

PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2001: Síntesis asimétrica catalítica

Antonio Pizzano y Ernesto Carmona

*Instituto de Investigaciones Químicas,
Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad de Sevilla,
c/ Américo Vespucio s/n, Isla de la Cartuja, 41092 Sevilla*

La síntesis asimétrica produce moléculas quirales. La quiralidad es una propiedad fundamental de simetría que exhiben algunas moléculas de estructura tridimensional. Estas moléculas existen en dos formas, denominadas enantiómeros (del griego, *enantios*, opuesto) con estructuras de constitución idéntica y una distribución espacial de sus átomos tal que una es la imagen especular de la otra, no superponible con ella (Fig. 1). Por esta razón los dos enantiómeros guardan entre sí la misma relación de la mano derecha con la izquierda y de ahí el término quiral (derivado del griego, *cheir*, mano o que posee la cualidad de las manos).

Las primeras formas quirales de las moléculas se descubrieron durante los años iniciales del desarrollo de la

Química Orgánica. Es de conocimiento común que en 1848, Louis Pasteur obtuvo una *mezcla racémica* (mezcla de enantiómeros en igual proporción) del tartrato de sodio y amonio (Fig. 2), en la que observó la presencia de dos tipos de cristales, los de una clase imagen especular de los de la otra. Su separación manual y la medida de la rotación óptica (desviación del plano de polarización de la luz polarizada) de sus disoluciones acuosas demostraron que una de las formas cristalinas correspondía al (+)-tartrato (rotación del plano en el sentido de las agujas del reloj, *dextrorrotatorio*, del latín *dexter*) y la otra al (-)-tartrato rotación en el sentido contrario, *levorrotatorio* del latín *laevus*). Años después (1874) van't Hoff (Premio Nobel de Química en 1901) y Le Bel explicaron de manera independiente la naturaleza *dextro* y *levo* de los cristales por referencia a la geo-



Antonio Pizzano



Ernesto Carmona

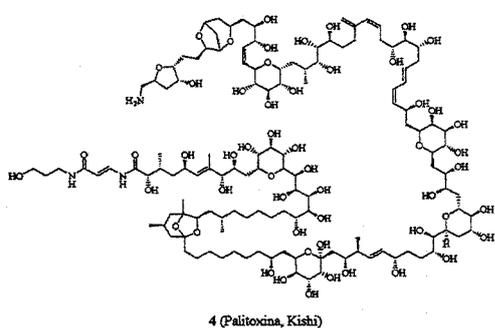
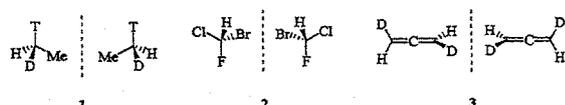


Figura 1. Las moléculas quirales más pequeñas (1-3) y la que contiene un mayor número de centros estereogénicos (64). De *World Records in Chemistry*. Faust, R.; Knaus, G.; Siemeling, U.; Quadbeck-Sieger, H. Ed. Wiley-VCH.

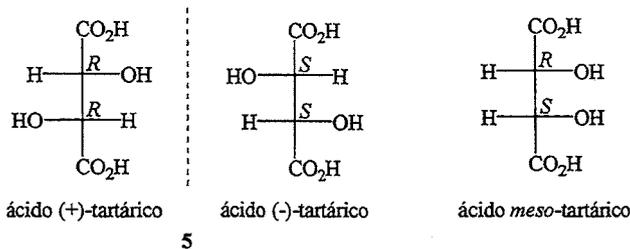


Figura 2. Estereoisómeros del ácido tartárico

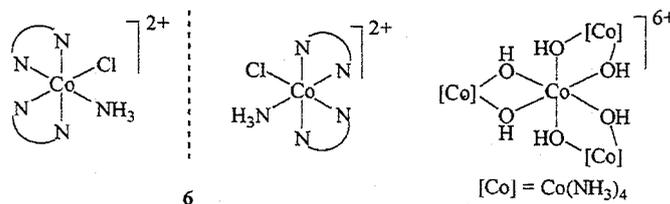


Figura 3.

metría tetraédrica de los átomos de carbono saturados.

Como antes se mencionó, la quiralidad es una propiedad de simetría de las moléculas tridimensionales y así fue reconocido en el ámbito de la Química Inorgánica por Alfred Werner (Premio Nobel en 1913), quién en 1899 consideró que la resolución de los isómeros ópticos de algunos complejos hexacoordinados que contienen ligandos bidentados (por ejemplo, la etilendiamina, $H_2NCH_2CH_2NH_2$, en) podría proporcionar la prueba definitiva de la validez de su Teoría de la Coordinación¹. A pesar de sus esfuerzos, no alcanzó este objetivo hasta 1911, año en el que su grupo de trabajo consiguió la resolución de las sales del catión *cis*- $[CoCl(NH_3)(en)]^{2+}$ (6). Para acallar a sus últimos detractores, quienes atribuían la actividad óptica observada a una "misteriosa" contribución del ligando orgánico, preparó el compuesto $[Co\{\mu-OH\}_2Co(NH_3)_4]Br_6$ (7), en el que el ión complejo *cis*- $[Co(OH)_2(NH_3)_4]^+$ actúa como ligando bidentado, a través de sus grupos hidroxilo adyacentes¹.

Muchas de las moléculas o macromoléculas relacionadas con la vida (proteínas, hidratos de carbono, ácidos nucleicos, etc) son quirales. Se comprende de inmediato la extraordinaria importancia de la síntesis asimétrica, ya que los dos enantiómeros de una sustancia quiral (por ejemplo, un fármaco, un aroma o un pesticida) interactúan de modo diferente con el receptor quiral, pudiendo producir efectos muy distintos. Es bien conocido el desgraciado caso de la talidomida (Fig. 4) cuyo enantiómero (-)-talidomida produce defor-

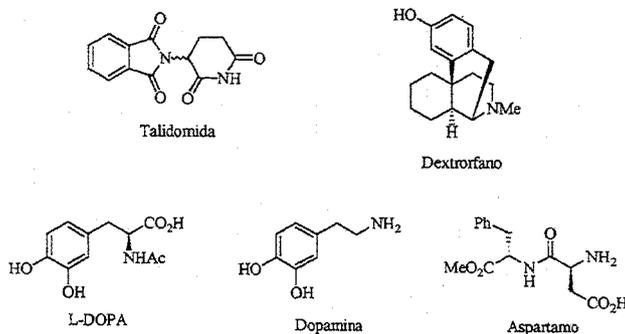


Figura 4.

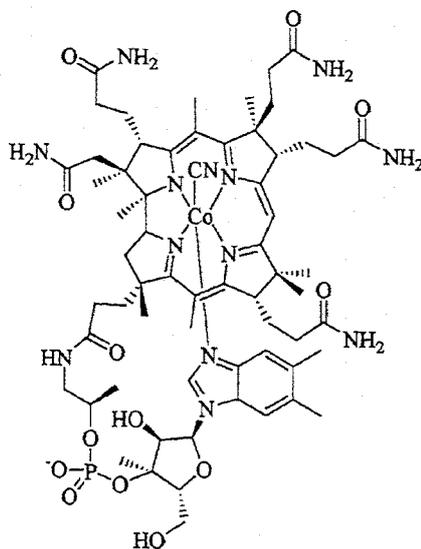


Figura 5. Estructura de la vitamina B₁₂

maciones fetales y que se administraba en forma de mezcla racémica a mujeres embarazadas para aliviar los molestos mareos y náuseas propios de este estado (suele pasar desapercibido que la administración exclusiva del otro enantiómero (+)-talidomida, hubiera tenido consecuencias parecidas, puesto que las dos formas se interconvierten en las condiciones fisiológicas). Existen otros muchos ejemplos que ilustran esta situación. El al-

caloide (-)-levorfanol es un analgésico y narcótico de actividad 5-6 veces superior a la morfina, mientras que su enantiómero (+)-dextrotrófano se emplea como supresor de la tos; el edulcorante aspartamo, de extendido uso en las bebidas no alcohólicas, es uno de los cuatro estereoisómeros que corresponden a

su composición química y el único capaz de endulzar, los otros tres son de sabor amargo. Pero de todas estas sustancias el caso de mayor relevancia en el contexto de este artículo es el de la DOPA (3,4-dihidroxifenilalanina) usada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El principio activo, la dopamina, es un neurotransmisor, del que son deficitarios los enfermos aquejados de este mal, pero que sin embargo, no se puede administrar de manera directa por su incapacidad de atravesar la barrera de sangre cerebral, para alcanzar su lugar de acción. El fármaco precursor, que sí puede hacerlo, se transforma en los tejidos cerebrales en dopamina, merced a la acción de un enzima, la dopamina descarboxilasa. Aunque la dopamina es una molécula aquiral, la enzima actúa de manera específica sobre el enantiómero L-DOPA, por lo que la administración del fármaco en forma racémica produciría una acumulación de D-DOPA, que no sería metabolizada.

Desde finales del S XIX, la síntesis de moléculas quirales ha constituido un reto sintético de primera magnitud al que los químicos orgánicos han respondido con extraordinarias dosis de ingenio y brillantez, hasta conver-

Las primeras formas quirales de las moléculas se descubrieron durante los años iniciales del desarrollo de la Química Orgánica.

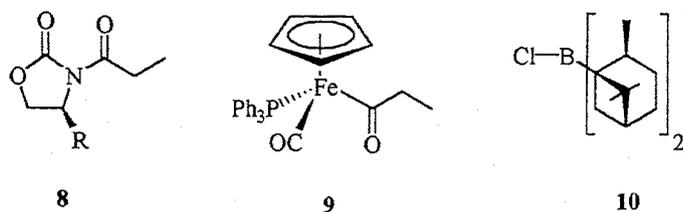


Figura 6. Algunos reactivos auxiliares quirales: 8 (D. Evans); 9 (S. Davies); 10 (H. C. Brown).

tir la síntesis orgánica en una auténtica creación artística (R. B. Woodward, Premio Nobel en 1965, for *Achievements in the art of organic synthesis*). Emil Fischer (Premio Nobel en 1902), Robert Robinson (Premio Nobel en 1947), Elias Corey (Premio Nobel en 1990), y el ya citado Robert Woodward, entre otros muchos que resultaría imposible mencionar, son algunos ejemplos que ilustran el altísimo nivel intelectual alcanzado en este campo de la química. En la Fig. 5 se recoge la estructura de la vitamina B₁₂, sintetizada por Woodward en colaboración con el grupo de A. Eschenmoser (ETH, Zurich). La preparación de esta compleja molécula, considerada como una auténtica hazaña, requiere 65-70 etapas y fue el resultado del esfuerzo de 99 químicos durante 11 años².

En las primeras aproximaciones a la síntesis de las moléculas quirales se obtenía por lo general la mezcla 1:1 de los correspondientes enantióme-

ros, es decir, la mezcla racémica, y se conseguía su *resolución óptica* mediante reacción química con uno de los dos enantiómeros de otra sustancia quiral (agente de resolución). A mediados de la década de los años 1970 se consolidó entre los químicos sintéticos el uso del denominado "fondo o depósito quiral" (*chiral pool*), término que en un sentido figurado describe a un grupo importante de materiales de partida que existen en la naturaleza en una sola forma enantiómera (por ejemplo la D-glucosa). Esta metodología, ampliamente utilizada por Corey, Kishi o Nicolau, entre otros muchos, dio paso al uso de los reactivos conocidos como auxiliares quirales (*chiral auxiliary*) que permiten efectuar la síntesis asimétrica, es decir, la conversión de una molécula no quiral en uno de los enantiómeros de otra quiral (Fig. 6).

En las condiciones ideales, el auxiliar quiral debe comportarse como catalizador, es decir, una pequeña cantidad de sustancia quiral debe ser capaz de generar una gran cantidad de un producto también quiral, a una velocidad muy superior a la de la

misma reacción en su ausencia, en una acción química muy similar a la de las enzimas en la Naturaleza. El Premio Nobel de Química de este año, concedido a William S. Knowles, Ryoji Noyori y K. Barry Sharpless, reconoce los espectaculares avances de la Química en este campo, ocurridos especialmente durante los últimos 30 años.

Poco tiempo después del descubrimiento por Wilkinson y sus colaboradores de la capacidad del complejo RhCl(PPh₃)₃ para inducir la hidrogenación catalítica de los alquenos en fase homogénea se efectuaron las primeras aproximaciones a la reducción catalítica asimétrica (muy poco antes Nozaki y Noyori habían observado un proceso homogéneo de catálisis de ciclopropanación de alquenos). Los intentos iniciales de Knowles usando fosfinas quirales monodentadas (Mislow³ y Horner⁴) tuvieron resultados decepcionantes⁵, que no obstante se vieron sensiblemente mejorados poco tiempo después⁶. En 1971 Kagan, en opinión de muchos injustamente olvidado en esta distinción, preparó la difosfina DIOP (Fig. 7), y consiguió mediante sus complejos de Rh una enantioselectividad elevada (>70 % de exceso de un enantiómero, en adelante *ee*) en la hidrogenación de olefinas con diferentes grupos funcionales como sustituyentes⁷.

En este orden de cosas Knowles (Monsanto) efectuó una contribución fundamental al desarrollar un proceso comercial de síntesis catalítica asimétrica que permitió la obtención de la ya mencionada L-DOPA (96 % *ee*). Knowles sintetizó la difosfina DiPAMP y la incorporó a algunos complejos catiónicos de Rh obtenidos poco antes por Schrock y Osborn, desarrollando así un proceso industrial, el primero basado en una transformación catalítica enantioselectiva, que comenzó a operar en 1974 y que sigue produciendo la L-DOPA utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Fig. 8).

El segundo laureado, Ryoji Noyori, debe también su distinción al estudio de las reacciones de hidrogenación

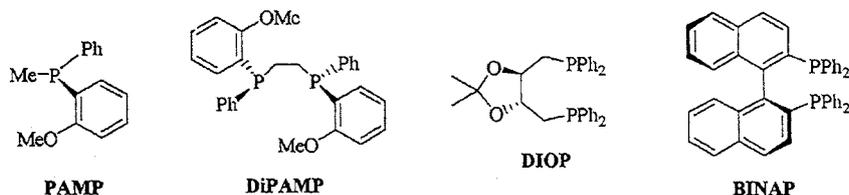


Figura 7. Ligandos fosfina quirales

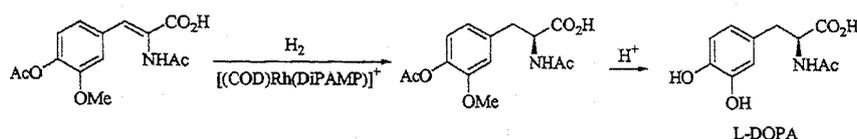


Figura 8. Síntesis de la L-DOPA

enantioselectiva. Su primera contribución relevante en este campo la constituyó la síntesis de la difosfina BINAP⁸. Esta molécula (Fig. 7) debe su quiralidad a la dificultad del giro alrededor del enlace que une a los dos fragmentos binaftilo. En la corta historia de la catálisis asimétrica, este ligando es sin duda el que ha demostrado mayor versatilidad, al haberse aplicado con éxito en innumerables procesos catalíticos cuya variedad y complejidad siguen creciendo día a día. La incorporación de esta difosfina en compuestos de rodio, similares a los utilizados por Knowles para la síntesis de la L-DOPA, permitió a Noyori la hidrogenación de diversas olefinas funcionalizadas⁸. No obstante, el químico japonés debe sus resultados más relevantes al empleo de compuestos de rutenio entre los que destacan los de Ru(II) que incorporan a la difosfina BINAP, capaces de hidrogenar diversos ácidos α,β -insaturados con niveles de enantioselectividad muy elevados⁹. Una aplicación destacable de estas reacciones es la síntesis de los ácidos β -aril propiónicos quirales que se usan como antiinflamatorios, como por ejemplo el Naproxeno (Fig. 9). De modo análogo, la reducción de diversos alcoholes alílicos o los quinolil derivados también transcurre con excelentes niveles de eficiencia¹⁰. Estas transformaciones han dado lugar igualmente a aplicaciones industriales de interés como la síntesis del citronelol, utilizado en perfumería, o el dextrometorfano que se emplea para aliviar la tos.

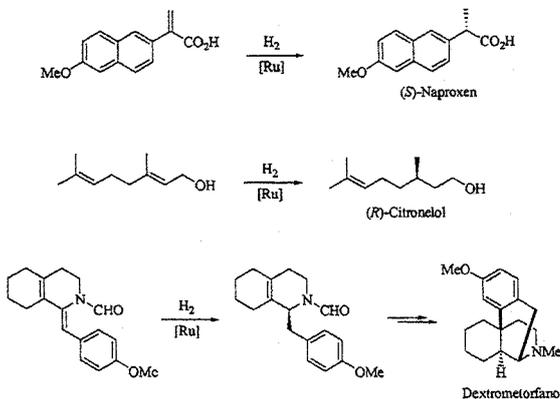


Figura 9. Aplicaciones de la hidrogenación de olefinas.

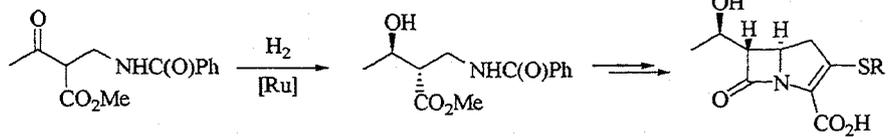


Figura 10. Aplicación de la hidrogenación de cetonas en la síntesis de antibióticos β -lactámicos.

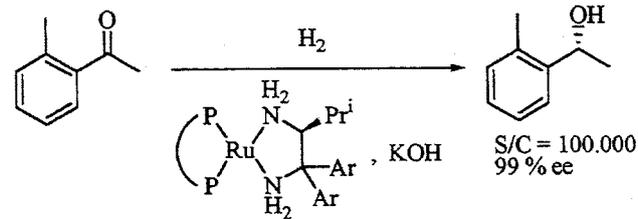


Figura 11. Hidrogenaciones con el catalizador Ru/difosfina/diamina

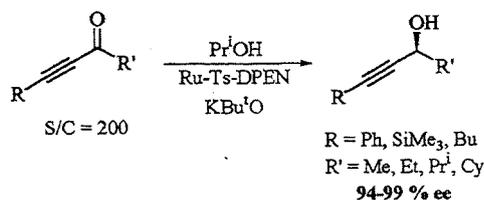


Figura 12. Reacciones de transferencia de hidrógeno

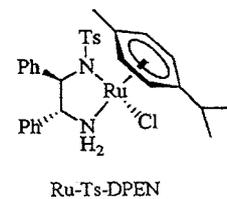


Figura 13. Epoxidación de alcoholes alílicos. Síntesis del glicidol

Los compuestos de rutenio anteriores son además capaces de hidrogenar diversas cetonas hasta los correspondientes alcoholes quirales con niveles de actividad catalítica y enantioselectividad excelentes. Esta reacción se ha aplicado en la síntesis de diversas β -lactamas que tienen uso como antibióticos (Fig. 10)¹¹.

Un problema de importancia en catálisis homogénea, y por tanto en la enantioselectiva, es la quimioselectividad de la reacción. Es por ejemplo el caso de la reducción

específica de un grupo carbonilo de una molécula que posee además una función olefínica, abordado con notable éxito por el grupo de Noyori. La adición de diversas diaminas a los compuestos de Ru(II) utilizados en la hidrogenación de cetonas, produce un extraordinario aumento de la quimioselectividad hacia la formación de los alcoholes insaturados. La versión quiral de estas especies no sólo hidrogena con elevados excesos enantioméricos (Fig. 11)¹², sino que además lo hace con unos valores de relación sustrato/catalizador tan elevados (S/C = 100.000-2.400.000) que rivaliza con la actividad catalítica de las enzimas más activas.

Entre otras contribuciones importantes de Noyori a la catálisis enantioselectiva deben mencionarse sus

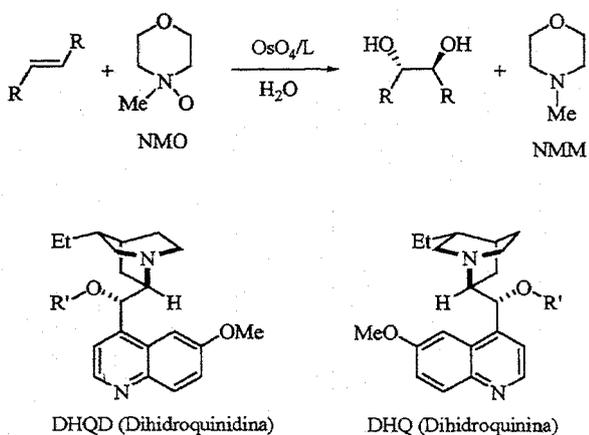


Figura 14. Dihidroxilación de olefinas. Estructuras DHQ y DHQD

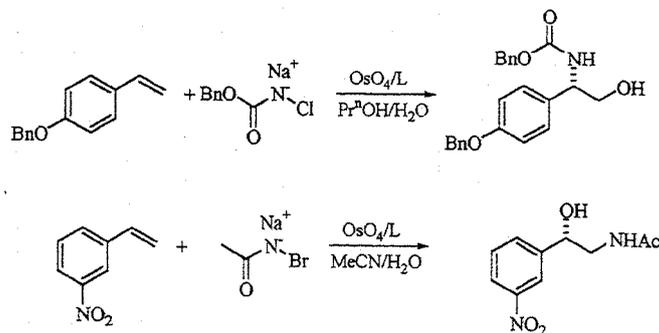


Figura 15. Aminohidroxilación de olefinas

estudios de las reacciones de transferencia de hidrógeno en las que se transfieren a un sustrato insaturado dos átomos de hidrógeno provenientes de donadores como el isopropanol o el ácido fórmico (Fig. 12)¹³, y también sus aportaciones a los procesos de amplificación de la quiralidad en las adiciones de alquilos de cinc a aldehídos¹⁴. En estas reacciones tiene lugar uno de los objetivos más tentadores de la catálisis enantioselectiva, la obtención de un producto con mayor pureza enantiomérica que la del ligando quiral utilizado.

El tercero de los premiados, Barry Sharpless, se ha dedicado fundamentalmente al estudio de las reacciones de oxidación. Sus esfuerzos destinados a controlar la enantioselectividad en la epoxidación de olefinas comenzaron en 1965 y sólo vieron sus frutos quince años después, cuando junto con Katsuki, y merced a la combinación del Ti(OPr)₄ con el tartrato de dietilo, observó excesos enantioméricos altos en la epoxidación de alcoholes alílicos con hidroperóxido de *tert*-butilo. Los primeros intentos indicaron una escasa actividad catalítica, pero el estudio exhaustivo de las variables que intervienen en el proceso catalítico, una cualidad que caracteriza al trabajo de Sharpless, per-

mitió un incremento substancial de la velocidad de reacción y la mejora de la enantioselectividad del proceso. Esta reacción ha permitido la epoxidación de numerosísimos alcoholes alílicos con una elevada enantioselectividad. A escala industrial se ha aplicado en la síntesis del glicidol, un compuesto que se utiliza como intermedio en la preparación de fármacos β-bloqueantes (Fig. 13).

El segundo objetivo que Sharpless abordó con éxito consistió en el desarrollo de una versión enantioselectiva eficiente de la dihidroxilación de olefinas catalizada mediante compuestos de osmio. Algunas observaciones anteriores sobre estas reacciones¹⁵, como su aceleración en presencia de aminas o la capacidad del tetróxido de osmio para formar complejos con monoaminas, despertaron la atención de este investigador, quien gracias al empleo de la dihidroquinina (DHQ) o de la dihidroquinidina (DHQD) como amina quiral consiguió un sistema catalítico para la obtención de una gama estructural muy amplia de dioles quirales con una pureza óptica elevada (Fig. 14)¹⁶.

En etapas posteriores, el trabajo de Sharpless se ocupó de las limitaciones de la reacción con objeto de mejorar su carácter práctico y de ampliar el

número y la naturaleza de sustratos aplicables. Así, tomando como referencia las estructuras de las aminas DHQ y DHQD preparó muchos ligandos quirales cuya optimización estructural condujo a la dihidroxilación enantioselectiva de olefinas que poseen grado de sustitución y configuración diferentes. El uso del osmato de potasio en lugar del OsO₄ (este último volátil y extraordinariamente tóxico) y el empleo de sistemas bifásicos¹⁶, han convertido a esta reacción en uno de los procesos enantioselectivos más utilizados en la actualidad por los químicos sintéticos.

Los aminoalcoholes quirales constituyen un grupo de compuestos de gran interés, y la posibilidad de obtenerlos a partir de olefinas asequibles supone una alternativa de gran atractivo, aunque de no menos dificultad, ya que implica la introducción de dos grupos funcionales en un único proceso catalítico. Por otro lado, la obtención del aminoalcohol deseado requiere el control de la quimioselectividad del proceso, favoreciendo al aminoalcohol sobre el diol o la diamina, y también de la regioselectividad (unión del grupo amino o el hidroxilo a un determinado carbono del fragmento olefínico), y finalmente de la enantioselectividad de la reacción.

Debe insistirse en la importancia que tienen los productos quirales en diferentes sectores químicos como el de los aromas, el agroquímico o el farmacéutico.

A pesar de la extraordinaria dificultad que encierra el desarrollo de sistemas catalíticos eficientes para este proceso los trabajos de Sharpless han permitido un control estricto de las variables anteriores¹⁷, como se desprende de los ejemplos que se incluyen en la Fig. 15.

Las investigaciones de los tres premiados con el Nobel de Química de este año, resumidas con la brevedad obligada en este artículo, han permitido la preparación de una gran cantidad de moléculas quirales con una pureza enantiómera y una simplicidad inimaginables hace treinta años. Siguiendo esta línea de evolución, el futuro plantea importantes retos a los investigadores que se dedican a la catálisis enantioselectiva. Resultan en primer lugar de gran interés aquellos procesos que emplean reactivos muy asequibles para funcionalizar los substratos orgánicos (por ejemplo el oxígeno como oxidante o el monóxido de carbono para la creación de

enlaces carbono-carbono), debiendo reseñarse a este respecto los progresos recientes de las reacciones de dihidroxilación¹⁸ e hidroformilación¹⁹. Otro objetivo muy atractivo es el desarrollo de versiones enantioselectivas de algunas reacciones que, en su forma "normal", son de enorme utilidad en síntesis orgánica, por ejemplo las reacciones de condensación aldólica y las de metátesis de olefinas, en sus distintas variantes, en las que se han conseguido resultados muy prometedores^{20,21}.

Mención aparte merecen algunas estrategias que introducidas recientemente, pueden ser de gran utilidad para el descubrimiento de nuevos sistemas catalíticos eficientes. A este respecto merecen destacarse el empleo de catalizadores bimetálicos capaces de activar simultáneamente dos substratos, y también, dado el conocimiento limitado que existe sobre la mayoría de los procesos catalíticos, el uso de técnicas combinatorias para

optimizar la estructura del catalizador quiral. Mediante esta última aproximación se han desarrollado sistemas catalíticos satisfactorios para diversas reacciones²².

Debe finalmente insistirse en la importancia que tienen los productos quirales en diferentes sectores químicos como el de los aromas, el agroquímico o el farmacéutico. En la actualidad, alrededor de la mitad de los fármacos más vendidos en el mundo y el 80 % de los fármacos situados en fase de desarrollo corresponden a compuestos quirales enantiopuros²³. Debido a la enorme importancia económica de este sector, en 2000 se vendieron fármacos quirales por un importe de aproximadamente 130.000 millones de dólares²⁴, los objetivos de la catálisis enantioselectiva no pueden considerarse tan sólo desde un punto de vista académico, sino que están fuertemente condicionados por las necesidades de la industria.



REFERENCIAS

1. Kauffman, G. B. *Inorganic Coordination Compounds*; Heyden and Son Ltd. Reino Unido 1981.
2. Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*, Ed. VCH, Weinheim 1996.
3. Korpium, O.; Lewis, R. A.; Chickos, J.; Mislou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4842.
4. Homer, L.; Winkler, A.; Rapp, A.; Mentrup, A.; Hoffman, A.; Beck, P. *Tet. Lett.* **1961**, 161.
5. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1968**, 1445.
6. Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 10.
7. Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 481.
8. Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toruomi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
9. Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.
10. (a) Takaya, H.; Ohta, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Inoue, S.; Kasahara, I.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596. (b) Kitamura, M.; Hsiao, Y.; Noyori, R.; Takaya, H. *Tet. Lett.* **1987**, *28*, 4829.
11. Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.
12. Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417.
13. Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.
14. Noyori, R.; Kitamura, M. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49.
15. Criegee, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 75.
16. Kolb, H. C.; VanNienwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
17. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. en *Transition Metals in Organic Synthesis*, Cap. 2.6. VCH Mainheim: 1998.
18. Dobbler, C.; Mehlretter, G.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3026.
19. K. Nozaki, N. Sakai, T. Nanno, T. Higashijima, S. Mano, T. Horiuchi, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413.
20. (a) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, Y.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4168. (b) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12003.
21. Zhu, S. S.; Cefalo, D. R.; La, J. S.; Jamieson, J. Y.; Davis, W. W.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8251.
22. Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755.
23. Burt M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363.
24. Stinson, S. C. *Chem. and Eng. News* **2001**, *79*, 79.