

Imanol Tellitu
University of the Basque Country
(UPV/EHU)

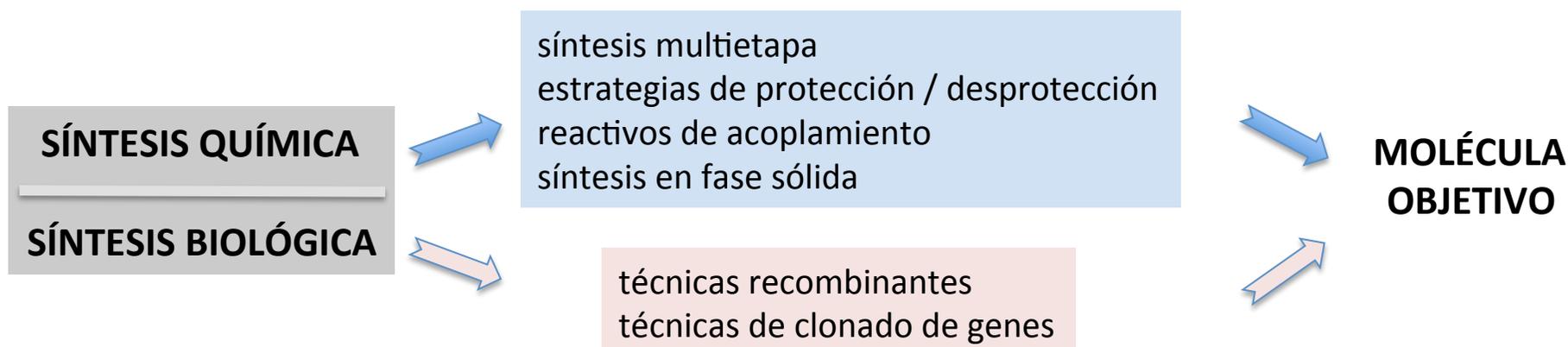
Química Orgánica en Biociencias

Material de apoyo

Tema 8: Síntesis química y síntesis biológica

- | | |
|--|-------|
| 8.1. Síntesis química y síntesis biológica | (111) |
| 8.2. Síntesis total y semisíntesis | (112) |
| 8.3. Estrategias de protección y desprotección | (115) |
| 8.4. Reactivos de acoplamiento | (118) |
| 8.5. Síntesis en fase sólida | (121) |

Además de aspectos meramente estructurales (grupos funcionales, isomería conformacional e isomería configuracional), a lo largo de este curso se ha reunido las reacciones más relevantes, probablemente, en el ámbito de la química orgánica enfocadas, por una parte, hacia la explicación mecanística de diferentes procesos metabólicos y, por otra parte, hacia la preparación de compuestos de interés biológico o farmacológico. Este segundo aspecto, la síntesis, requeriría de una mayor profundización (véase bibliografía del tema), por lo que queda fuera del alcance de este curso. Aún así, se incluye a continuación un breve apunte restringido a la síntesis química.



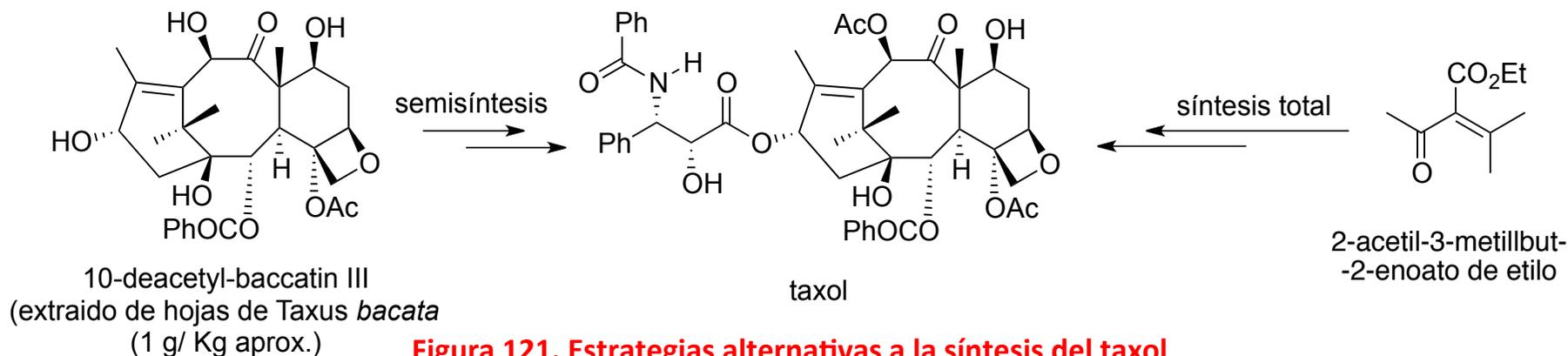
La Química Biológica es la disciplina que reúne tanto la aproximación química como la biológica enfocadas a la síntesis. La **síntesis química** tradicional se ha venido desarrollando durante décadas –también siglos– para dar respuesta a la preparación de compuestos inorgánicos y orgánicos deseados, desde los más sencillos hasta los de complejísima estructura, a partir de sustratos sencillos. Contrariamente, la **síntesis biológica** tiene, históricamente, menos recorrido, pero no por ello los logros a los que conducen son hoy en día menos espectaculares, más en particular los dirigidos a la preparación de macromoléculas biológicas.

No resulta difícil pensar que, en el campo de la química biológica, será de la combinación de ambas estrategias la que conducirá al mayor beneficio.

SÍNTESIS MULTIETAPA

La **síntesis orgánica** puede definirse como la construcción de moléculas orgánicas a través de una combinación estratégicamente planificada de diferentes reacciones químicas aplicadas a un sustrato de partida determinado. La elección de ese sustrato habrá de ser juiciosamente realizada combinando criterios de economía, disponibilidad y eficacia. La transformación sustrato – producto requerirá varias (pocas o muchas) etapas que transcurrirán a través de diferentes intermedios sintéticos.

Si partimos de una molécula simple, habitualmente derivada del petróleo, y la sometemos a un número dado de transformaciones para conseguir una molécula objetivo, habremos realizado una **síntesis total**. Si nuestro sustrato inicial se ha obtenido a partir de fuentes naturales, y a partir de él completamos la síntesis proyectada, hablaremos de una **semisíntesis**.



La preparación del taxol, un compuesto de estructura terpénica con propiedades antitumorales obtenido de la corteza de árboles de la familia *Taxus*, a partir del cetoéster de la Figura 121 (derecha) y, alternativamente, a partir de la baccatina III (izquierda), ilustra los conceptos de síntesis total y de semisíntesis.

SÍNTESIS MULTIETAPA

Una de las muchas dificultades a las que debemos enfrentarnos ante una síntesis total es el problema inherente de la progresiva y rápida disminución del rendimiento global de una síntesis cuando se requiere de un número elevado de etapas. La Tabla 4 muestra el rendimiento del producto final de una síntesis en función del número de pasos requeridos asumiendo que los rendimientos individuales en todos ellos son iguales.

rendimiento (%) por etapa	número de etapas									
	1	2	3	4	5	10	20	30	40	50
99	99	98	97	96	95	90	82	74	67	61
95	95	90	86	81	77	60	36	21	13	8
90	90	81	73	66	59	35	12	4	1	1
85	85	72	61	52	44	20	4	1	0	0
80	80	64	51	41	33	11	1	0	0	0

Tabla 4. Cuantificación del rendimiento global en procesos multietapa

Es fácil de entender que a medida que la síntesis por etapas se alarga (una síntesis de un producto natural o sintético que requiera de 20 ó 30 etapas es frecuente), el rendimiento global decae rápidamente si los rendimientos parciales no son excelentes (>95%)

SÍNTESIS MULTIETAPA

El problema anterior —la caída drástica del rendimiento global de una síntesis lineal— puede aminorarse empleando una estrategia convergente para esa misma síntesis.

Sea X el producto final deseado que se ha preparado a través de tres pasos sintéticos que ocurren, cada uno de ellos, con un 80% de rendimiento. El rendimiento global de la reacción será, por lo tanto, del 51%. A este proceso lo describiríamos como una síntesis lineal.

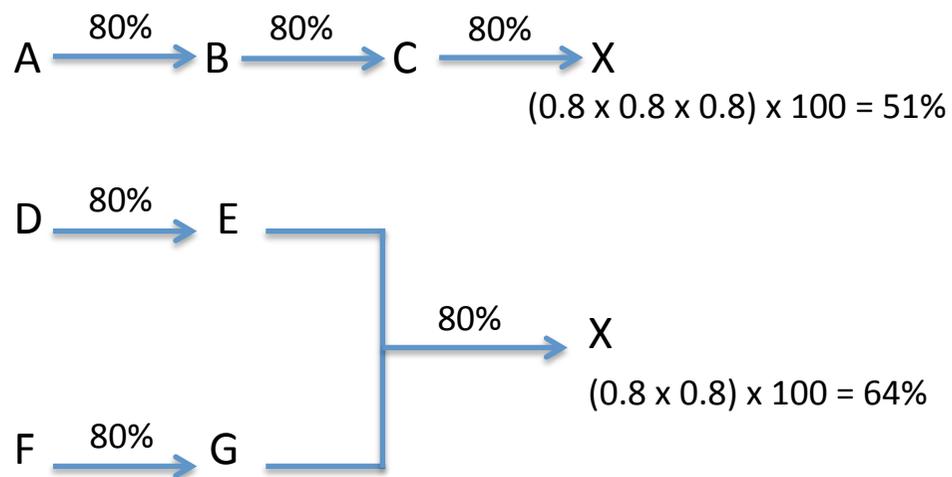
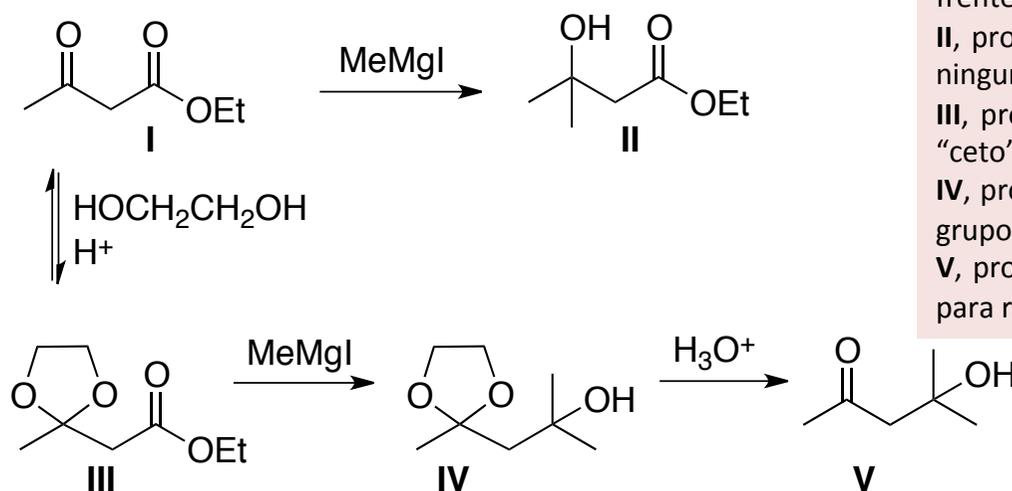


Figura 122. Síntesis lineal y convergente; comparación del rendimiento global

Ahora bien (véase Figura 122), si modificamos el plan de síntesis para llegar a ese mismo producto del modo que se muestra más abajo, la formación de X resulta de la convergencia que lleva a la obtención de E, por una parte, y de G, por otra. A esta estrategia la llamamos síntesis convergente y, en el ejemplo de la figura, conduce a X con un rendimiento global del 64%, superior al obtenido mediante una síntesis lineal.

A medida que un sustrato va evolucionado al producto final deseado a través de una ruta sintética planificada, se van generando y acumulando en los intermedios sintéticos grupos funcionales que muestran reactividad variable. Sería deseable que bajo las condiciones de reacción de una determinada etapa únicamente sea transformado el grupo funcional seleccionado y que el resto se muestren inalterados. En los casos más críticos tal circunstancia puede no ser posible y tengamos que anular la reactividad del o de los grupos funcionales que no deseemos transformar. Esta estrategia (Figura 123) implica, en general, tres etapas: (1) la introducción de una etapa de “protección” anulando la reactividad del grupo que no queremos transformar; (2) manipular el grupo funcional según la ruta planificada; (3) “desproteger” el grupo funcional cuya reactividad habíamos temporalmente anulado para regenerarlo.



I, β -cetoéster de partida; se desea transformar únicamente el grupo éster pero el grupo cetónico es más reactivo frente a esas condiciones de reacción

II, producto de reacción indeseado; no se ha incorporado ninguna etapa de protección

III, producto resultante (cetal) de la protección del grupo “ceto”; su reactividad queda anulada

IV, producto resultante de la manipulación proyectada del grupo funcional éster

V, producto final deseado obtenido tras hidrolizar el cetal para regenerar el grupo funcional ceto

Figura 123. Generación de un acetal como grupo protector



El ejemplo anterior se ha elegido deliberadamente por su simplicidad para ilustrar la estrategia de protección-desprotección en síntesis. Pero la situación común es que tengamos que manipular un intermedio sintético relativamente complejo que contenga varios grupos funcionales de reactividad latente y que requieran del empleo de uno o, incluso, varios grupos protectores diferentes simultáneamente. La selección del grupo protector adecuado y la selección del momento adecuado para su incorporación y liberación es un aspecto que requiere de mucho tiempo de optimización. Es por ello muy deseable el desarrollo de reactivos específicos para grupos funcionales concretos que no requieran de la protección de otros grupos funcionales, los cuales, sencillamente, actuarían como testigos inertes de la reacción proyectada.

Para que un grupo protector sea adecuado, ha de reunir varias características:

- ha de ser selectivo para un determinado grupo funcional
- ha de incorporarse, y después eliminarse, con buen rendimiento
- ha de permanecer estable frente a la batería de reacciones a las que la molécula es sometida
- no debe generar nuevos estereocentros, si es que los hubiera
- debe ser económicamente ventajoso

El ejemplo recogido en la Figura 124 muestra lo compleja que puede ser una síntesis dependiente de la selección adecuada de uno o varios grupos protectores. La himastatina es un antibiótico antitumoral que se ha aislado de *Streptomyces hygroscopicus*. Su identificación estructural se llevó a cabo en 1996 a través de una combinación de técnicas espectroscópicas y degradativas, y para su síntesis se identificó el compuesto I como un intermedio sintético adecuado. Para su obtención y posterior manipulación se hizo necesaria la combinación de hasta cuatro grupos protectores distintos.

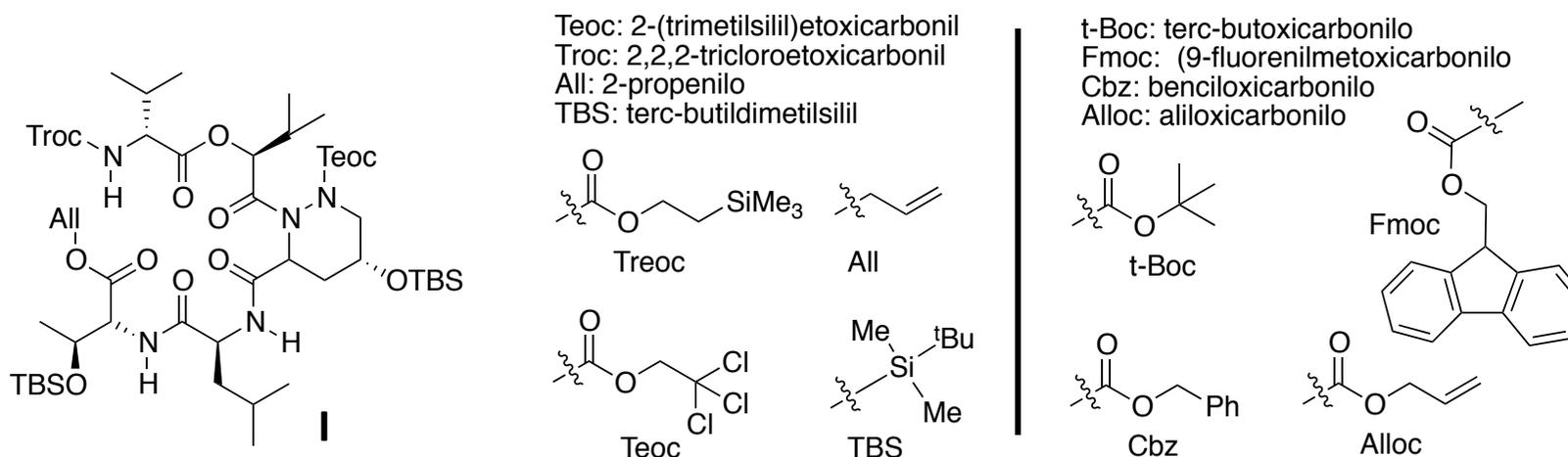


Figura 124. Ejemplos de diferentes grupos protectores empleados en la síntesis de la himastatina

Así, los grupos protectores Teoc, Troc, All y TBS se han ido incorporando en determinados pasos sintéticos hasta la consecución del intermedio I. Se han introducido con objeto de anular la reactividad de los grupos funcionales que se van generando y protegerlos, por lo tanto, frente a las condiciones de reacción de las subsiguientes etapas sintéticas.

Otros grupos protectores, comúnmente empleados en la síntesis de péptidos, son: t-Boc (terc-butoxicarbonilo), Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo), o Alloc (aliloxicarbonilo)

Tema 8: Síntesis
8.4. Reactivos de acoplamiento

Llamaremos reactivo de acoplamiento a aquél que facilita la unión de dos fragmentos orgánicos para formar un nuevo compuesto bajo condiciones suaves de reacción. Es, probablemente, en el campo de la síntesis de péptidos donde esta estrategia está más desarrollada.

La formación de un enlace amida por reacción entre un ácido carboxílico y una amina (Figura 125) sólo es posible bajo condiciones de alta temperatura en las que el carboxilato de amonio, inicialmente formado, es transformado en la amida deseada. Estas condiciones no son aplicables de modo genérico a la construcción de un enlace peptídico por unión de dos aminoácidos.

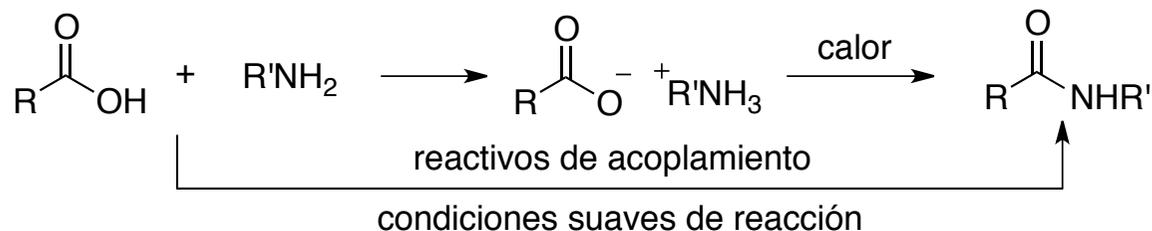
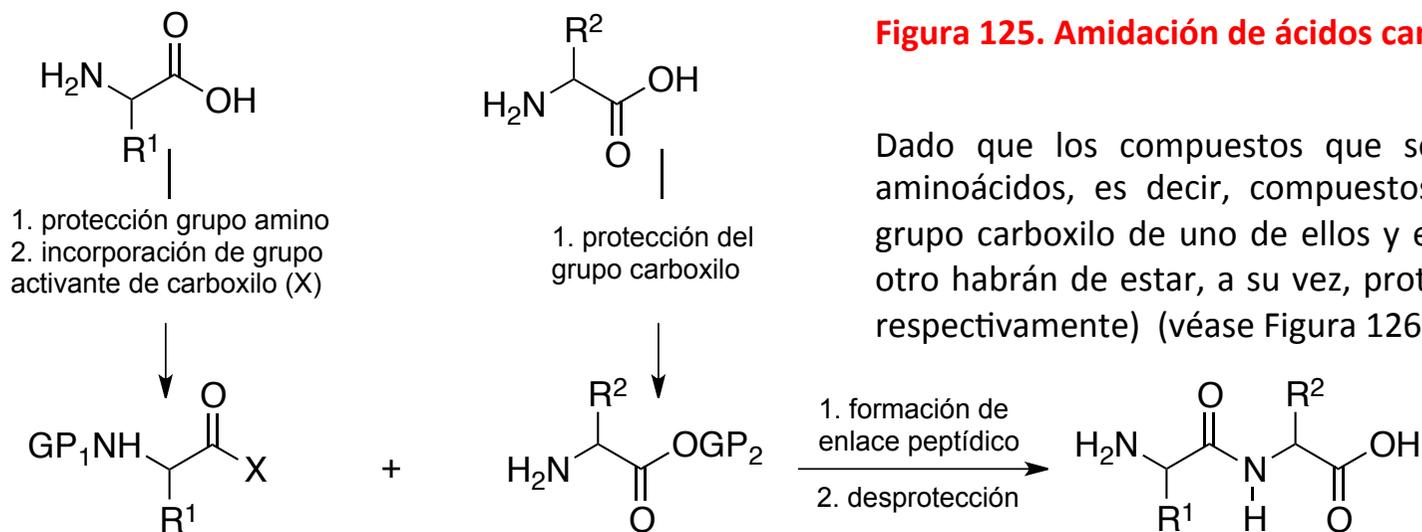


Figura 125. Amidación de ácidos carboxílicos



Dado que los compuestos que se van a unir son aminoácidos, es decir, compuestos bifuncionales, el grupo carboxilo de uno de ellos y el grupo amino del otro habrán de estar, a su vez, protegidos (GP₂ y GP₁, respectivamente) (véase Figura 126).

Figura 126. Estrategia para la generación de un enlace peptídico

Tema 8: Síntesis

8.4. Reactivos de acoplamiento

Las carbodiimidas (DCC, dicitclohexilcarbodiimida) son, probablemente, uno de los agentes de activación de ácidos carboxílicos más empleados en la síntesis peptídica. Actúan (véase Figura 127) transformando un grupo carboxilo (menos reactivo) en una O-acilurea (más reactiva).

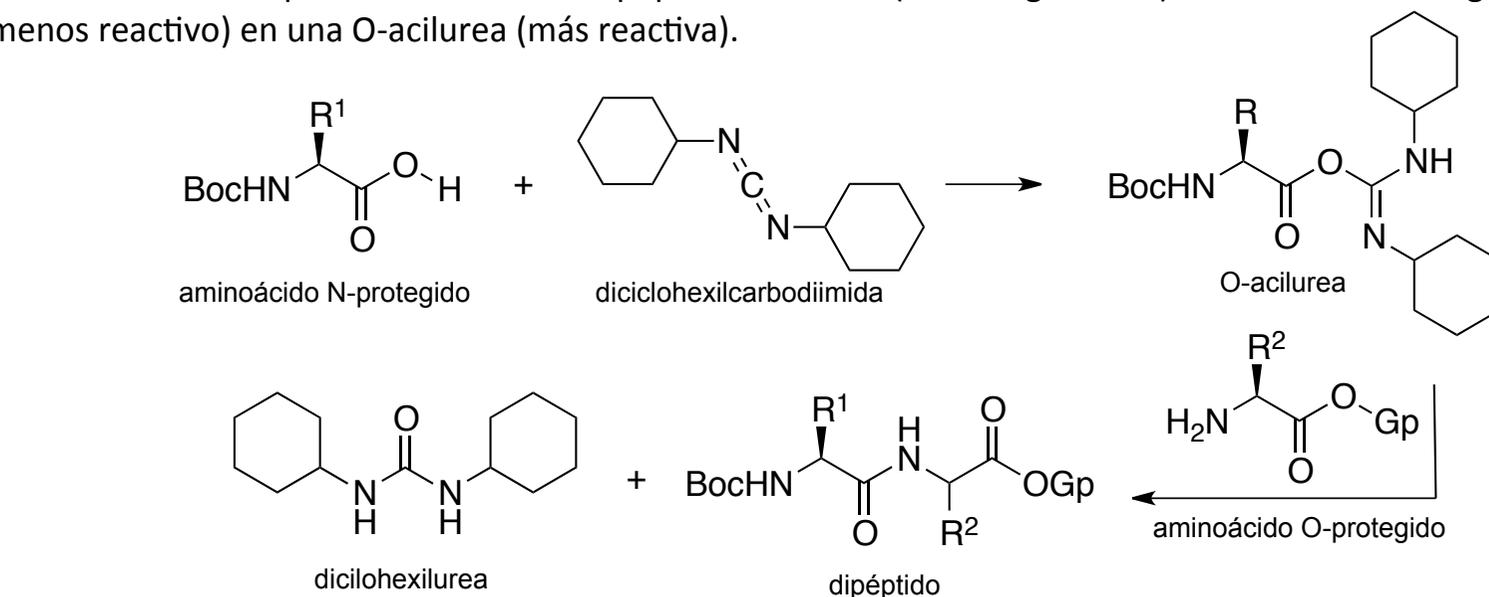
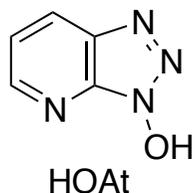
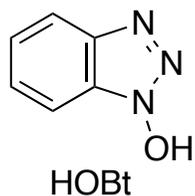


Figura 127. Empleo de DCC como reactivo de acoplamiento



1-Hidroxibenzotriazol (HOBt) y 7-aza-1-hidroxibenzotriazol (HOAt) (Figura 128) son otros dos reactivos de acoplamiento (por activación de grupo carboxilo) muy empleados en la síntesis peptídica. Fueron introducidos por su habilidad para evitar la racemización indeseada de los aminoácidos de partida.

Figura 128. Ejemplos de reactivos de acoplamiento

Tema 8: Síntesis

8.4. Reactivos de acoplamiento

Las estructuras recogidas en la Figura 129 representan agentes de acoplamiento en la síntesis de péptidos de uso común (DCC/HOBt, HOAt, Oxyma Pure, HBTU) y otros especialmente eficientes (HATU, HCTU, COMU, HDMC, PyClock, BTC, TFFH).

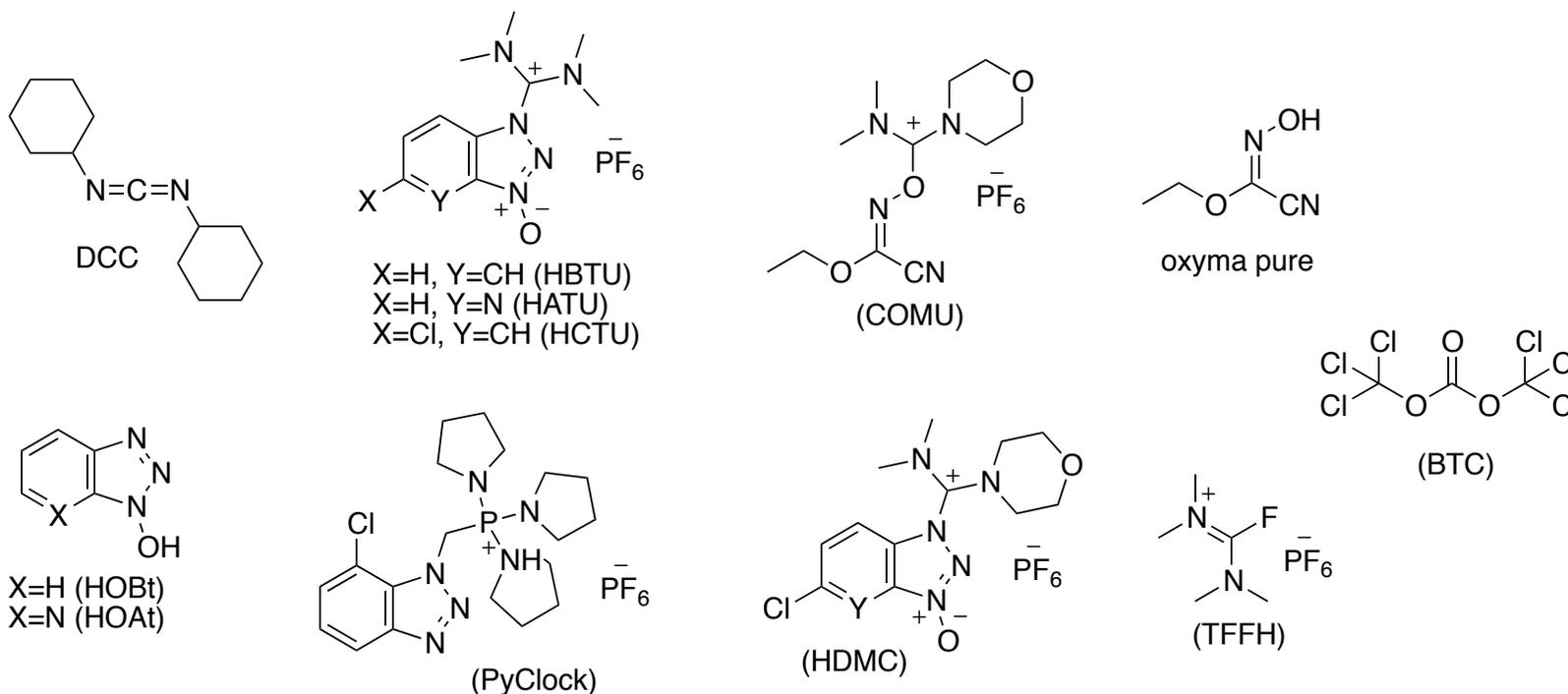


Figura 129. Ejemplos de reactivos de acoplamiento

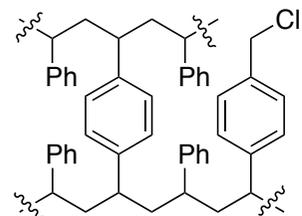


La síntesis en fase sólida, muy desarrollada también para la síntesis peptídica, se basa en llevar a cabo la reacción con el sustrato unido covalentemente al grupo funcional de una resina, insoluble en el medio de reacción, pero muy porosa al disolvente para permitir su hinchado. De ese modo, el medio de reacción es similar al que se emplea en disolución pero, al ser insoluble, podemos filtrar la resina una vez que la transformación planeada haya tenido lugar. Ello implica que los procesos de elaboración son mínimos, lo que se refleja en los altos rendimientos que pueden obtenerse, cercanos al 100%. Esta estrategia permite incorporar pasos de protección, activación y reacción de modo simple de tal modo que, llevados a cabo de modo iterativo, conducirá finalmente a la preparación de un péptido.

Una de las resinas más conocidas y empleadas es la resina de Merrifield (representada por una esfera en la figura), preparada por copolimerización de vinilestireno y 1,4-divinilestireno y modificada por incorporación parcial de grupos clorometilo. Estos restos halogenados sirven (si se deseara) de punto de anclaje de “espaciadores” (fragmento rojo) que facilitan la unión del sustrato al resto polimérico, así como su desanclaje final bajo las condiciones de reacción adecuadas una vez que la síntesis ha concluido.

La insolubilidad de la resina permite, a cada paso, realizar diferentes lavados para eliminar restos de reactivos que no han reaccionado o que han sido empleados en exceso, fragmentos liberados en cada etapa sintética (eliminación de grupos protectores, por ejemplo) o agentes de activación que hayan podido ser necesarios. El resultado final es, a priori, la obtención del producto deseado con una máxima pureza y alto rendimiento.

Tema 8: Síntesis
8.5. Síntesis en fase sólida



estructura parcial de la resina de Merrifield

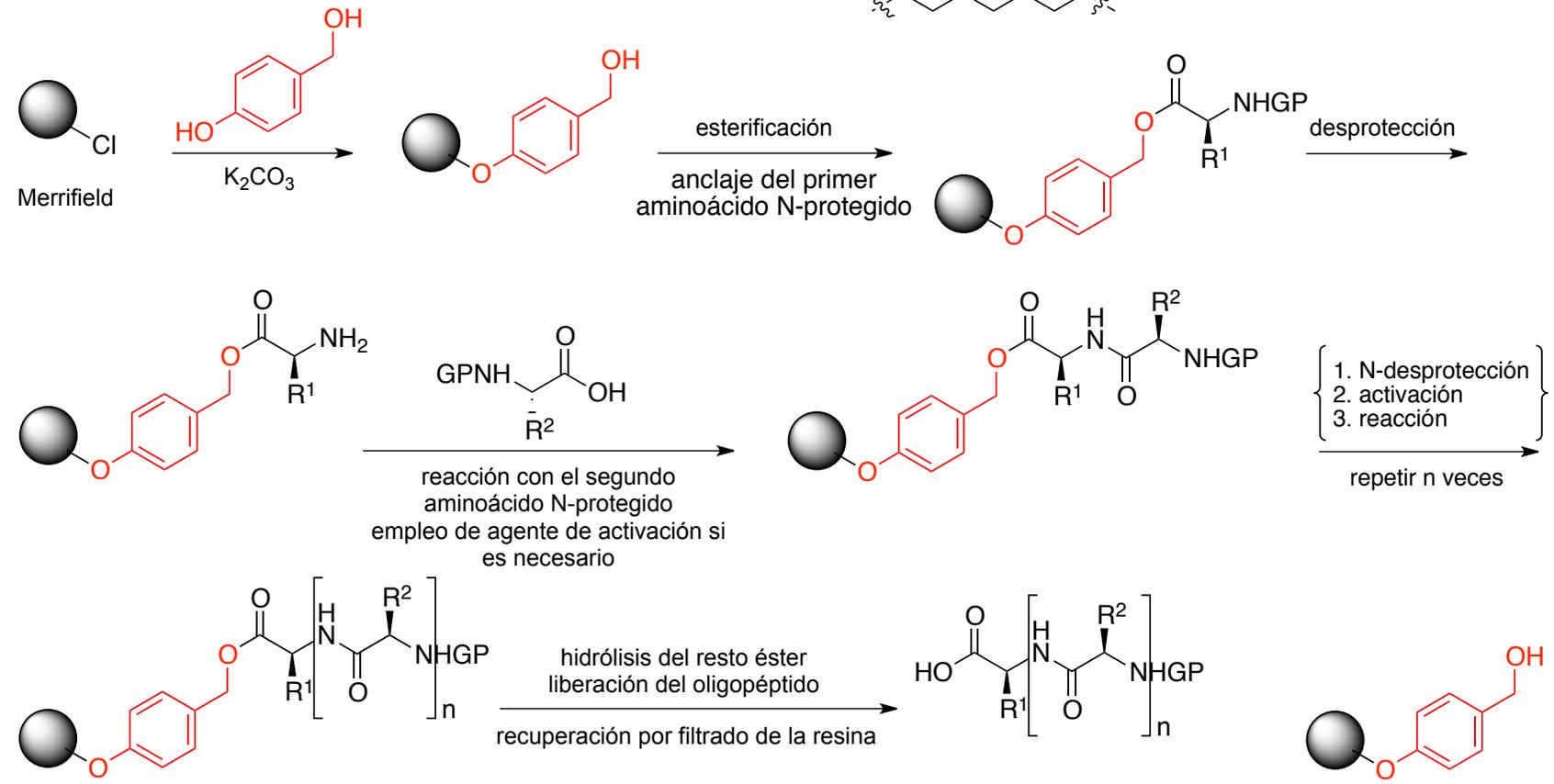


Figura 130. Síntesis en fase sólida de un oligopéptido

En los siguientes **vídeos** se muestran ejemplos de manipulación de elementos de laboratorio sencillos con los que llevar a cabo una síntesis en fase sólida (autor primer vídeo: JoVE; autor segundo vídeo: ACRvideos <https://www.jove.com/video/4112/solid-phase-synthesis-functionalized-bis-peptide-using-safety-catch> <https://www.youtube.com/watch?v=jVXUfC2pLh4>)