

Esta sección recoge artículos de revisión de un campo de frontera de la química, que sean útiles para la actualización docente.

Autocatálisis asimétrica con amplificación de la quiralidad: ¿Una nueva etapa para la síntesis asimétrica?

Zaira J. Domínguez Esquivel*

Abstract (Is the Asymmetric Autocatalysis with Amplification of Chirality a new step for Asymmetric Syntheses?)

Autocatalytic processes have proved to be the next generation of asymmetric syntheses. A short review of the research work related with the discovery of the autocatalytic Asymmetric phenomenon is presented here.

Introducción

La quiralidad es un fenómeno estrechamente ligado a la naturaleza y a la vida. Nuestro metabolismo depende del reconocimiento selectivo que se lleva a cabo entre enzimas, receptores y diversos sitios activos que poseen una quiralidad determinada. Debido a esto, los químicos se han enfrentado al reto de proponer métodos eficientes para lograr la síntesis de compuestos ópticamente activos.

En los últimos años, el uso de catalizadores asimétricos, en particular el de complejos metálicos, ha revolucionado el diseño de la síntesis orgánica asimétrica exitosamente (Noyori, 1994). La correcta elección de los ligantes unidos al metal determina en gran medida la selectividad de la reacción. Sin embargo, ¿cuál sería el efecto estereoquímico si el producto interactuara con el metal, como ligante, en complejos intermediarios? ¿Qué pasaría si el producto actuara como catalizador de su propia síntesis asimétrica?

Debido al gran interés que ha despertado este tipo de reacciones en los últimos años, el propósito de este trabajo es mostrar algunos ejemplos de reacciones asimétricas autocatalíticas, así como discutir las investigaciones que sirven como fundamento a esta nueva área de la síntesis orgánica asimétrica.

Autocatálisis asimétrica

F.C. Frank (1953) interesado en explicar el origen de la quiralidad en la materia viva planteó un modelo cinético sencillo a través del cual explicó la producción selectiva de un solo enantiómero en la naturaleza.

Sus planteamientos, de manera general, son los siguientes:

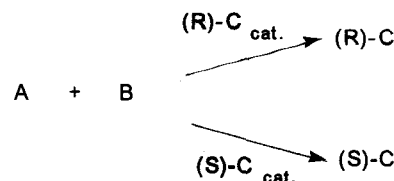


Figura 1.

tes: dos sustancias aquirales, A y B, reaccionan entre sí para dar lugar a una especie C, la cual es quiral. Si asumimos que cada uno de los enantiómeros de C cataliza su propia formación, e inhibe la producción de su contraparte (es decir, (R)-C cataliza su producción pero inhibe la formación de (S)-C y viceversa) y, si la reacción catalizada por (R)-C, por ejemplo, fuera preferida en un pequeño periodo de tiempo, esto daría lugar a que el producto (R)-C se formara en una proporción mucho mayor al final de la reacción (figura 1).

El modelo de Frank está basado en la posibilidad de que existan pequeñas fluctuaciones estadísticas en la producción de las formas (R) y (S) del producto C, por lo que cualquiera de los dos enantiómeros tiene la oportunidad de experimentar este proceso autocatalítico.

De acuerdo con esta teoría, no es necesaria la influencia de agentes quirales externos para inducir la quiralidad molecular. Más aún, Frank concluyó que una demostración de sus planteamientos en el laboratorio no es imposible.

Amplificación de la quiralidad

Cuando se ponen a reaccionar benzaldehído y dietilzinc en presencia de (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol, (-)-DAIB (Noyori, 1991), en una proporción 8% molar y una pureza enantiomérica (p.e.) del 15%, el producto se obtiene con un 95% de exceso enantiomérico (e.e.) y tiene la configuración S. Este exceso enantiomérico es bastante cercano al obtenido cuando se emplea (-)-DAIB enantioméricamente puro (figura 2). Para esta reacción no existe pues, una relación lineal entre el exceso enantiomérico del producto y la p.e. del auxiliar quiral.

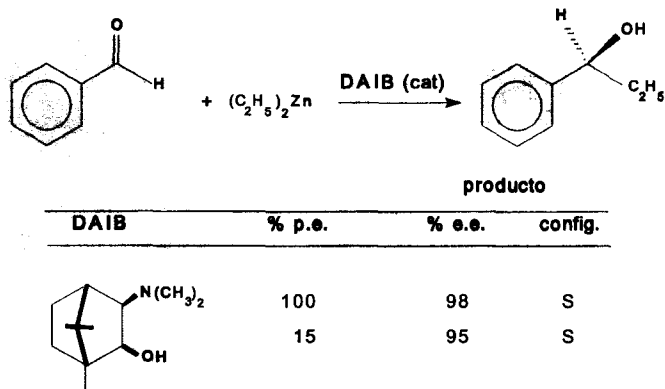
Pero, ¿qué es lo que origina este comportamiento? Para explicarlo abordaremos brevemente el mecanismo de reacción que se propone (Noyori, 1994) y el cual se ilustra en la figura 3.

Como puede apreciarse, al interaccionar dos moléculas de (-)-DAIB con dos moléculas de dialquilzinc se forma un

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

Recibido: 4 de septiembre de 1997;

Aceptado: 30 de octubre de 1997.



dímero **A** y se libera el correspondiente alcano. Experimentalmente se ha encontrado que **A** se encuentra en equilibrio con una pequeña cantidad de su monómero. Cuando **A** interacciona con otra molécula de benzaldehído o de dialquilzinc, su estructura dimérica se rompe, debido probablemente a un proceso disociativo, y se forman las especies **B** o **C** respectivamente, las cuales están en un equilibrio rápido con **A** y con el complejo dinuclear **D**.

La estructura **D** sufre la transferencia del grupo alquilo intramolecular para dar el alcóxido **E**, el cual al reaccionar con dialquilzinc o benzaldehído libera al auxiliar quiral para regenerar el ciclo catalítico y originar al agregado cúbico **F**.

Por otro lado, cuando subsisten en el medio de reacción los dos enantiómeros del DAIB en presencia de un dialquilzinc, en el primer paso de la reacción existe la posibilidad de que estén presentes los dos dímeros homquirales ($2S,2'S$)

Figura 2.

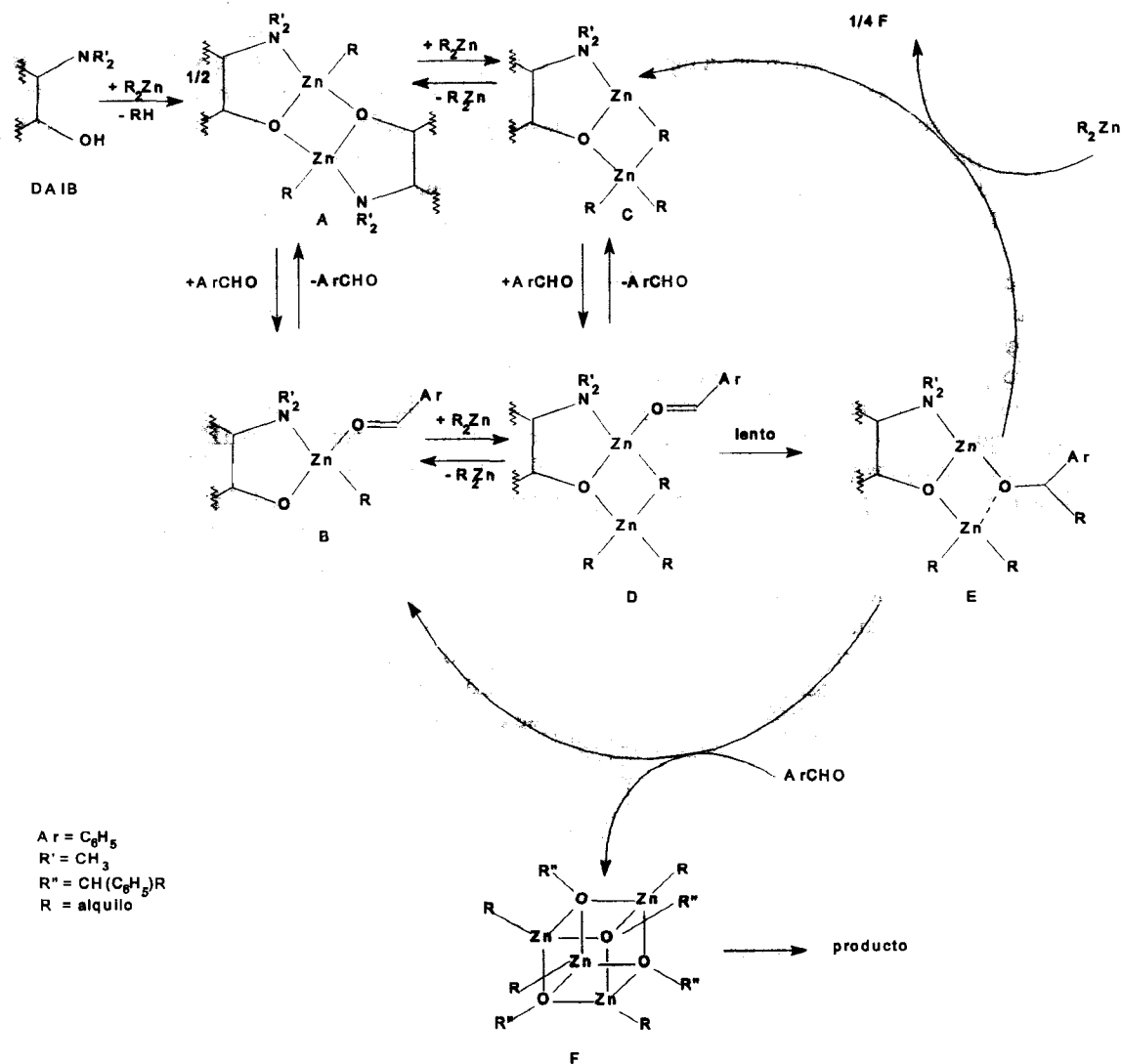


Figura 3.

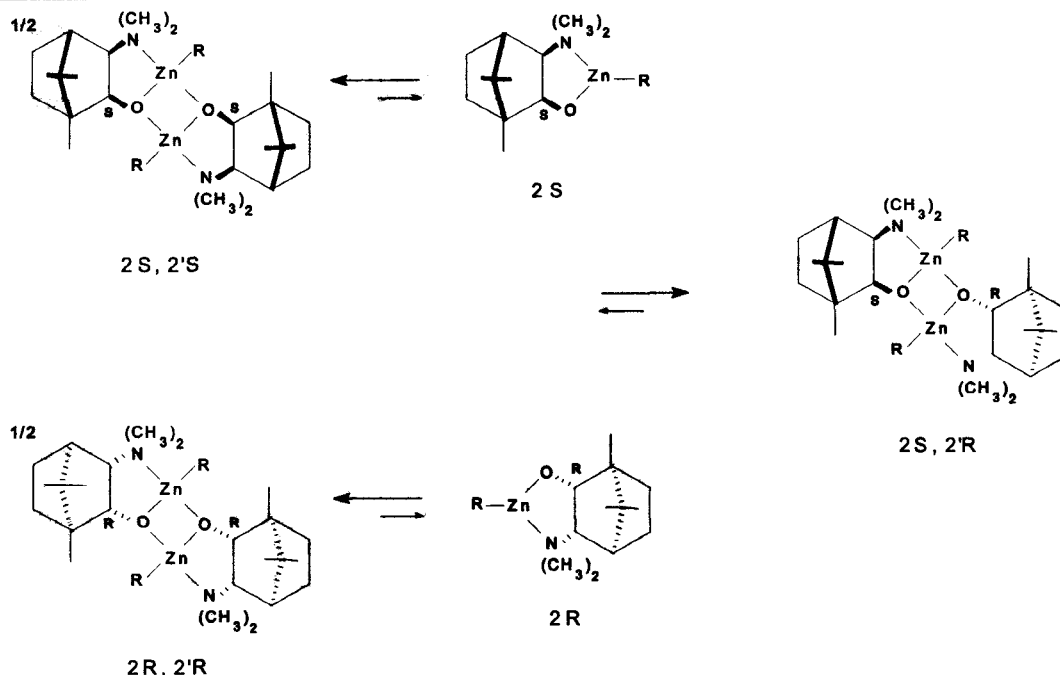


Figura 4.

y $(2R,2'R)$ con quiralidad C_2 , además del dímero *meso* o heteroquiral $(2S,2'R)$, los cuales se muestran en la figura 4.

Experimentalmente se ha observado que mezclando los dímeros $(2S,2'S)$ y $(2R,2'R)$, en una proporción 1:1 en tolueno, instantáneamente se produce el compuesto *meso* (Noyori, 1994). De aquí se deduce que la interacción heteroquiral está más favorecida que la homoquiral, es decir, el dímero *meso* es el más estable.

Puesto que el mecanismo de reacción entre el benzaldehído y el dialquilzinc en presencia de DAIB implica que la especie reactiva no es el dímero inicial (figura 3), sino su alcóxido monomérico ($2S$ o $2R$ en la figura 4) entonces, es fácil deducir que el dímero más reactivo es el homoquiral $(2S,2'S)$ o $(2R,2'R)$, ya que se disocia más rápidamente.

Por lo tanto, cuando tenemos $(-)$ -DAIB como auxiliar quiral en un 15% de e.e. sólo este pequeño exceso funciona como catalizador, ya que el resto del DAIB racémico se encontrará formando el dímero heteroquiral.

El fenómeno de la amplificación de la quiralidad se debe pues, en buena parte, al reconocimiento e interacción entre los alcóxidos cíclicos enantioméricos, que da lugar a la formación de dímeros diastereoméricos.

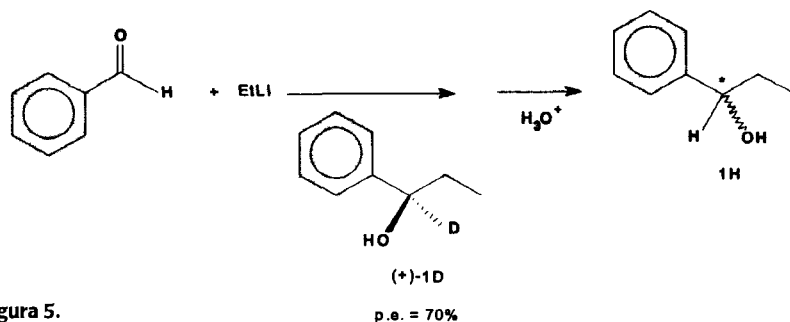


Figura 5.

Reacciones autocatalíticas

En la década pasada, Wynberg y Alberts se interesaron en estudiar la influencia que tiene un producto enantiomérico favorecido en la formación asimétrica de enlaces C-C si éste actúa como ligante quiral (Wynberg, 1989; Alberts, 1989). En otras palabras, Wynberg y Alberts se preguntaron si el producto enantiomérico puede actuar como autocatalizador de su propia síntesis asimétrica. En particular, ellos estudiaron el efecto del $(+)$ - (R) -1-fenil-1-propanol- d_1 enriquecido en un 70% de e.e. (**1D**), en la adición de etil litio a benzaldehído (figura 5).

El experimento se llevó a cabo en dos etapas. En la primera, se alquiló al benzaldehído con EtLi usando como inductor quiral al compuesto **1D**, el cual se adicionó en una relación 1:1 con respecto al benzaldehído; después se agregó un segundo equivalente de EtLi y se observó que la reacción procedió en un 94% de rendimiento. Como producto, se obtuvo **1H** con un 17% de e.e. a favor del isómero $(+)$; por lo tanto, aunque en una pequeña proporción, se llevó a cabo una inducción enantioselectiva (figura 5).

Como siguiente etapa, se repitió la reacción pero ahora se utilizó como agente inductor al titanato del compuesto **1D** y se adicionó en cantidades catalíticas con respecto al reactivo alquilante, en este caso el dietilzinc. La reacción se llevó a cabo con un 72% de rendimiento y el producto $(+)$ -**1H** se obtuvo con un 32% de e.e. (figura 6). *Estos resultados demuestran que efectivamente el producto enantiomérico puede autocatalizar su propia síntesis asimétrica.*

Estos primeros trabajos motivaron a otros grupos de investigación a explorar esta nueva área de la síntesis asimétrica. Así, a principios de esta década, Soai (1990) propuso la síntesis de alcoholes quirales usando la misma estra-

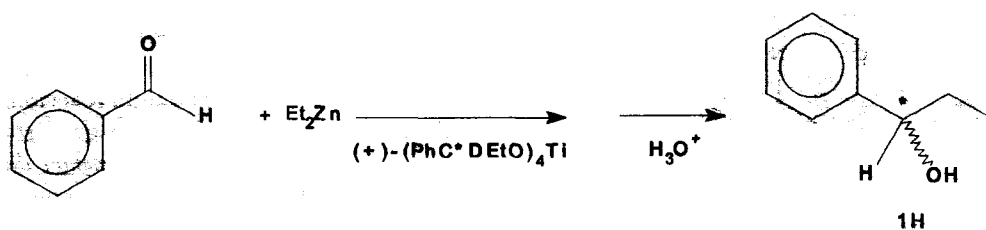


Figura 6.

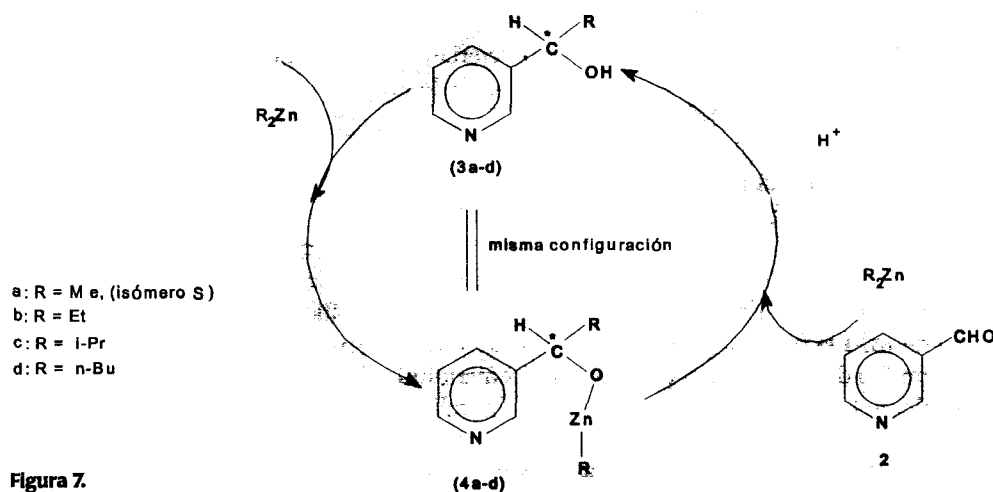


Figura 7.

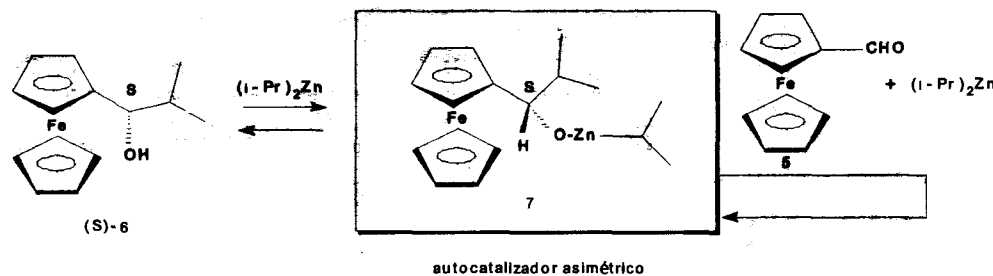


Figura 8.

tegia. La figura 7 resume uno de sus trabajos, el cual consistió en hacer reaccionar al piridín-3-carbaldehído 2 con 2 eq. de di-isopropilzinc usando 20% de eq-mol de (-)-2-metil-1-(3-piridil)-propan-1-ol (3c) al 86% de p.e. como catalizador quiral. Como producto de reacción obtuvo al (-)-3c en un 67% de rendimiento y un e.e. del 35%.*

De igual manera, el (-)-1-(3-piridil)-propan-1-ol (3b) al 20% mol y con una p.e. del 56%, autocataliza su producción

* Estos valores no incluyen la cantidad ni el e.e. del (-)-3c usado como catalizador.

con un 66% de rendimiento y 14% de e.e.

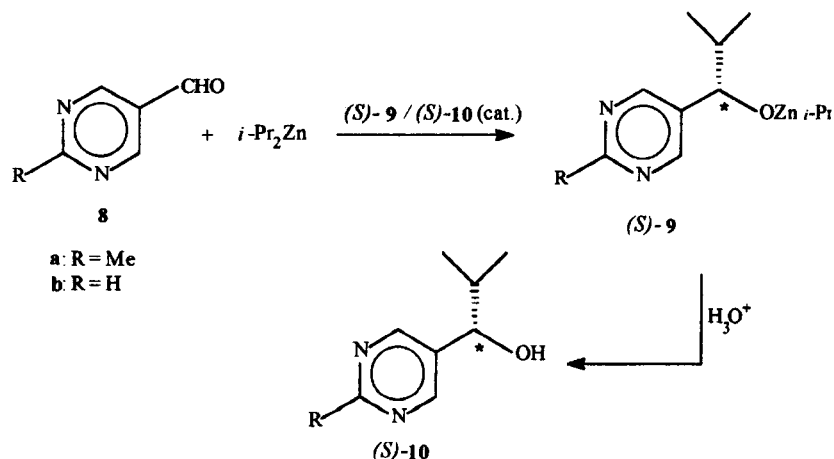
Los resultados para 3a y 3d son bastante más pobres, aunque también se observa autocatálisis. El mecanismo propuesto para la reacción se ilustra en la figura 7. Los compuestos 3a-d, reaccionan en cada caso con el dialquilzinc para formar los organometálicos quirales 4a-d, los cuales a su vez interaccionan con el aldehído 2 y otra molécula de dialquilzinc para dar el producto de adición favoreciendo al enantiómero con la misma configuración que el catalizador empleado (3a-d).

En otro trabajo del mismo autor (Soai, 1995), se reporta la autocatálisis asimétrica del 1-ferrocenil-2-metil-propan-1-ol (figura 8).

La primera reacción se llevó a cabo utilizando como catalizador quiral al (S)-(+)-1-ferrocenil-2-metil-propan-1-ol (6) en un 97.3% de p.e. y al 20% mol, obteniéndose como producto final al (S)-6, en un 75% de rendimiento y un 29% de e.e. Sin embargo, al aumentar la cantidad del autocatalizador, el e.e. del producto (S)-6 formado aumenta a un 35% aunque el producto se obtuvo en un 69% de rendimiento, ligeramente menor al de la primera inducción.

El mecanismo de reacción propuesto es similar al que se explicó en el caso anterior.

Hasta aquí, los ejemplos presentados muestran que el producto obtenido tiene un e.e. inferior al del mismo compuesto que sirve como catalizador, lo cual no es adecuado si lo que se busca es una síntesis asimétrica eficiente. Sin embargo, en una reacción relacionada (figura 9), Soai *et al.* (Shibata, 1996) reportaron la alquilación del 5-pirimidil-carbaldehído con di-isopropilzinc, en donde el e.e. del producto por primera vez está bastante cercano a la p.e. del auxiliar quiral (ver tabla 1), empleando únicamente un 20% mol del autocatalizador 10 con respecto al aldehído 8.



Es importante notar que cuando el catalizador se emplea en un 94.8% de p.e. (exp. 1), el e.e. del producto está por encima de este valor, si bien el rendimiento no es muy bueno (48%). Sin embargo, cuando se agrega un exceso de dialquilzinc, el rendimiento mejora considerablemente (exp. 2).

En un experimento adicional, Soai *et al.* (Soai, 1995) llevaron a cabo la síntesis autocatalítica de (S)-10a (figura 9) utilizando el autocatalizador (S)-10a en un 5% de e.e., obteniendo en la mezcla de reacción al alcohol pirimidílico (nuevo producto formado + catalizador) en un 62% de rendimiento y un 39% de e.e. (ver tabla 2). Esto significa que si restamos la cantidad de catalizador empleada, tenemos que se formó (S)-10a en un 55% de e.e. y un 42% de rendimiento.

La reacción se llevó a cabo sucesivamente, utilizando cantidades catalíticas de la mezcla de reacción obtenida en un experimento (nuevo producto formado + catalizador)

Tabla 1.

| exp. | aldehído | catalizador (S)-9 %p.e. | Producto | |
|------|----------|-------------------------|-------------|--------|
| | | | rendimiento | % e.e. |
| 1 | 8a | 94.8 | 48% | 95.7 |
| 2 | 8a | 94.8 | 80% | 93.5 |
| 3 | 8b | 99.9 | 83% | 95 |

Tabla 2.

| Experimento | Catalizador 9a (% e.e.) | mezcla de catalizador + producto | | producto(S)-10 | |
|-------------|-------------------------|----------------------------------|---------|----------------|---------|
| | | rend. (%) | e.e.(%) | rend.(%) | e.e.(%) |
| 1 | 5 (S) | 62 | 39 (S) | 42 | 55 (S) |
| 2 | 39 (S) | 86 | 76 (S) | 66 | 87 (S) |
| 3 | 76 (S) | 80 | 85 (S) | 60 | 88 (S) |
| 4 | 85 (S) | 86 | 89 (S) | 66 | 90 (S) |
| 5 | 89 (S) | 81 | 89 (S) | 61 | 90 (S) |

como catalizador para el siguiente, logrando incrementar el e.e. de la mezcla de reacción hasta un 89% después de la quinta reacción.

En su trabajo, Soai concluye que éste puede ser el primer ejemplo experimental del Modelo de Frank, en donde se aprecia por primera vez el fenómeno de la amplificación de la quiralidad aunado a la autocatálisis, sin embargo, comenta que falta profundizar en el mecanismo de reacción y en particular, si el proceso de autocatálisis del enantiómero favorecido ejerce un mecanismo inhibitorio en la formación de su contraparte, tal y como lo describe Frank.

Conclusión

Si bien, los mecanismos de reacción de las reacciones autocatalíticas no se conocen con certeza, resulta claro que los procesos asimétricos autocatalíticos son de gran interés tanto para el diseño de nuevas estrategias en síntesis asimétrica, como para el entendimiento de la química prebiótica que dio origen a la quiralidad en nuestro planeta.

Agradecimientos: A la doctora Bárbara Gordillo Román por sus valiosos comentarios y la ayuda prestada en la elaboración de este texto. A CONACYT por el financiamiento otorgado. ▣

Bibliografía

- Alberts, H., Wynberg, H., The Role of the Product in Asymmetric C-C Bond Formation: Stoichiometric and Catalytic Enantioselective Autoinduction, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7265-7266, 1989.
- Frank, F. C., On Spontaneous Asymmetric Synthesis, *Biochim. Biophys. Acta*, **11**, 459-463, 1953.
- Noyori, R., *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1994, p. 255-297.
- Noyori, R., Kitamura, M., Enantioselective Addition of Organometallic Reagents to Carbonyl Compounds: Chirality Transfer, Multiplication, and Amplification, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **30**, 49-69, 1991.
- Shibata, T., Morioka, H., Hayase, T., Choji, K., Soai, K., Highly Enantioselective Catalytic Asymmetric Automultiplication of Chiral Pyrimidyl Alcohol, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 471-472, 1996.
- Soai, K., Hayase, T., Takai, K., Catalytic Chirally Self-replicating Molecule. Asymmetric Autocatalytic Reaction of a Zinc Alkoxide of Chiral 1-Ferrocenyl-2-methylpropan-1-ol, *Tetrahedron: Asymm.*, **6**, 637-638, 1995.
- Soai, K., Niwa, S., Hori, H., Asymmetric Self-catalytic Reaction. Self-production of Chiral 1-(3-Pyridyl) alkanols as Chiral Self-catalysts in the Enantioselective Addition of Dialkylzinc Reagents to Pyridine-3-carbaldehyde, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 982-983, 1990.
- Soai, K., Shibata, T., Morioka, H., Choji, K., Asymmetric Autocatalysis and Amplification of Enantiomeric Excess of a Chiral Molecule, *Nature*, **378**, 767-768, 1995.
- Wynberg, H., Autocatalysis-the Next Generation of Asymmetric Syntheses?, *Chimia*, **43**, 150-152, 1989.