

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FISICAS Y NATURALES

CONFIGURACION, MECANISMOS
Y CONFORMACION EN
QUIMICA ORGANICA

DISCURSO

LEIDO EN EL ACTO DE SU RECEPCION

POR EL

EXCMO. SR. DR. D. JOSE PASCUAL VILA

Y

CONTESTACION

DEL

EXCMO. SR. DR. D. MANUEL LORA TAMAYO

EL DIA 26 DE JUNIO DE 1963

DOMICILIO DE LA ACADEMIA:

VALVERDE, 22 - TELEFONO 221 25 29
MADRID, 1963

Depósito legal B. 15.349 - 1963

IMPRESA JUVENIL - Dr. Rizal, 14 - BARCELONA (6)

DISCURSO

DEL

EXCMO. SR. DR. D. JOSE PASCUAL VILA

TEMA:

**CONFIGURACION, MECANISMOS
Y CONFORMACION EN QUIMICA ORGANICA**

El desarrollo de la vida individual y el flujo y reflujo de los acontecimientos que la condicionan, traen a veces dones inesperados, mientras fueron cayendo en el olvido deseos y aspiraciones que nunca se convertirían en realidad. Viene esto a cuento de que, si bien en el año 1948 esta Real Academia me honró con el nombramiento de corresponsal, nunca pude pensar entonces que un día pudieseis elegirme de número, y aunque no deseo escrutar en vuestras decisiones, creo que ello no hubiera sido posible sin que la amistad de algunos de vosotros y la benevolencia de los demás no hubieran enjuiciado con benevolencia una labor cuyo principal mérito ha sido poderla prolongar durante muchos años y contagiarla a otros que la han de continuar mejorándola.

El pertenecer desde el año 1942 a la pronto bicentenaria Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona, y ser actualmente su Presidente, creo que me obliga a saludaros en su nombre y agradeceros el nuevo lazo establecido entre ambas corporaciones, y digo nuevo lazo, pues varios de los académicos de esta casa son correspondientes de la de Barcelona, e incluso uno, de muy grato recuerdo allí, continúa siendo numerario.

Mi antecesor en la medalla número 8 que me habéis asignado, el Excmo. Sr. D. José Casares Gil, fue una personalidad tan relevante que ha obligado a decir y a escribir mucho de él en esta casa; en la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona; en las dos de Farmacia, de Madrid y de Barcelona; en la Real Sociedad Española de Física y Química; etc.

No obstante, me creo obligado a añadir unas notas más, con referencia especial a su época de catedrático y académico en Barcelona, procurando repetir lo menos posible lo que otros hayan consignado.

Su docencia en Barcelona durante diecisiete años (1888-1905) correspondió a una disciplina de nueva creación en las Facultades de Farmacia del Reino, con el título un poco peregrino de «Estudio de los instrumentos y aparatos de Física de aplicación a la Farmacia», la actual «Técnica Física», y además «Análisis Química». Un conglomerado que tal vez podría sintetizarse en un «Análisis Químico Instrumental», que hoy figura —hélice de los acontecimientos— en algunos planes de estudio, sin el primer calificativo, por sobrentendido.

De su estancia en la Universidad de Barcelona, el Prof. Raurich (1) ha dicho que «con el Profesor de Química Inorgánica de Ciencias Dr. D. Eugenio Mas-

careñas Hernández, ingresado en el Profesorado unos años antes, y el Profesor de Derecho Administrativo Dr. D. Jesús Sánchez-Diezma Bachiller, de su misma edad y un poco más antiguo en el escalafón que él, forman un trío de íntimos amigos de renovación universitaria».

De su prestigio inmediato da fe la elección de miembro de número de la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona, a los cinco años de estar en la Universidad, y más tarde, en el año 1896, fue elegido también numerario de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona.

En 18 de marzo de 1900 fue nombrado decano de la Facultad y continuó en el cargo hasta su traslado a Madrid.

A esta época de su vida corresponden sus contactos con la Química alemana, que tan beneficiosos tenían que ser para la nuestra. Probablemente otros ya habrán citado lo que yo le oí contar de que durante su estancia en Alemania Baeyer quedó sorprendido de que el Beilstein, entonces en su tercera edición, no se conociera aún en España.

Muy importante también es la vida de laboratorio que implantó en su cátedra. Todavía en los años 1912-1916, en que estudié la Licenciatura en la Facultad de Farmacia de Barcelona, el único laboratorio de la Facultad donde se trabajaba más allá del margen de las prácticas habituales era precisamente el que había sido del Prof. Casares, y que entonces dirigía su discípulo el malogrado Dr. D. Ramón Casamada Mauri, al que él llamaba en las cartas «mi mejor amigo». Así pues, no fue fatuo el fuego que encendiera Casares, sino que había creado un verdadero hogar químico en la Universidad. La pequeña comunidad formada por los que sucesivamente pasamos por aquel cenáculo sabemos cuánto aprendimos y los lazos humanos y científicos establecidos entre nosotros y los profesores, varios de los cuales a última hora de la mañana pasaban por el mismo.

Por cierto que allí oí, de la época de Casares, que a uno de los profesores, que por lo visto iba a su laboratorio buscando más el diálogo diverso que el trabajo científico, le invitó un día a ponerse una blusa de laboratorio.

Y ya que me acabo de referir a mi época de estudiante, deseo expresar mi voto favorable desde entonces a la Técnica Física de Casares, en la cual con agrado y sin dificultad tantas cosas pude aprender.

La Universidad de Barcelona guardó de Casares siempre un gran recuerdo, y en el año 1936 se le nombró, a petición unánime de la Facultad, Decano Honorario de la misma.

He dicho antes que el Prof. Casares fue pronto elegido para la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona. Su discurso de ingreso se tituló «El espectroscopio y sus principales aplicaciones», y el catedrático decano de la Facultad de Farmacia y académico, D. Federico Trémols, en oficio dirigido al Presidente de la Academia, me figuro que en calidad de censor, le decía: «En mi concepto es un trabajo bien concebido y magistralmente desarrollado». Dicho discurso fue leído el 10 de marzo de 1895, y fue apadrinado el recipiendario por el Dr. D. José Ramón de Luanco, Profesor de Química General de la Universidad, loablemente recordado.

Durante su permanencia en la Academia desempeñó diversos cargos, y en el

archivo de la misma se encuentran varios oficios de aceptación de los mismos, y también otros excusando no poder asistir a alguna sesión por tal, o cual razón (2).

Cuando el Prof. Casares se trasladó a Madrid, continuaron sus contactos con la Academia, que lo tenía como una especie de representante y abogado aquí. Da fe de ello, por ejemplo, una carta que transcribo:

Madrid, 4 de agosto de 1907.

Sr. D. Jaime Almera.

Mi querido amigo: Actualmente no soy senador, y mi influencia política está en baja, pues ya sabe usted que esta influencia tiene flujo y reflujo como las mareas del Cantábrico, y muy pronunciado. Por conducto de cualquiera de los Senadores o Diputados podrán ustedes conseguir lo que desean. El mismo Barón de Bonet u otro amigo gestionará el asunto con más eficacia de lo que actualmente puede hacerlo yo. Y conste que no digo a usted esto para excusarme, sino por el interés que tengo en que ustedes sean complacidos.

Uno de estos días pasaré por el Ministerio y me enteraré de la mejor manera para gestionar el pronto envío de las publicaciones dirigidas a esa Real Academia. Es un escándalo la lentitud con que marchan en España algunos juegos de la máquina administrativa.

Siempre suyo afmo. amigo y compañero q.b.s.m. (3).

Con esta relación de la Academia y el Prof. Casares no es de extrañar que se adhiriera al homenaje que se le hizo en su jubilación.

Todavía más adelante, el día 8 de marzo de 1945, el Dr. D. Eduardo Alcobé, Presidente entonces de la Academia, escribe al Dr. Casares, enviándole una efusiva felicitación por sus bodas de oro con la Real Corporación y anunciándole el envío de un pergamino, que se entregó a principios de mayo.

En el archivo de la Academia figuran las dos cartas, una agradeciendo la felicitación y la otra el pergamino. De la última copio, para no cansaros, solamente un párrafo:

«En mí se cumple lo que dicen aquellos famosos versos que terminan con la conocida frase “cualquier tiempo pasado fue mejor”. Es lo cierto que, a medida que pasan los años, son para mí más gratos los recuerdos de mi estancia en Barcelona, y mayor afecto siento hacia Cataluña y hacia los amigos que allí he tenido y aún tengo.»

En cuanto a la relación entre el Dr. Casares y la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona, puedo deciros que fue elegido numerario, por unanimidad, en sesión extraordinaria de 1 de diciembre de 1896, ingresando el 12 de noviembre de 1898 con un discurso acerca de los «Fundamentos que sirven de base a las fórmulas de estructura de la Química moderna, y de la importancia de las mismas en Biología». El académico que le contestó, el Dr. D. Ramón Codina Länglin, al hacer el elogio del recipiente, se expresa en términos que veremos aplicar más tarde a las condiciones y carácter de Casares. Ved el siguiente párrafo:

«Con el alborozo y satisfacción consiguiente al señalado triunfo que en edad temprana acaba de alcanzar el joven doctor compostelano en Madrid, toma posesión de su cátedra en nuestra Universidad, sentándose en ella, con aquella modestia que siempre ha distinguido y singularizado su persona; mas pronto el Benjamín de la familia docente de nuestra Facultad de Farmacia, por sus especiales dotes, por el perfecto dominio que manifestó poseer de las asignaturas cuya enseñanza se le había confiado, adquiere entre sus dignísimos compañeros de claustro, y entre los numerosos discípulos que ávidos acudían a recibir sus provechosas lecciones, el dictado de consumado y sabio catedrático, quedando admirados todos de la claridad, sencillez y atractivo que daba a sus explicaciones; del cariño y afabilidad con que trataba a sus alumnos; de la manera como facilitaba la comprensión de los difíciles y arduos problemas del análisis químico, y el manejo de los instrumentos físicos de aplicación a la Farmacia; así como del modo hábil como les hacía notar y fijarse en los más minuciosos trabajos prácticos, que la observación y la experiencia propias le habían demostrado ser esenciales para el mejor éxito y buen resultado de las manipulaciones.»

La misma Real Academia de Medicina y Cirugía le nombró por aclamación Socio de Honor el día 6 de diciembre de 1949, y al comunicárselo, la Academia expresaba el deseo de entregarle el nombramiento en sesión especial y cuando fuese posible. No sé que ello se realizase.

Y creo que puedo poner punto final a estos apuntes sobre Casares, máxime aquí donde fue tan conocido y, como decía más arriba, cuando tantos han hablado de él y enjuiciado su labor, sobresaliendo el estudio que desde la presidencia de la Real Academia de Farmacia hizo el Prof. Ricardo Montequi.

El tema elegido para la parte científica de este discurso es *Configuración, conformación y mecanismos en Química Orgánica*. Claro que no pretendo un estudio de cada uno de los tres epígrafes. No se necesita ser un especialista en tal rama de la Química para saber lo difícil que sería condensar en los estrechos límites de una disertación, lo que se encuentra tratado en varias y voluminosas obras.

Solamente desearía aclarar que al hablar de configuración he de referirme sólo a la estereoquímica de los compuestos ópticamente activos; que la conformación, mucho más reciente, se ocupa de la disposición de los grupos que aun pudiendo variar por el libre giro de las valencias sencillas, resulta más o menos favorecida en posiciones determinadas, y que el mecanismo se refiere, más que a los cuerpos intermedios de una reacción, a la geometría del estado de transición y a las acciones que despliegan en el mismo los átomos o grupos de las moléculas.

Así pues, en lugar de estudios vastos y de consideraciones amplias, voy a limitarme a unos cuantos ejemplos que caben en el epígrafe; ejemplos, empero, a los cuales he podido aportar alguna, siquiera modesta, contribución personal.

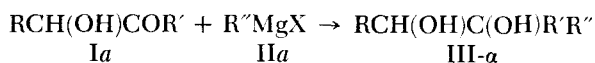
Reducción asimétrica del grupo carbonilo

Las moléculas orgánicas con dos carbonos asimétricos pueden existir, como es bien sabido, en dos isómeros estéreos ópticamente inactivos y químicamente diferentes (diastereómeros), desdoblables cada uno de ellos, en general, en dos antípodas ópticos.

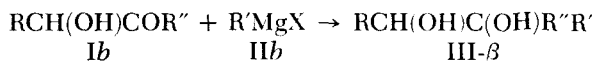
Tiffeneau, notable químico francés, farmacéutico que fue del Hôtel Dieu, de París, y Mlle Lévy confirmaron la existencia de los diastereómeros citados en la clase de los α -glicoles trisustituídos (4 *a*, *b*).

Más notable fue la manera de obtenerlos.

A partir de una cetona α -hidroxilada, I, y un magnesiano, II, se obtiene uno de ellos, III- α :



Si se invierten entre la cetona y el magnesiano los radicales R' y R'', se forma el diastereómero, III- β (5):



Como puede verse, en estas reacciones se crea un nuevo carbono asimétrico (el del carbinol terciario) en una molécula que ya tiene uno. O sea, se realiza una síntesis asimétrica, y además en un carbono unido directamente al propio carbono asimétrico existente, y por lo tanto bajo la máxima «inducción asimétrica» del último (6).

En la memoria de Tiffeneau y Lévy del año 1927 se leen, no obstante, varios párrafos que demuestran que el método se encontró empíricamente —lo cual no es poco—, pero que no acertaron con las razones que ya entonces podían aducirse (7).

En nuestros Anales del año 1928 (8) creo haber expuesto de un modo claro la explicación del fenómeno.

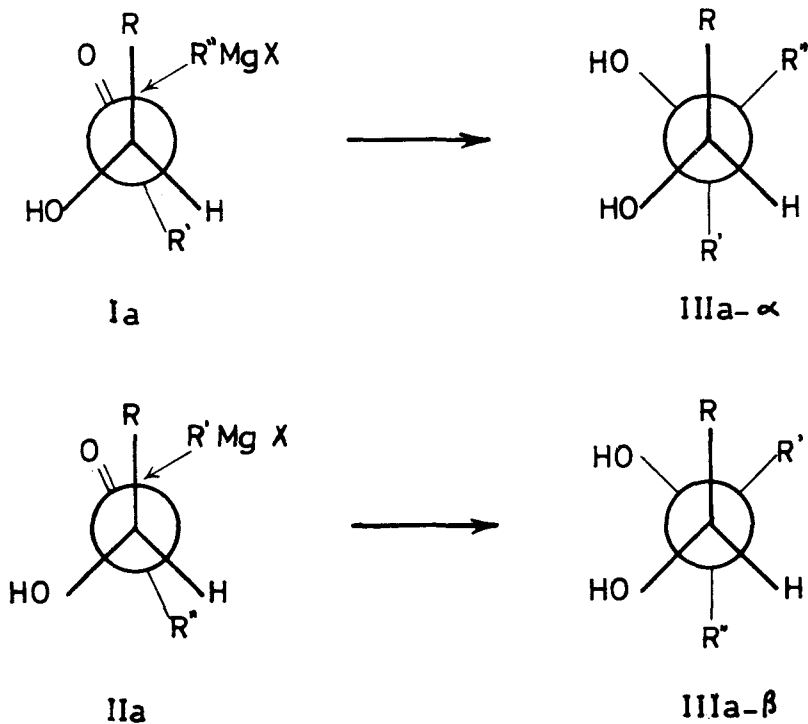
Si representamos las hidroxicetonas de partida mediante una proyección central (9), el esquema (A) pone de manifiesto que, supuesta la igualdad de ataque del magnesiano, deben resultar lógicamente los glicoles diastereómeros.

Más adelante, Tiffeneau, Mlle Lévy y colaboradores (4 *c*, *d*) se expresaron sobre reacciones disimétricas análogas: reacciones entre magnesianos y cetonas con α -carbono terciario hidroxilado, o aminado; y producción de un carbinol secundario vicinal de un carbono asimétrico. En estos trabajos «mutatis mutandis» aceptaron la explicación que antes había expuesto el que os habla e incluso usaron los esquemas de su publicación (8), la cual se limitaron a citar (4 *d*).

Mientras los autores recuerdan (4 *d*) otras síntesis asimétricas en que también se crea un centro asimétrico vicinal a otro ya existente y en los que, no obstante, se producen (aunque en cantidades distintas) diastereómeros, por ejemplo, la

obtención de los epímeros de una monosa, se refieren de un modo muy tajante a la formación de uno solo en sus reacciones [v. (5)].

Tiffeneau y sus colaboradores (4 c) aplicaron también su tipo de reacciones (magnesiano o hidrógeno sobre carbonilo) a la creación de un carbono asimétrico en una posición no inmediata a otro carbono asimétrico. Entonces la formación de uno de los diastereómeros es menos exclusiva y va acompañada de aquel que es el dominante en la reacción alterna.



Esquema (A)

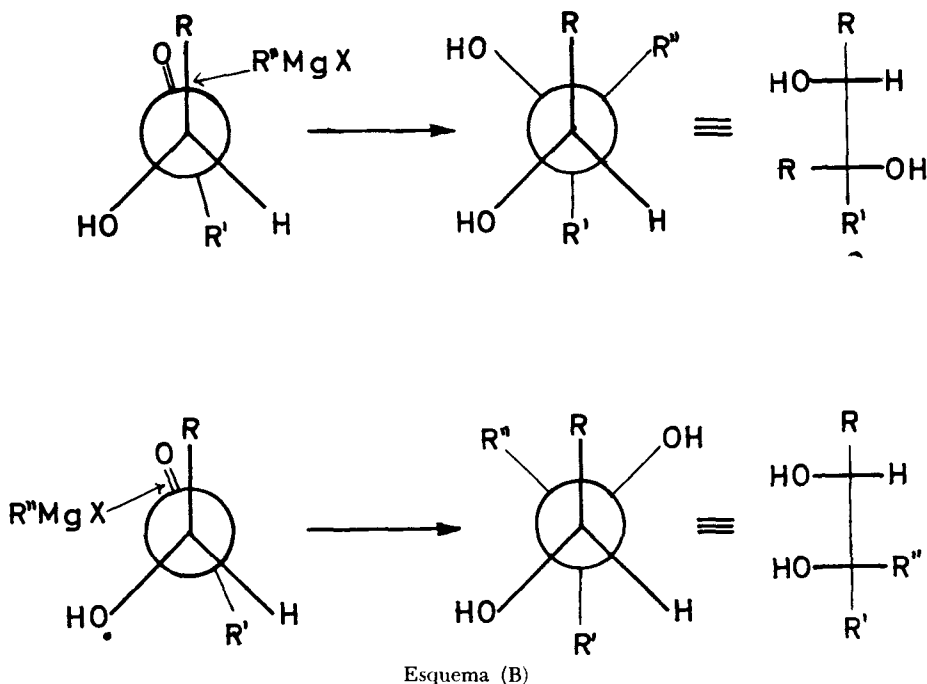
Menos importante al caso es la observación de los mismos autores de que la creación de α -glicoles a partir de compuestos 1,2-dicarbonílicos también da un solo diastereómero. Por ejemplo, por reacción de bencilo y ioduro de metilmagnesio se obtiene un glicol de f. 84° ; con diacetilo y bromuro de fenilmagnesio, un glicol de f. 122° . García Banús y el que os habla habían obtenido, en la reacción del bencilo y el cloruro de bencilmagnesio, simultáneamente los dos diastereómeros correspondientes (10), por lo cual la reacción en este caso es menos definida que en la síntesis de Tiffeneau y Lévy antes descrita. [V. (5).]

Una cuestión que queda por resolver en todo lo que antecede es la siguiente. Las síntesis de Tiffeneau y Lévy descritas demuestran que el magnesiano rompe

el grupo cetónico asimétricamente, y siempre en la misma dirección. Pero, ¿cuál es ésta?

En el esquema (B) se pone de manifiesto que, según de qué lado ataque el magnesiano, puede resultar el glicol *treo*, I, o el *eritro*, II.

Curtin, Ibaris y Meislich (11) han resuelto esta cuestión para una serie de casos análogos a los de las síntesis de Tiffeneau y Mlle Lévy, a base de sintetizar independientemente y por reacciones de curso estereo conocido los compuestos *eritro*, *treo*. Las conclusiones a que llegan pueden formularse: La reacción de



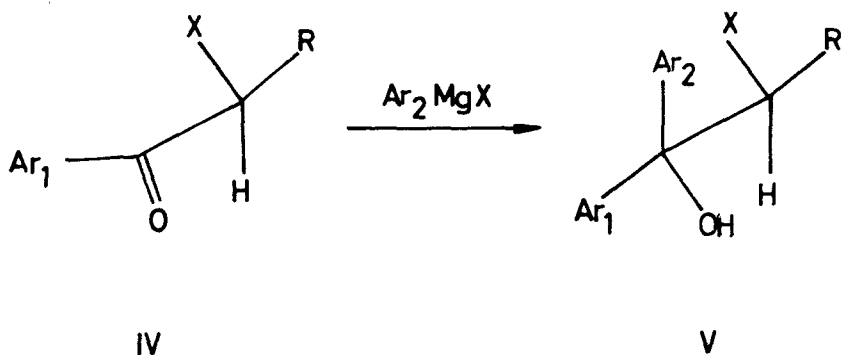
un Grignard de arilo y una cetona de fórmula general IV puede esperarse que marche estereoespecíficamente dando un compuesto V, en los cuales Ar_1 y Ar_2 son fenilos, fenilos p-sustituídos, o naftilos; R, fenilo o metilo, y X, NH_2 , OH o CH_3O .

Cautamente añaden los autores: «La estereoquímica de estas grignardizaciones puede ciertamente contribuir a la explicación de su mecanismo, pero parece poco conveniente especular sobre estos extremos hasta haber acumulado experiencia más directa sobre dicho mecanismo».

La cautela la rompen Cram y Elhafez (12) estableciendo un mecanismo más general y elaborado con su «regla del control estereo de la inducción asimétrica».

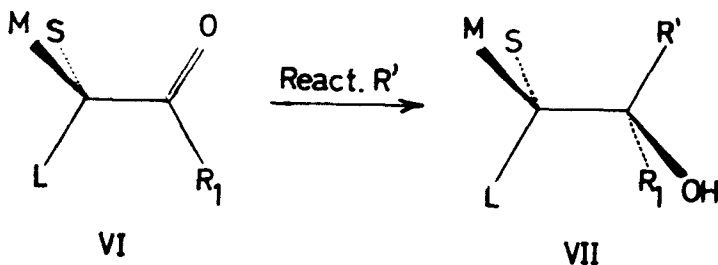
Tomemos un compuesto con una función bivalente contigua a un carbono

asimétrico, por ejemplo $SMLC \cdot CO \cdot R_1$, con los tres radicales diferentes S, M y L todos hidrocarbonados, lo que indica una diferencia importante respecto a los casos de Tiffeneau-Lévy y Curtin, y, como en éstos, pasemos la función bivalente a monovalente adicionando un nuevo radical R' al carbono funcional. También ahora se cumple el principio bien establecido además por la aporta-



ción de otras reacciones, de inversión de la configuración predominante del nuevo centro asimétrico cuando se invierte el orden existencia-adición de los radicales R_1 - R' (13).

La regla del control estéreo dice: «En las reacciones no catalíticas del tipo



Esquema (C)

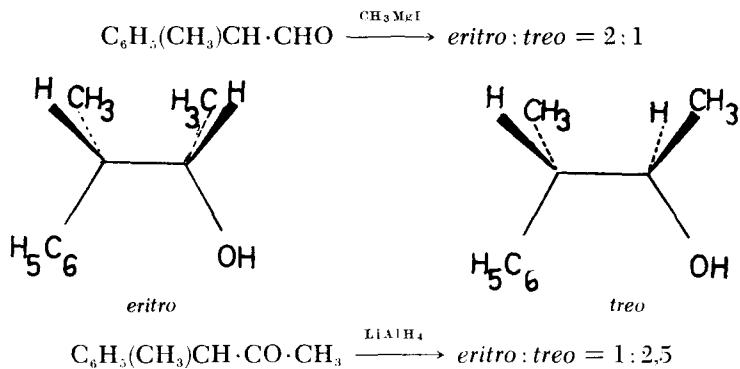
$L > M > S$, volumen efectivo de los radicales (large, medium, small).

y supuesta que la conformación del compuesto atacado, VI, sea tal que el grupo $C=O$ esté flanqueado por los dos grupos menos voluminosos, se formará de preferencia el diastereómero, VII, resultante del ataque de dicho $C=O$ desde el lado menos impedido estéreamente».

Hemos hecho notar antes la homogeneidad de tipo de los grupos S, M y L, y esto es importante para establecer la premisa de la conformación VI como la más favorecida, pues al atacar el compuesto, por ejemplo, con un magnesiano, se ha de formar probablemente un complejo $C=O +$ reactivo, dando un grupo

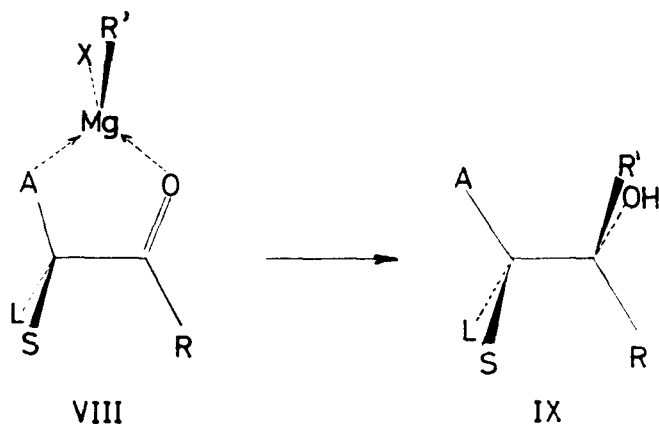
de máximo volumen que debe estar «extendido» respecto del L, que también es el mayor de su carbono.

Como ejemplo de par de reacciones estudiado podemos citar el siguiente:



Pero la regla no se limita solamente a los compuestos carbonílicos sin otra función, sino que Cram y Elhfez la extienden a las combinaciones que tienen además hidroxilo, o amino, o sea a las de los tipos de Tiffeneau-Lévy o Curtin.

Debe entonces modificarse en el sentido de que entre la sustancia y el reactivo se forma un complejo VIII (A=NH₂, OH, etc.), entrando el grupo R' por el lado menos impedido, según determinan los grupos L y S.

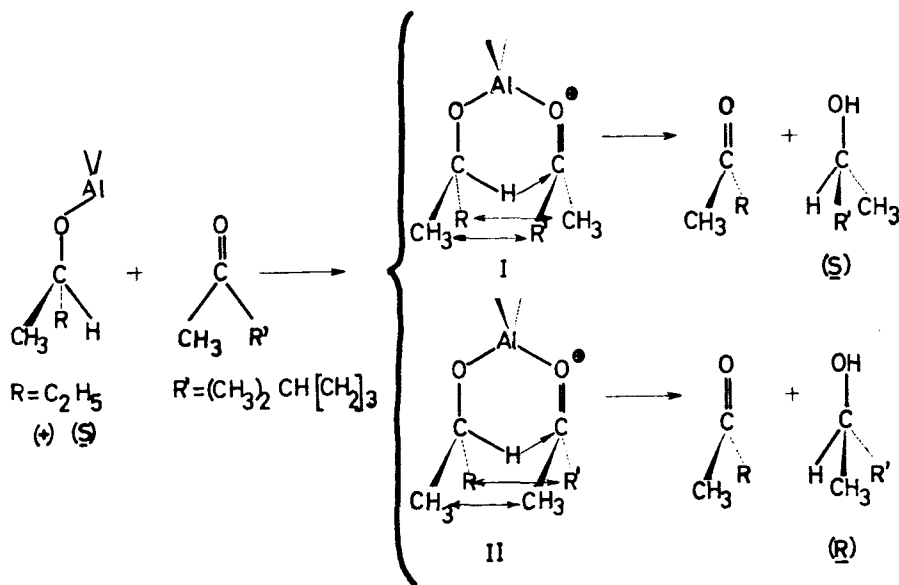


Esquema (D)

Los autores dicen en el resumen de su trabajo, en el que recogen además de los casos propios varios otros de la bibliografía, que la regla se ha comprobado en treinta y cinco compuestos preparados por seis reacciones de diferentes tipos (12), compuestos en los cuales la relación estérica de los carbonos activos se

demostraba por medios independientes, y que ha permitido predecir las configuraciones desconocidas de otros cincuenta compuestos (12 b).

Una síntesis asimétrica menos útil que la de Tiffeneau y Mlle Lévy desde el punto de vista preparativo, pero más interesante en lo referente a factores conformacionales y mecanismos supuestos, es la que describieron Doering y Young en el año 1950 (14). En este año Cram y Elhfez no habían formulado todavía su regla, y por lo tanto la consideración de los factores conformacionales representaba una aportación original. Doering y Young se ocuparon de la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley. Se explica ésta mediante una previa adición de la cetona a reducir al alcoholato de aluminio reductor y un corrimiento hexagonalmente concertado de electrones. De ser ella así, cuando el alcohol que se emplee sea ópticamente activo, la cetona debe dar un alcohol con actividad óptica. Así lo han comprobado Doering y Young en unos cuantos casos, uno de ellos en la interacción entre el alcohol (+) (S)-butílico secundario y la 6-metil-2-heptanona. En el esquema (E), de los estados de transición I y II,



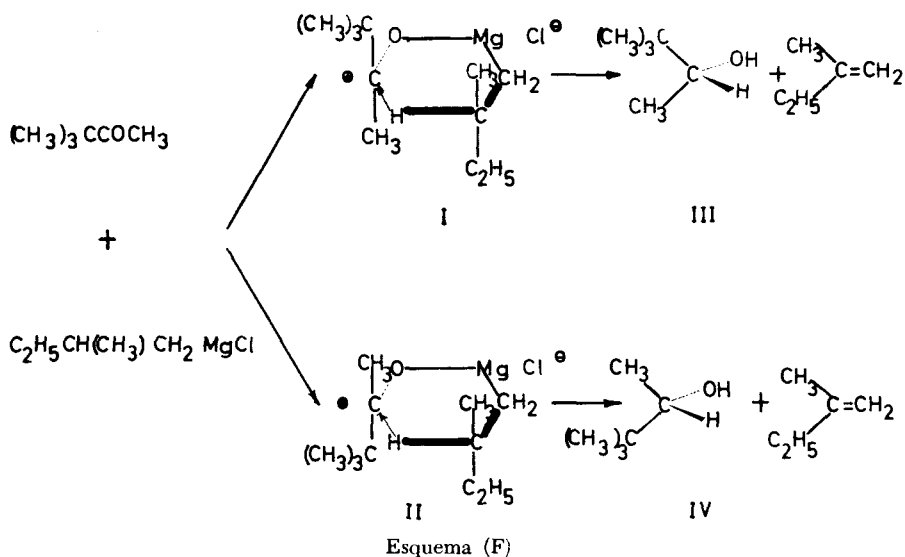
debe ser I el más favorecido por ser razonablemente menor la interacción $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{R} + \text{CH}_3 \leftrightarrow \text{R}'$ que la $\text{CH}_3 \leftrightarrow \text{CH}_3 + \text{R} \leftrightarrow \text{R}'$. Y, en efecto, se forma un 6-metil-2-heptanol con algún predominio de la forma S (15).

De concepto e importancia muy análogos es la reducción asimétrica de cetonas ópticamente inactivas con magnesianos reductores ópticamente activos.

Encontrada tal reducción por Vavon y colaboradores entre seis fenil-alcohol-

cetonas y el cloruro de isobornilmagnesio, se ocuparon de su parte teórica Mosher y La Combe (16 a), estudiando la acción del cloruro de (+)-2-metilbutilo sobre la pinacolona.

A base del estado de transición propuesto por Withmore, I o II, podríamos dibujar el esquema (F), análogo al (E) de la reacción de Doering y Young. El estado de transición I y el II deben tener diferente energía de formación y las cantidades de III y IV deben ser diferentes. Así es en efecto, obteniéndose un metil-*tert*-butilcarbinol ópticamente activo (17).



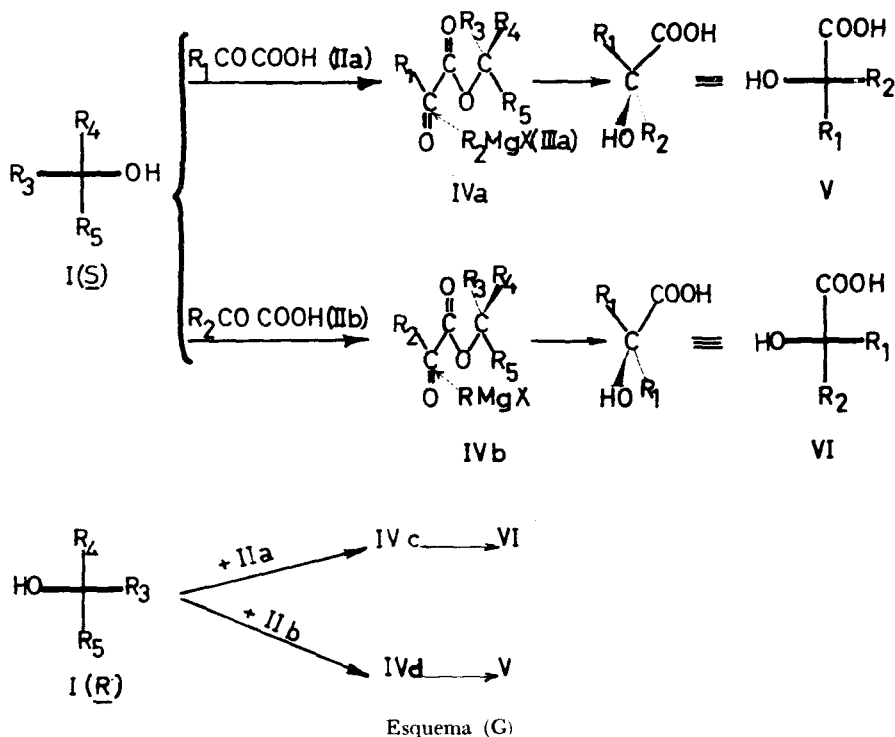
Mosher y La Combe hacen notar un aspecto de esta reacción muy importante, extensible, por otra parte, a la reacción asimétrica de Doering y Young, y que expresan con estas palabras: «Los autores no tienen conocimiento de otros casos de reducción asimétrica por un agente reductor ópticamente activo exceptuando las reacciones de los agentes enzimáticos». Añadamos nosotros que estas últimas, las enzimáticas, tienen generalmente una elevada estereoespecificidad incluso del 100%.

Mosher y La Combe (16 b) hacen todavía otro experimento que es también «consistente» con el estado de transición propuesto por Withmore. Reduciendo la pinacolona con cloruro de (+)-3-metil-pentil-magnesio, que tiene el carbono asimétrico en la posición 3 respecto al carbono 1 unido al magnesio, no se obtiene alcohol ópticamente activo.

En un orden de cosas análogo, los trabajos clásicos de síntesis asimétrica relativa de McKenzie han sido reemprendidos más recientemente por Prelog y colaboradores (18), ampliando su alcance a base de considerar las conformacio-

nes de los α -cetoésteres que se reducen o se hacen reaccionar con magnesianos, y del impedimento estereo de cada posible conformación.

Representando en el esquema (G) un carbinol ópticamente activo, I(S), cuyos radicales son hidrocarbonados y de magnitud creciente, $R_3 < R_4 < R_5$; y considerando que el cetoéster correspondiente tenga, como más favorecido, la conformación IVa, con los carbonilos coplanares y los radicales del carbinol dispuestos en el orden indicado; la probabilidad de ataque del magnesiano será mayor desde el lado menos impedido de la molécula, y el oxiácido que se obtenga después de la hidrólisis y saponificación será ópticamente activo, con predominio del de configuración V (19).



Si el mismo carbinol se convierte en el cetoéster IVb, con el radical R₂, y el magnesiano es el del radical R₁, el oxiácido que se obtenga será de signo inverso al del caso anterior, con predominio de la configuración IIIb.

También el carbinol I(R) estará en relación con los ácidos VI o V si se usan aquellos mismos reactivos que en el carbinol antípoda dieron predominantemente los ácidos V o VI respectivamente.

Los autores reunieron, de la bibliografía, 37 reacciones de cetoésteres de car-

binol activo con hidrógeno o con magnesianos, y como se conocían las configuraciones absolutas de tres de los oxiácidos que daban (20) y las probables de los demás, así como las de los alcoholes, pudieron ver que los resultados eran en general consistentes con sus previsiones. Todavía pudieron demostrar la inexactitud de las excepciones que pudieron repetir, y el porqué del dato falso.

De todo ello se deduce que, gracias a los estudios de conformación y de mecanismo, la síntesis de McKenzie, de importancia en su tiempo, por ser asimétrica, la tiene mayor por permitir determinaciones de configuración, especialmente de alcoholes, habiéndose aplicado, por ejemplo, a los de triterpenos y esteroides (18 c) y encontrado consistente con otros métodos más clásicos (18 d) (21).

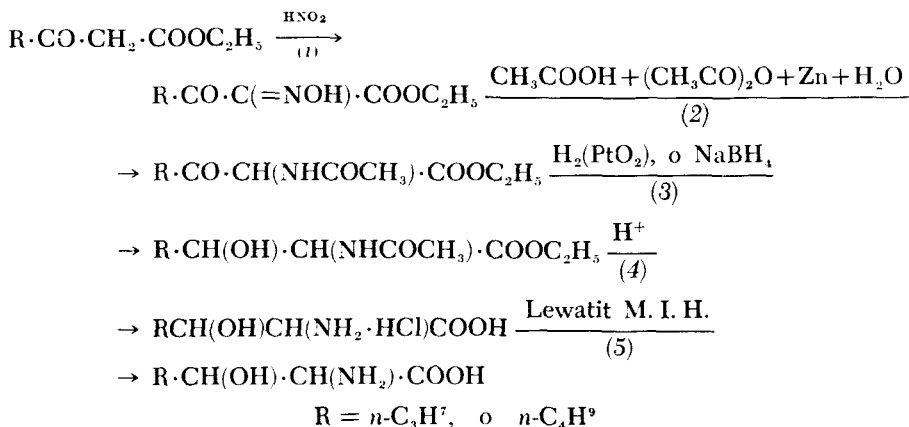
Configuración del carbono β de las homoserinas

La serina $\text{CH}_3(\text{OH})\cdot\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$
 y la treonina $\text{CH}_3\cdot\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\cdot\text{COOH}$

se encuentran entre los aminoácidos constituyentes de las albúminas. Hace unos años nos dedicamos a preparar algunos homólogos de la serina y la treonina, concretamente las β -n-propilserinas y las β -n-butilserinas,

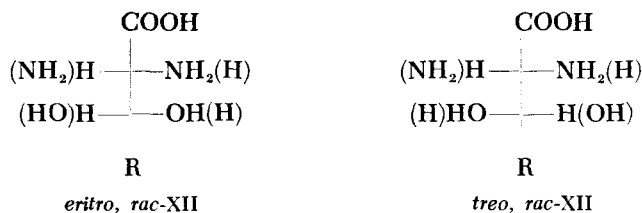
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ (X)
 y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ (XI) (22).

El método seguido es el mismo para ambos productos, y consta de las siguientes reacciones:



En el paso (3) nos encontramos con una reducción, que lo mismo si se hace catalítica que estequiométricamente, con hidruro de boro y sodio, da resultados

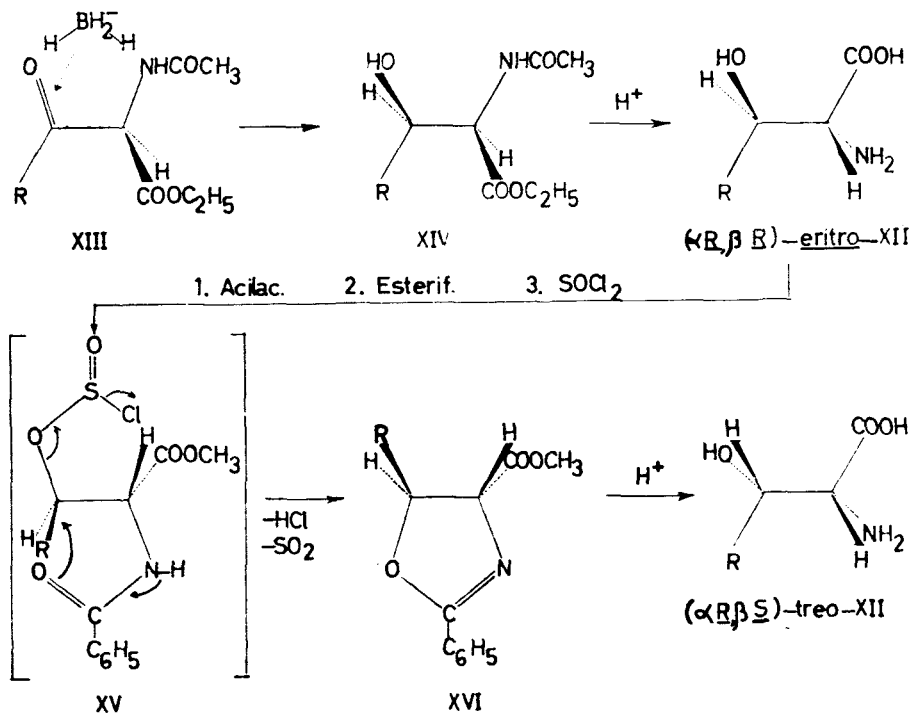
análogos. El producto que se forma es predominantemente el que después de la hidrólisis nos dará el ácido *eritro*, *rac*-XII.



En la reducción (3), si se hace con hidruro de boro y sodio, se cumple la regla de Cram-Elhfez, suponiendo que de los distintos conformómeros sea el más favorecido el XIII (nos referimos al racémico), por una más propicia complejación del reactivo por los dos grupos: C=O, el grupo atacado, y NHC₂H₅ (23).

Como todo trabajo de aminoácidos, no era lógico quedarse en la preparación de los productos racémicos.

La resolución de los *eritro*-derivados racémicos en antípodas se logra bien convirtiéndolos en ésteres y haciéndolos reaccionar con ácido (+)-dibenzoiltar-



tárico. El método es más ventajoso y sencillo que el bioquímico usado por otros autores en las β , n -propilserinas (24).

Los *treo*-ácidos no sólo se forman en menor cantidad en la síntesis expuesta, sino que no se logra resolverlos por el método químico usado en los *eritro*-ácidos. Pero entonces acudimos a una preparación más interesante.

Se toma un *eritro*-ácido ópticamente, por ejemplo, (αR , βR)-*eritro*-XII, y se retrotrae a un producto N-acilado y esterificado, del tipo XIV. Se somete entonces a la acción del cloruro de tionilo, y a través del éster clorosulfínico hipotético, XV, se forma una pirazolina, XVI, pero *trans*, por el mecanismo que se indica. La ulterior hidrólisis da ahora el *treo*-ácido (αR , βS)-*treo*-XII.

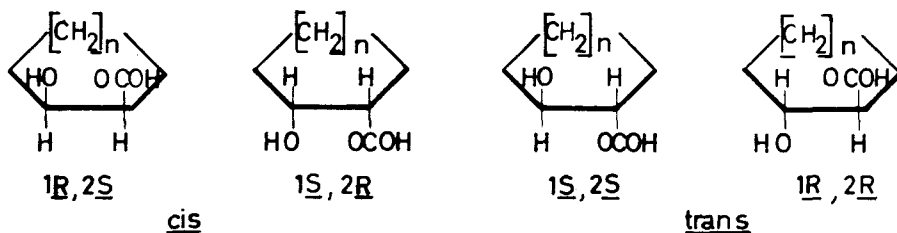
Esta reacción era ya conocida, pero la aplicación por nosotros a los ácidos *eritro* ópticamente activos, nos dio los *treo* activos ópticamente puros. O sea que se logró una inversión total del átomo de C β que tiene el hidroxilo (22 d).

Notemos que mientras el cloruro de tionilo clora los carbonos hidroxilados aislados manteniendo su configuración, la asistencia (anquimérica, se ha llamado) del carbono aminado contiguo determina en estos compuestos una reacción nucleofílica de curso contrario.

La configuración absoluta de los ácidos cis- y trans-2-hidroxiciclohexanocarbónicos

A través de varios trabajos efectuados en años sucesivos y con diversos colaboradores, me he ocupado de los ácidos 2-hidroxi- y 2-metoxi-ciclohexanocarbónicos; los ciclos correspondientes fueron los de cinco, seis y siete átomos de carbono (25).

Cada uno de estos ácidos puede existir en las formas geométricas *cis* y *trans*, y cada una con dos antípodas, dando en suma los cuatro compuestos siguientes:

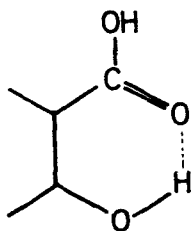


XVII

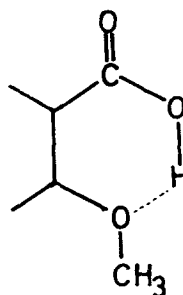
La asignación de forma *cis* o *trans* a los dos racémicos de un anillo determinado se hizo: a) a base de su influencia en las variaciones de conductibilidad del ácido bórico; b) aplicando la regla de v. Auwers-Skita a los ésteres metílicos obtenidos en estado de pureza por metilación de los ácidos puros; y c) por con-

sistencia con otras regularidades de que se hablará más adelante. No hemos publicado todavía, pero con uno de mis colaboradores (26) hemos visto que lo que primeramente se encontró en los compuestos correspondientes al ciclopentano y al ciclohexano puede extenderse al cicloheptano.

La regla de v. Auwers-Skita se funda en las determinaciones de densidad e índice de refracción, y en su derivada la refracción molecular, y algunos han querido complementarla con los puntos de ebullición. Otros, en cambio, la han simplificado, eliminando, por superflua, la refracción molecular, y formulándola: «En estereoisómeros cíclicos en los cuales los sustituyentes están unidos a anillos de configuración idéntica, el isómero de mayor densidad y mayor índice de refracción es el que tiene mayor contenido calorífico» (27). Si el contenido calorífico en sustancias análogas quiere decir mayor estabilidad, los compuestos *trans* deben ser más estables que los *cis*, y tal vez por esto en los anillos de seis y de siete átomos de carbono los 2-hidroxi-ácidos *cis* hervidos con álcali dan los *trans*, siendo éste el medio de que nos hemos valido para obtener los segundos. Con-



XVIII



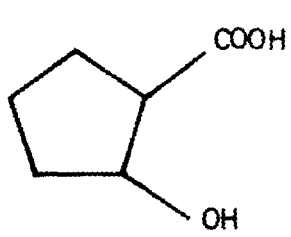
XIX

cuerda con esta transformación el paso en el ácido 2-hidroxiciclohexanocarbónico de un compuesto ecuatorial-axial (*cis*) a otro ecuatorial-ecuatorial (*trans*). En el anillo de cinco, los compuestos no resisten la ebullición en álcali.

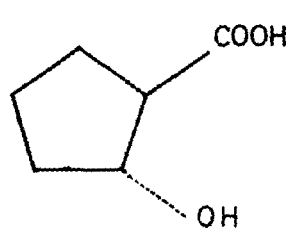
Se han observado algunas otras regularidades concordantes con las asignación dada. Así se manifiesta una muy acusada asociación intermolecular (mayor viscosidad) de los ésteres *trans*-2-hidroxiciclohexano- y -cicloheptanocarbónico respecto de los *cis* de igual estructura. En los ésteres del ciclohexano se ha comprobado también que los pesos moleculares en benceno son mucho mayores en el derivado *trans*.

El doctor W. Simon y colaboradores (28) han determinado las constantes de disociación de nuestros ácidos en metilcelosolve/agua, dando los números de la tabla 1.

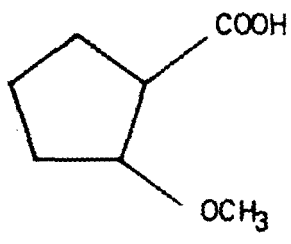
Como puede verse, los hidroxiaácidos *cis* son más disociables que los *trans*, lo cual puede ser debido a la solicitud de electrones del carboxilo por el puente de hidrógeno que se pone de manifiesto en la fórmula XVIII, determinando una mayor libertad del hidrógeno ácido. En cambio, los *trans*-metoxiaácidos son más



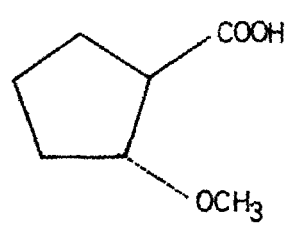
$\frac{pK}{652}$



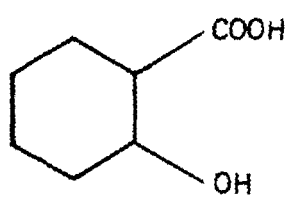
$\frac{pK}{704}$



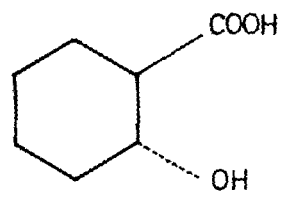
753



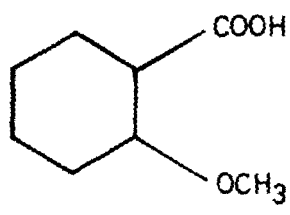
711



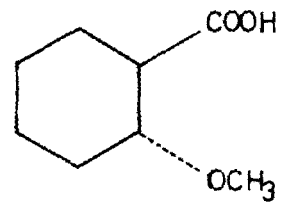
660



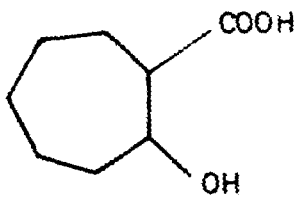
686



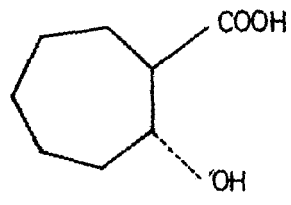
750



721



671



697

TABLA 1
pK correspondientes a las constantes de disociación aparente de los ácidos en metilcelosolve agua.

disociables que los *cis*, tal vez por la mayor facilidad en éstos del puente de hidrógeno indicado en la fórmula XIX.

Todo esto parecería indicar un paralelismo en los anillos de los ciclos de cinco, seis y siete carbonos, en lo que a los derivados *cis* y *trans* se refiere, a pesar de las diferencias de conformación admitidas en dichos anillos. Algo análogo habíamos visto en otro trabajo sobre la acción de los hidroxiaácidos en la conductibilidad del ácido bórico (25 a).

Pero es otro el asunto particular del que desearía hablar en estos compuestos. Se trata de su configuración absoluta.

Con uno de mis colaboradores (25 b), habíamos desdoblado los ácidos 2-hidrociclohexanocarbónicos *cis* y *trans* en sus antípodas. Reemprendido el trabajo más tarde (25 e) y continuado todavía actualmente (29), tenemos las siguientes características de los ácidos:

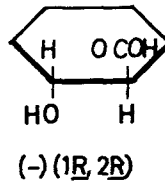
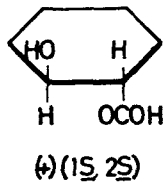
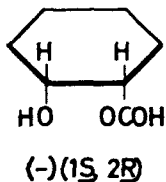
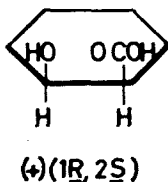
Fórmulas		<i>rac.</i>	(+)	(-)
<i>trans</i> -XVII (<i>n</i> = 4)	P. f.	76-78°	27,3	30,5
	[α] _D	—	íd.	íd.
<i>cis</i> -XVII (<i>n</i> = 4)	P. f.	110-111°	53,0	53,6
	[α] _D	—	íd.	íd.

En un trabajo anterior (25 e) se determinó que el ácido (+)-*trans*-2-hidrociclohexanocarbónico tenía la configuración 1S, 2S, y claro está que el levógiro debía ser 1R, 2R. No es sencillo el método seguido, y sin ser difícil, es laborioso. Por ello quisimos abreviar la averiguación análoga en los antípodas *cis*.

Hemos citado anteriormente la transformación del ácido *cis*-2-hidrociclohexanocarbónico en ácido *trans* por ebullición con potasa, y actualmente estamos aplicando el método a los mismos ácidos ópticamente activos. Hervido el ácido (-)-*cis* con potasa ha dado un (-)-*trans* de [α]_D = -51,8. Ciertamente el rendimiento no pasa del 50 %, el mismo orden que se obtiene en la análoga transformación entre racémicos. Pero el producto aislado tiene un poder rotatorio que indica una transformación ópticamente cuantitativa.

Es claro que el átomo que invierte su configuración ha de ser el 1, con un hidrógeno, y contiguo al doble enlace carbonílico. Por lo tanto, el *cis* levógiro ha de ser 1S, 2R.

En conjunto, pueden darse como seguras las cuatro fórmulas de configuración siguientes:



Hace unos cuarenta años que el doctor don Antonio García Banús, catedrático de Química Orgánica en la Facultad de Ciencias de Barcelona, decidió mi vocación orientándome en dicha rama de la Química y haciendo con él la tesis doctoral. Hombre irregular en sus clases, no lo era en el Laboratorio, y por lo que exigía, guiaba y cuidaba de la formación experimental, creo que puede considerarse como uno de los maestros de su momento.

¡Cuán distinta entonces la Química Orgánica de lo que es hoy! Limitándome a los conceptos de mi discurso, basta decir que la configuración se limitaba a los azúcares, hidroxí- y aminoácidos, mientras hoy no sólo se sabe la de muchos terpenos, esteroides y alcaloides, sino también la de sustancias ópticamente activas, pero sin carbono asimétrico. La conformación tiene diez o doce años de vida, y los mecanismos de reacción, de los cuales a veces abusamos, han pasado de la busca y conocimiento de algunas sustancias intermedias en las reacciones, a los estados de transición y al papel de los electrones de valencia, creo que debido principalmente a los trabajos fundamentales de Ingold.

En otras partes de la Orgánica, los avances han sido, si cabe, más espectaculares, debido principalmente a la espectrografía en todas sus variantes, a las reacciones estereoespecíficas y a los átomos marcados, amén de los nuevos métodos y reactivos, como los iluros de fosfonio, por ejemplo.

Os dije al principio que iba a ocuparme en mi discurso de algunos temas, modestos, pero en los cuales había tenido alguna intervención. Quiero ahora señalar que no me he referido a la que estimo de mayor mérito, si es que alguno me cabe: me refiero a la transmisión a otros de la antorcha del cultivo de la Orgánica, que Banús me entregara, y que yo he puesto en nuevas manos, con la dicha de verla resplandecer con un brillo más destacado.

Barcelona, abril de 1963.

NOTAS

(1) FIDEL E. FAURICH, *Revista de la Real Academia de Farmacia de Barcelona*, B), número 8, junio 1961.

(2) Los documentos originales referentes a la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona figuran en el archivo de la misma.

(3) El Dr. Almera era canónigo y Prof. de Geología del Seminario.

(4) a) M. TIFFENEAU y Mlle J. LÉVY, *Comp. Rend.*, 178, 1724 (1924); b) M. TIFFENEAU y Mlle J. LÉVY, *Bull. Soc. Chim. France.*, 41 (4^o), 1351 (1927); c) M. TIFFENEAU, Mlle J. LÉVY y E. DITZ, *Comp. Rend.*, 192, 955 (1931); d) M. TIFFENEAU, Mlle J. LÉVY y F. KAYSER, *Comp. Rend.*, 196, 1407 (1933); e) P. JULIEN y F. KAYSER, *Bull. Soc. Chim. France*, 4 (5^o), 700 (1937).

(5) Los pares de α -glicoles trisustituidos descritos por TIFFENEAU y Mlle LÉVY son doce, siendo en casi todos ellos $R = C_6H_5$. Por ejemplo, si $R' = CH_3$ y $R'' = C_2H_5$, los diastereómeros tienen puntos de fusión 73° y 85° ; $R' = CH_3$, $R'' = i-C_3H_7$, puntos de fusión 99° y 125° ; etc.

Aunque el método es de valor preparativo y los autores aislaron en cada reacción un solo diastereómero, no excluyen la posibilidad de que el otro se forme también, aunque en menor cantidad. Esto es ciertamente lo que pasa, pues en general los trabajos de Tiffeneau y Lévy no dan rendimientos, y más adelante los discípulos de la misma escuela pudieron comprobarlo en varios casos (4 e). Las reacciones análogas estudiadas más recientemente, con una separación más cuidadosa o técnicas más perfectas, llevan a la misma conclusión, de modo que la exclusividad de Tiffeneau y Lévy debe entenderse en el sentido de predominio de una de las formas.

(6) E. E. TURNER y M. M. HARRIS, *Quart. Rev.*, 1947, 299 (Londres), reproducen una definición de la inducción asimétrica de G. Körting: «es la acción de una fuerza ejercida por moléculas asimétricas sobre moléculas simétricas capaces de pasar a otras asimétricas, pudiendo ejercerse la acción inter- o intramolecularmente».

(7) Limitémosnos sólo a señalar que refiriéndose a la obtención de uno u otro de los diastereómeros, dicen (1 h, pág. 1345): «Así en las hidroxicetonas, cuyo carbono asimétrico tiene la misma disposición en el espacio, hay ruptura del átomo de oxígeno en uno u otro de los dos sentidos posibles, pero éste no es el mismo para cada una de ellas».

(8) *Anales Real Soc. Esp. Fis. Quím.*, 26, 219 (Madrid, 1928).

(9) Entendemos por proyección central la proyección ortogonal de los grupos unidos a dos carbonos sobre un plano perpendicular a la valencia que los une. La representación dada ahora en el esquema (A) es fundamentalmente la que se dio en (8). En lenguaje actual podemos añadir que Ia y IIa tratan sólo de hacer patente que si la conformación más reaccionable de I es Ia, la de II debe ser IIa.

(10) A. GARCÍA BANÚS y J. PASCUAL, *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 19, 339 (Madrid, 1921).

(11) D. Y. CURTIN, E. E. HARRIS y E. K. MEISLICH, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 2901 (1952).

(12) a) D. J. CRAM y F. A. A. ELHAFAZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5828 y artículos siguientes (1952); b) las diversas reacciones enumeradas se refieren: a las reacciones de aldehídos y cetonas con compuestos Grignard; reducción de cetonas a alcoholes con alanoato de litio, sodio

y alcohol, amalgama de sodio y agua, e isopropilato de aluminio; y reducción de oximas a aminas con amalgama de sodio. La reducción con isopropilato de aluminio es reversible, y para que se cumpla la regla es necesario usar un exceso de reactivo tal que la relación de diastereómeros sea cinéticamente (no termodinámicamente) determinada. Otra de las dificultades para interpretar la regla se refiere a la magnitud efectiva de los sustituyentes L, M y S, que en algunos casos es clara y en otros es circunstanciada o ambigua.

(13) Un caso en que parece no cumplirse este principio, y por lo tanto la regla de Cram-Elháflez, lo exponen R. P. A. OSSORIO y A. GOSSAUER en la tesis doctoral del último (Universidad de Madrid, Facultad de Ciencias, 1962), cuya lectura puede aclarar el alcance de cuanto estamos exponiendo.

(14) W. VON E. DOERING y R. V. YOUNG, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 631 (1950). V. también LL. M. JACKMAN, J. A. MILLS y J. S. SHANNON, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4814 (1950).

(15) Consistente también con el mecanismo expresado de la reacción M.-P.-V., son las experiencias con compuestos deuterados que parecen poner fuera de duda que el hidrógeno que pasa del alcohol a la cetona es el unido directamente al átomo de carbono: A. F. REKASHEVA y P. P. MIKLIKHIN, *C. A.*, 1952, 1965 d.

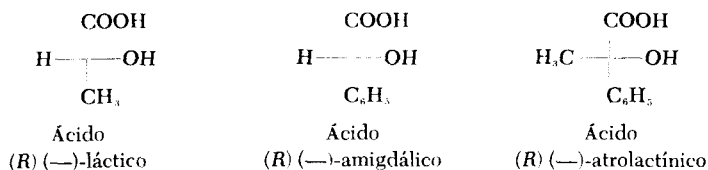
(16) a) H. S. MOSHER y E. LA COMBE, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 3994 (1950); b) H. S. MOSHER y E. LA COMBE, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4991.

(17) La especificidad estérea de la reacción es del orden del 16 %. Operando a baja temperatura, Vavon había obtenido en algún caso un compuesto reducido con una actividad óptica del 72 % del compuesto puro.

(18) a) V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta*, 36, 308 (1953); b) V. PRELOG y H. L. MEIER, *Helv. Chim. Acta*, 36, 320; c) W. P. DAUBEN, D. F. DICKEL, O. JEGER y V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta*, 36, 325; d) V. PRELOG y G. TSATSAS, *Helv. Chim. Acta*, 36, 1178 (1953); e) W. R. FELDMAN y V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta*, 41, 2396 (1958).

(19) En (18 a) se indica por qué se acepta como conformación más favorecida del cetoéster la que tiene los carbonilos coplanares. En cambio, en cuanto al carbinol se consideran todas las conformaciones posibles y la discusión lleva a las correlaciones entre carbinoles y ácidos que se dan en el esquema.

(20) Los ácidos son



procedentes de los ácidos pirúvico y fenilgloxílico.

(21) Otro método menos claro de explicación mecanística para determinación de la configuración de alcoholes: C. W. BIRD, *Tetrahedron*, 18, 1 (1962); *Tetrahedron Letters*, 1962, 83.

(22) a) J. L. ORTÍN, J. PASCUAL y G. SOLÉ, *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 54 B, 69 (Madrid, 1958); b) J. PASCUAL y G. SOLÉ, *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 54 B, 81 (1958); c) J. L. ORTÍN, A. PARÉS y J. PASCUAL, *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 54 B, 209 (1958); d) J. L. ORTÍN, A. PARÉS, J. PASCUAL y G. SOLÉ, *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 55 B, 163 (1959); e) J. PASCUAL, *Memorias de la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona*, 33 (3.^a), 281 (1960).

(23) La interpretación que damos rectifica la expuesta en (22 a, e). El conformómero correspondiente a la complejación C=O y COOC₂H₅ daría derivados *treo*.

(24) R. T. ADAMS y C. NIEMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4260 (1951).

(25) a) J. PASCUAL, *Memorias de la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona*, 32 (3.^a), 285, (1956). En la Memoria se dan referencias de otros trabajos sobre el tema, publicados con anterioridad; b) J. SÁNCHEZ REAL y J. PASCUAL, *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 49 B, 445 (1953); c) J. PASCUAL y J. VIÑAS, *Bull.*, 1960, 1430; d) J. PASCUAL, *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 56 B, 389 (1960); e) J. E. FAIXAT, M. A. FERRER y J. PASCUAL, *Anales Real Soc. Españ. Fis. Quím.*, 57 B, 705 (1961).

(26) J. PALAU, Tesis doctoral. En preparación.

(27) H. VAN BEKKUM, A. VAN VEEN, P. E. VERKADE y B. M. WEPSTER, *Recueil*, 80, 1310 (1961). La palabra «configuración» se aclara en el texto, que se emplea para dejar los anillos grandes fuera de la regla, y probablemente sería más propio sustituirla por «conformación».

(28) W. SIMON y colabs., *Zusammemenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser*, Juris-Verlag, Zurich, 1959, pág. 13; *id.*, Bd. II, 1961, pág. 16. Los del hidroxiaácidos del cicloheptano no se han publicado todavía.

(29) Con la Srta. Dra. M. A. Febrer y P. Gomis.

DISCURSO DE CONTESTACION

POR EL

EXCMO. SR. DR. D. MANUEL LORA TAMAYO

Señores Académicos:

Fue en Sevilla, hace poco más de treinta años, cuando se escribía un artículo para el periódico local, ensalzando la figura de un catedrático de aquella Facultad de Ciencias que ingresaba el día de su publicación en la Real Academia de Medicina de la capital andaluza. Era el beneficiario el mismo que lo es hoy en nuestra Real Academia de Ciencias, y el articulista ocasional, este que en vuestro nombre ha de hacer ahora su presentación y semblanza.

Con tal recuerdo, que viene a mi memoria al empezar la redacción de este discurso, quiero evocar que el Prof. D. José Pascual Vila, dos veces Doctor, en Ciencias Químicas y en Farmacia, hoy Catedrático de Química Orgánica en la Universidad de Barcelona, tenía en aquella época, muy poco tiempo después de su llegada a la Facultad sevillana, un reconocido prestigio universitario que le condujo a todo honor a su promoción académica, y que yo, desde mi modesta condición de inquieto aspirante a hacer carrera científica, profesaba ya una sincera admiración a sus merecimientos científicos y a su calidad humana; sentimiento aquél que el tiempo ha ido acrecentando y me lleva hoy a proclamar «ex abundantia cordis» el honor y la satisfacción con que me adelanto a introducirle en nuestra Casa.

Pascual Vila llegó a Sevilla en 1925, procedente de la Universidad salmantina, a la que tuvo acceso por oposición en 1922. Prefiero testimoniar con la experiencia vivida a recurrir a la versión ajena y, por ello, mejor que referirme al breve paso por su primera Universidad, lo haré más expresamente a lo que supuso para la Facultad de Ciencias de Sevilla su brillante actuación académica. Y no porque los pocos años vividos en Salamanca no hubieran dejado huella, pues durante ellos publicó con el malogrado Cerezo, trágicamente separado de nosotros, e influenció notoriamente la formación que le llevó a la cátedra, sino porque en la Universidad sevillana tuvo más tiempo y oportunidad de marcar su impronta, que ha perdurado ya en lo sucesivo.

Puede decirse, sin deformación de imagen, que Pascual Vila creó y mantuvo en crecimiento un clima de investigación en la Facultad de Ciencias de Sevilla. Desde unos nuevos laboratorios, que reemplazaban en nueva planta a lóbregos locales anteriores, a una biblioteca de Química, rica ya en colecciones de revistas, y una absorbente entrega a la dirección de doctorandos, fue llenando de contenido lo que debía ser la vida científica en aquella Universidad. El ambiente producido alcanzó también a otros laboratorios, en legítima emulación, y yo

mismo me declaro un poco hijo de aquel medio porque, aun actuando en lugar distinto de la Universidad, viví muy de cerca la actuación de Pascual Vila, íntimamente en un principio —disfruté de la primera mesa moderna de laboratorio que él hizo— y más alejadamente después, pero siempre suficientemente próximo para que aprendiese de él estilo y «conformación» —séame permitida la extrapolación de léxico— y recibiese fuerte estímulo para mi vocación en potencia.

La formación adquirida con García Banús en la Universidad de Barcelona, donde cursó sus estudios —nació en Mataró en 1895—, y ampliada después con Wieland en Freiburg, trabajando en su temática sobre ácidos biliares, por la que el profesor alemán obtuvo el premio Nobel, le dieron, junto a una sólida base experimental y un claro criterio orgánico, todo ese conjunto de calidades y matices que se adquieren viviendo intensamente un Instituto de investigaciones de plena vitalidad. Así se potencian las facultades innatas y así se hizo posible esa obra creadora que Pascual Vila llevó a cabo en Sevilla, sin ayuda alguna extrauniversitaria, porque nos movíamos entonces en torno a 1930, y lo que se atendía en investigación estaba aún excesivamente centralizado para alcanzar a una Universidad de provincias.

En 1934, concedida la autonomía a la Universidad de Barcelona, pasó a ella, reclamado por la Facultad de Ciencias, para explicar Química Técnica, y más tarde, en 1940, volvió a su titularidad de Química Orgánica en la misma Universidad, desplegando desde entonces en su cátedra intensa actividad investigadora, que cristaliza hoy en una selecta y nutrida escuela de Química Orgánica, de la que han salido catedráticos como Ricardo Granados, investigadores de actual pujante personalidad, como Ballester, Castells, Serratosa, y químicos industriales. Ello constituye un magnífico ejemplo de lo fecunda que ha resultado la amplitud con que el Consejo de Investigaciones Científicas se abrió en acción estimulante de los Centros universitarios. Los laboratorios de Barcelona, como los de Santiago, Sevilla o La Laguna, por no citar más que aquellos de más distanciadas latitudes, constituyen gracias a aquél potentes núcleos de trabajo que dan ya a la investigación orgánica española una fisonomía propia con superior valoración en el exterior.

Esta absorbente dedicación a la cátedra y laboratorio que ha llenado toda su vida, no ha excluido cualquier colaboración que se le solicitara en el orden académico o de asesoramiento y organización. Así ha sido Vicerrector de la Universidad de Barcelona, y es actualmente Presidente de la Delegación del Patronato «Juan de la Cierva» en la misma capital y Consejero y asesor de la Junta de Gobierno de éste, en la que sus informes son ejemplo de concisión, exactitud y sobriedad.

Aún hay que señalar un aspecto interesante de su actividad científica. La claridad y precisión que le caracterizan le llevan a preocuparse intensamente por los problemas de nomenclatura orgánica, no exentos de complejidad en estructuras complicadas y muchas veces difíciles por la confusión que se crea al traducir de fuente bibliográfica extranjeras. Ha participado en reuniones de la Comisión Internacional de Nomenclatura Orgánica y tradujo al castellano las

reglas que sobre ella tenía publicadas en varios idiomas la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada. Doy fe de que nuestra Academia ha de encontrar en él un concienzudo definidor, porque testimonio con el hecho cierto de que para los orgánicos españoles es consultor de excepción en frecuentes dudas de esta naturaleza.

Creo ser fiel intérprete de vuestros sentimientos, Señores Académicos, al expresar la satisfacción con que se le recibe. Era ya Académico correspondiente desde 1948, se le ha elegido en un pleno reconocimiento de que la adjetivación de «nacional» que damos a nuestro senado, siendo algo más que un título, lleva consigo su apertura a personalidades valiosas de toda la geografía española y, por grata circunstancia, la recepción del nuevo Académico coincide con su presidencia al frente de la Real Academia de Ciencias y Artes de Barcelona. No elegimos mal, ciertamente, cuando contamos entre nuestros Académicos de fuera de Madrid con el que es Secretario perpetuo de aquella Academia, nuestro ilustre compañero D. Antonio Torroja, y desde hoy con un nuevo miembro de la misma. Felices coincidencias, más destacables aún cuando se producen en vísperas del bicentenario de la Academia hermana, a la que ofrecemos ya, como primer homenaje, esta efusión con que acogemos a su actual Presidente.

* * *

Entre las numerosas publicaciones de Pascual Vila y sus colaboradores pueden definirse dos series fundamentales, que responden a los temas «Síntesis con β -cetoésteres» y «Estudio de la isomería *cis-trans* en cicloparafinas».

El primer tipo de trabajo ha conducido a la síntesis de aminocetonas y, con un esquema análogo, con ligeras variantes en la secuencia de reacciones, a la de α -amino- β -hidroxiácidos. En ambos se preparan las formas *eritro* y *treo* y se realiza su transformación, en su caso, a derivados de 2-oxazolina. También ha utilizado los β -cetoésteres en las síntesis de α -pironas, siguiendo esquemas basados en la condensación de Michael, o adaptando a aquéllos un método anterior de condensación entre acetofenona y etoximetilenmalonato de etilo.

Los trabajos sobre estereoisomería en las cicloparafinas se inician en 1950 con una nota preliminar sobre la preparación y resolución de los ácidos 2-hidroxiciclohexanocarbónicos y correcta asignación de sus configuraciones, y las de un gran número de sus derivados, con el auxilio de diversos criterios. El trabajo fue continuado desde 1955, añadiendo a éstos la aplicación de las reglas de von Auwers-Skita a los índices de refracción de ésteres etílicos y ampliándolo a la consideración de otros ácidos cicloparafínicos en los que existe la posibilidad de isomerías *cis-trans* y óptica. Por otra parte, el conocimiento de las configuraciones de los ácidos 4-hidroxi-4-metilciclohexanocarbónicos le ha permitido la asignación correcta de la correspondiente a la terpina.

Aparte de otras publicaciones aisladas, más o menos conexas con estos temas generales, o aun independientes de ellos, son de interés destacar, en los últimos años, las que se refieren a la síntesis de butenolidas, cuyo programa de trabajo fue objeto de una Ayuda de la Fundación March. En los ácidos γ -acetilendicar-

boxílicos se ha probado que el triple enlace y el carboxilo reaccionan intramolecularmente, originando γ - o δ -lactonas no saturadas, de forma que por simple calentamiento el ácido fenilproplidenmalónico se cicla a α -carboxi- γ -bencilidenbutenolida. El hecho de que la estructura de butenolida se halle presente en numerosos compuestos de origen natural, algunos con actividad antibiótica, justifica el estudio hecho con una variedad de ácidos propargilidenmolónicos sustituidos.

* * *

La consideración de los problemas estéreos que plantean las investigaciones llevadas a cabo en las dos series a que nos hemos referido, son el origen de este discurso con que nos obsequia hoy el Prof. Pascual Vila en el solemne acto de su recepción.

Proyecta en él con escogidos ejemplos, muchos de contribución personal, una clara síntesis de la problemática que la actual consideración del tema configurativo y el análisis conformacional ha determinado en el mecanismo de las reacciones orgánicas.

La estereoquímica es tan antigua como la Química Orgánica misma. La rotación óptica de Biot antecede a la síntesis de la urea por Wöhler, y el desdoblamiento mecánico de un racémico por Pasteur es de la misma época que las investigaciones de Kekulé sobre estructura molecular. El tema estereoquímico ha estado presente siempre en el trabajo de los orgánicos, no sólo en el aspecto de aislamiento de estereoisómeros, sino en el más atrayente de competir en el laboratorio con la estereoespecificidad que nos brinda la síntesis asimétrica llevada a cabo por la naturaleza.

Pero desde hace pocos años, Barton introduce el concepto de «conformación» en los términos que Pascual Vila recuerda, con lo que disponemos de un nuevo parámetro para el conocimiento de la estructura de los compuestos orgánicos. En la interpretación de su comportamiento hay que atender ya, aparte de la constitución, a su configuración y a su conformación, con lo que la Química teórica actual se asienta sobre la mutua implicación de estos tres conceptos con la teoría electrónica y la teoría de los orbitales moleculares. Y esto con tal amplitud y estrecha conexión, que los tres estados intermedios reactivos considerados en nuestras interpretaciones mecánicas, el carbanión, el radical libre y el ion carbonio, pueden ser tratados también en términos conformacionales.

El análisis conformacional, que tan fructíferos resultados ha producido en la química de terpenos y esteroides, predice y relaciona en términos que la experiencia comprueba plenamente, la conducta relativa de pares de estereoisómeros, y hoy ofrece resultados aún más prometedores al tomar en cuenta la influencia sobre uno de los estereoisómeros de un agrupamiento determinado en lugar relativamente alejado de la molécula. Interacciones de este tipo son ya interpretadas en términos de efectos inductivo o hiperconjugativo; pero Barton añade ahora un nuevo efecto operativo más amplio en moléculas saturadas, que ha designado con el nombre de «transmisión conformacional» (Barton, *Experiencia*, 1955, sup. II, 121; Barton y Head, *J. Chem. Soc.*, 932, 1956).

La idea básica de la transmisión conformacional postula que un sustituyente puede producir una distorsión local de la molécula, capaz de transmitirse por una débil flexión de los ángulos de valencia y alteración de la coordinación atómica a través de la molécula. Así se confirma por medidas cinéticas en numerosos ejemplos y muy demostrativamente en la condensación de benzaldehído con cetonas triterpénicas y esteróidicas, catalizada por bases. La importancia de la transmisión conformacional no significa que otros factores, especialmente polares, no sean también operativos, pero para Barton el nuevo factor tiene mayor alcance. Subrayo con esto la importancia creciente del aspecto conformacional y el interés que ofrece su consideración, como lo hace Pascual Vila a lo largo de su trabajo.

Inicia éste con el estudio de la reducción asimétrica del grupo carbonilo, refiriéndose a la síntesis de α -glicoles trisustituídos realizada por Tiffeneau y Lévy, a partir de una cetona α -hidroxilada con un carbono asimétrico y un magnesiano, con lo que confirman la existencia de los dos diastereoisómeros previsible al originarse el nuevo centro de asimetría. Puede pasar un poco inadvertida la intervención de Pascual Vila en la interpretación del fenómeno, que los autores no explicaban inicialmente. Aquél, en efecto, proyectando ortogonalmente los dos carbonos unidos por un enlace perpendicular al plano, hace visible que, admitiendo en ambos casos idéntica ruptura del grupo carbonilo, con producción de un OH en posición opuesta al existente, se forman los dos diastereoisómeros.

Así se pone de manifiesto en el esquema (A) de su discurso, que reproduce, actualizando su presentación, el del trabajo publicado en 1928, al que vengo refiriéndome. He tenido especial gusto al releerlo, porque —el Profesor Pascual no lo recuerda, pero yo lo he revivido ahora— de esa interpretación gráfica nos hablaba en el Laboratorio de Sevilla, cuando redactaba su nota, de cuyas primicias también pudimos disfrutar.

Quede este recuerdo como demostración de que en aquella fecha el tema estereoquímico, contribución siempre fina en un químico orgánico, atraía ya la atención y el interés de nuestro Académico. Por cierto que, como cita Pascual, en la aceptación por Tiffeneau de la explicación que él daba, utiliza los mismos esquemas de su publicación, aunque sin una mención expresa del origen. Pero es lo cierto que, a pesar de ello, Tiffeneau se dio buena cuenta de la categoría de su procedencia. En una visita mía, poco tiempo después, a su laboratorio en la Facultad de París, de la que fue profesor de Química Médica, se interesó vivamente por los trabajos de nuestro Académico, inquiriendo noticias sobre sus temas y direcciones.

Volviendo con brevedad a la reducción en estudio, y ante la aparente exclusividad o predominio notable de formación de uno de los dos diastereoisómeros, es de interés señalar la irrupción de lo conformacional en el control estereó de la inducción asimétrica, que representa la regla de Cram, comprobada en un crecido número de casos, aunque en algunos, como el estudiado en nuestro Instituto de Química por Pérez-Ossorio y Gossauer, al que se refiere la nota (13) de Pascual, en la formación del 1.3-difenil-2-metilpropanol-1, por re-

ducción con tetrahidruroaluminato de litio de la bencilmetilacetofenona, parece no cumplirse la regla según la cual, de las tres conformaciones alternadas, la que habría de conducir al carbinol *eritro* es la preferida, siendo así que en el producto de reducción de la cetona predomina el isómero *treo*, indicativo de una conformación favorecida distinta de la prevista. Los autores adelantan una posible interpretación de los resultados, a reserva de posterior confirmación experimental, suponiendo que el radical bencilo de la cetona «es un grupo especialmente desfavorable para los requerimiento espaciales del grupo fenilo unido al átomo de carbono carbonílico contiguo».

El estudio de las conformaciones de α -cetoésteres que se reducen o se hacen reaccionar con magnesianos y del impedimento estéreo de cada posible conformación, que llevan a cabo Prelog y colaboradores en sus investigaciones sobre síntesis asimétrica, es oportunamente traído a colación por Pascual en el mismo orden de ideas. Quiero destacar sobre ello, como ya él cita, la superior importancia de estos trabajos en orden a la determinación de la configuración de alcoholes ópticamente activos (Dauben, Dickel, Jeger y Prelog, *Helv. Chim. Acta*, 36, 325, 1953). Se funda el proceso en la transformación del alcohol en un α -cetoéster, que se hace reaccionar posteriormente con un magnesiano; el α -oxiéster formado se saponifica y se determina el poder rotatorio del ácido libre. El α -cetoácido, generalmente el ácido fenilglioxílico, y el reactivo de Grignard se escogen de modo que sea conocida respecto del aldehído glicérico la configuración del α -oxiácido que se obtiene. Cuando el alcohol ópticamente activo presenta ciertas características de constitución, se puede deducir su configuración de la rotación del α -oxiácido. Así concluyen, por ejemplo, que triterpenos y esteroides con treinta átomos de carbono poseen en el anillo igual configuración y constelación que los derivados del (3 β)-colestanol, y procediendo con ioduro de metilmagnesio sobre el fenilglioxalato del 20 β -oxi-5 α -pregnano definen la configuración en el átomo de C-20 de los esteroides (Prelog y Tsatsen, *Helv. Chim. Acta*, 36, 1178, 1953), con resultado coincidente al obtenido anteriormente por Fieser.

Insistiendo de nuevo sobre la estereoespecificidad en las reducciones, es buen recuerdo en el discurso la alusión que se hace a las reacciones enzimáticas, capaces de alcanzar un 100 % de aquélla. En la clásica síntesis asimétrica de ácido amigdálico con benzaldehído y ácido cianhídrico en presencia de quinina o quinhidrina, tomada como ejemplo típico, el exceso de un enantiómero sobre el otro no llega al 10 %, pero usando emulsina el producto es ópticamente puro. En el orden de las transformaciones cinéticas asimétricas, en el que hay que situar los métodos biológicos, éstos alcanzan la más alta especificidad, y cada vez hay mayor tendencia a utilizarlos. De singular valor resolutivo en la preparación de aminoácidos ópticamente activos es el empleo de la «acilasa» del riñón de cerdo, actuando sobre el aminoácido acilado, hasta que la mitad de los grupos ácidos fueron hidrolizados: el acilaminoácido residual es el «D», en tanto que el aminoácido libre es el isómero natural o «L» (Price y Greenstein, *J. Biol. Chem.*, 175, 969, 1948).

* * *

Dos puntos muy concretos, pero de gran finura teórica y experimental, son los que aborda Pascual en el caso de la configuración del carbono β de las homoserinas y en los ácidos *cis*- y *trans*-2-hidroxiciclohexanocarbónicos.

En el estudio de aminoácidos de la serina y la treonina, constituyentes de las albúminas, Pascual realizó la síntesis de los ácidos α -amino- β -hidroxipropílicos y α -amino- β -hidroxienánticos, respectivamente, β -n-propil- y β -n-butilserinas, en uno de cuyos pasos reduce el grupo carbonilo a carbinol en el carbono β , ya empleando el hidrobórato sódico o la hidrogenación catalítica. En ambos casos, y de acuerdo con la regla de Cram, se obtiene un gran predominio del derivado *eritro*, aproximadamente en la relación de 3-4:1, respecto del *treo*. La originalidad de su aportación en este orden de investigaciones se funda en haber salvado la dificultad que ofrecen los *treo*-ácidos al no poder resolverlos con el ácido (+)-dibenzoiltartárico, como se logra en los *eritro*-derivados racémicos. La intervención del cloruro de tionilo en la forma que él describe sobre el *eritro*-ácido ópticamente activo, a través de la 2-oxazolina intermedia, conduce a *treo*-ácidos ópticamente puros, en una inversión total del átomo de carbono en β . El procedimiento ofrece interesante posibilidad de generalización y acredita un depurado criterio químico.

En sus investigaciones sobre isomería *cis-trans* en derivados de cicloparafinas a que se ha hecho referencia antes, ha abordado con éxito el más hondo problema de su configuración absoluta referido ahora a los ácidos *trans*-2-hidroxi- y 2-metoxiciclohexanocarbónicos, uno de los problemas estéreos más importantes y atrayentes en la química de los productos naturales.

Hoy cobran especial valor los métodos ópticos, y muy en especial la dispersión rotatoria óptica, en la definición de configuraciones absolutas, aunque por algunos no se consideran aún tan seguros como los correlativos que refieren, por transformaciones ópticamente unívocas, unos compuestos a otros de configuración conocida. El trabajo es laborioso y exige una gran seguridad experimental. En este orden de investigación se alinea la que da origen a esta aportación de Pascual. Establecida inicialmente la correlación entre los ácidos (+)-*trans*-2-hidroxi- y (+)-*trans*-2-metoxiciclohexanocarbónico, procede a una degradación de éste a través de su amida, para llegar al (—)-3-metoxiciclohexeno, de configuración absoluta conocida, por haberla relacionado químicamente también con la de la (+)-pulegona. En el caso del isómero *cis* ya nos habla de abreviarse esta secuencia de transformaciones por su fácil paso a *trans* al hervir con potasa.

* * *

La obligada consideración al discurso del beneficiario, que no la intención de hacer ninguna aportación significativa, me han llevado a estas consideraciones sobre él. Quede como propósito fundamental el de dar con ello mejor realce a su contribución personal, en la que, como en toda su obra, se dan estas ca-

racterísticas que en el discurso habréis apreciado: honestidad, concisión, densidad de trabajo, delicadeza experimental. La fuerza de su magisterio ha irradiado estas virtudes en sus colaboradores y puede sentir hoy la satisfacción legítima e inigualable de que la escuela que creó mantendrá lúcida esa antorcha que él recibiera un día, y supo hacerla resplandecer con un esfuerzo tenaz e inteligente.

Algo de su esplendor llegará a nosotros, sus nuevos compañeros de Academia, en la colaboración diligente y eficaz con que ha de valorar nuestras tareas.