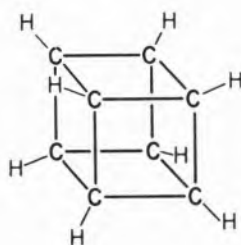


Em Louvor da Síntese*

ROALD HOFFMANN **

Criar é maravilhoso! Admiramos primeiro o trabalho da Natureza – desde coisas tão simples como o orvalho que assenta durante a noite nas telhas negras da casa, até à mais intrincada criação repetida milhares de vezes por dia, o nascimento de uma criança levada ao seu termo. Em segundo lugar vem a criação humana – Mozart e Lorenzo da Ponte, Elly Ameling e uma orquestra inglesa, com duzentos anos de intervalo, colaborando numa interpretação de “Voi che sapete”¹ tão doce e límpida que quase dói. Ou David Hockney, reunindo umas cinquenta fotografias, vagamente reveladas, numa fotomontagem em que a máquina fotográfica, Hockney e nós, como o olho, nos concentramos num detalhe aqui, saltamos para ali, ampliamos um bocadinho do fundo.

E Phil Eaton e Thomas Cole, que sintetizaram uma molécula simples, o cubano, que tem oito átomos de carbono com a forma dum cubo, cada carbono ainda com um hidrogénio:



É o fabrico destas moléculas – a síntese química – que eu quero louvar. A síntese é uma actividade espantosa que está no coração da química, que leva a química para junto da arte, e, contudo, tem tanta lógica em si que se tem tentado ensinar computadores a elaborar a estratégia para fazer moléculas.

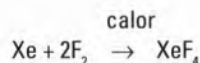
Os químicos fazem moléculas. Também fazem outras coisas, claro – estudam as propriedades dessas moléculas; analisam, constroem teorias acerca do que torna as moléculas estáveis, porque é que têm as cores e formas que têm; estudam mecanismos, tentando descobrir como é que as moléculas reagem. Mas no fundo da sua ciência está a molécula que é feita,

por um processo natural ou por um ser humano (1).

A síntese de moléculas coloca os químicos muito perto das artes e da engenharia. Nós *fazemos* os objectos que estudamos e apreciamos (2); ao fazer isto partilhamos tanto da metáfora da criação como da da descoberta (3).

Não há uma maneira de fazer moléculas; há muitas. Vamos então olhar para vários tipos de síntese química. Os métodos tomam forma de acordo com necessidades científicas, considerações económicas, tradição e estética.

1. *Síntese elementar.* Pega-se na substância A, talvez um elemento, talvez um composto, mistura-se com a substância B, ataca-se com calor ou luz, dá-se-lhe com uma descarga eléctrica. Com uma nuvenzinha de fumo, um relâmpago ou uma explosão, lá saltam cristais da substância desejada. Isto é o estereotipo “banda desenhada” da síntese química. Em geral, uma síntese elementar não é considerada pela comunidade química como uma forma inteligente de fazer moléculas. A não ser que.... a molécula produzida nunca tenha ainda sido vista na terra. É a maneira como foi feito o tetrafluoreto de xenon (4), XeF₄, sem pirotécnica, mas ainda por uma síntese elementar.

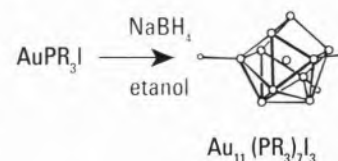


Por trás da sua criação houve muito raciocínio inteligente de Neil Bartlett (5), que permitiu que os criadores do XeF₄ imaginassem a possibilidade de existência do composto. Foi o primeiro composto simples de um gás nobre e um halogénio. A singularidade da criação pode ultrapassar reservas estilísticas acerca de como o produto foi feito.

2. *Parte por concepção, parte por sorte.* Nesta terra de ninguém entre serendipity² e lógica move-se a maior parte das sínteses químicas. Uma pessoa tem uma ideia geral do que quer fazer – partir uma ligação aqui, formar uma nova ali. Já leu umas coisas sobre

reações semelhantes, moléculas vagamente parecidas com a que quer, e por isso experimenta (ou mais provavelmente pede a um estudante de doutoramento que experimente) uma dessas reações. Pode funcionar, pode não funcionar – talvez se tenha que fazer malabarismos com as condições, variar a temperatura, ou talvez se tenha que seguir um regime diferente de adição dos reagentes, dando-lhes mais ou menos tempo para se misturarem. A sétima vez, acontece qualquer coisa. O que há mais no recipiente reaccional é uma pasta insolúvel castanha, mas se se separar o líquido, extrair com outro solvente, deixar o material cristalizar, lá aparecem cristais lilazes translúcidos do produto.

Um exemplo duma síntese destas é uma reacção em que se formam uns cristais espectaculares dum agregado de ouro.



Os químicos de Milão que fizeram este trabalho começaram com um composto simples, iodofosfinaouro(I). Sujeitaram-no a condições reaccionais (NaBH₄, etanol) que, nalguns outros casos, tinham levado a novos tipos de ligação ouro-ouro. Os químicos preparativos tinham a ideia de que algo de interessante podia acontecer. Mas eu acho que é justo dizer que eles não tinham previsto exactamente o que *aconteceu*, embora, e isto é muito importante, estivessem bem preparados para seguir e determinar precisamente quais as moléculas criadas no seu balão. De facto, formou-se um maravilhoso agregado, com um átomo de ouro no meio, outros dez (um icosaedro menos dois) à volta (6).

¹ Ária da ópera “As Bodas de Figaro”. Lorenzo da Ponte foi o autor do libreto, tendo colaborado com Mozart noutras duas óperas, “Don Giovanni” e “Cosi fan Tutte” (N.T.).

² Termo inglês utilizado para designar descobertas inesperadas obtidas por acaso (N.T.).

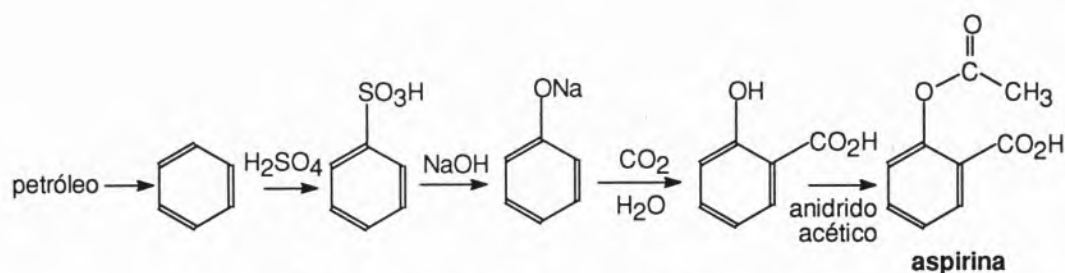


Figura 1. Uma síntese industrial da aspirina a partir do benzeno

3. *Síntese industrial.* A Figura 1 mostra uma das maneiras de fazer aspirina comercialmente. O número de comprimidos manufacturados nos Estados Unidos por ano aproxima-se do número de dólares do orçamento do estado para a defesa. Separa-se o benzeno das fracções do petróleo, faz-se reagir sequencialmente com ácido sulfúrico, hidróxido de sódio (barrel³), gelo seco e água, e anidrido acético (do vinagre) para dar ácido acetilsalicílico, que é aspirina.

Há alguns anos, o Punch publicou um comentário apropriado em verso à síntese e ao que se designa por “matérias-primas químicas”:⁽⁷⁾

There's hardly a thing a man can name
of beauty or use in life's small game,
But you can extract in alembic or jar,
From the physical basis of black coal tar:

Oil and ointment, and wax and wine,
And the lovely colours called aniline:
You can make anything, from salve to star

(If only you know how), from black coal tar.⁴

O fabrico da aspirina, tal como a maior parte dos produtos da Química Fina, começa numa porção de petróleo refinado. Está já aqui um problema, e um desafio – como fazer estas estruturas complicadas de fontes que se esgotem menos facilmente. Um factor importante em qualquer síntese industrial é a segurança. O processo de manufactura não deve prejudicar a saúde dos trabalhadores e o produto final deve ser seguro para o consumidor. Neste contexto, as pessoas têm especulado sobre se a aspirina seria autorizada no mercado como um medicamento de venda livre, se tivesse aparecido só agora. O imperativo dominante na síntese industrial é o custo. Os produtos de partida e reagentes bem podem ser tão parecidos quanto possível com terra,

ar, fogo e água (e o fogo está a ficar horivelmente caro). Todos os reagentes usados na síntese da aspirina pertencem aos “50 mais” da lista de sucessos da produção química, estando entre os de maior volume de produção e entre os de menor custo. O custo também leva os produtores a otimizar a eficiência da síntese. Se um passo da síntese tem um rendimento de 90 por cento (isto é, 90 por cento da quantidade teoricamente possível – voltaremos aos rendimentos a seguir), então um melhoramento para 95 por cento, talvez através dum novo catalisador, pode proporcionar uma vantagem competitiva de milhões de dólares. No passado, isto levou a estratégias de investigação tal como “tirar o frasco seguinte da prateleira e experimentar”. Hoje, o segmento progressista da indústria investe em estudos básicos dos mecanismos das reacções, a maneira racional de melhorar um processo.

A pressão competitiva de reduzir custos é também a fonte de muita criatividade na síntese industrial. O químico académico pode passar rapidamente para o próximo problema excitante se uma síntese não funcionar. O químico industrial não tem escolha. Por isso, ele ou ela continua, muitas vezes até obter soluções engenhosas (8).

4. *Síntese planeada.* Na realidade, é no ambiente académico que são criadas muitas das obras-primas da síntese. Os constrangimentos dos custos são aliviados, embora continuem a existir. A imaginação está à solta e resultam sínteses maravilhosas. Uma delas, já referida, é a do cubano. Este dado de carbono é um produto não-natural; foi feito, não porque fosse considerado útil (9), mas porque é bonito, num sentido de sólido platónico simples. Foi também feito porque estava lá, como a montanha do provérbio, à espera de ser feito. Alguns

falham ao tentar sintetizá-lo, antes de duas pessoas da universidade de Chicago o conseguirem em 1964.

A Figura 2 é um diagrama adaptado do artigo original de Eaton e Cole, mostrando como eles fizeram.⁽¹⁰⁾ Temos à nossa frente dez moléculas, com nove setas, representando reacções, entre elas. Por cima de cada seta está a mais curta descrição mnemónica das condições reaccionais. Cada reacção poderá ser composta por cinco a vinte manipulações físicas distintas: pesar os reagentes, dissolvê-los num solvente, misturar, agitar e aquecer, filtrar, secar, e por aí fora. Um passo pode demorar uma hora ou uma semana. E o esquema não inclui a química analítica trabalhosa e rebuscada, necessária para identificar as moléculas intermédias.

No fim da síntese está o cubano. O símbolo do químico para ele é apenas um simples poliedro; o profissional familiarizado com o código sabe que cada vértice quer dizer CH. No início da síntese está a molécula I. Não parece simples – uma pessoa acha que no princípio de qualquer construção devia haver materiais facilmente acessíveis. Na realidade, o produto de partida I é fácil de fazer. Os químicos de Chicago já a tinham sintetizado antes, em três passos, de outra molécula que custava uns escudos por grama.

Por baixo de cada seta está uma percentagem. É o rendimento, a percentagem do produto teoricamente possível que se obtém na realidade. Os nossos sintetizadores tiveram 85 por cento de rendimento para o primeiro passo da síntese. Nas reacções seguintes, tiveram rendimentos variando de 30 a 98

³ Solução alcalina obtida passando água através de cinzas vegetais (N.T.).

⁴ É difícil nomear qualquer coisa/ bela ou útil no pequeno jogo da vida,/ que não se possa extrair em alambique ou pote,/ da base física do alcatrão preto/ petróleo e unguento, e cera e vinho,/ e as lindas cores da anilina:/ pode-se fazer tudo, do bálsamo à estrela/ (desde que se saiba como), do alcatrão preto.

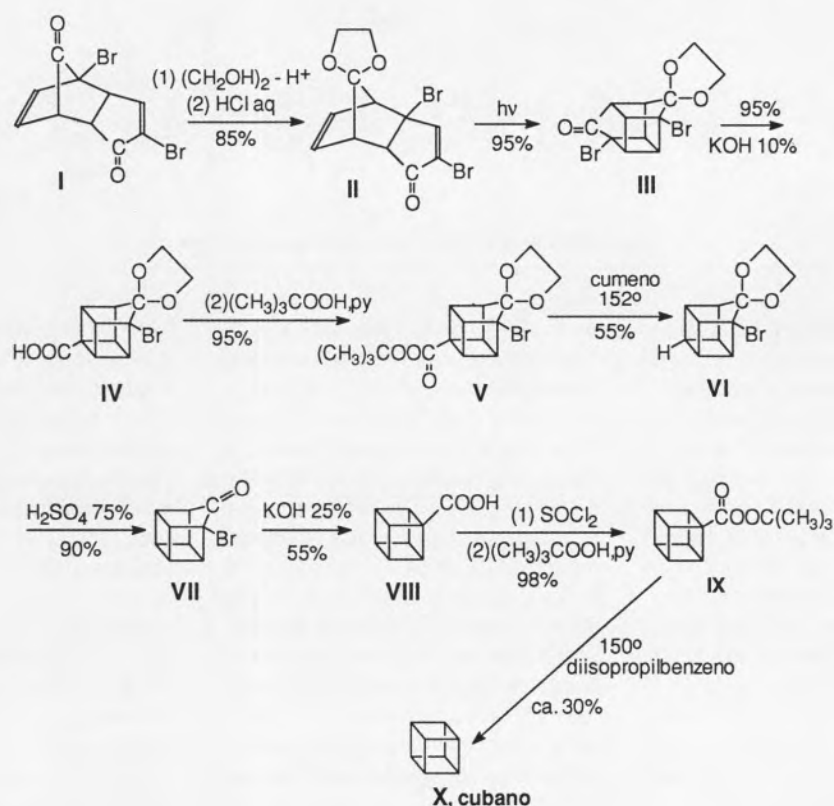


Figura 2. Síntese do cubano, segundo a versão original de Philip Eaton e Thomas Cole.

por cento. Poder-se-ia pensar que a razão pela qual escreveram estes rendimentos foi para demonstrar eficiência. Na verdade, é fácil calcular quantos carregamentos de produto inicial teriam de se usar para obter um miligrama de cubano, se cada passo tivesse um rendimento de 10 por cento. Mas não foi esta a razão principal pela qual estes autores indicaram o rendimento percentual.

O rendimento duma reacção química é um critério estético. Para apreciar isto, pense-se como se pode obter um rendimento de apenas 10 por cento. Uma reacção é uma sequência de manipulações físicas executadas por um ser humano falível, usando ferramentas imperfeitas. Uma maneira de ter um rendimento de 10 por cento consiste em entornar 90 por cento da solução durante uma transferência dum balão para um funil de filtração. A azeite não impressiona ninguém, nem na ciência nem na arte.

Suponha-se que todas as transferências são feitas meticulosamente, que a habilidade é grande. Mesmo assim, o rendimento é de 10 por cento.

Agora o mal não é das mãos humanas, mas da cabeça. A natureza não ligou nada à nossa concepção, mas decidiu fazer qualquer outra coisa com 90 por cento do nosso material. Isto não mostra domínio do espírito sobre a matéria e não suscita a admiração. Talvez haja uma maneira melhor de fazer aquele passo da reacção. Uma sequência de reacções com alto rendimento, tal como a sequência da síntese do cubano, define elegância na química.

Há muita lógica nesta estratégia de síntese. A concepção duma síntese em múltiplos passos assemelha-se à resolução dum problema de xadrez. No fim está o cubano – o xeque-mate. Pelo meio estão os movimentos, com as regras para os fazer. As regras são muito mais interessantes e livres do que as do xadrez. O problema do químico de síntese é conceber uma situação no tabuleiro de xadrez, dez lances atrás, que tenha a aparência mais vulgar possível. Mas dessa posição, um jogador (ou uma equipa de químicos), com uma sequência inteligente de movimentos, atinge a posição de xeque-mate, independentemente do que o oponente

recalcitrante – o mais formidável oponente de todos, a Natureza – faça.

O conteúdo lógico óbvio da síntese tem inspirado pessoas a escrever programas de computador para reproduzir o pensamento dum químico preparativo. A concepção desses programas é um grande desafio para os trabalhadores em “inteligência artificial” e “sistemas inteligentes”, assim como para os químicos. Programar é um acto educacional de enorme valor; os químicos que trabalharam nestes programas aprenderam imenso da sua ciência à medida que foram analisando os seus processos de pensamento. O uso destes programas é comum nalguns laboratórios da indústria; podem ajudar em sínteses de rotina.

Serão os programas de síntese capazes de sugerir sínteses *interessantes*, daquelas que postas em prática podiam ser publicadas numa boa revista de química? Acho que isto continua a ser uma questão em aberto. Os artigos das pessoas que trabalham em síntese assistida por computador ilustram tipicamente a capacidade dos seus programas, demonstrando que esses pro-

gramas sugerem caminhos para alvos difíceis concebidos anteriormente por outros bons químicos (não computadorizados). Mas ainda estou à espera do artigo que começa: "Há enorme interesse num novo agente anti-vírus, Bussacomicina-F17, isolado do bolor do lodo *Castela manuelensis*. Tentámos, sem sucesso, a síntese total desta molécula com 15 centros assimétricos. Usámos, em alternativa, o programa MAGNASYN-3, que sugeriu a síntese descrita na Figura 1, que teve êxito..."

A psicologia da mente humana prepara-nos mal para admitir que possamos ser substituídos por um programa de computador, embora estejamos prontos a conceder que outras pessoas possam.

Uma síntese química é obviamente um processo de construção. Uma pessoa vê, portanto, considerações arquitectónicas, e a estética da arquitectura tem um papel preponderante. Repare-se, por exemplo, que os intermediários na síntese do cubano são mais complicados que o material de partida ou o produto. Porque é isto assim? Bem, é preciso pôr andaimes para manter no local bocados da estrutura, enquanto se reúnem outras partes. Um detalhe específico dá uma ideia melhor. Na substância I há dois grupos cetona, ou CO ligados a dois outros átomos de carbono. A reacção de I para II transforma uma das cetonas num anel de cinco membros mas deixa a outra na mesma. A seguir, Cole e Eaton foram trabalhar nesta cetona, mudando-a de CO para COOH (III → IV), o COOH para $(CH_3)_3COOCO$ (IV → V) e este para H (V → VI). Em VI → VII, eles recuperam a primeira cetona e atacam-na com tanta violência como a primeira (VII → VIII → IX → X). Que desperdício de esforço! Porque não fazer o mesmo aos dois grupos ao mesmo tempo?

O que se vê aqui, é a ideia básica e simples dum "grupo protector", o revestimento ou encobrimento duma parte duma molécula, enquanto uma transformação ocorre noutra parte. Depois o grupo protector é removido. Quando o cubano foi feito pela primeira vez, Eaton e Cole tinham medo que este esqueleto molecular pudesse ser insustentável. Deste modo, avançaram com

passos pequenos, cautelosos, usando esta estratégia de protecção.

Não precisavam de se preocupar. Sabemos hoje que ambos os grupos cetona podem ser convertidos a COOH num passo (11). Que isto não tenha sido tentado da primeira vez que a molécula foi feita, de modo nenhum desmerece o feito sintético. Mostra a "historicidade" desta actividade humana como das demais: uma coisa foi feita, talvez não tão bem como poderia ser feita hoje, em passos tanteantes, mas mesmo assim criada, pela primeira vez, pela inteligência humana, por mãos humanas. A síntese é um processo de construção, e que magnífico tipo de construção "sem mãos"! Não é pregar madeira para fazer uma caixa na forma de cubo, nem é fazer uma villa de Palladio⁵. No balão da reacção não está uma molécula mas sim 10^{23} . São minúsculas. Estão todas aos saltos, cada uma a fazer a sua coisa caoticamente. E, contudo, em média, elas estão a ser obrigadas a fazer o que *nós* queremos que elas façam, empurradas pelas condições macroscópicas externas que impomos ao balão e pelas fortes imposições da termodinâmica. Criamos ordem local, ordenamos, através do aumento da desordem nas vizinhanças.

A síntese química não partilha apenas alguns dos critérios estéticos da arte; eu acho que é arte. E, ao mesmo tempo, é lógica. Citando um mestre moderno da síntese, E. J. Corey:

"O químico preparativo é mais que um lógico e um estratega; é um explorador fortemente influenciado para especular, para imaginar, e até para criar. A adição destes elementos proporciona o toque artístico que só com dificuldade se pode incluir no catálogo dos princípios básicos da Síntese, mas eles são muito reais e extremamente importantes..."

Pode argumentar-se que muitos dos estudos sintéticos mais famosos implicaram um balanço entre duas filosofias diferentes de investigação, uma corporizando o ideal duma análise dedutiva, baseada na metodologia conhecida e na teoria corrente, a outra pondo ênfase na inovação e até na especulação. A sedução dum problema de síntese e os seus atractivos podem atingir um nível fora de qualquer proporção em termos práticos, sempre que apresenta um desafio claro à criatividade, originalidade e imaginação do especialista em síntese." (12)

Referências

1. Para uma discussão da dicotomia natural/não natural, ver R. Hoffmann, *New England Review and Bread Loaf Quarterly*, XII (N.º 4), 323.
2. Este pensamento foi expresso por Marcellin Berthelot, *Chimie Organique Fondée sur la Synthèse*, Tome 2, Paris, Mallet-Bachelier, 1860. Estougrato a Jean-Marie Lehn por esta referência. O papel especial da química, o seu contraste com partes da física e semelhança com a arte e engenharia são retomados num artigo de J.-P. Malrieu, *L'Actualité Chimique*, N.º 3, p. ix, 1987. Cria o termo *tecnopoiese*, apropriado para caracterizar a química.
3. Ver R. Hoffmann, *American Scientist* 78 (1990) 14.
4. H. H. Claassen, H. Selig, H. G. Malm, *Journal of the American Chemical Society* 84 (1964) 3593.
5. N. D. Bartlett, *Proceedings of the Chemistry Society* 218, 1962.
6. L. Malatesta, L. Naldini, G. Simonetta e F. Cariati, *Coordination Chemistry Reviews* 1 (1966) 255; V. G. Albano, P. L. Bellon, M. Manassero e M. Sansoni, *Chemical Communications* (1970) 1210; F. Cariati e L. Naldini, *Inorganica Chimica Acta* 5 (1971) 172. A estrutura cristalina crucial que revelou o agregado Au_{11} , foi obtida para um derivado de SCN: M. McPartlin, R. Mason e L. Malatesta, *Chemical Communications* (1969) 334.
7. Citado por J. Read em *"Perkin Centenary London; 100 Years of Synthetic Dyestuffs"*, p. 23, Londres, Pergamon Press, 1958.
8. Para algumas observações argutas sobre o contraste da criatividade na química, na indústria e nas universidades, ver G. S. Hammond, *Chemtech* (1987) 140.
9. Há agora, 25 anos após a sua síntese, algum interesse pelos derivados de cubano como produtos farmacêuticos, explosivos e combustíveis. Está a ser feita a produção em instalação piloto, à escala de quilogramas.
10. P. E. Eaton e T. W. Cole Jr., *Journal of the American Chemical Society* 86 (1964) 3157.
11. P. E. Eaton, comunicação pessoal.
12. E. J. Corey, *Pure and Applied Chemistry* 14 (1967) 30.
13. Este ensaio foi publicado numa forma levemente diferente em *Negative Capability* X (N.º 2,3) (1990) 162.

* Tradução de "In Praise of Synthesis", *American Scientist* 79 (1991) 11, por M. J. C. com a autorização do autor e do editor.

** Roald Hoffmann é professor de Química na Universidade de Cornell, Nova Iorque, Estados Unidos da América.

⁵ Arquitecto italiano do Séc. XVI, famoso pelas suas villas sumptuosas, a mais conhecida das quais (Villa Capra) tem forma cúbica (N.T.).