

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

El universo es disimétrico; pues si el completo de cuerpos que componen al sistema solar fuese puesto frente a un espejo moviéndose con sus movimientos individuales, la imagen en el espejo no podría estar superpuesta a la realidad... La vida está dominada por acciones disimétricas. Puedo prever que todas las especies vivas son primordialmente, en su estructura, en sus formas externas, funciones de disimetría cósmica.

-Louis Pasteur¹

En la química moderna el término de disimetría utilizado por Pasteur en el siglo XIX es un concepto muy importante conocido como quiralidad. Como un par de manos, dos enantiómeros de un compuesto quiral son imágenes en el espejo una de otra que no pueden ser superpuestas. La síntesis de compuestos quirales, mejor conocida como síntesis asimétrica, se ha convertido en las últimas décadas en un ubicuo tema de investigación.¹

La estereoquímica comprende el estudio de moléculas en tres dimensiones. Todo tiene una imagen especular sin embargo, no todas las cosas son superponibles con esta. En 1894 William Thomson estableció que un objeto es quiral si no puede ser superpuesto con su imagen en el espejo. A las dos imágenes resultantes de esta operación se les denomina como enantiómeros **Figura 1.**¹⁻²

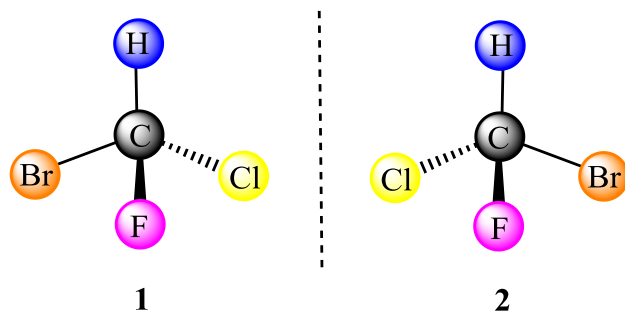


Figura 1. Formas enantioméricas del bromoclorofluorometano

Los enantiómeros tienen las mismas propiedades en la ausencia de una influencia quiral externa. Esto significa que **1** y **2** tienen el mismo punto de fusión, ebullición, solubilidad, tiempo de retención cromatográfica, espectro de infrarrojo y espectro de RMN tanto de ^1H como de ^{13}C . La única diferencia entre enantiómeros es la dirección hacia la cual rotan el plano de luz polarizada, distinguiéndolos como el enantiómero (+) y el enantiómero (-).²

Las moléculas con la misma constitución química pero que difieren una de otra por la configuración de dos o más centros quirales, sin ser imágenes especulares una de otra, se conocen como diastereómeros. Para convertir una molécula con dos centros quirales en su enantiómero, la configuración en ambos centros debe cambiarse. Invertir la configuración de un solo centro de quiral convierte a la molécula en una estructura diastereomérica. La diferencia entre enantiómeros y diastereómeros se ejemplifica en la **Figura 2**.¹⁻²

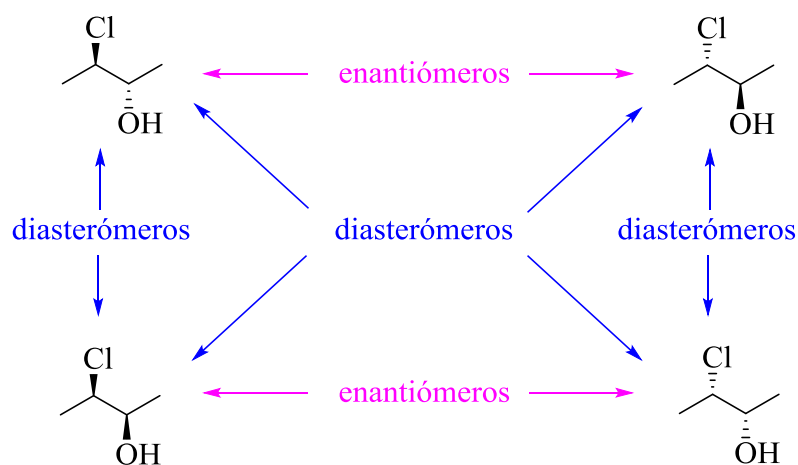


Figura 2. Enantiómeros y diastereómeros del 2-cloro-3-hidroxitano

Los diastereómeros tienen propiedades físicas y químicas diferentes, por lo que pueden ser aislados de una mezcla diastereomérica con base en alguna de sus distintas propiedades. Los enantiómeros pueden ser separados mediante resoluciones químicas y cromatografía quiral. Las resoluciones químicas se llevan a cabo, por lo general, convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla de diastereómeros, realizando la separación y posteriormente regenerando los enantiómeros. Mientras que los enantiómeros deben tener rotaciones específicas de igual magnitud y signos opuestos, los diastereómeros pueden tener rotaciones diferentes con respecto al signo y a la magnitud. La división de isómeros y estereoisómeros se resume en la **Figura 3.**¹⁻²

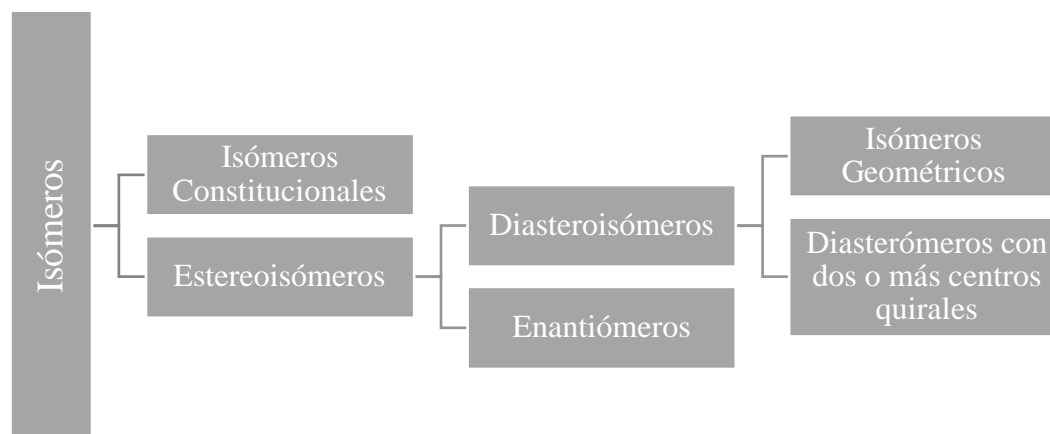


Figura 3. Clasificación de isómeros y estereoisómeros

Para que exista asimetría en una molécula se debe cumplir alguna de las siguientes condiciones, tomando en cuenta las limitantes de cada una de ellas:¹

1. Presencia de un centro estereogénico de carbono

Cuando los cuatro grupos conectados a un centro de carbón difieren todos entre ellos, al carbono se le denomina como centro quiral. No obstante, es importante tomar en cuenta que la presencia de un centro estereogénico de carbono no es una condición suficiente para que una molécula tenga actividad óptica; por ejemplo, en el caso de existir un plano de simetría σ las moléculas no presentarán actividad óptica a pesar de la presencia de centros quirales en las molécula.

2. Compuestos con cualquier otro átomo cuaternario con enlaces covalentes unidos a cuatro grupos diferentes ocupando las cuatro esquinas de un tetraedro.

Ejemplos de estos átomos son silicio, germanio y nitrógeno en sales cuaternarias o *N*-óxidos. Así como manganeso, cobre, bismuto y zinc en geometrías tetraédricas.

3. Compuestos con átomos trivalentes asimétricos

Al estar unidos a tres diferentes grupos el par de electrones sin compartir de un átomo trivalente se vuelve análogo a un cuarto grupo. En el caso de compuestos con nitrógeno, si la inversión del centro es impedida por un arreglo estructural rígido, la quiralidad también surge.

La quiralidad es de suma importancia ya que la mayoría de las macromoléculas biológicas existen en una única forma enantiomérica. Un compuesto quiral activo interactúa con su receptor en una forma quiral y por lo tanto, los enantiómeros pueden ser discriminados por el receptor de varias maneras. Debido a esto, no es sorprendente el hecho que dos enantiómeros de un mismo fármaco interactúen de forma diferente con un receptor, teniendo diferentes efectos. Las células humanas y los receptores celulares son quirales, haciendo que los dos enantiómeros de un fármaco racémico se puedan absorber, activar o degradar en formas muy diferentes tanto *in vivo* como *in vitro*. En general la actividad biológica de un compuesto quiral puede resumirse en cuatro tipos de comportamientos:¹

1. Sólo uno de los enantiómeros tiene la actividad biológica deseada y el otro no muestra actividad biológica significativa
2. Ambos enantiómeros tienen bioactividad idéntica o parcialmente idéntica
3. Los enantiómeros tienen una actividad cuantitativamente distinta
4. Los dos enantiómeros tienen diferentes actividades biológicas

Algunos ejemplos de enantiómeros con diferentes bioactividades son el (*R*) y el (*S*) limoneno; de los cuales, el primero tiene olor a naranja y el segundo tiene un olor a limón. Otro ejemplo es la (*S*)-(+)-carvona la cual tiene un olor a comino, mientras que el isómero

(*R*) tiene un olor a menta. Estas diferencias en olores son causadas por la interacción con diferentes receptores en la nariz. Hasta hace poco los fármacos se vendían, con pocas excepciones, como mezclas racémicas. En Europa durante el periodo de 1959-1962 ocurrió una tragedia con respecto a la utilización del fármaco talidomida en su forma racémica. La talidomida es un sedativo potente y un agente contra náuseas que fue considerado apto para tratar el malestar de mujeres embarazadas. Desafortunadamente, este fármaco resultó ser un potente teratógeno teniendo efectos dañinos en el desarrollo del feto. Estudios posteriores revelaron que esta teratogenicidad era causada por el enantiómero (*S*), el cual tenía un bajo efecto como sedativo y aumentaba significativamente la incidencia de malformaciones congénitas **Figura 4**.¹⁻²

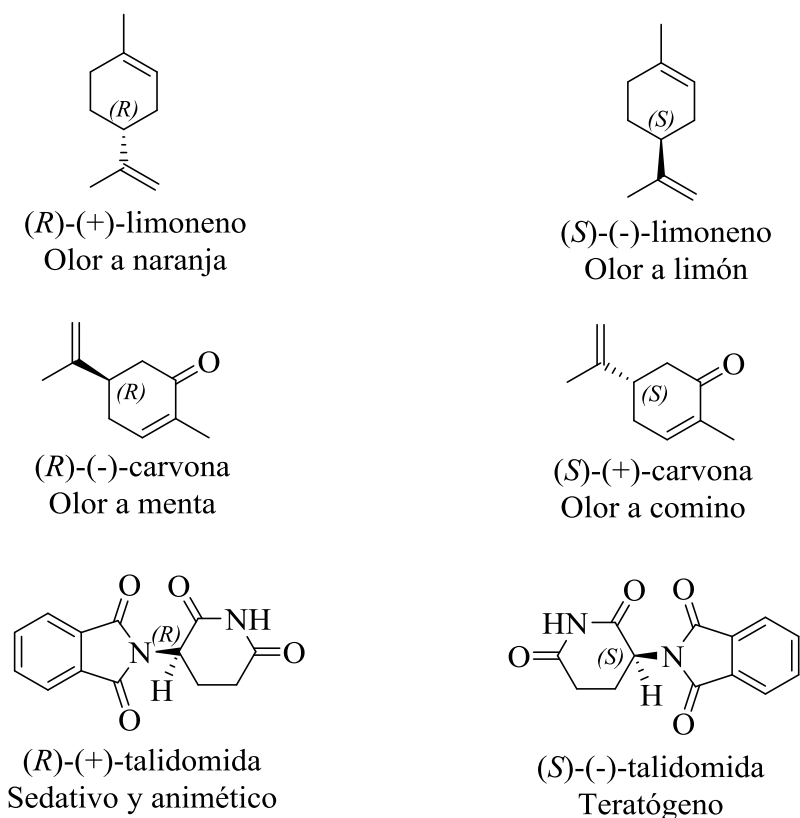


Figura 4. Enantiómeros del limoneno, carvona y talidomida.

En base a esto, se ha hecho un esfuerzo conjunto dirigido a controlar la estereoquímica para la síntesis de moléculas quirales en su forma enantioméricamente pura. Las compañías farmacéuticas están examinando formas de poder sintetizar enantiómeros puros en altos rendimientos. Actualmente, la formación catalítica de un enlace asimétrico carbono-carbono C-C es uno de los campos más estudiados dentro de la química orgánica. Sin embargo, hasta hace poco, los únicos catalizadores utilizados para la síntesis enantioselectiva de enlaces C-C eran complejos de metales de transición y enzimas.¹

Las ventajas de utilizar complejos de metales quirales como catalizadores, se basan en el hecho de que estos son fuertes ácidos de Lewis que pueden modificarse fácilmente. Entre las ventajas más destacadas se encuentran la acomplejación de estos con una amplia gama de ligantes, la disponibilidad de diferentes metales con distintas propiedades y la viabilidad de poder tener diferentes estados de oxidación en el centro metálico. No obstante, también existen varios inconvenientes relacionados con su utilización. En algunos ciclos de catálisis con metales existe una inhibición del producto debido a la fuerte interacción entre el producto con el catalizador, evitando que el producto se libere fácilmente. Adicionalmente, los catalizadores metálicos se añaden en cantidades que llegan hasta el 100 mol%, aumentando el costo de la reacción y demostrando su baja eficiencia catalítica. Además, debido a la alta oxofilicidad de varios iones metálicos como lo son: Fe^{3+} , Al^{3+} , B^{3+} , Sn^{4+} y Ti^{4+} , se debe establecer una rigurosa exclusión del contacto con la atmósfera y disolventes oxigenados. Algunos intentos de superar estas limitaciones incluyeron el uso de metales más polarizables, principalmente lantánidos, mejorando las propiedades catalíticas y su compatibilidad con disolventes oxigenados. Sin embargo, la más importante desventaja de los catalizadores metálicos radica en su fuerte impacto en el medio ambiente.³

La necesidad de catalizadores más selectivos, estables, benignos para el medio ambiente y tolerables hacia varios grupos funcionales, han obligado al desarrollo de la organocatálisis. La organocatálisis es la aceleración de reacciones químicas con cantidades subestequiométricas de un compuesto orgánico, que no contienen un átomo metálico.⁴ A diferencia de los ácidos de Lewis metálicos, los organocatalizadores pueden ser recuperados y reutilizados para una segunda reacción. Debido a su bajo costo de producción, su inocuidad y su estabilidad a condiciones ambientales, la utilización de estos compuestos resulta ser increíblemente ventajosa sobre los métodos convencionales.⁵

Los primeros organocatalizadores empleados eran compuestos de bajo peso molecular en un intento por entender y mimetizar la capacidad catalítica y la selectividad de las enzimas. Hoy en día se sabe que aproximadamente la mitad de las enzimas conocidas no contienen metales en su sitio activo. Desde 1928 el químico alemán Wolfgang Lagenbeck publicó “Analogías en el ciclo catalítico de las enzimas y sustancias orgánicas”, definiendo por primera vez el término de “catálisis orgánica”. En 1949 el mismo autor publicó la segunda edición del primer libro titulado “Catalizadores orgánicos y su relación con enzimas”. Aún más interesante es el hecho de que el uso de los primeros organocatalizadores data desde 1912, seguido por el uso de aminoácidos como catalizadores en 1931. A pesar de la antigüedad que tiene el campo de la organocatálisis, los rendimientos enantioselectivos de la mayoría de estos ejemplos se encuentran por debajo del 10% *ee* y son, por lo tanto, insuficientes para usos preparativos.⁵

Fue a partir del año 2000 que el desarrollo de moléculas orgánicas para catalizar reacciones que forman enlaces C-C vio su apogeo. Hoy en día los organocatalizadores más importantes funcionan mediante estados de transición que incluyen iones de iminio y

enaminas; permitiendo que se lleven a cabo ciclo-adiciones, adiciones de Michael, reacciones aldólicas y sustituciones nucleofílicas. Así mismo, las ureas y tioureas son muy enantioselectivas para la adición de una variedad de nucleófilos a aldehídos e iminas. Todos estos con excelentes rendimientos y enantioselectividades, utilizando tan solo cantidades subestequiométricas de catalizador. Actualmente la organocatálisis se encuentra en su época de oro y es responsabilidad de los químicos orgánicos aprovechar este auge.⁵

Los alquenos son típicamente muy poco reactivos y únicamente tienden a reaccionar con electrófilos muy activos como lo son carbocationes, peróxidos y halógenos.⁶ La reacción de Michael (Figura 5) es una reacción sencilla entre un nucleófilo y una olefina activada, en la cual el nucleófilo se agrega al doble enlace C-C. La reacción de Michael es beneficiosa por presentar de condiciones suaves de reacción, una alta tolerancia a grupos funcionales y es un receptor de monómeros aptos para llevar a cabo reacciones de polimerización. En un contexto biológico, como lo es la derivación de proteínas, la reacción de Michael es de gran utilidad ya que no hace uso de altas temperaturas, solventes orgánicos, ni oxidantes. Además, procede en tiempos razonables a temperatura ambiente, no requiere de más pasos para terminar la reacción, e involucra el uso de precursores poco tóxicos. Para la obtención de polímeros la reacción de Michael es utilizada principalmente para la obtención de hidrogeles, resinas termoestables y recubrimientos.⁷

A pesar de que generalmente la reacción de Michael refiere a la adición de un anión enólico (donador de Michael) a un compuesto con un grupo carbonilo α,β -insaturado (aceptor de Michael), se ha encontrado su aplicación a una amplia gama de aceptores y donadores. Reacciones que involucran nucleófilos no enólicos incluyen aminas, tioles y fosfinas. Por otra parte, el aceptor de Michael debe poseer un grupo electro-atractor y estabilización por

resonancia para disminuir la energía del intermediario, existiendo actualmente una vasta lista de posibles aceptores.⁷ El mecanismo general de la reacción para compuestos con carbonilos α,β -insaturados se muestra a continuación en la **Figura 5**.

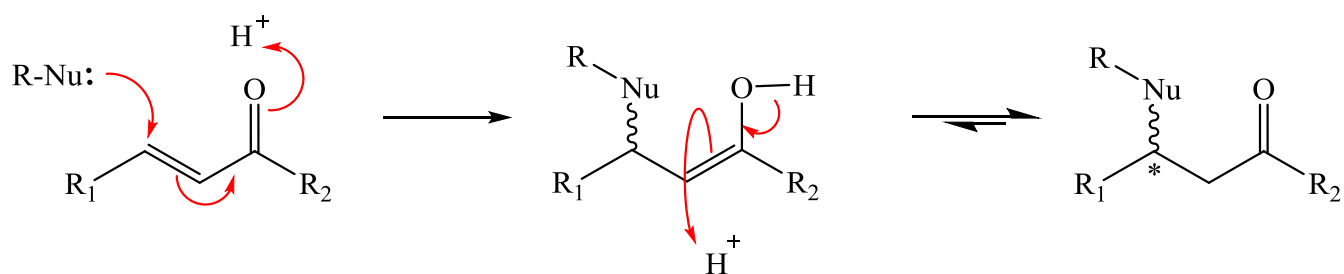


Figura 5. Mecanismo general de la reacción de Michael.