hidrocarbonadas.

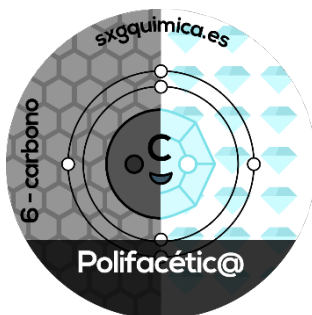
Este esqueleto hidrocarbonado é a base sobre a que desenvolven a súa química un bo número doutros elementos (heteroátomos), sendo os máis frecuentes: osíxeno, nitróxeno, halóxenos, xofre e fósforo. Estes átomos, ou grupos de átomos, organízanse formando grupos funcionais. Cada grupo funcional presenta unhas propiedades características e determina a reactividade da molécula no seu conxunto.

Os compostos de carbono chámanse “orgánicos” porque orixinaríamente críase que só os organismos vivos podían sintetizalos, xa que se necesitaba unha “forza vital”. Desde logo, todos os compostos responsables da vida (acidos nucleicos, proteínas, encimas, hormonas, azucres, lípidos, vitaminas...) son substancias orgánicas. Pero desde que en 1828 Wöhler sintetizara (de maneira fortuíta) un composto orgánico (urea) a partir dun composto inorgánico [2] teñen sido infinidade os compostos orgánicos preparados nun laboratorio.

---

[1] Con algunhas excepcións: por exemplo, os carburos, os carbonatos ou os óxidos de carbono non son moléculas orgánicas.

[2] Wöhler, F. (1828). Ueber künstliche bildung des harnstoffs. *Annalen der Physik*, 87(2), 253-256.



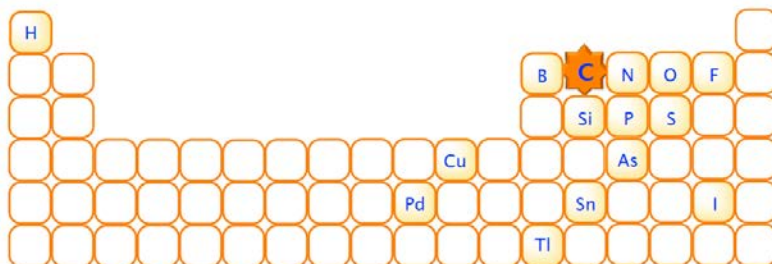
**Figura 1.** “Chapa do elemento químico carbono”. Reproducida con permiso da Sociedade Xuvenil Galega de Química.

Por iso, hoxe en día a Química Orgánica xa non pode integrar unicamente aos elementos presentes nas moléculas orgánicas “naturais”: o inventario dun químico orgánico debe incluír obrigatoriamente outros elementos que aparecerán formando parte das estruturas de substratos de partida, de reactivos, de catalizadores, etc. A natureza, o número e a relevancia destes elementos variaron moito nos últimos anos, incorporándose ao arsenal dun químico orgánico algúns que antes eran case inéditos e que agora resultan imprescindibles.

Neste artigo, encadrado dentro do 150 aniversario da Táboa Periódica, tentarei facer un percorrido moi particular por ela, utilizando como fío condutor a miña experiencia profesional de máis de 35 anos como investigadora e profesora no Departamento de Química Orgánica da Facultade de Química da Universidade de Santiago de Compostela.

Aínda que abordarei o tema desde un punto de vista persoal seguramente reflectirase tamén, dalgún xeito, a evolución que tivo experimentado este campo da química ao longo destes anos: desde os produtos naturais á química biolóxica, pasando polo estudo dos mecanismos de reacción, a química organometálica ou a síntese de compostos bioactivos.

Desde logo, o carbono é a base sobre a que se organizará toda a discusión, que dividín en catro bloques atendendo ao esqueleto hidrocarbonado protagonista (Alcaloides, Esteroides, Retinoides e Poliacetilenos). Pero mostrarei algúns exemplos representativos nos que polo menos outros doce elementos da Táboa Periódica aparecerán xogando papeis crave, non só formando parte da estrutura dos compostos (que tamén) senón ademais como ingredientes imprescindibles para a reactividade e a catálise, para a síntese química, para os estudos biolóxicos e mecanísticos, etc. (Figura 2).



**Figura 2.** “A miña Táboa Periódica particular”: non só carbono [3].

[3] “The organic chemist’s periodic table”, adaptada de Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. e Wothers, P. (2001). Organic Chemistry.

Así, no primeiro bloque, destacaranse o nitróxeno e o osíxeno como elementos característicos no esqueleto dos alcaloides cularínicos. No segundo bloque, o xofre será o elemento protagonista polo seu papel nos estudos biolóxicos desenvolvidos no eido dos glucocorticoides. O terceiro bloque, que tratará sobre retinoides, é o máis extenso e incluírá unha maior cantidade e variedade de elementos: algúns polo seu interese nos estudos biolóxicos (nitróxeno) e outros pola súa participación nas rutas sintéticas (fósforo, iodo, boro, talio, estaño, arsénico, cobre, silicio, flúor, paladio). No cuarto bloque, poliacetilenos, serán elementos sinalados de novo o cobre e o paladio, polo seu papel na catálise, e o silicio, desta volta pola súa importancia na química de grupos protectores.

Ao longo deste percorrido profesional, que supón tamén un percorrido vital, xurdirán obrigatoriamente nomes de profesores, directores, compañeiros e estudantes cos que traballei ou colaborei. Nomealos a todos é case imposible (moitos aparecerán nas referencias bibliográficas), en calquera caso gustaríame aproveitar a ocasión para volver demostrarlles o meu recoñecemento e o meu afecto. Entre todos eles, quero lembrar expresamente e de forma especial a unha destas persoas, que foi primeiro directora, logo compañeira e sempre amiga, e que recentemente nos deixou: a profesora María del Carmen Villaverde Cameron-Walker, catedrática de Química Orgánica na USC, a cuxa memoria quero dedicar este artigo [4].

## 2. DISCUSIÓN

### **Alcaloides: N, O (cularinas: illamento, síntese e avaliación farmacolóxica).**

Os alcaloides son metabolitos secundarios que as plantas sintetizan a partir de aminoácidos. Son compostos nitroxenados, sendo a gran maioría de carácter básico. Adoitan ter algunha implicación ecolóxica e moitos presentan acción fisiolóxica intensa en animais, polo que son moi utilizados en medicina (morfina, colchicina, quinina, vincristina, etc.).

No ano 1984 inicié a miña tese doutoral no Departamento de Química Orgánica da USC, baixo a dirección dos profesores Luís Castedo e María del Carmen Villaverde, no proxecto “Illamento e síntese de novos alcaloides cularínicos. Estudo fitoquímico de tres subespecies de *Sarcocapnos* (Fumariaceae)”.

Naquel momento a Escola Compostelá de Produtos Naturais, fundada por don Ignacio Rivas e continuada polo profesor Castedo, era un referente internacional no campo dos alcaloides, estando especializada na flora da Península Ibérica. Especialmente frutíferos estaban a ser os estudos fitoquímicos de varias especies de Papaveraceae e Fumariaceae, familias moi ricas en alcaloides bencilisoquinolínicos, illándose moitos novos compostos, algúns dos cales bautizáronse con nomes galegos (pontevedrina, coruñina, arosina, luguina, celtina, breoganina, oxocompostelina, etc...).

Entre todos destacaban as cularinas, alcaloides cun característico esqueleto tetracíclico que incorpora un anel de oxepina (éter cíclico de 7 membros) e dos que, ata ese momento, apenas se coñecían catro exemplos [5].

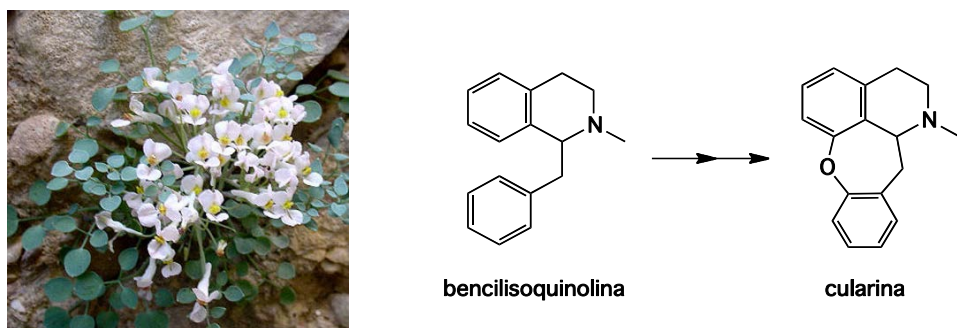
---

[4] Dedicado á profesora María del Carmen Villaverde Cameron-Walker, catedrática de Química Orgánica da USC (1953-2019).

[5] Gözler, B. e Shamma, M. (1984). Cularine, cancentrine, and quettamine alkaloids. *Journal of Natural Products*, 47(5), 753-774.

Os estudos levados a cabo no Departamento durante os anos 80 con varias especies dos xéneros *Sarcocapnos* e *Corydalis* (Figura 3) [6], moi ricos neste esqueleto (máis do 50% de contido alcaloídico de *Sarcocapnos* son cularinas), conduciron ao illamento dunha trintena de novos exemplos, con diferentes patróns de substitución, graos de metilación e de oxidación, modificacións nos aneis (C-seco, N-seco, aristo), etc. o que permitiu levar a cabo estudos detallados sobre determinación estrutural e reactividade e desenvolver os primeiros roteiros sintéticos cara a estes alcaloides [7,8].

Ademais, puideron realizarse ensaios de actividade farmacolóxica, atopando que as cularinas teñen efectos relaxantes da musculatura lisa e actúan como inhibidores dopaminérxicos [9].



**Figura 3.** *Sarcocapnos crassifolia* e esqueletos dos alcaloides bencilisoquinolínicos e cularínicos.

### Esteroides: S (marcadores de afinidade: química biolóxica).

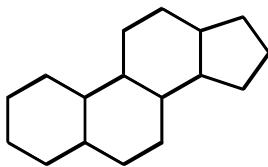
Os esteroides son lípidos non saponificables que se caracterizan polo seu esqueleto de ciclopentano-perhidrofenantreno (Figura 4). Existen varios tipos, que se diferencian polo número e localización dos substituintes dos aneis (alcol, carbonilo, cadeas hidrocarbonadas) e pola presenza de dobres enlaces e as posicións nas que se atopan.

[6] Teses doutorais de María del Carmen Vidal Fernández (1984), José Manuel Boente Carrera (1985), Emilia Tojo Suárez (1986), Susana López Estévez (1988) e Olga María Blanco Mosquera (1992).

[7] López, S., Tojo, E., Blanco, O., Villaverde, M. C. e Castedo, L. (1991). Alkaloids from spanish *Sarcocapnos* species. *Phytochemistry*, 30(4), 1175-1182.

[8] a) Castedo, L. (1985). The Chemistry and Pharmacology of Cularine Alkaloids. En *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids* (pp. 102-125). Springer, Berlin, Heidelberg. b) Castedo, L. e Suau, R. (1986). The Cularine Alkaloids. *The Alkaloids*, 29, 287-324.

[9] a) D'Ocon, P., Blasco, R., Candenas, L., Ivorra, D., López, S., Villaverde, C., Castedo, L. e Cortes, D. (1991). Inhibition of calcium entry induced by cularines and isocrasifoline in uterine smooth muscle. *European Journal of Pharmacology*, 196(2), 183-187. b) Protais, P., Cortes, D., Pons, J. L., Lopez, S., Villaverde, M. C. e Castedo, L. (1992). Displacement activity of some natural cularine alkaloids at striatal  $^3\text{H-SCH 23390}$  and  $^3\text{H-raclopride}$  binding sites. *Experientia*, 48(1), 27-30.



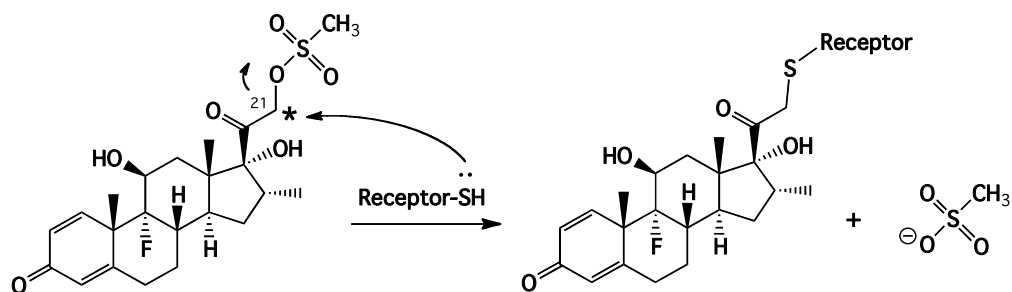
**Figura 4.** Esqueleto de ciclopentanoperhidrofenantreno.

Un tipo relevante de esteroides son os glucocorticoides, hormonas sintetizadas na cortiza suprarrenal. As accións biolóxicas máis importantes dos glucocorticoides teñen lugar a través dun mecanismo xenómico. Ao tratarse de compostos lipófilos, poden atravesar a membrana plasmática e unirse no citoplasma a receptores específicos. A unión da hormona provoca un cambio conformacional no receptor, que orixina a súa activación e permite que viaxe ao núcleo, onde interacciona con secuencias específicas de ADN, regulando a transcrición xenética e a síntese de determinadas proteínas [10].

Os glucocorticoides son antiinflamatorios, antialérxicos e inmunosupresores. Pero o uso clínico dos glucocorticoides naturais está limitado polos seus numerosos efectos secundarios, polo que téñense desenvolvido numerosos análogos sintéticos máis potentes e con menos efectos adversos.

Durante os anos 1988-1989 realicei a miña estancia postdoutoral nos Estados Unidos, no Instituto Nacional da Saúde (NIH), na Sección de Hormonas Esteroidais, baixo a supervisión do doutor S. Stoney Simmons.

Este grupo estudaba o mecanismo de acción dos glucocorticoides e acababa de preparar un derivado sintético con actividade antiglucocorticoide irreversible, Dexametasona-21-metanosulfonato (Dex-21-mesilato: Dex-Mes), que permitira identificar un aminoácido do receptor implicado na unión específica á hormona: a cisteína-656. Iso foi posible porque Dex-Mes actúa como marcador de afinidade do receptor: o tiol da cisteína ataca, mediante unha reacción de substitución nucleófila  $S_N2$ , ao carbono electrófilo do esteroide (C-21) formando un tioéter estable e actuando o metanosulfonato como un excelente grupo saínte (Figura 5) [11].



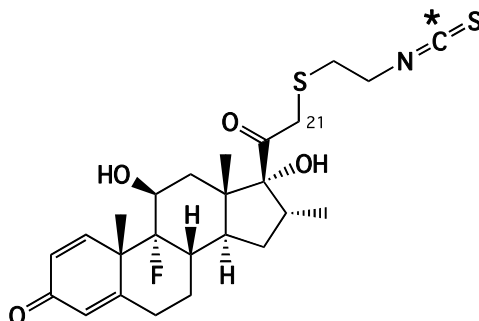
**Figura 5.** Dex-Mes é un marcador de afinidade do receptor glucocorticoide.

[10] No ano 1988 describíuse a superfamilia de receptores nucleares da que forman parte, entre outros, o receptor glucocorticoide e os receptores dos ácidos retinoicos: Evans, R. M. (1988). The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 240(4854), 889-895.

[11] Simons, S. S., Pumphrey, J. G., Rudikoff, S. e Eisen, H. J. (1987). Identification of cysteine 656 as the amino acid of hepatoma tissue culture cell glucocorticoid receptors that is covalently labeled by dexamethasone 21-mesylate. *Journal of Biological Chemistry*, 262(20), 9676-9680.

O proxecto que desenvolvín pretendía atopar novos marcadores de afinidade do receptor glucocorticoide, que permitisen identificar outros aminoácidos implicados na unión á hormona.

De entre os compostos preparados, Dexametasona-21-( $\beta$ -isotiocianatoetil)tioéter [(Dex-21-S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NCS)] resultou ser tamén marcador de afinidade, neste caso con actividade agonista. Este novo marcador reaccionaba moi rapidamente con tioles e, dado que o seu carbono electrófilo (o carbono do grupo isotiocianato) situábase a cinco enlaces de distancia de C-21 (Figura 6), concluíuse que o aminoácido implicado sería un segundo residuo de cisteína, presente tamén no dominio de unión ao ligando. Do mesmo xeito que en Dex-Mes, de novo habería átomos de xofre implicados tanto na especie nucleófila como no grupo saínte.



**Figura 6.** Dex-21-S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NCS é un marcador de afinidade con actividade agonista.

Aínda que o novo ligando era activo e específico, a eficiencia da marcaxe do receptor era baixa, posiblemente porque o aducto covalente que se formaba non era moi estable, o que impediu realizar estudos mais detallados [12].

### Retinoides: síntese, química organometálica, estudos biolóxicos.

#### P, N (reaccións de olefinación na síntese de retinoides merocianínicos).

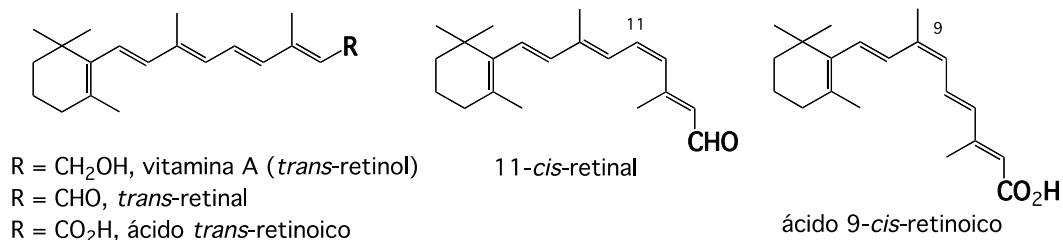
#### B, Tl, Sn, As, Cu, Si, F, Pd, I (reaccións de acoplamento cruzado catalizadas por metais de transición).

Ao remate da miña estancia postdoutoral, incorporeime ao grupo do profesor Angel Rodríguez de Lera, na USC, para traballar na Química e Bioloxía de retinoides.

Os retinoides son compostos relacionados estrutural e funcionalmente coa vitamina A (*trans*-retinol). Caracterízanse por posuír un anel hidrofóbico, unha cadea poliénica, que pode presentar diferentes xeometrías, e un grupo terminal polar (alcol, aldehido, ácido).

Os retinoides participan en procesos fisiolóxicos de vital importancia, estando a súa actividade biolóxica relacionada co estado de oxidación do grupo terminal polar e coa xeometría da cadea poliénica. Os retinoides naturais máis relevantes son *trans*-retinol, *trans*-retinal (e o seu isómero 11-*cis*) e o ácido *trans*-retinoico (e o seu isómero 9-*cis*) (Figura 7).

[12] Lopez, S. e Simons Jr, S. S. (1991). Dexamethasone 21-( $\beta$ -isothiocyanatoethyl)thioether: a new affinity label for glucocorticoid receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34(6), 1762-1767.



**Figura 7.** Estructuras dos retinoides naturais máis relevantes.

O *trans*-retinol ou vitamina A intervén no crecemento, a diferenciación celular e a reprodución, servindo ademais como precursor natural doutros retinoides.

Os retinales actúan a través da unión a proteínas fotorreceptoras. O 11-*cis*-retinal está involucrado no ciclo da visión, sendo o responsable de converter a enerxía dos fotóns da luz en impulsos eléctricos mediante a formación dun complexo proteico denominado rodopsina. *Trans*-retinal forma o pigmento bacteriorrodopsina, que intervén no bombeo de protóns a través da membrana celular de certas bacterias, un sistema biolóxico que ten inspirado o deseño de novos materiais fotocromáticos.

Os ácidos retinoicos están involucrados no crecemento celular e regulan a transcrición xenética a través de dúas familias de receptores (RAR e RXR, que pertencen á superfamilia de receptores nucleares) [10], xogando un papel moi importante na diferenciación celular.

Debido a estas propiedades, os retinoides teñen aplicacións terapéuticas relevantes no tratamento do cancro e nas enfermidades da pel e do sistema inmunolóxico. Con todo, o uso prolongado de retinoides está limitado polos seus efectos secundarios tóxicos, polo que se teñen preparado multitude de análogos sintéticos na procura de compostos máis activos, máis selectivos e menos tóxicos [13].

Entre a variedade de metodoloxías sintéticas descritas, poden destacarse dúas estratexias xerais que implican, como etapas crave, ben a formación dun dobre enlace da cadea poliénica ou ben a formación dalgún dos enlaces sinxelos.

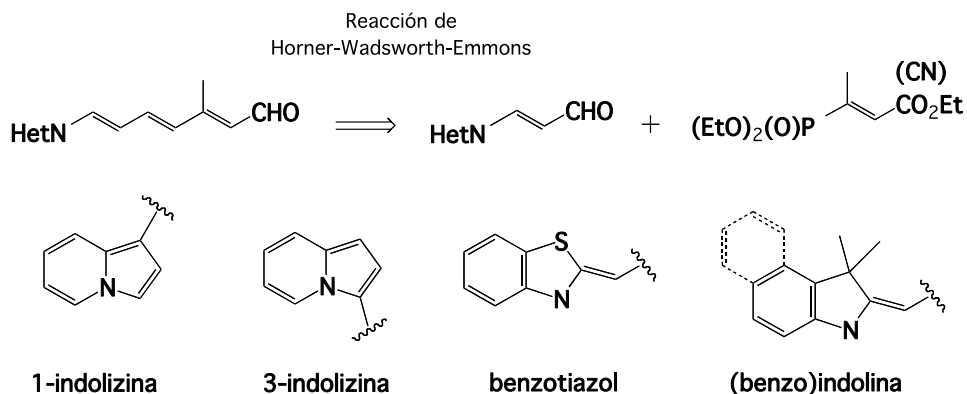
Tradicionalmente, a síntese destes compostos levouse a cabo mediante reaccións de olefinación. O noso grupo empregou as clásicas reaccións de Wittig (que utiliza iluros de fósforo) e de Horner-Wadsworth-Emmons (con anións fosfonato) para a preparación de análogos sintéticos de *trans*-retinal con diferentes modificacións estruturais. O obxectivo era a obtención de bacteriorrodopsinas artificiais de interese biolóxico [14].

Como exemplo ilustrativo, buscando pigmentos artificiais con máximos de absorción desprazados ao vermello, que puideran ser usados como compoñentes fotoactivos en

[13] Alvarez, R., Vaz, B., Gronemeyer, H. e de Lera, A. R. (2014). Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chemical Reviews*, 114(1), 1-125.

[14] a) de Lera, A. R., Iglesias, B., Rodriguez, J., Alvarez, R., Lopez, S., Villanueva, X. e Padros, E. (1995). Experimental and theoretical analysis of the steric tolerance of the binding site of bacterioopsin with the use of side-chain methyl-shifted retinal analogs. *Journal of the American Chemical Society*, 117(31), 8220-8231. b) Franceschi, A., Alvarez, R., López, S. e de Lera, A. R. (1997). Synthesis of retinals fluorinated at odd-numbered side-chain positions and of the corresponding fluorobacteriorhodopsins. *The Journal of Organic Chemistry*, 62(2), 310-319.

dispositivos electrónicos moleculares [15], preparáronse análogos nos que o anelo de ciclohexenilo substituíase por heterociclos de nitróxeno (merocianinas derivadas de (benzo)indolina, benzotiazol e 1- e 3-indolizina) (Figura 8). Algúns destes novos pigmentos alcanzaron desprazamentos batocrómicos moi notables ( $\lambda_{\max} = 735 \text{ nm}$ ) respecto á bacteriorrodopsina nativa ( $\lambda_{\max} = 560 \text{ nm}$ ) [16].



**Figura 8.** Retinoides merocianínicos sintetizados mediante reaccións de olefinación.

A metodoloxía máis utilizada nos últimos anos para a síntese de retinoides basease na formación dalgún dos enlaces sinxelos da cadea poliénica mediante reaccións de acoplamento cruzado, catalizadas por metais de transición [17], entre haluros ou pseudohaluros de alqueno e alquenoimetálicos. Esta estratexia permite a síntese estereoespecífica do polieno, mediante acoplamentos  $sp^2$ - $sp^2$  a partir de precursores de estereoquímica definida, en condicións suaves, compatibles coa inestabilidade intrínseca destes metabolitos.

En 1991, Negishi levou a cabo un estudo pioneiro sobre a aplicación das reaccións de acoplamento cruzado catalizadas por paladio á síntese de vitamina A, obtendo os mellores resultados con derivados de dialquenoilzinc [18]. Desde entón, varios grupos de investigación (entre eles, e de modo destacado, o grupo dos profesores Angel Rodríguez de Lera e Rosana Alvarez) [19] demostraron que as reaccións de Suzuki (que utilizan compostos orgánicos de boro) e de Stille (con organometálicos de estaño) son variantes moi eficaces, levando a cabo a síntese dun gran número de análogos: arotinoides, retinoides con modificacións nos metilos

[15] Wise, K. J., Gillespie, N. B., Stuart, J. A., Krebs, M. P. e Birge, R. R. (2002). Optimization of bacteriorhodopsin for bioelectronic devices. *Trends in biotechnology*, 20(9), 387-394.

[16] López, S., Rodríguez, V., Montenegro, J., Saá, C., Alvarez, R., Silva López, C., de Lera, A. R., Simón, R., Lazarova, T. e Padrós, E. (2005). Synthesis of N-Heteroaryl Retinals and their Artificial Bacteriorhodopsins. *ChemBioChem*, 6(11), 2078-2087.

[17] O Premio Nobel de Química do ano 2010 foi concedido a Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki polo desenvolvemento de reaccións de acoplamento cruzado catalizadas por metais de transición para a formación de enlaces carbono-carbono.

[18] Negishi, E. I. e Owczarczyk, Z. (1991). Highly selective synthesis of vitamin A and its derivatives. Critical comparison of some known palladium-catalyzed alkenyl-alkenyl coupling reactions. *Tetrahedron letters*, 32(46), 6683-6686.

[19] Desde o ano 1995, o grupo desenvolve a súa actividade na Universidade de Vigo.

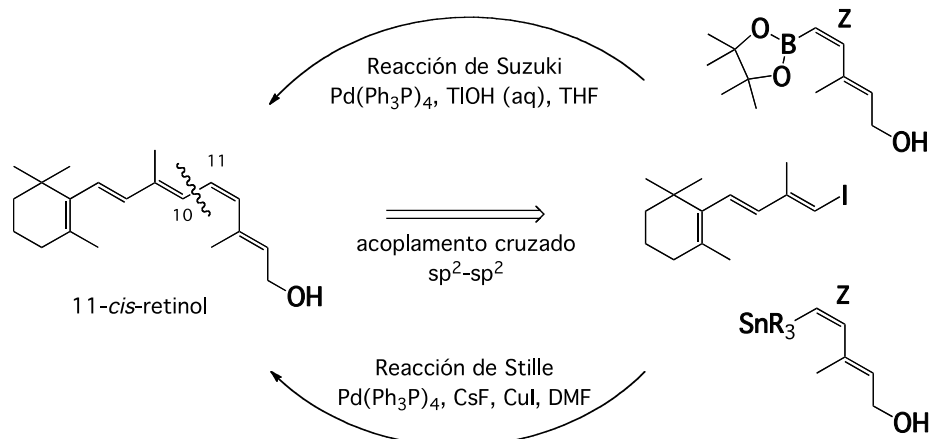


(desmetilados, con metilos desprazados ou adicionais), anhidro-retinoides, etc. que permitiron levar a cabo estudos teóricos e experimentais sobre as súas propiedades biolóxicas e os seus mecanismos de acción [20].

O electrófilo preferente adoita ser o ioduro de alqueno precursor, aínda que tamén se utilizaron bromuros, triflatos ou nonaflatos, tanto de xeometría *E* como *Z*.

Na reacción de Suzuki, o problema da débil nucleofilia dos carbonos unidos ao boro resólvese xeralmente usando unha base aniónica. Nas nosas aproximacións usamos a versión acelerada por talio, utilizada por Kishi na síntese de palitoxina [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, TlOH(aq), THF] [21], e os acoplamentos transcurriron de maneira moi rápida, a temperatura ambiente.

A reacción de Stille levouse a cabo xeralmente nas condicións de Farina, empregando un ligando débil como trifenilarsina en lugar da tradicional trifenilfosfina, o que incrementa a reactividade [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub>, NMP, 40 °C] [22]. Pero o acoplamento de organoestannanos é moi sensible ao impedimento estérico e, cos fragmentos máis conxestionados, tivemos que empregar variantes que utilizan cocatálise de cobre e aditivos, como as condicións de Baldwin [23], que aproveitan o efecto sinérxico das sales de Cu(I) e o ión fluoruro [Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>, CsF, CuI, DMF].



**Figura 9.** Síntese de 11-*cis*-retinoides mediante reaccións de acoplamento cruzado de organoboronatos (reacción de Suzuki) e organoestannanos (reacción de Stille) catalizadas por paladio.

[20] Algúns traballos deste grupo nos que participei: a) Torrado, A., Iglesias, B., López, S. e de Lera, A. R. (1995). The Suzuki reaction in stereocontrolled polyene synthesis: retinol (vitamin A), its 9-and/or 13-demethyl analogs, and related 9-demethyl-dihydroretinoids. *Tetrahedron*, 51(8), 2435-2454. b) Alvarez, R., Iglesias, B., López, S. e de Lera, A. R. (1998). Stereocontrolled synthesis of all-(*E*)-and (8*Z*)-anhydroretinol. *Tetrahedron letters*, 39(31), 5659-5662.

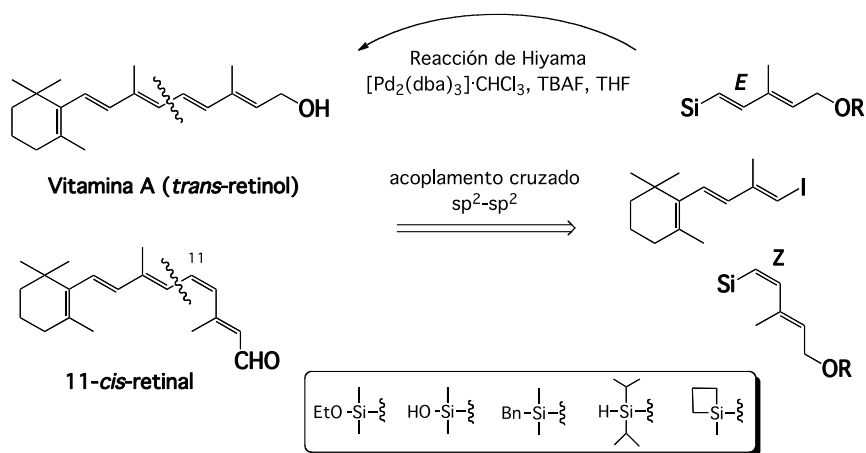
[21] Uenishi, J., Beau, J. M., Armstrong, R. W. e Kishi, Y. (1987). Dramatic rate enhancement of Suzuki diene synthesis. Its application to palytoxin synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 109(15), 4756-4758.

[22] Farina, V. e Krishnan, B. (1991). Large rate accelerations in the Stille reaction with tri-2-furylphosphine and triphenylarsine as palladium ligands: mechanistic and synthetic implications. *Journal of the American Chemical Society*, 113(25), 9585-9595.

[23] Mee, S. P., Lee, V. e Baldwin, J. E. (2004). Stille coupling made easier—The synergic effect of copper (I) salts and the fluoride ion. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(9), 1132-1136.

En todos os casos, as reaccións de acoplamento foron estereoespecíficas, obténdose o polieno de xeometría esperada a partir dos fragmentos precursores. Iso permitiu acceder a metabolitos difíciles de preparar por outras rutas, como os 11-*cis*-retinais. O noso grupo levou a cabo a síntese destes metabolitos mediante unha aproximación altamente converxente, que implica a formación do enlace sinxelo central, utilizando alquenilboronatos e estannanos de xeometría *Z* (Figura 9) [24].

Máis recentemente, o noso grupo aplicou por primeira vez a reacción de Hiyama (acoplamento de organosilanos) á síntese de retinoides. Estes compostos non se consideraran reactivos adecuados para as reaccións de acoplamento ata que Hiyama describiu en 1988 que, en presenza dun activante nucleófilo, os silanos formaban especies pentacoordinadas que podían transmetalalar co paladio [25].



**Figura 10.** A reacción de Hiyama na síntese estereoespecífica de retinoides.

Nós utilizamos fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) [26] como activante para acoplar silanos osixenados (silanois, siloxanos) e varias familias de silanois “enmascarados” [27] (bencilsilanos, hidrosilanos, siletanos, etc.), precursores moi estables que se activan *in situ* (Figura 10). Os acoplamentos transcorreron en rendementos excelentes, tanto para a serie *trans* como para a 11-*cis*, demostrando que a reacción de Hiyama é unha alternativa aínda máis robusta e medioambientalmente máis vantaxosa que as clásicas reaccións de acoplamento, debido á baixa

[24] López, S., Montenegro, J. e Saá, C. (2007). Highly convergent, stereospecific synthesis of 11-*cis*-retinoids by metal-catalyzed cross-coupling reactions of (*Z*)-1-alkenylmetals. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(25), 9572-9581.

[25] Hatanaka, Y. e Hiyama, T. (1988). Cross-coupling of organosilanes with organic halides mediated by a palladium catalyst and tris(diethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilicate. *The Journal of Organic Chemistry*, 53(4), 918-920.

[26] Trost, B. M., Machacek, M. R. e Ball, Z. T. (2003). Ruthenium-catalyzed vinylsilane synthesis and cross-coupling as a selective approach to alkenes: benzyldimethylsilyl as a robust vinylmetal functionality. *Organic letters*, 5(11), 1895-1898.

[27] Spivey, A. C., Gripton, C. J. e Hannah, J. P. (2004). Recent advances in group 14 cross-coupling: Si and Ge-based alternatives to the Stille reaction. *Current Organic Synthesis*, 1(3), 211-226.

toxicidade e o fácil manexo dos precursores, á ampla metodoloxía existente para a introdución de unidades de silicio nos substratos orgánicos e ás condicións suaves en que transcorren [28,29].

### **Poliacetilenos: Cu, Pd, Si (síntese, química organometálica, grupos protectores).**

Os poliacetilenos lineais illados de esponxas mariñas representan unha clase de metabolitos en rápido crecemento. Moitos deles exhiben actividades biolóxicas (antifúngicas, antimicrobianas, citotóxicas, antivirais, antitumorais, inhibidores encimáticos) e xogan importantes papeis ecolóxicos (anti-epibióticos).

O noso grupo sintetizou varios poliacetilenos de *Callyspongia*, entre eles as *Callyberinas* A-C, poliacetilenos hidrocarbonados que exhiben unha potente actividade indutora da metamorfose.

Empregamos rutas converxentes nas que as etapas crave foron de novo reaccións de acoplamento cruzado catalizadas por metais de transición (cobre, paladio), neste caso a centros sp: reacción de Cadiot-Chodkiewicz (acoplamento sp-sp) entre un ioduro de alquínilo e un alquino terminal con catálise de cobre [CuI, piperidina] [30]; reacción de Sonogashira (acoplamento sp<sup>2</sup>-sp) entre un bromuro vinílico e un diino terminal, con co-catálise de paladio e cobre [PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>, CuI, pirrolidina] e reacción de Kumada-Corriu (acoplamento sp<sup>3</sup>-sp) entre un ioduro de alquilo e un diino terminal con catálise de paladio [Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>, Ph<sub>3</sub>P, THF] [31,32].

A natureza altamente insaturada destes metabolitos implicou un desafío sintético ao ter que aplicar estas reaccións a intermedios complexos e inestables.

Na estratexia resultou imprescindible o uso racional da química de grupos protectores, particularmente grupos baseados no silicio (TMS: trimetilsililo; TIPS: triisopropilsililo; CPDMS: 3-cianopropil-dimetilsililo) para preparar 1,3-diinos ortogonalmente protexidos que permitiron levar a cabo acoplamentos secuenciais de fragmentos poliínicos simétricos e asimétricos (Figura 11).

---

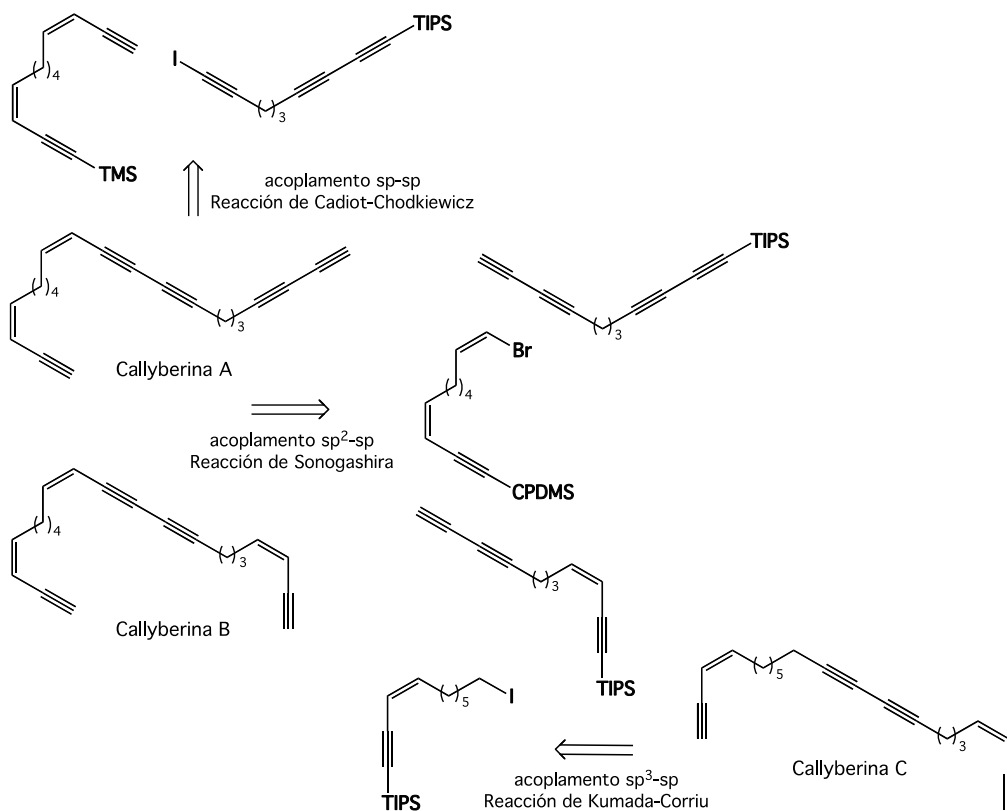
[28] Teses doutorais de Javier Montenegro García (2008) e Julián Bergueiro Álvarez (2013).

[29] Bergueiro, J., Montenegro, J., Cambeiro, F., Saá, C. e López, S. (2012). Cross-Coupling Reactions of Organosilicon Compounds in the Stereocontrolled Synthesis of Retinoids. *Chemistry—A European Journal*, 18(14), 4401-4410.

[30] Alami, M. e Ferri, F. (1996). A convenient route to unsymmetrical conjugated diynes. *Tetrahedron letters*, 37(16), 2763-2766.

[31] Tese doutoral de Francisco Fernández Trillo (2004).

[32] López, S., Fernández-Trillo, F., Midón, P., Castedo, L. e Saá, C. (2006). Synthesis of Marine Polyacetylenes *Callyberynes* A–C by Transition-Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions to sp Centers. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(7), 2802-2810.



**Figura 11.** Síntese de poliacetilenos mediante acoplamentos cruzados a carbonos  $sp$  catalizados por  $Cu$  e  $Pd$ .

### 3. CONCLUSIÓN

Os exemplos que se presentaron aquí son só unha pequena mostra do importante papel que moitos elementos da Táboa Periódica xogan na Química Orgánica actual. Algúns deles eran case inéditos nesta área ata hai pouco pero hoxe son constituíntes de uso común nas reaccións orgánicas.

Os vellos límites entre as distintas ramas da Química son hoxe máis difusos que nunca. A complexidade dos desafíos científicos necesita da interrelación e da colaboración entre áreas. A investigación ten que ser, por forza, interdisciplinar e avanza a través das antigas fronteiras.

Citando a Clayden, Greeves e Warren no epígrafe “Organic chemistry and the periodic table” do seu libro “Organic Chemistry”, un texto de referencia para os estudantes de Química Orgánica de todo o mundo: “*Strict boundaries between traditional disciplines are undesirable and meaningless. Chemistry continues across the old boundaries between organic chemistry and inorganic chemistry, organic chemistry and physical chemistry or materials, or organic chemistry and biochemistry. Be glad that the boundaries are indistinct as that means the chemistry is all the richer*” [33].

[33] “Organic chemistry and the periodic table” Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. e Wothers, P. (2012). Organic Chemistry, 2<sup>nd</sup> edition (capítulo 1, p. 12) Oxford University Press.