

Premio Nobel de Química 2001:

La importancia de la síntesis asimétrica

Eusebio Juaristi*

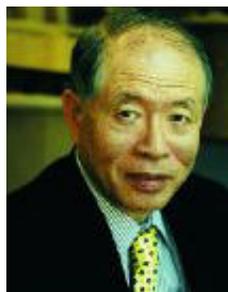


William S. Knowles.**

A mediados del siglo XIX se conocían ya varios ejemplos de moléculas con la misma composición y conectividad de sus átomos y, a pesar de ello, distintas. Por ejemplo, el ácido α -hidroxipropiónico aislado en 1780 de la leche presenta una rotación óptica de signo opuesto a la exhibida por el ácido α -hidroxipropiónico aislado en 1807 de tejidos musculares. ¿Cómo es esto posible?

En 1874, Le Bel y van't Hoff propusieron una explicación que, si bien ahora nos parece simple, eludió a mentes tan brillantes como la de Pasteur: si los cuatro sustituyentes en el átomo de carbono se orientan a las esquinas del carbono tetraédrico, entonces la molécula del ácido α -hidroxipropiónico es *asimétrica*, y puede apreciarse que genera dos estructuras isoméricas, que guardan una relación de imágenes en un espejo¹ (Juaristi, 1989) (figura 1).

Como se señala en la figura 1, las dos estructuras isoméricas del ácido α -hidroxipropiónico difieren en su configuración (*R*) o (*S*), y se dice que constituyen un par de *enantiómeros*. Se puede también apreciar la analogía de los ácidos (*R*)- y (*S*)-hidroxipropiónicos con nuestras manos derecha e izquierda, que a pesar de presentar la misma composición y conectividad son diferentes. De hecho, con base en el vocablo griego para la palabra “mano”, las moléculas enantioméricas se conocen también como moléculas *quirales*.



Ryoji Noyori.**

No sólo en la rotación óptica difieren las moléculas enantioméricas: de la misma manera que la mano derecha se complementa con el guante derecho pero no con el izquierdo, así a nivel biológico los sustratos quirales encajan o no en los receptores senso-

riales, enzimáticos, etcétera. Esto se debe a que dichos receptores también están constituidos por moléculas quirales (los aminoácidos, proteínas y carbohidratos, entre otros) y tiene como consecuencia que los enantiómeros generalmente presentan diferencias en su actividad biológica. Por ejemplo, nuestros receptores nasales distinguen claramente al (*R*)-limoneno, que huele a naranja, del (*S*)-limoneno, que tiene olor a limón (figura 2).

A lo largo del siglo XX se realizaron numerosos esfuerzos por desarrollar métodos de síntesis que permitieran la preparación enantioselectiva de moléculas quirales; es decir, que produjeran principalmente el enantiómero de interés (Morrison y Mosher, 1976). Sin embargo, fue precisamente durante las tres últimas décadas que gracias en gran medida a los trabajos de los hoy premiados, que el área de la síntesis asimétrica ha alcanzado un alto nivel de eficiencia. En efecto, en el año 2000 se elaboraron diversos fármacos, agroquímicos, saborizantes y fragancias quirales enantiopuras, con un valor de US\$135 billones de dólares (Stinson, 2001).

William S. Knowles y Ryoji Noyori: hidrogenaciones catalíticas asimétricas

Olefinas como **1** en la figura 3 son *proquirales*, porque la adición de reactivos puede proceder por las dos caras del doble enlace, conduciendo a enantiómeros opuestos del aminoácido que se conoce como DOPA. En 1966 (Osborn y colaboradores) desarrollaron el catalizador cloro-tris(trifenilfosfina)rodio que facilita la hidrogenación de **1** para dar una mezcla racémica de la DOPA (figura 3a). La idea de Knowles (1977) consistió en sustituir el ligante trifenilfosfina por la difosfina quiral DiPAMP, de modo que el catalizador quiral correspondiente distingue ahora las caras del doble enlace



K. Barry Sharpless.**

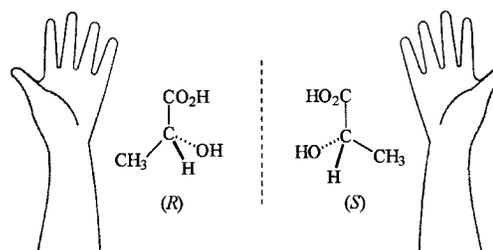


Figura 1. Moléculas asimétricas como el ácido α -hidroxipropiónico existen como dos isómeros, que difieren en su configuración.

Este artículo fue solicitado por el Director de *Educación Química*.

*Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Apartado Postal 14-740, 07000 México, D.F.

** Las imágenes de los laureados fueron tomadas de:

<http://www.nobel.se/chemistry/laureates/2001/index.html>

¹ Nótese que las líneas sólidas denotan enlaces situados en el plano del papel, la barra llena indica que el sustituyente apunta hacia el observador, y la barra entrecortada muestra al sustituyente que se sitúa atrás del plano de papel.

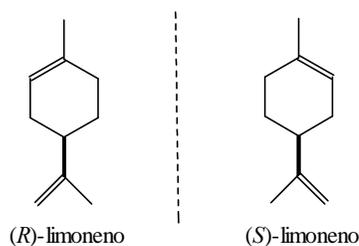


Figura 2. El (R)-limoneno presenta un olor a naranja, mientras que su enantiómero (S) huele a limón.

en **1**, produciéndose 97.5% de la (S)-DOPA (Miyashita *et al.*, 1980) que es un agente efectivo en el tratamiento del mal de Parkinson (figura 3b).²

Unos cuantos años más tarde, en 1980, Noyori describió la síntesis de un nuevo tipo de ligante quiral, la difosfina **3** (BINAP, figura 4), que resultó muy conveniente en la formación de catalizadores conteniendo otro metal de transición, el rutenio. Así, el agente antiinflamatorio (S)-naproxen se produce en escala industrial con buen rendimiento y con alta enantioselectividad, como se muestra en la figura 5 (Ohta, Takaya y Noyori, 1988).

K. Barry Sharpless: oxidaciones catalíticas asimétricas

Casi simultáneamente a los trabajos de Knowles y Noyori, encaminados a la hidrogenación enantioselectiva de olefinas proquirales, Sharpless y Katsuki describieron la oxidación asimétrica de alcoholes alílicos para dar epóxidos quirales (Katsuki y Sharpless, 1980). Esta reacción es muy importante pues introduce un grupo funcional en la molécula, que permite transformaciones estereoselectivas adicionales.

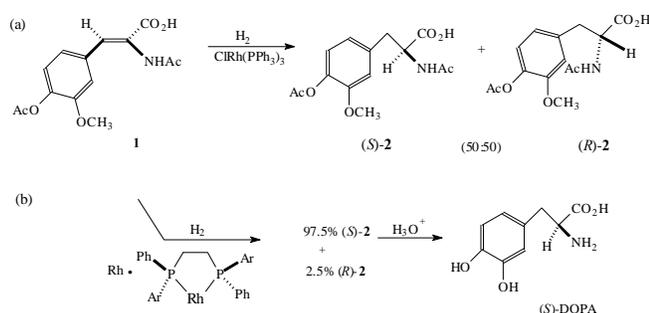


Figura 3. La hidrogenación catalítica del compuesto **1** en presencia del catalizador aquiral de Wilkinson conduce a la mezcla racémica de productos (a), mientras que la reacción catalizada por el catalizador quiral de Knowles conduce a la síntesis enantioselectiva de la (S)-DOPA (b).

² Se obtiene 97.5% del enantiómero de configuración (S) y 2.5% del enantiómero (R); por lo tanto, el exceso enantiomérico, ee, es igual a: $97.5 - 2.5 = 95\%$.

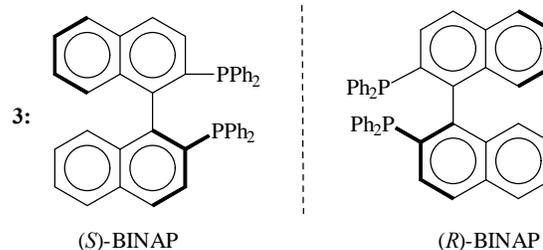


Figura 4. Los dos enantiómeros de la difosfina **3** (BINAP) desarrollada por Noyori.

La figura 6 presenta una aplicación de la epoxidación de Sharpless en la síntesis enantioselectiva del (R)-glicidol, que es un sustrato versátil para la preparación de diversos agentes terapéuticos. Como se puede apreciar, el metal de transición utilizado es el titanio, mientras que el ligante quiral es uno de los enantiómeros del tartrato de dietilo. Finalmente, el agente oxidante es el hidroperóxido de terbutilo (figura 6). ▀

Referencias

- Juaristi, E., *Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional*, Cinvestav-IPN: México (1989 y 1998).
- Katsuki, T., y K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980).
- Miyashita, A., A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi y R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7932 (1980).
- Morrison, J.D. y H.S. Mosher, *Asymmetric Organic Reactions*, American Chemical Society: Washington (1976).
- Ohta, T., H. Takaya y R. Noyori, *Inorg. Chem.*, **27**, 566 (1988).
- Osborn, J.A., F.H. Jardine, J.F. Young y G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A.*, 1711 (1966).
- Stinson, S.C., *Chem. Eng. News*, 79 (Oct. 1, 2001).
- Vineyard, B.D., W.S. Knowles, M.J. Sabacky, G.L. Bachman y D.J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5946 (1977).

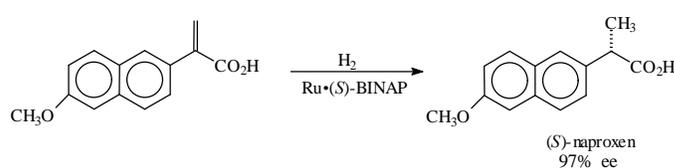


Figura 5. Producción enantioselectiva del agente antiinflamatorio (S)-naproxen, utilizando el catalizador de Noyori.

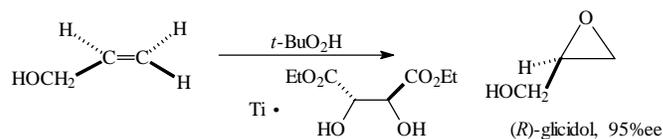


Figura 6. Oxidación enantioselectiva del alcohol alílico con hidroperóxido de terbutilo en presencia del catalizador de Sharpless, que se genera a partir de tetraisopropóxido de titanio y el diéster etílico del ácido (S,S)-tartárico.