



## Asimetría Sintética: Una Aproximación a los Procesos Naturales

David Cruz Cruz,\* Eduardo Peña Cabrera, César R. Solorio Alvarado, Miguel A. Vázquez Guevara

Departamento de Química, Universidad de Guanajuato. Col. Noria Alta S/N.

Guanajuato, Gto. 36050. México.

[david.cruz@ugto.mx](mailto:david.cruz@ugto.mx)

### Abstract

Currently, the development and analysis of molecular architectures with specific three dimensional shapes, is an area of study which has attracted great attention due the consequences they cause in living organisms. In this contribution some historical aspects which gave rise to the chirality concept at molecular level, as well as some examples about the implications of this property in biological systems are presented. Finally some progress in the development of molecular structures by the new technique called organocatalysis are also presented.

**Keywords:** Chirality, Enantiomers, Asymmetric Synthesis, Organocatalysis

### Resumen

Actualmente, el desarrollo y análisis de arquitecturas moleculares con formas tridimensionales definidas, es un área de estudio que ha atraído gran atención debido a las consecuencias que estas provocan en los organismos vivos. En esta contribución se presentan algunos aspectos históricos que dieron origen al término quiralidad a nivel molecular, así como algunos ejemplos de las implicaciones de esta propiedad en sistemas biológicos. Finalmente se presentan algunos avances en el desarrollo de estructuras moleculares quirales mediante una nueva técnica denominada organocatálisis.

**Palabras clave:** Quiralidad, Enantiómeros, Síntesis Asimétrica, Organocatálisis

### Introducción



Desde tiempos ancestrales, el hombre ha desarrollado una marcada fascinación por la simetría. Dicho encanto por esta particular característica, inherente de un sinnúmero de elementos naturales, se ha visto reflejado en la creación a través de los años de obras artísticas, estructuras arquitectónicas e incluso objetos de uso personal, todos ellos desarrollados con una estricta distribución simétrica. Lo anterior es reflejo de que la simetría siempre ha estado asociada al orden, la perfección y lo inmutable. Así mismo, estudios aseguran que el ser humano siente una atracción especial por los miembros de su especie con mayor simetría.

Si bien hay quienes aseguran que lo más íntimo de la materia y del universo está gobernado por la simetría, es en realidad la asimetría lo que realmente nos hace humanos y a pesar del enorme deseo del hombre por encontrar simetrías, el mundo parece ser más asimétrico de lo que imaginamos. La teoría que hemos adoptado sobre el origen del universo sugiere el inicio del mismo a partir de un caos de la materia, son entonces un rostro simétrico, un cuerpo geométrico con simetría perfecta o un paisaje reflejado milimétricamente en un lago, resultado de un desorden generado hace millones de años.

### **Imágenes en el espejo**

A través del tiempo, los seres humanos nos hemos familiarizado desde el inicio de nuestras vidas con nuestra imagen reflejada en un espejo. El conocimiento de que el reflejo en el espejo de nuestra mano derecha es en realidad nuestra mano izquierda y que una infinidad de objetos presentan características muy particulares al ser reflejadas, es algo muy normal en nuestra vida cotidiana (Figura 1). Bajo esta observación, está claro que así como nuestra mano derecha no es posible hacerla coincidir o superponerla con su imagen en el espejo (mano izquierda), existen muchos otros objetos que de igual manera no son superponibles con su imagen especular. Esta propiedad, inherente de un sinnúmero de sistemas, es conocida en la actualidad con el término *quiralidad* (del griego *cheir*, que significa mano). Bajo este contexto, podemos afirmar que un sistema es *quiral* si su imagen reflejada en un espejo no es superponible con el sistema original.

La quiralidad es sin duda una propiedad netamente geométrica, sin embargo a nivel molecular juega un papel de gran importancia debido a las consecuencias que conlleva. La presencia o ausencia de quiralidad a estos niveles ha tenido un gran impacto en el área química, biológica y farmacéutica.



## Quiralidad a nivel molecular

En términos macroscópicos, sabemos de manera intuitiva que un guante derecho empuña adecuadamente en nuestra mano derecha y no en nuestra mano izquierda y viceversa o bien que el *mouse* de una computadora está diseñado para ser manipulado con la mano derecha y que nos sería complicado hacerlo con la mano izquierda (Figura 1). Este tipo de reconocimiento de sistemas quirales se encuentran presentes de manera similar a nivel molecular. Actualmente, se sabe que sistemas biológicos son capaces de reconocer un sistema “derecho” o “izquierdo” y provocar diferentes respuestas en los organismos vivos, este conocimiento ha llegado a ser esencial para el entendimiento de los mecanismos que operan en los sistemas biológicos, así como el efecto de una gran variedad de fármacos.

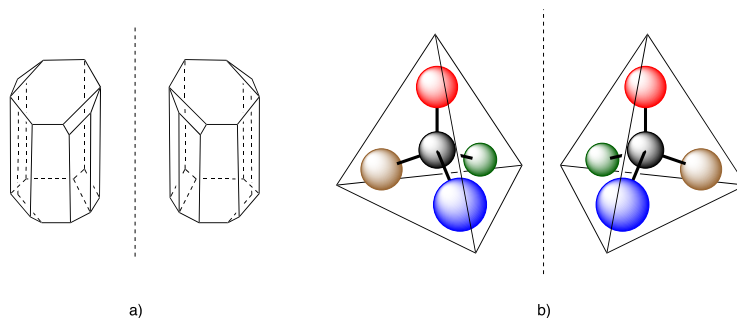


**Figura 1.** Quiralidad y reconocimiento quiral.

Si bien la quiralidad ha estado presente en los seres vivos desde el origen de la vida, no fue hasta 1848 que Pasteur reconoció el significado y omnipresencia de la quiralidad (Pasteur, 1848). Pasteur logró observar a escalas microscópicas que los cristales de las sales de ácidos tartáricos extraídos de los residuos generados de la fermentación de uvas eran visiblemente distintos entre sí y que dichos cristales guardaban la propiedad de ser imágenes especulares (Figura 2a). El gran trabajo de Pasteur, condujo en 1874 a van't Hoff y Le Bel, de manera independiente, a la proposición de que las moléculas que presentan quiralidad lo hacen debido a que poseen átomos de carbono con cuatro sustituyentes diferentes y que dichos sustituyentes se encuentran orientados hacia las esquinas de un tetraedro, en cuyo centro está situado el átomo de carbono, de tal manera que las moléculas con estas características estarán presentes en ambas formas isoméricas (“derecha” e “izquierda”) (van't Hoff, 1874; Le Bell, 1874) (Figura 2b). Dichos isómeros, denominados enantiómeros, guardan entre sí la relación de imágenes especulares. Debido a que los enantiómeros solamente pueden ser distinguidos por su arreglo espacial, es congruente decir que presentan las mismas propiedades físicas (punto de fusión, índice de refracción,



acidez, etc.). Sin embargo en un ambiente quiral pueden ser diferenciados (como el caso del guante y la mano).



**Figura 2.** a) Representación de los cristales de ambos enantiómeros de las sales de amonio del ácido tartárico, b) enantiómeros tetraédricos (átomos de carbono con cuatro sustituyentes diferentes).

### La quiralidad en organismos vivos

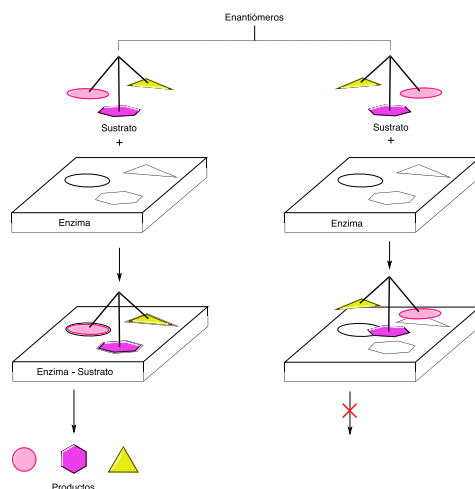
Hacia comienzos del siglo XX, estudios revelaron que moléculas esenciales para la vida como los aminoácidos y los azúcares (componentes fundamentales de las proteínas y ácidos nucleicos), se encuentran presentes en todos los seres vivos exclusivamente en sólo una de sus formas enantioméricas. Si bien el origen de este hecho aun es incierto, este descubrimiento llevó a la afirmación de que sistemas biológicos son capaces de reconocer y discriminar moléculas quirales de pares de enantiómeros y desencadenar una respuesta específica para cada uno de ellos.

El concepto general de que dentro de los procesos bioquímicos se llevan a cabo una serie de eventos químicos de reconocimiento y respuesta fue propuesto inicialmente por Emil Fischer (Premio Nobel de Química 1902). Fischer desarrolló el modelo conocido como *llave y cerradura*, el cual consiste en que un compuesto químico específico debe acoplarse perfectamente dentro de un sitio activo para iniciar una respuesta bioquímica (Fischer, 1894). En este sentido, la quiralidad de las especies participantes resulta crucial en casi todos los casos de este principio (Figura 3).

Gracias al gran trabajo desarrollado en las diferentes áreas de la química y biología, actualmente se conocen una gran variedad de ejemplos en los cuales se lleva a cabo una



diferenciación enantiomérica. Si bien los mecanismos moleculares precisos que rigen dicha diferenciación no son sencillos, la respuesta biológica de estas interacciones son evidentes y van desde lo más común hasta lo más dramático. El extraordinario progreso en este campo ha sido sin duda parte fundamental para el desarrollo de fármacos, aditivos alimenticios, fragancias, agroquímicos y algunos otros compuestos biológicamente activos.



**Figura 3.** Modelo de *llave-cerradura*. Diferenciación enzimática quiral.

Si consideramos a la naturaleza como una fuente directa de compuestos quirales, basta con echar un vistazo a las propiedades de algunos de ellos para ilustrar las implicaciones de la quiralidad en los seres vivos. Un caso muy conocido es el limoneno, compuesto extraído del aceite de la corteza de los cítricos, dicha sustancia se encuentra presente en ambas formas enantioméricas, una de las cuales es responsable del aroma a naranjas [(+)-limoneno],\* mientras que su imagen especular no superponible [(-)-limoneno] es responsable del aroma a limón (Figura 4).

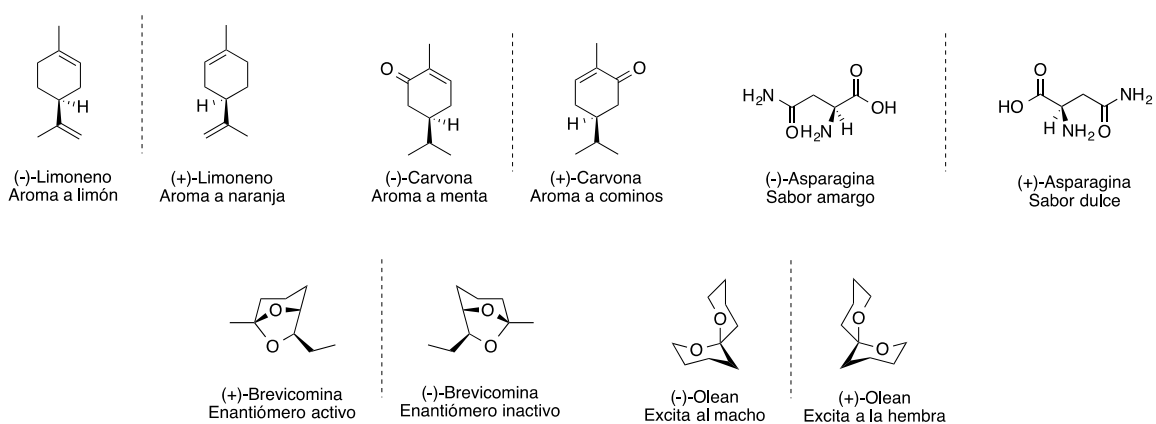
Otro ejemplo interesante es la carvona, extraída de aceites esenciales de plantas. En este caso uno de los enantiómeros es responsable de un olor a menta, mientras que su contraparte da el olor característico a cominos (Figura 4). Por otro lado, la quiralidad también está presente en el sentido del gusto, la (+)-asparagina, aminoácido que se encuentra en los espárragos, tiene un sabor dulce. No obstante, la (-)-asparagina, tiene un sabor amargo.

---

\* Los descriptores (+) y (-) se refieren a la capacidad de un compuesto quiral de desviar la luz polarizada. Si un compuesto quiral desvía la luz polarizada en el sentido de las manecillas del reloj [(+)], bajo cierta magnitud, su enantiómero lo hará en el sentido contrario [(-)], en las mismas proporciones.



Desde el punto de vista reproductivo, varios insectos utilizan métodos de señalización (feromonas) quiral para atraer a miembros de su misma especie, los cuales deben de codificar selectivamente para poder llevar a cabo su ciclo reproductivo. Por ejemplo, la brevicomina, feromona sexual del escarabajo de pino de occidente, es activa exclusivamente en sólo una de sus formas enantioméricas (Figura 4). Otro ejemplo ocurre en la mosca del olivo (*Bactrocera oleae*), en este interesante caso, la hembra produce ambos enantiómeros de la feromona sexual conocida como olean (Figura 4). Sin embargo, uno de ellos excita al macho, mientras que el otro la excita a ella misma.



**Figura 4.** Respuesta biológica de diferentes pares de enantiómeros.

### Quiralidad en el diseño de fármacos.

Durante años, el desarrollo de fármacos ha sido un tema que ha atraído gran atención a todos los niveles. El valor estimado de estos compuestos alrededor del mundo es del orden de trillones de dólares. A pesar de que hasta ahora se cuenta con un vasto número de medicamentos para el tratamiento de diferentes enfermedades, la demanda actual es por mucho superior a su producción.

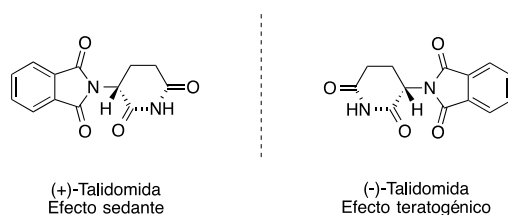
Históricamente, los productos naturales a través de la medicina tradicional, han sido la mayor fuente de inspiración para el desarrollo, diseño y síntesis de fármacos. Gracias a que este tipo de medicamentos se han obtenidos casi en su totalidad de plantas y animales, muchos de ellos son por consecuencia compuestos quirales y están presentes en solo una de sus formas enantioméricas. El número de compuestos quirales con fines farmacéuticos que han sido aislados de fuentes naturales a través de los años es inmenso y van desde estimulantes, sedantes, antibióticos, antimalarios, anticancerígenos, etc. Actualmente, un



importante número de compañías farmacéuticas destinan gran parte de sus recursos al análisis de compuestos extraídos de fuentes naturales, con el fin de desarrollar nuevos fármacos.

Desde el punto de vista del diseño de fármacos, la quiralidad es una propiedad que no debe ser subestimada. Si bien actualmente existen fármacos no quirales ampliamente utilizados y muy eficientes, como la aspirina y el Tylenol<sup>®</sup>, un gran número son quirales y se encuentran disponibles ya sea en su forma enantiopura o como mezcla de ambos enantiómeros.

Previo al descubrimiento de la isomería geométrica presente en moléculas orgánicas, no se consideraba el efecto que pudieran tener los fármacos con estas características. Lo anterior trajo como consecuencia uno de los acontecimientos más trágicos en la historia de la medicina. En la década de los 50's, la compañía alemana Chemie Grünenthal produjo un fármaco llamado *talidomida*, un compuesto quiral que fue distribuido en sus dos formas enantioméricas. Sorpresivamente, este fármaco llegó a ser ampliamente utilizado como sedante para aliviar los malestares provocados por el embarazo. Efectivamente, la *talidomida* aliviaba dichos síntomas, sin embargo, un hecho inesperado fue que también provocaba malformaciones congénitas. Durante 1958 y 1963, el consumo de esta droga causó alrededor de 10 000 nacimientos afectados con este problema. Años más tarde, estudios revelaron que la (+)-talidomida es responsable del efecto sedante, mientras que su enantiómero, la (-)-talidomida, es responsable de los efectos teratogénicos (Blaschke y col., 1979) (Figura 5).



**Figura 5.** Estructura de la (+)- y (-)-talidomida.

Indudablemente, el trágico suceso de la *talidomida* resaltó la importancia de la quiralidad en el desarrollo de fármacos y trajo como consecuencia la implementación de medidas regulatorias mucho más estrictas. Los nuevos fármacos deben ser más seguros y efectivos previo a su aprobación. En el caso de que el principio activo de un fármaco se encuentre presente en ambas formas enantioméricas, las compañías farmacéuticas están



obligadas a determinar la actividad farmacológica y toxicológica de cada enantiómero y monitorear su interconversión en animales y humanos.

### **Síntesis de compuestos quirales**

Desde su aparición sobre la Tierra, los organismos vivos han aprendido a desarrollar y producir compuestos enantioméricamente puros por sí mismos. Hoy en día, químicos sintéticos se esfuerzan por generar este tipo de compuestos en el laboratorio, con las mismas características de pureza y en beneficio de la humanidad. Sin embargo, a pesar del enorme empeño y el gran avance científico, la distancia que nos separa de la naturaleza de desarrollar esta habilidad sintética es del orden de millones de años.

Durante años, la síntesis de compuestos orgánicos ha sido un área de gran interés dentro del campo de la química. Su estudio supone la construcción de moléculas empleando métodos diseñados por el hombre. La investigación en esta área ha impactado en el desarrollo de compuestos que mejoran nuestra calidad de vida y van desde medicamentos hasta materiales de alta tecnología, pasando por aditivos alimenticios, fragancias, cosméticos, artículos de higiene y limpieza, etc.

La *Síntesis Asimétrica*, es el área de la química orgánica dedicada al estudio de metodologías sintéticas que controlan la estructura tridimensional de arquitecturas moleculares. Este concepto puede definirse como la transformación en la cual una unidad aquiral de una molécula es convertida en una unidad quiral, a través de un reactivo o conjunto de reactivos, de tal manera que los nuevos productos quirales se obtienen en proporciones diferentes (Morrison y col., 1972). La importancia de esta técnica radica en que a través del diseño y empleo de la metodología adecuada es posible obtener productos enantioméricamente enriquecidos.

Si bien existen diferentes maneras de llevar a cabo *Síntesis Asimétrica*, todas ellas parten del principio básico de que para producir un compuesto quiral a través de una reacción química, es necesario tener una especie quiral ya sea en el material de partida, reactivos, disolvente o catalizador. Lo anterior lleva a la afirmación de que en ausencia de cualquier ambiente quiral en una reacción, todos los nuevos productos con isomería geométrica se obtendrán en cantidades iguales.

Desde los inicios de la *Síntesis Asimétrica*, el número de metodologías disponibles para la preparación enantio-selectiva de compuestos orgánicos se ha incrementado enormemente. Muchas de las reacciones introducidas actualmente involucran procesos catalíticos, es decir, el empleo de pequeñas cantidades de una sustancia, capaz de acelerar la velocidad de la reacción (catalizador), al mismo tiempo que transfiere asimetría a los





nuevos productos enantioméricos. La importancia de la catálisis radica en que reduce costos, consumo de energía, es selectiva y en algunos casos los catalizadores pueden ser reutilizados. Bajo este concepto, la *catálisis asimétrica* se ha convertido en una de las herramientas más poderosas para la obtención enantioselectiva de compuestos orgánicos (NatureInsight, 2008).

Hasta hace algunos años la *catálisis asimétrica* fue dominada por dos conceptos catalíticos de gran importancia: Catálisis asimétrica empleando metales de transición (Hartwing, 2008) y catálisis asimétrica empleando sistemas biológicos (enzimas) (American Chemical Society, 2006). En el primero, compuestos orgánicos quirales unidos a metales de transición son utilizados como catalizadores para llevar a cabo transformaciones asimétricas. Dentro de las ventajas de esta técnica se encuentran el alto grado de selectividad en la obtención de compuestos quirales, empleo de cantidades mínimas de catalizador y disponibilidad de una gran variedad de catalizadores para llevar a cabo diferentes reacciones que en ocasiones es posible reutilizar. Por otro lado, es conocido que las enzimas, sistemas biológicos responsables de regular las reacciones químicas de los seres vivos, son capaces de llevar a cabo una gran variedad de reacciones químicas de forma selectiva, gracias a que presentan sitios activos quirales dentro de su estructura, por lo tanto, a través de esta técnica se han obtenido de forma efectiva un gran número de compuestos enantioméricamente enriquecidos con alto grado de pureza.

### **Organocatálisis**

Recientemente, el uso de pequeñas moléculas orgánicas para catalizar diferentes transformaciones asimétricas ha adquirido gran atención debido a la forma simple y eficiente por la cual transcurren las reacciones orgánicas. Esta nueva estrategia, denominada *Organocatálisis*, ha emergido como una de las herramientas más poderosas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros y es considerada actualmente como el tercer pilar de la *Catálisis Asimétrica* (MacMillan, 2008).

A pesar de que el uso exclusivo de moléculas orgánicas como catalizadores ya había sido documentado esporádicamente varios años atrás, no fue sino hasta el año 2000 que tuvo lugar el “redescubrimiento” y conceptualización de la *Organocatálisis*, gracias a los trabajos realizados por D. W. C. MacMillan (Ahrendt y col., 2000) y B. List, R. A. Lerner y C. F. Barbas III (List, 2000). A partir de entonces, dicha técnica ha experimentado un enorme crecimiento y ha sido motivo de un sinnúmero de publicaciones en la que se describen una gran variedad de estrategias sintéticas, donde la creatividad y el ingenio para la obtención de compuestos enantioméricamente puros parece no tener límites.

En términos generales, la *organocatálisis* ofrece atractivos beneficios: Se evita el uso de metales, los cuales pueden resultar tóxicos; por lo regular los organocatalizadores no



son sensibles al aire o humedad, es decir, son estables; son fáciles de manipular y son considerados como ambientalmente amigables.

Quizás uno de los mayores éxitos de la *organocatálisis* se debe principalmente a la invención y desarrollo de modos catalíticos de activación, inducción y reactividad. Un modo de activación puede considerarse como un proceso en el que una especie reactiva es capaz de participar en una variedad de reacciones, las cuales transcurren con alto grado de enantioselectividad. Dichas especies reactivas resultan de la interacción del correspondiente catalizador quiral con una unidad reactiva dentro de una estructura molecular (cetonas, aldehídos, alquenos, etc.). La importancia de los modos de activación en *organocatálisis* se debe principalmente a que una vez establecidos, pueden ser empleados como plataforma para el diseño de nuevas reacciones enantioselectivas.

Desde el redescubrimiento de la *organocatálisis*, se han implementado alrededor de diez modos de activación, de los cuales, casi la mitad han sido desarrollados durante los últimos cinco años, lo cual pone de manifiesto el gran impacto que ha generado este nuevo concepto catalítico. Este gran progreso, ha provocado que las nuevas estrategias catalíticas para la obtención de compuestos enantiopuros se hayan multiplicado en años recientes, siendo desde las más simples hasta las más complejas. Por otro lado, debido a que los modos de activación pueden ser predecibles, los catalizadores pueden ser diseñados y ajustados a estas nuevas estrategias, con el fin de llevar a cabo metodologías más versátiles y eficientes, como consecuencia a lo anterior, actualmente se cuenta con un vasto número de catalizadores para diversas reacciones específicas.

Hoy en día los químicos sintéticos, a través de los nuevos modos de activación en *organocatálisis*, han comenzado a generar metodologías catalíticas atractivas no solamente desde el punto de vista académico, sino también desde el punto de vista industrial, es decir, todas las ventajas derivadas del uso de la *organocatálisis* pueden ser trasladadas al desarrollo de importantes estructuras moleculares. En ese sentido, en 2008 la Comisión Europea creó un programa (CATAFLU) para el desarrollo de nuevas metodologías organocatalíticas para la síntesis simple y eficiente de derivados del Tamiflu<sup>®</sup>, con el fin de contribuir a la demanda de medicamentos para el tratamiento de la influenza, enfermedad que sigue provocando la muerte de miles de personas alrededor del mundo (Cozzi, 2008).

Así como en el caso anterior, la *organocatálisis* comienza a involucrarse de manera directa a la solución de problemas reales en beneficio de la humanidad. Actualmente, algunos fármacos importantes del tipo antimalarios, neuroprotectores, antivirales, antitumorales, antipiréticos, entre otros, utilizan metodologías sintéticas en las cuales están involucrados procesos organocatalíticos (Aleman, 2013).



Lo anterior, es reflejo del alcance de la organocatálisis y pone de manifiesto la importancia de mantener su continuo desarrollo. El futuro de esta técnica no solamente está en la búsqueda de nuevas reactividades aun no disponibles, sino en la aplicación del conocimiento en beneficio de la humanidad.

¿Acaso estamos en la dirección correcta de imitar a la naturaleza?

## Conclusiones

La quiralidad es una propiedad inherente de un sinnúmero de estructuras. A niveles moleculares dicha propiedad no puede ser sobreestimada, particularmente porque los organismos vivos son capaces de diferenciar estructuras moleculares con diferentes arreglos espaciales y desencadenar una respuesta biológica específica. A lo largo del tiempo, el estudio y desarrollo de moléculas quirales no solamente ha contribuido al entendimiento de los mecanismos que operan en los sistemas biológicos, sino que ha generado un gran impacto en diferentes áreas como química farmacéutica, química de alimentos, agroquímica, cosmetología, entre otras.

Actualmente, el desarrollo de nuevas estrategias para la obtención de compuestos quirales se ha convertido en un gran reto. En este sentido, la organocatálisis ha surgido como una herramienta poderosa en síntesis asimétrica y se ha convertido en poco tiempo en una técnica muy atractiva para la obtención simple y eficiente de compuestos quirales enantioméricamente enriquecidos.



## Referencias

- Alemán, J.; Cabrera, S.** Applications of Asymmetric Organocatalysis in Medicinal Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 42, 774-793.
- American Chemical Society.** (2006). Principles of Enzymatic Catalysis. *Chem. Rev.* 106, Iss. 8.
- Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.** (2000). New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction. 122, 4243-4244.
- Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickentscher, K.; Köhler, F.** (1979). Chromatographic Separation of Racemic Thalidomide and Teratogenic Activity of its Enantiomers. *Arzneimittelforschung.* 29, 1640-1642.
- Cozzi, P. G.; Hayashi, Y.** (2012). Flowing and Vibrant Organocatalysis. *ChemCatChem.* 4, 887-889.
- Fischer, E.** (1894). Einfluss der Configuration auf die Wirkung der Enzyme. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 27, 2985.
- Hartwing, J. F.** (2008). Carbon-heteroatom bond formation catalysed by organometallic complexes. *Nature.* 455, 314-322.
- Le Bel, J. A.** (1874). On the Relations Which Exist Between the Atomic Formulas of Organic Compounds and the Rotatory Power of Their Solutions. *Bull. Soc. Chim.* 22, 337-347.
- List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.** (2000). Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 122, 2395-2396.
- MacMillan, D. W. C.** (2008). The Advent and Development of Organocatalysis. *Nature.* 455, 304-308.
- Morrison, J. D.; Mosher, H. S.** (1972). Asymmetric Organic Reactions. Prentice Hall Englewood-Cliffs, New Jersey.
- NatureInsight.** (2008). Small-Molecule Catalysis, *Nature.* 455, 303-349.
- Pasteur, L.** (1848). Recherches sur les relations qui peuvent exister entre la forme cristalline, la composition chimique et le sens de la polarisation rotatoire. *Ann. Chim. Phys.* 24; 442-459.
- van't Hoff, J. H.** (1874). A Suggestion Looking to the Extension Into Space of the Structural Formulas at Present Used in Chemistry. *Arch. Neerl. Sci. Exact. Nat.* 9, 445-454.