



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat de Ciències

Memòria del Treball de Fi de Grau

Rutas de acceso a compuestos enantioméricamente puros. La desracemización Viedma.

Albert Fiol Ibars

Grau de Química

Any acadèmic 2013-14

DNI de l'alumne: 43183580E

Treball tutelat per Dr. José Manuel Saá Rodríguez
Departament de Química



S'autoritza la Universitat a incloure el meu treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Paraules clau del treball:

quiralidad, cristal, enantiómero, enantiomorfo, mezcla racémica, conglomerado, amnesia quiral, compuesto enantioméricamente puro.

Índice

Tabla de contenido

1. Introducción.....	4
1.1 La quiralidad hasta nuestros días.....	4
1.2 La quiralidad como propiedad.....	5
1.3 La quiralidad a nivel cristalino.	6
2. Importancia de la quiralidad.....	9
2.1 Otros ejemplos de la importancia en química terapéutica.	9
3. Métodos analíticos para la determinación del exceso enantiomérico.....	10
4. Rutas de acceso a compuestos enantioméricamente puros.....	12
4.1 Extracción a partir del <i>Chiral pool</i>	13
4.2 Resolución de mezclas racémicas.....	15
4.2.1 Separaciones químicas.	15
4.2.2 Separaciones mecánicas.....	17
4.3 Síntesis y catálisis asimétricas.....	18
4.4 Desracemización.....	19
4.4.1 DKR (<i>Dynamic Kinetic Resolution</i>).....	20
4.4.2 Desracemización Viedma.	20
4.4.3 Experimentos posteriores a la desracemización Viedma.	22
5. Conclusiones.....	26
6. Bibliografía.....	27

1. Introducción.

1.1 La quiralidad hasta nuestros días

El mundo que nos rodea y del cual formamos parte es tridimensional y asimétrico. Los primeros indicios de esta asimetría a escala de laboratorio fueron percibidos hace unos 200 años: el mineralogista francés R. Haüy observó, a nivel macroscópico, unos cristales de cuarzo que eran imagen especular entre sí en 1801,¹ y J. Biot apreció en 1815 cómo se desviaba un haz de luz polarizada, tanto en sentido horario como en sentido anti-horario, al hacerlo pasar a través de una disolución orgánica.² Unos años más tarde, en 1844, el alemán E. Mitscherlich puso de manifiesto los primeros indicios de la existencia de quiralidad en fase sólida, quiralidad cristalina. Concretamente, pudo ver cómo, a pesar de que los cristales de tartrato amónico-sódico enantioméricamente puro y de “ácido racémico” (ambos obtenidos del sedimento que restaba tras la fermentación del vino) tenían aspectos idénticos, la disolución de los primeros hacía rotar la luz polarizada mientras que la del segundo no ofrecía dicho resultado.³ Tras estos precedentes, en 1848 Louis Pasteur asentó las bases de algo tan importante hoy en día como es la obtención de un compuesto enantioméricamente puro, y lo hizo a través de la resolución, la separación, de los enantiómeros, de una mezcla racémica de cristales enantiomorfos. Realizando su tesis bajo la tutela de R. Biot, no concebía que el ácido tartárico y el “ácido racémico” fuesen el mismo compuesto tal y como había predicado E. Mitscherlich al observar que sus cristales eran iguales. Entonces, vio cómo realmente el “ácido racémico” estaba formado en verdad por dos tipos de cristales, imágenes especulares entre sí, y los separó, con unas pinzas.⁴ Tras ello, pudo observar cómo la disolución de un cristal enantiomorfo hacía rotar la luz polarizada en sentido horario, mientras que la disolución del correspondiente cristal enantiomorfo (ver Fig. 1) la hacía rotar en sentido opuesto pero con la misma magnitud.⁵

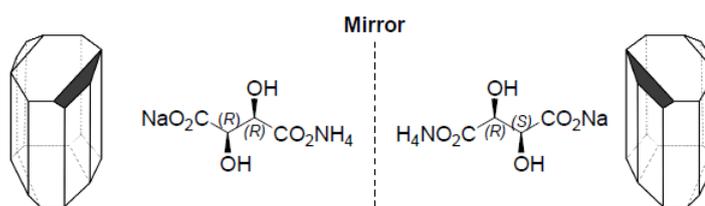


Fig. 1 Cristales enantiomorfos de tartrato amónico sódico que L. Pasteur separó con unas pinzas en 1848.

Tras la experiencia de Pasteur que ponía de manifiesto la existencia de quiralidad en sólidos, numerosos experimentos permitieron demostrar la existencia de quiralidad molecular. En 1853, el mismo Pasteur fue capaz de resolver una mezcla

racémica de ácido tartárico, esta vez con el método de la formación de sales diastereoméricas,⁶ y en 1858 realizó la primera resolución cinética (usando el microorganismo *Penicillium glaucum*).⁷ También ese mismo año, en 1858, F.A. Kekulé propuso la existencia del átomo de carbono tetra-enlazado,⁸ y en 1874 Van't Hoff⁹ y Le Bel¹⁰ propusieron el concepto de carbono tetraédrico. Este modelo hacía pensar en la presencia de estructuras con centros de quiralidad: ofrecía la posibilidad de que dos moléculas fuesen imágenes especulares. Por tanto, era una propuesta que hacía cuadrar los hechos experimentales hechos hasta la fecha a nivel molecular. Unos años más tarde, allá por el 1883, Lord Kelvin propuso el uso del término que usamos en la actualidad para la propiedad que venía cogiendo fuerza en los últimos 70 años: **quiralidad**.¹¹

Así pues, la afirmación hecha al principio (el mundo que nos rodea y del cual formamos parte es tridimensional y asimétrico) puede ser entendida hoy en día perfectamente con el ejemplo básico de los aminoácidos que forman las proteínas naturales de la mayoría de organismos, que poseen todos una configuración L, así como también los monosacáridos de origen natural, los cuales son de configuración D todos ellos.¹² Además, ya que los enantiómeros de la mayoría de compuestos quirales presentan diferentes actividades biológicas, la asimetría es un concepto extremadamente importante y muy estudiado en el campo de la química orgánica -de la química, en general-, y por ello es de especial interés el poder comprender y acceder al tipo de moléculas que poseen esta propiedad.

1.2 La quiralidad como propiedad.

Hoy en día, para describir en la química esta asimetría se usa el término de **quiralidad** (del griego *khiros*, que significa mano). Se define quiralidad como una propiedad que poseen algunas estructuras, ya sean moléculas o bien agrupaciones de éstas (estructuras macroscópicas, observables), de no ser superponibles con su imagen especular, lo que en términos geométricos se define como aquella estructura que no posee ningún eje de rotación impropio. Los pares de moléculas que poseen esta propiedad se denominan enantiómeros. Hablaremos, entonces, de **pares de enantiómeros** cuando nos refiramos a dos moléculas que sean imágenes especulares entre sí, y a la vez no superponibles. Los enantiómeros se identifican normalmente como *enantiómero R* (de *rectus*) y *enantiómero S* (de *sinister*): identificativos que se asignan siguiendo las reglas *CIP* (*Cahn-Ingold-Prelog*) para el elemento (o para cada elemento, si es el caso) en el que se fundamenta la asimetría de la estructura. Este elemento(s) en el que basa la quiralidad la molécula puede ser un centro, un eje o bien un plano, aunque bien es cierto que la mayoría de veces la quiralidad es debida a la presencia de un centro quiral.

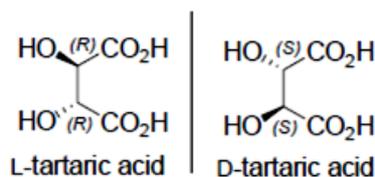


Fig. 2 Par enantiomérico del ácido tartárico, descubiertos por L. Pasteur

En cuanto a sus propiedades, dos estructuras enantiómeras entre si son indistinguibles por sus propiedades escalares: presentan igual solubilidad, densidad, polaridad, índice de refracción, tiempos de retención en cromatografías, espectros IR, Raman, UV o RMN. Únicamente son distinguibles, reconocibles, por otras especies quirales o bien por sus propiedades vectoriales, como por ejemplo la propiedad de desviar la luz polarizada (presentan la misma magnitud de rotación óptica pero en sentidos opuestos). Cabe mencionar que esta propiedad depende de factores como la longitud de onda de la radiación aplicada, la temperatura a la que se realiza la medida, el disolvente usado así como la concentración de la disolución.

Entonces, una mezcla equimolar, 1:1, de los dos enantiómeros, se denomina racemato o **mezcla racémica**, y no presenta actividad óptica al anularse la respectiva de cada enantiómero con la del otro, de signo contrario. Esta situación es la que corresponde al llamado principio de la paridad en la naturaleza. No obstante, este principio se incumple en numerosas ocasiones, y el resultado es la homoquiralidad observada en muchos sistemas de la naturaleza (como lo son, por ejemplo, las proteínas o los ácidos nucleicos). Así pues, si las proporciones del racemato se ven alteradas, uno de los dos enantiómeros está en mayor proporción que el otro; estamos frente a un exceso enantiomérico (ee). Este exceso respecto al racémico se puede medir en porcentaje con el uso de un polarímetro, el cual mide la rotación óptica de una disolución, o mejor aún, mediante HPLC, evitando así efectos no lineales (NLE). Si se formaran diastereómeros con un reactivo quiral, se podría medir el exceso enantiomérico con técnicas instrumentales como RMN o espectroscopia UV-visible.

1.3 La quiralidad a nivel cristalino.

Como se ha mencionado con anterioridad, la quiralidad no es una propiedad exclusiva de moléculas, sino que también es una propiedad que se observa a nivel macroscópico. Ésta propiedad se debe a la capacidad de auto-ensamblarse de ciertas moléculas, ya sean éstas quirales o aquirales, y ofrece la posibilidad de constituir sólidos enantiomorfos.

El ejemplo más claro de este fenómeno es el que se da en la **cristalización**, donde moléculas se unen no-covalentemente y de manera periódica, formando las conocidas celdas unidad. Dos procesos gobiernan el proceso de la cristalización:

- La nucleación primaria, donde se forman los primeros clústeres de moléculas. A partir de un tamaño, dependiente de la temperatura y de la saturación, se considerarán núcleos de cristalización.
- La nucleación secundaria, en la cual los núcleos primarios crecerán a expensas de los más pequeños, con la finalidad de reducir su energía libre.

Al producirse dicho tránsito desde las moléculas quirales hasta los cristales, éstas pueden cristalizar de 3 modos distintos:

- a) **Racemato**: cada cristal formado contiene la misma cantidad de cada enantiómero en su celda unidad.
- b) **Disolución sólida**: cada cristal está formado por ambos enantiómeros, aunque éstos están ahora en distinta proporción. Solamente se da en un 0,02% de los casos.¹³
- c) **Conglomerado**: cada cristal contiene única y exclusivamente uno de los dos enantiómeros en su celda unidad. Por tanto, se forman cristales enantiomorfos

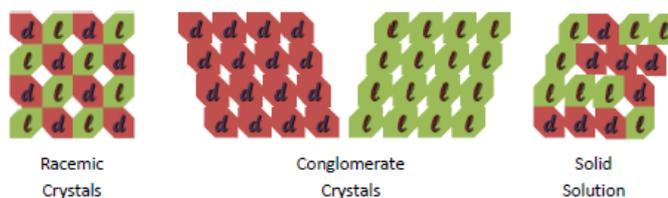


Fig. 3. Representación esquemática de los modos en que puede cristalizar una molécula quiral.

Desde el punto de vista cristalográfico, los cristales se pueden caracterizar con el uso de los grupos espaciales, normalmente usando la nomenclatura Hermann-Mauguin. De los 230 grupos que resultan de todas las combinaciones de operaciones de simetría posibles, solamente 65 pueden generar cristales no centro-simétricos; se conocen como Grupos espaciales de Sohncke, en honor al científico que en 1876 los identificó (aunque aún sin tener en cuenta la quiralidad que esas estructuras macroscópicas eran capaces de ofrecer). De estos 65 sólo 22 ofrecen cristales quirales, y de los 22, 4 son los que se presentan con más asiduidad: P212121, P21, C2 y P1

Así pues, los cristales quirales son viables si la estructura no ofrece ni planos de deslizamiento ni centros de inversión, y sus celdas unidad pueden estar formadas tanto por moléculas como por aquirales como quirales.

2. Importancia de la quiralidad

La asimetría existente a nivel molecular es, hoy en día, de vital importancia, y especialmente en el caso de los sistemas vivos. Es el caso de las proteínas, de los ácidos nucleicos. Pero además, desde que L. Pasteur observara la asimetría de unos cristales de sales tartáricas, allá por el año 1848, este fenómeno ha tomado gran relevancia, hasta el punto que esta propiedad tiene una importantísima implicación en diversos campos, como por ejemplo en el campo de la agroquímica¹⁴ y en el de aromas y perfumes, pero sobre todo la tiene en el ámbito de la química farmacéutica.

Por ejemplo, uno de los fármacos que en su día tuvo una grandísima relevancia, hasta el punto que su descubrimiento fue valedor de un premio Nobel, es la penicilina (A.Fleming, 1928). La penicilina es un fármaco, concretamente un antibiótico, que posee 4 centros quirales. Solamente hidroliza los enlaces peptídicos de residuos D-Alanina D-Alanina necesarios para la óptima formación de la pared bacteriana, evitando así su correcta formación (lo cual no ocurre en las células humanas, ya que no tenemos aminoácidos D, solamente L).

2.1 Otros ejemplos de la importancia en química terapéutica.

Otros muchísimos casos se dan en el ámbito terapéutico. Cabe la posibilidad de que ambos enantiómeros de la molécula presenten la misma actividad terapéutica pero en distinto grado, como es el caso de la flecainida (antiarrítmico), que solamente uno de los dos tenga actividad (caso de la penicilina como se ha comentado, de la L- α -metildopa (hipertensivo) o del naproxeno, del que solamente ofrece respuesta analgésica el enantiómero S), o incluso que cada enantiómero tenga una respuesta terapéutica completamente distinta, lo que se conoce como efecto dual (como ocurre con el propoxifeno, con la indacrinona, cuyo enantiómero R es un diurético y el S un uricosúrico, o con el conocido caso de la talidomida, donde la administración del racemato ofrece una respuesta sedante –enantiómero R- y teratogena –enantiómero S-).

3. Métodos analíticos para la determinación del exceso enantiomérico.

Dada la importancia de las especies con una tridimensionalidad definida, es preciso a la par que necesario el conocer y dominar las técnicas y métodos analíticos apropiados para determinar el exceso enantiomérico de una mezcla no racémica. De este modo, las técnicas de análisis enantioselectivo resultan hoy en día imprescindibles para cumplir con la legislación vigente, especialmente en la referente al registro y comercialización de fármacos con elementos de quiralidad.

Dejando de lado los métodos indirectos (aquellos en los que se mide el exceso enantiomérico a partir de la cuantificación de una especie diastereomérica derivada), se conocen diversas técnicas de análisis enantioselectivo, que se dividen en aquellas que necesitan una previa separación y en aquellas que no la precisan.

- i. De las técnicas que no necesitan una separación de enantiómeros previa, la más conocida y extendida es la *polarimetría*, que precisa de saber la *rotación óptica específica* de la especie en cuestión.

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c} \text{ (Ecuación 1)}$$

Donde T es la temperatura a la que se realiza la medida, λ la longitud de onda de la luz usada, α la medida del ángulo de rotación de la disolución, l la longitud de la cubeta en dm y c la concentración de la disolución en g/100mL. A partir de esta ecuación, y si las condiciones son óptimas puede establecerse una relación lineal entre la composición enantiomérica y la rotación óptica de la muestra a estudiar. A partir de ella se puede calcular lo que se conoce como pureza óptica:

$$p = \frac{[[\alpha]_{\lambda}^T]_{muestra\ problema}}{[[\alpha]_{\lambda}^T]_{enantiómero\ puro}} \cdot 100 \text{ (Ecuación 2)}$$

Otras técnicas que no necesitan una previa separación para calcular el exceso enantiomérico son la *resonancia magnética nuclear* y otras de aplicación más limitada como son la *dilución isotópica* o la *microcalorimetría diferencial de barrido (DSC)*.

Estas técnicas requieren el uso de materiales con algún elemento quiral: en RMN pueden usarse *Chiral Derivatizing Agents (CDA)*, *Chiral Lanthanide Shift Reagents (CLSR)* o *Chiral Solvating Agents (CSA)*, con lo que, en el espectro, las señales respectivas de cada enantiómero aparecen diferenciadas.

- ii. Por otra parte, los métodos que requieren una separación previa a la cuantificación enantiomérica han experimentado un notable crecimiento en los últimos años. Básicamente se trata de técnicas instrumentales de separación ya existentes a los que se les ha añadido un selector quiral. Las más usadas, pues, son la *cromatografía de gases* (GC), *cromatografía líquida de alta resolución* (HPLC) y la *electroforesis capilar* (CE). Suele preferirse incorporar el selector quiral a la fase estacionaria (única opción posible en GC y normalmente es la que se usa en HPLC) aunque en HPLC también es posible incorporarlo a la fase móvil. En CE puede recubrirse el soporte con el material quiral, aunque la opción preferible y la más económica es la de adicionar el selector quiral al electrolito usado para la separación.

4. Rutas de acceso a compuestos enantioméricamente puros.

Es comprensible, pues, la enorme importancia que tiene, hoy en día, el hecho de ser capaces de disponer de moléculas con una estructura tridimensional definida; es vital el poder acceder a **compuestos enantioméricamente puros**, los denominados **CEPs**. Para ello, se ofrece a continuación una visión generalizada de las limitadas rutas de acceso a este tipo de moléculas, haciendo especial hincapié en el objeto principal de este trabajo: la desracemización Viedma.

Así pues, se encuentran en la literatura 4 estrategias o rutas generales para sintetizar o aislar CEPs:

1. Extracción, aislamiento, de las reservas naturales o *Chiral pool*.¹⁵
2. Resolución de mezclas racémicas.

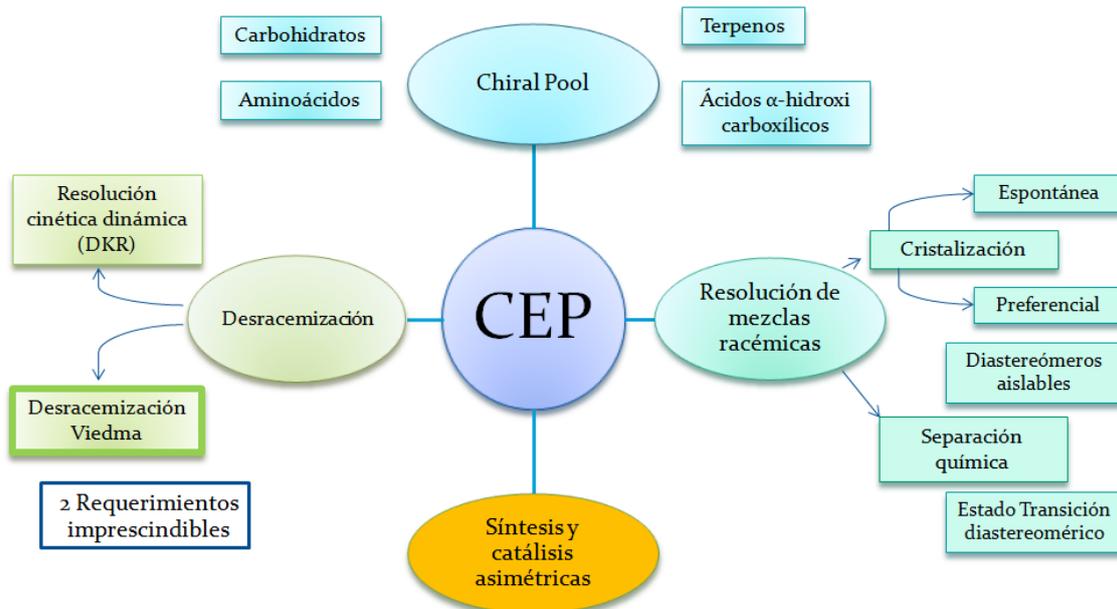
Se diferenciarán dos tipos: las separaciones químicas, donde se tratará con moléculas, y las separaciones mecánicas, donde los cristales serán el objeto de trabajo.

3. Síntesis y catálisis asimétricas.¹⁶

Usando una especie quiral -auxiliar, catalizador o reactivo- para sintetizar moléculas quirales a partir de un sustrato aquiral proquiral.

4. Mediante desracemización de mezclas racémicas.¹⁷

Se define la resolución como la separación de una mezcla racémica en sus componentes, sea por métodos físicos o por métodos químicos. Tiene relevancia mencionar que, hasta hace muy poco, el acceder a CEPs mediante este método se traducía en un rendimiento de, como máximo, el 50% (siempre y cuando únicamente se quisiese obtener uno de los dos enantiómeros). En los últimos años, sin embargo, esta limitación se ha visto superada de manera sorprendente, como se verá en páginas siguientes.



4.1 Extracción a partir del *Chiral pool*

La llamada reserva quiral, o *chiral pool*, comprende un gran número de compuestos enantioméricamente puros que pueden obtenerse de manera asequible, fácil, barata, y en gran cantidad a partir de fuentes naturales. Este método ha sido usado durante muchos años como método de acceso a CEPs, y aún en la actualidad, el aislamiento, así como la síntesis de otros compuestos a partir de los reactivos provenientes de este *chiral pool*, tiene su relevancia pese al auge de otros métodos.

Las principales características de este método son varias. Lo que primero ha de hacerse notar es que el aislamiento y la extracción son **procesos físicos**. Solamente en caso de que deban funcionalizarse los compuestos extraídos existen procesos químicos (síntesis). El segundo punto notorio de este método es que **no se crea quiralidad**: ya sea en caso de aislamiento o bien de aislamiento con posterior síntesis, la asimetría deseada ya ha sido creada por la naturaleza y viene determinada por la molécula de partida.

Los ejemplos más populares y conocidos los tenemos en los aminoácidos, de los cuales únicamente la naturaleza nos ofrece las formas L (alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, isoleucina, leucina, glutamina, lisina, metionina, ornitina, fenilalanina, prolina, serina, triptófano, tirosina y valina, entre otros), los terpenos (1-borneol, d-canfeno, d-canfor, 1-carvona, D- y L-limoneno, D- y L-isomentol, etc.), los carbohidratos de los cuales solamente encontramos los enantiómeros D (existe alguna excepción, como el L-ácido ascórbico), hidroxiácidos (ácido láctico, ácido tartárico, treonina, etc) o los alcaloides (cinconidina, cinconina, D-

(+)-efedrina, L-nicotina, quinina, quinidina, D-(+)-seudoefedrina o L-(-)-seudoefedrina, entre otros).

Algunos de los ejemplos anteriores nos son útiles en su forma tal y como se extraen; sin embargo, en otros casos, son moléculas de partida para realizar una síntesis. Cuando son necesarias algunas reacciones a partir de la molécula aislada para obtener el producto deseado, el gran número de reacciones y etapas que suelen necesitarse son, normalmente, el principal inconveniente que se suele achacar a este método para obtener un CEP. Además, otro inconveniente que puede aparecer es que el enantiómero de interés no sea el que la naturaleza ofrece. Aún así, este también es un método usado frecuentemente.

Un ejemplo conocido lo encontramos en el fármaco de Pfizer Lipitor® (B.D. Roth, U.S. Patent 4681893, 1987.),^{18, 19} un fármaco cuya síntesis se inicia con el enantiómero L del ácido málico (extraíble del *chiral pool*) y que se usa para reducir los niveles de colesterol en sangre. Se vende en su forma de sal cálcica y ha sido el fármaco de su clase más vendido en los últimos años, habiendo alcanzado en el año 2007 ventas por valor de 6,17 billones de dólares. A continuación puede verse un esquema de su síntesis:

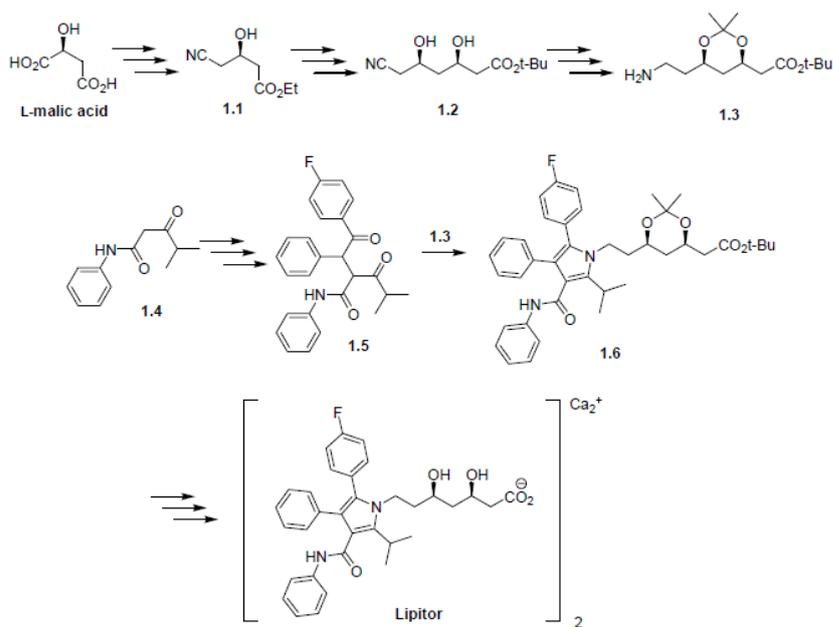


Fig. 4 Síntesis de Lipitor® a partir del L-ácido málico

Finalmente, es importante mencionar que, históricamente, el chiral pool se enfocaba en el mundo vegetal puesto que era el más fácil de explorar y el más fácilmente accesible para el hombre. Hoy en día, esta tendencia está cambiando: este entorno parece estar ya suficientemente estudiado, y gracias también a los grandes avances tecnológicos que se vienen dando en los últimos años, la búsqueda de nuevas moléculas asimétricas de interés se está realizando en el mundo marino.

4.2 Resolución de mezclas racémicas

La segunda ruta conocida para acceder a CEPs es la resolución de mezclas racémicas. Como se ha mencionado en páginas anteriores, la quiralidad existe más allá de las moléculas: aparece también a nivel macroscópico, a nivel cristalino. De este modo, una mezcla racémica puede ser entendida desde estos dos puntos de vista:

- ✓ Una mezcla racémica a nivel molecular se entiende como una mezcla que se compone de cantidades equimolares de los **dos enantiómeros** de una molécula quiral.
- ✓ Por otra parte, una mezcla racémica de cristales es la mezcla al 50:50 de un **par de cristales enantiomorfos**.

Entonces, es asumible la principal limitación de este método, y es que, con un rendimiento del 100% en la etapa de resolución, **solamente puede obtenerse el enantiómero de interés en un 50% como máximo respecto a la cantidad inicial de moléculas**. Aún así, este método ha sido –desde que lo introdujo L. Pasteur^{6,7}– y es el más usado para obtener **compuestos ópticamente puros**, principalmente porque en la gran mayoría de síntesis de moléculas quirales el producto que se obtiene es el racemato. Así pues es necesario diferenciar las rutas de resolución molecular y cristalina:

4.2.1 Separaciones químicas.

En las separaciones químicas de enantiómeros, el enantiómero de interés puede convertirse en una especie diastereomérica aislable –los diastereómeros, a diferencia de los enantiómeros, poseen propiedades físicas diferenciables–, o bien hacer que intervengan estados de transición diastereoméricos para llevarla a cabo (resolución cinética).

Para la **resolución diastereomérica**, se necesita de un agente de resolución enantioméricamente puro –para formar la especie diastereomérica–, que es una sustancia ópticamente pura soportada en columna de cromatografía de gases, HPLC, etc. y que además suele tener origen natural. Los rendimientos de este tipo de resolución no son excesivamente buenos, estando alrededor del 20-30%. Algunos ejemplos son los que se muestran en la tabla que sigue. Además, la celulosa, almidón y otros polisacáridos funcionalizados también se usan con esta finalidad.

Muchos fármacos de extendido uso se resuelven gracias a la formación de sales diastereoméricas. A continuación podemos observar algunos de éstos y el agente de resolución usado:

Fármaco	Agente de resolución
Ampicilina	ácido <i>D</i> -canforsulfónico
Etambutol	ácido <i>L</i> -(+)-tartárico
Cloranfenicol	ácido <i>D</i> -canforsulfónico
Dextropropoxifeno	ácido <i>D</i> -canforsulfónico
Dexbromfeniramina	ácido <i>D</i> -fenilsuccínico
Fofomicina	<i>R</i> -(+)-fenetilamina
Tianfenicol	ácido <i>D</i> -(-)-tartárico
Naproxen	Cinconidina
Diltiazem	<i>R</i> -(+)-fenetilamina

Fig. 5. Tabla con algunas relaciones fármaco-agente de resolución usado para separar su sal diastereomérica.

Sin embargo, en la **resolución cinética** preferencial uno de los dos enantiómeros de la mezcla racémica (*R,S*)-*A* reacciona preferentemente ($k_R \neq k_S$) con un reactivo quiral. Entonces, esta reacción de control cinético resulta en la formación de un compuesto –quiral o aquiral- y en la recuperación del enantiómero menos reactivo, que es el de interés, y puede separarse con los procedimientos típicos de laboratorio (cromatografía, cristalización, destilación o extracción).

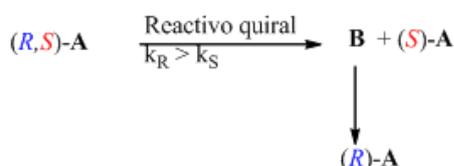


Fig. 6. Esquema general de una resolución cinética.

A continuación se muestran algunos ejemplos:

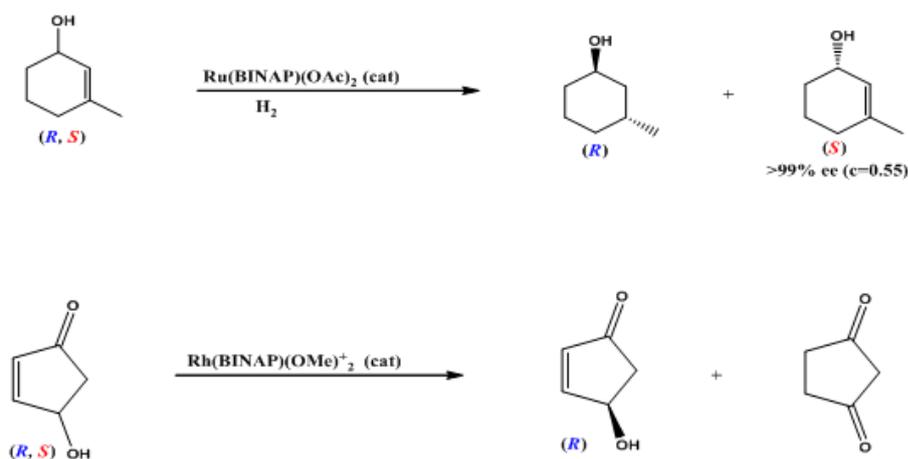


Fig. 7. Resoluciones cinéticas descritas por R.Noyori et al. (*Tetrahedron Letters*. 1987, 28, 4719)

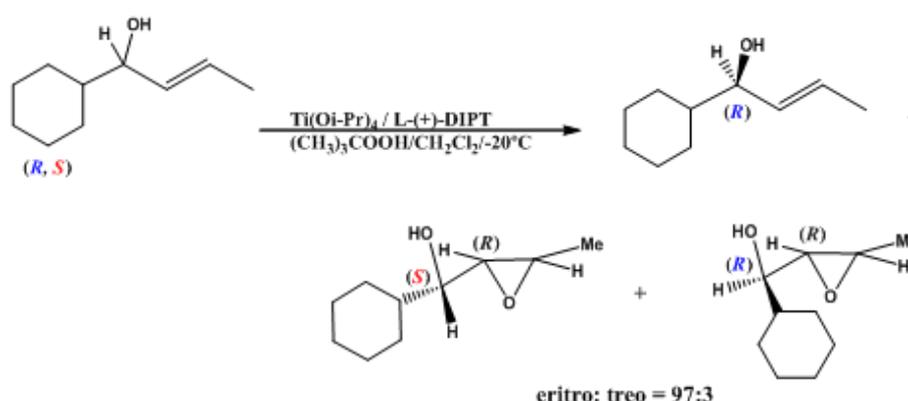


Fig. 8. Resolución cinética con creación de nuevos centros de quiralidad descrito por K.B. Sharpless et al. (*JACS*. 1981, 103, 6237)

4.2.2 Separaciones mecánicas

Por otra parte, las separaciones mecánicas de cristales enantiomorfos pueden llevarse a cabo por **crystalización directa**: es un proceso **preferencial** y bajo control cinético, que necesita que se induzca la quiralidad mediante sembrado o *entraining* - esto es, introduciendo semillas de enantiómero puro o incluso de aditivos aquirales-. Además, es imprescindible que las moléculas cristalicen en forma de cristales conglomerados enantiomorfos, ya que de lo contrario estarían formados igualmente por ambos enantiómeros de la molécula. Este tipo de resolución es la que realizó Louis Pasteur en 1848 con los cristales de tartrato de sodio y amonio.

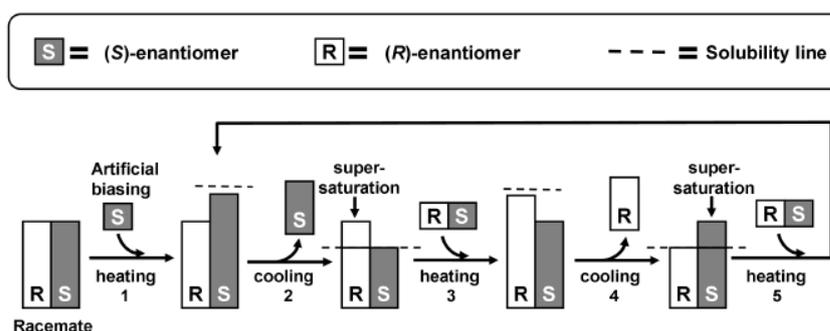


Fig. 9. Representación esquemática de una resolución por cristalización directa, vía entraining.



Fig. 10. Ejemplos de moléculas capaces de sufrir resolución por cristalización directa preferencial.

Además de la cristalización preferencial, también pueden separarse los cristales enantiomorfos por **resolución espontánea**. En este caso, se trata de un proceso de control termodinámico.

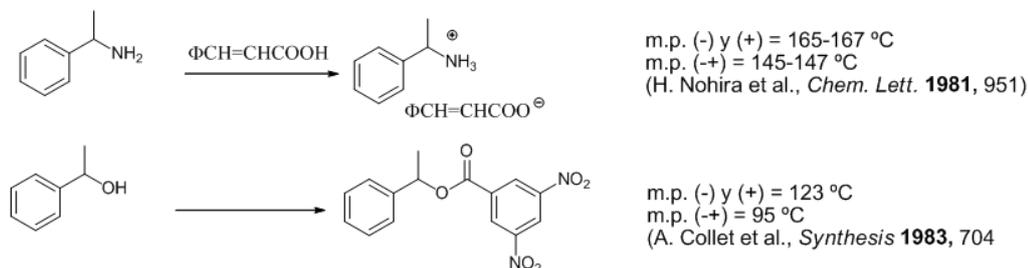


Fig. 11. Ejemplos de moléculas separables por cristalización, en concreto por resolución espontánea.

4.3 Síntesis y catálisis asimétricas.

Allá por el año 1904, W. Marckwald definió la **síntesis asimétrica**²⁰ como *la reacción entre un sustrato aquiral y un agente quiral para obtener como resultado un compuesto ópticamente activo*. Años más tarde esta definición inicial fue revisada por Morrison y Mosher (en 1971) y se amplió su contenido,²¹ describiendo la síntesis asimétrica como *aquel proceso en el que una unidad aquiral, por interacción con un sustrato y mediante un reactivo, se transforma en un compuesto quiral, que es una mezcla de enantiómeros en diferentes proporciones*.

La definición actual de la IUPAC es la siguiente: *una síntesis asimétrica es aquella reacción o secuencia de reacciones donde se forman uno o más elementos de quiralidad en una molécula sustrato aquiral y que da lugar a una cantidad desigual de los posibles enantiómeros (o diastereómeros, si es el caso)*.

Así pues, al realizarse una síntesis asimétrica a partir de un reactivo aquiral, es imprescindible la introducción de algún elemento asimétrico en alguna de las partes que componen dicha síntesis. Además, la molécula quiral resultante conservará la información estereoquímica de dicho elemento de quiralidad.

Entonces, además de ser el reactivo de partida aquiral proquiral, debe existir, para que se dé la síntesis estereoselectiva:

- ✓ Un auxiliar asimétrico (cantidades estequiométricas). El principal inconveniente es que ha de introducirse y después eliminarse/recuperarse el agente, por lo que se requiere un elevado rendimiento también en estas etapas (además de no afectar a la estereoquímica)

- ✓ Un catalizador quiral (cantidades subestequiométricas). Suelen constituirse por un metal de transición unido a un auxiliar quiral orgánico. En los últimos años un gran número se han desarrollado basándose en ácidos de Lewis, usando ligandos quirales con cationes metálicos tales como Al, Ti, Sn, Cu, Ni, lantánidos, etc.

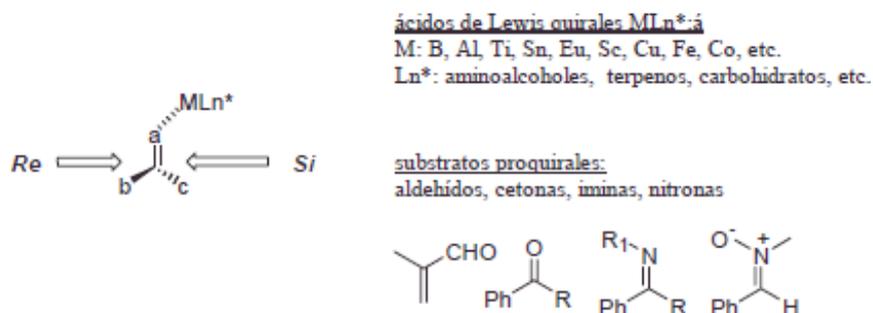


Fig. 12. Esquema muy generalizado de catálisis asimétrica.

En general, el catalizador quiral ha de tener las siguientes características: ha de ofrecer elevados rendimientos y excesos enantioméricos (para cantidades subestequiométricas de catalizador), ha de ser fácil de separar de los productos obtenidos, ha de ser capaz de sintetizar los dos enantiómeros del producto, el ligando quiral ha de tener una alta disponibilidad y un bajo coste, y ha de ser posible la recuperación del catalizador o del ligando quiral usado.

- ✓ Un reactivo quiral. En este caso no ha de recuperarse el catalizador o auxiliar puesto que se consume estequiométricamente durante la reacción.
- ✓ Medio de reacción que favorezca la reacción de manera asimétrica.

4.4 Desracemización.

Sin ningún tipo de duda, la desracemización de mezclas racémicas es el método perfecto para acceder a un CEP. Nada más lejos de la realidad, con este método se avanza un paso más allá respecto a la resolución de mezclas racémicas: en éstas, el rendimiento máximo de la resolución es del 50%. Con la desracemización, sin embargo, es posible la obtención de un rendimiento del 100%. Ello implica no perder la mitad del producto, y, en términos económicos, este hecho es extremadamente relevante para la industria.

4.4.1 DKR (Dynamic Kinetic Resolution)

Hasta hace pocos años, el único método que constaba de desracemización era la resolución directa dinámica o DKR. Este método es muy semejante a la resolución cinética de mezclas racémicas vista en el apartado 4.2.1, pero con una **diferencia** fundamental e ineludible: en la DKR, **existe una vía de racemización rápida y fácil en disolución**. Es decir, se da la interconversión entre enantiómeros debido a la labilidad del elemento de quiralidad. Cuando uno de los dos enantiómeros reacciona más rápidamente con la molécula quiral que se esté usando para la resolución, el enantiómero que reacciona más lentamente (idealmente, no reacciona) queda remanente en disolución, y puede ser separado. Ahora bien, con la DKR, uno de los dos enantiómeros, el que no ha reaccionado, posee una vía de racemización, con lo cual vuelve a obtenerse una mezcla de los dos enantiómeros.

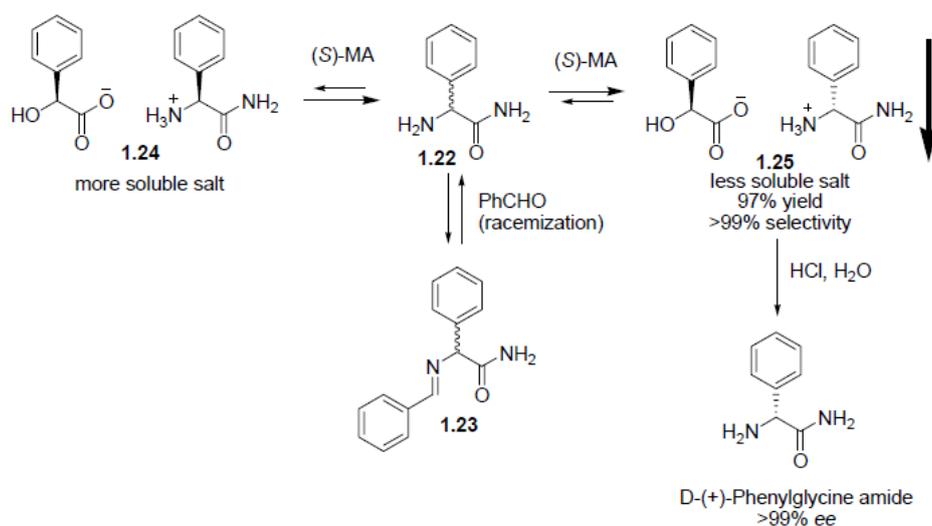


Fig. 13. Ejemplo de DKR. El producto obtenido se usa en la síntesis del antibiótico semisintético Cefalexin® (A. Bruggink, E.C. Roos, E. de Vroom, Org. Proc. Res. Dev., 1998, 2, 128–133. M.A. Wegman, M.H.A. Jannssen, F. van Rantwijk, R.A. Sheldon, Adv. Synth. Cat. 2001, 343, 559–576.).

4.4.2 Desracemización Viedma.

Hace unos años, un cristalógrafo de la Universidad Complutense de Madrid llamado Cristóbal Viedma, experimentó un hecho que puede tener una relevancia elevadísima en el mundo de la industria química, especialmente en la industria farmacéutica, donde se mueven cantidades ingentes de dinero. Descubrió lo que parece ser, en palabras textuales, “la emergencia inexorable de una única fase sólida quiral a partir de una mezcla racémica”. Este hecho que experimentó, habiendo pasado desapercibido hasta la fecha, ya ha sido objeto de estudio de varias tesis doctorales así como también de diversas líneas de investigación de científicos muy reputados en el campo de la química orgánica.

El experimento Viedma^{22,23,24} tuvo como resultado, habiendo partido de una mezcla racémica de cristales enantiomorfos de clorato sódico (una molécula aquiral), la formación de cristales enantiomorfos en únicamente uno de sus cristales enantiomorfos. ¿Cómo podía ser aquello posible? Esta experiencia consistió en lo siguiente:

Se preparó una mezcla racémica de cristales enantiomorfos de clorato sódico y se pusieron en disolución hasta sobresaturación, a T ambiente. Estos cristales (fase sólida), pues, estaban en equilibrio con la disolución (fase acuosa), en un proceso continuo de disolución-cristalización (junto con el desgaste de los cristales, este proceso era conocido hasta la fecha como *Ostwald ripening*). Naturalmente, dado que las moléculas de clorato sódico son aquirales, la fase disuelta es aquiral o, dicho en otros términos, al pasar de la fase sólida (quiral) a la fase disuelta (aquiral) hay una pérdida de información quiral (D. Blackmond lo llama amnesia quiral; ver más adelante xxx).

Para favorecer el proceso disolución-cristalización, Kondepudi et al. ya demostraron²⁵ en 1990 que perturbando la disolución (*stirring*), los cristales existentes se rompían en fragmentos más pequeños y que éstos tenían la misma configuración enantiomórfica que el cristal “madre” del cual provenían. Así pues, para hacer cristales más pequeños, Viedma introdujo unas bolas de vidrio. Este proceso de ruptura, **desgaste**, de los cristales, es conocido con el término *attrition* y puede hacerse vía *grinding* con bolas de vidrio, aunque también puede hacerse con agitación, sonicación o simplemente haciendo hervir la disolución.²⁶

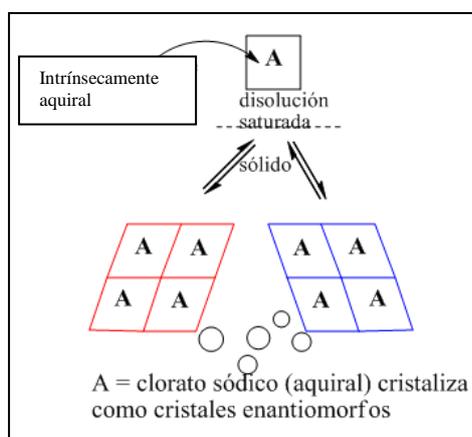


Fig. 14. Primera etapa del experimento Viedma.

Este proceso repetitivo de disolución-cristalización es gobernado por dos principios básicos:

- a) Regla de Gibbs-Thomson: postula que los cristales pequeños se disuelven más rápidamente que los grandes, debido a que poseen mayor superficie específica (proceso de control termodinámico).

- b) Ley de Maduración de Ostwald: en una disolución saturada, los cristales grandes crecen a expensas de los más pequeños.

De este modo, el enantiomorfo que primero se forme será el más grande y el que gobernará la quiralidad cristalina final:

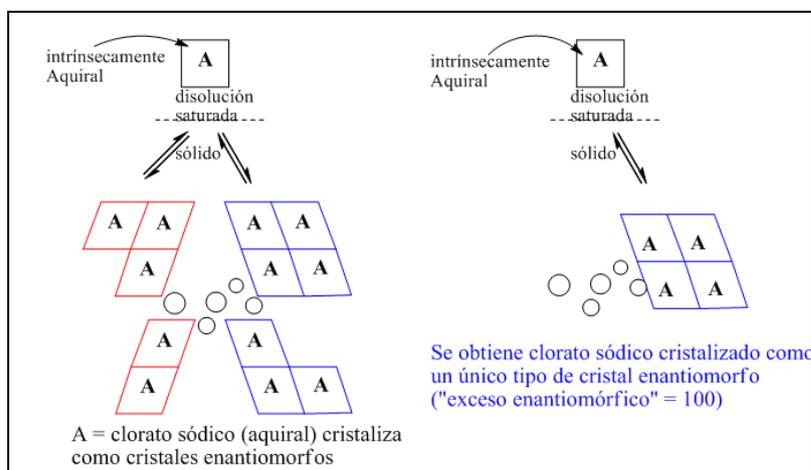


Fig. 15. Segunda y tercera etapa de la desracemización Viedma.

Finalmente, **se obtiene uno u otro cristal enantiomorfo únicamente**, y cuál de ellos depende, exclusivamente, del azar. Bien es cierto, pero, que existen maneras de conducir el resultado hacia el enantiómero de interés: por ejemplo, mediante la introducción de un cristal enantiomorfo "semilla" (seed crystal) sobre el cual se dará el crecimiento cristalino y la homoquiralidad resultará en la misma configuración que dicho cristal semilla, como ya demostraron Kipping y Pope.²⁷ Otra manera puede ser introduciendo algún inhibidor de crecimiento cristalino, para así favorecer la cristalización de uno de los dos enantiomorfos.

4.4.3 Experimentos posteriores a la desracemización Viedma.

Una vez probado y asumido el revulsivo método que Viedma había puesto en evidencia, investigadores de primer nivel como D. Blackmond (USA), E. Kellogg (USA, Países Bajos), B. Kaptein (Países Bajos) y E. Vlieg (Países Bajos), entre otros, estudiaron el método y una pregunta inevitable surgió: **¿es posible aplicar el método de desracemización Viedma sobre moléculas quirales?** De ser así, este hecho podría cambiar drásticamente el mercado, especialmente el farmacéutico, puesto que cambiaría muchísimo el coste de producción de cuantísimos fármacos ya que la vasta mayoría son quirales.

Para que sea aplicable el modelo a moléculas quirales, deben cumplirse **dos requisitos de manera imprescindible**:

1. Cristalización como **conglomerado** (de igual modo que requerían las moléculas para la desracemización Viedma).

2. Existencia de una ruta de fácil y rápida de **racemización** en disolución. De este modo, al disolverse los cristales, las moléculas que los forman son susceptibles de interconvertirse en disolución en su otro enantiómero, ya que hay racemización. A este fenómeno lo llamo D. Blackmond **chiral amnesia**,^{28,29} ya que en disolución las moléculas pierden su información quiral. Así entonces, el esquema general queda de la siguiente manera:

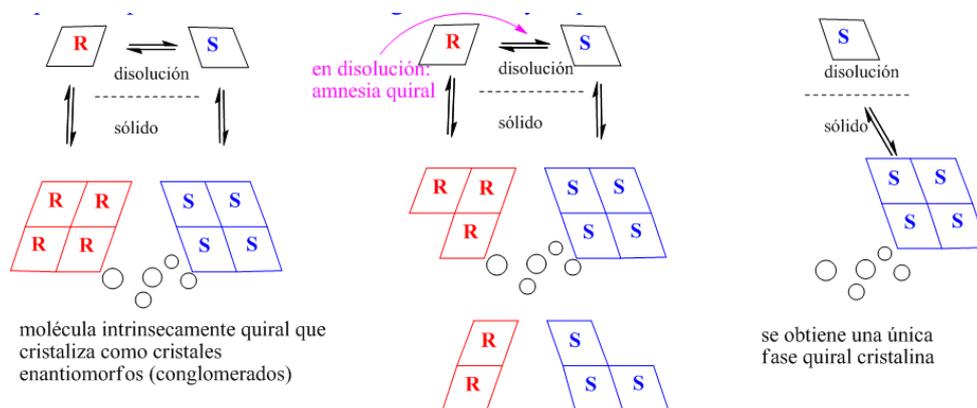
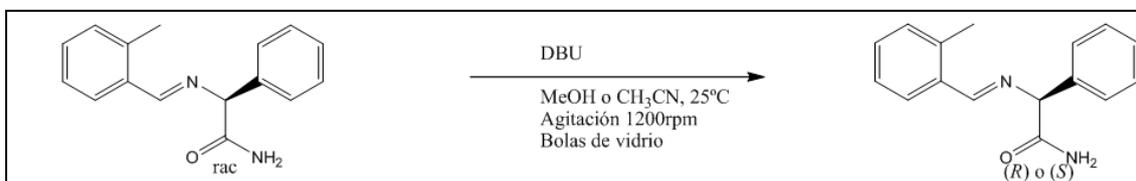


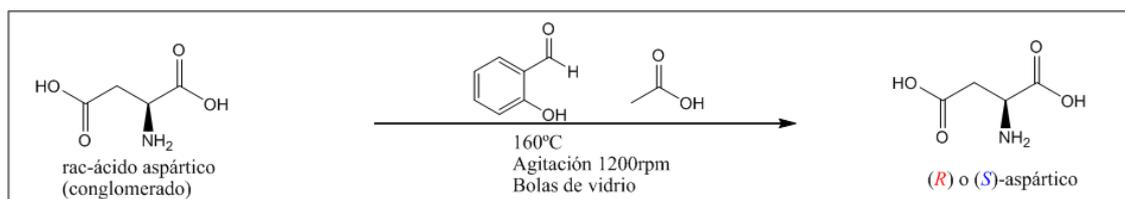
Fig. 16. Esquema general de la desracemización Viedma usando una molécula quiral.

Entonces, puede asegurarse que, para una mezcla racémica de una molécula quiral que cristalice en forma de conglomerado y que además presente una vía de racemización rápida y fácil en disolución (este segundo punto ya lo demostró Egbert Havinga en 1927)³⁰ **es posible obtener un único enantiómero a partir de una mezcla racémica de dicha molécula.**



D. Blackmond *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3290; R. Kellog, B. Kaptein, E. Vieg, D. Blackmond et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1158; R. Kellog, B. Kaptein, E. Vieg, D. Blackmond et al. *Angew. Chem. Int Ed.* **2008**, *47*, 6445

Fig. 17. Ejemplo de desracemización Viedma con una molécula quiral.



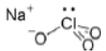
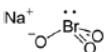
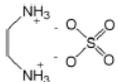
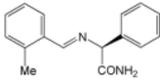
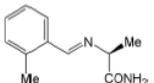
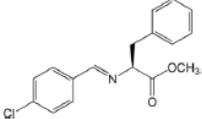
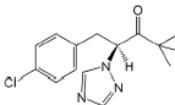
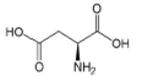
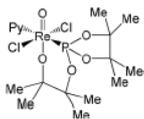
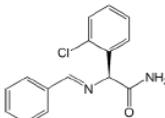
C. Viedma, D.G. Blackmond *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15274

Fig. 18 Ejemplo de desracemización Viedma con una molécula quiral (aminoácido)

En la actualidad aún no se han descubierto muchos sistemas que puedan desracemizarse vía Viedma, pero la búsqueda de nuevos sistemas y la optimización de

éstos está a la vanguardia de la investigación en química orgánica a nivel internacional : véase, por ejemplo, la concesión de un proyecto Explora Ciencia que ha sido concedido hace poco más de un mes por parte del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) al Dr. José Manuel Saá, tutor de este trabajo y gracias al cual ha podido llevarse a cabo, para desarrollar dicho proyecto que se basa en la investigación sobre este mismo tema.

A continuación, se detallan algunos ejemplos de moléculas que han conseguido llevarse hasta la homoquiralidad a partir de su mezcla racémica (en caso de ser la molécula quiral):

Compound	Structure	Compound Type	Reference
A. Sodium chlorate		Achiral	Viedma Cristobal, <i>Phys. Rev. Lett.</i> , 2005 94, 065504
B. Sodium bromate		Achiral	Viedma Cristobal, <i>Astrobio.</i> , 2007 , 7(2), 312
C. Ethylenediamonium sulfate		Achiral	Cuccia et al., <i>Chem. Commun.</i> , 2008 , 987
D. Imine of 2-methylbenzaldehyde		Chiral	Blackmond et al., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2008 , 130, 1158
E. Imine of alanine amide		Chiral	Kellogg et al., <i>CrystEngComm</i> , 2010 , 12,
F. N-(4-chlorobenzylidene)-phenylalanine-methyl		Chiral	Vlieg et al., <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 2008 , 47, 7226
G. 1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentan-3-one		Chiral	Coquerel et al., <i>Tetrahedron: Asym.</i> , 2009 ,
H. Aspartic acid		Chiral	Blackmond et al., <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 2008 , 130, 15274
I. Oxo-rhenium(V) complex		Chiral	Rybak et al., <i>Tetrahedron: Asym.</i> , 2008 , 19, 2234
J. Clopidogrel (Plavix) precursor		Chiral	Kellogg et al., <i>Org. Proc. Res. Dev.</i> 2010 , 14, 908

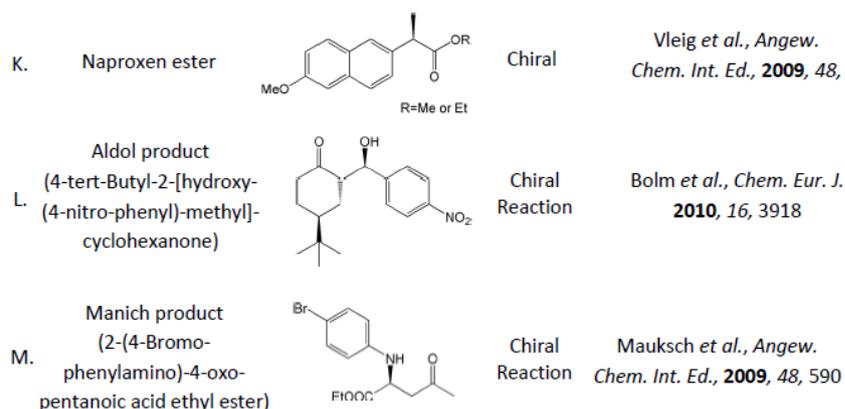


Fig. 19. Moléculas susceptibles de sufrir desracemización Viedma.

Más allá de lo descubierto hasta la fecha, la investigación en este campo se basa ahora mismo en buscar diferentes condiciones y optimización de parámetros, tales como el disolvente, la temperatura, la presión, métodos alternativos a las bolas de vidrio para realizar el *stirring* -así como la velocidad circular a la cual se hacen girar-, el uso de aditivos para conducir la homoquiralidad hasta un objetivo de interés, tiempo necesario para obtener un buen rendimiento, etc. en las cuales pueda darse la desracemización Viedma.

Para analizar la quiralidad en fase sólida, se usan métodos ópticos como el microscopio de luz polarizada, la polarimetría o el dicroísmo circular. Aunque, bien es cierto que para aquellas moléculas que sufren desracemización Viedma pero no son quirales, los únicos métodos que sirven son los ópticos de estado sólido (dicroísmo circular de estado sólido). Los resultados son de este tipo:

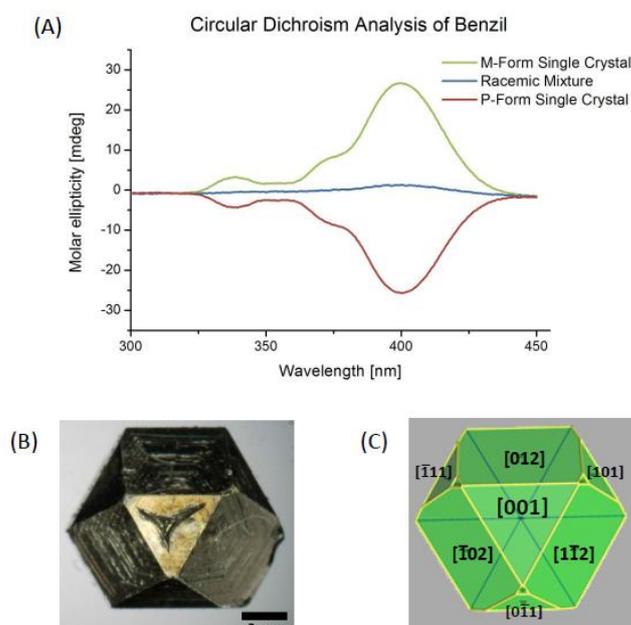


Fig. 20. Espectro de dicroísmo circular de estado sólido para el bencilo ($C_6H_5COCOC_6H_5$).

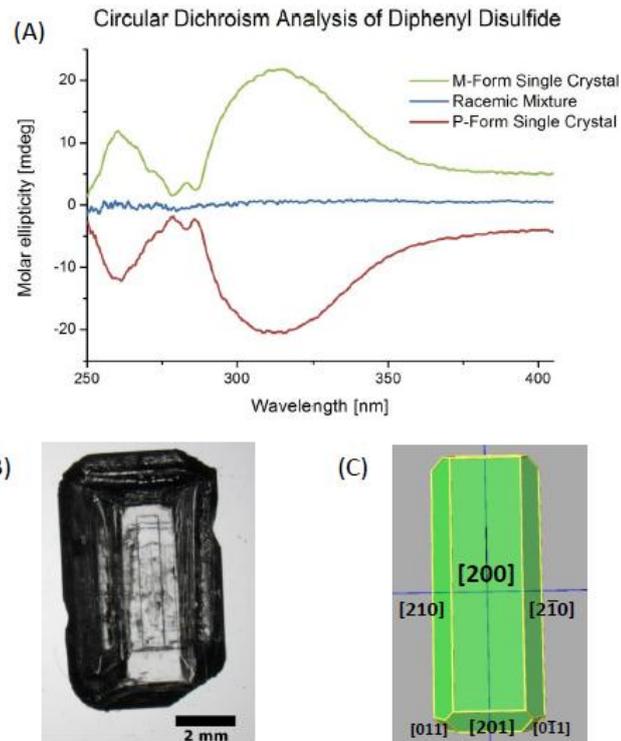


Fig. 21. Espectro de dicroísmo circular de estado sólido para el difenil disulfido.

5. Conclusiones.

- ✓ La desracemización Viedma es una ruta de acceso directo a CEPs mucho más fácil y económica que otras.
- ✓ En la actualidad, varios grupos de investigación trabajan con la idea de que la desracemización Viedma es muy relevante en el origen de la homquiralidad de la naturaleza.
- ✓ Puede tener una elevadísima relevancia en el campo de la farmacéutica, en el cual si es más económico obtener un CEP, pueden cambiar drásticamente las condiciones de mercado.

6. Bibliografía.

1. R.J. Haüy, *Trait de minéralogie*, **1801**, 3, 44–58.
2. a) J.B. Biot, *Bull. Soc. Philomath.* **1815**, 190–192. b) E.U. Condon, *Rev. Mod. Phys.* **1937**, 9, 432–457. c) Y. Sah, J.G. Krishna, *J. Opt. Soc. Am. A*, **2001**, 18, 1388–1392.
3. a) Nota enviada por E. Mitscherlich a J.B. Biot y presentada ante The French Académie des Sciences en **1844**. b) I.W. Wainer, *Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology*, CRC Press, **1993**.
4. a) M. Nakazaki, *Kagaku no Ryoiki*, **1979**, 33, 951. b) Y. Tobe, *Mendeleev Commun.* **2003**, 13, 93–94.
5. L. Pasteur, *The Asymmetry of Natural Occuring Compounds* (two lectures given to The Chemical Society of Paris, 1860), translated by G.M. Richardson, in *The Foundations of Stereochemistry*, American Book Company, New York, **1901**.
6. L. Pasteur, *C. R.. Herb. Acad. Sci.* **1853**, 37, 162–166.
7. a) L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.* **1858**, 46, 615. b) E. Fogassy, M. Nógrádi, E. Pálovics, J. Schindler, *Synthesis*, **2005**, 10, 1555–1568.
8. A. Kekulé, *Analys.* **1858**, 106, 154.
9. J.H. van 't Hoff, *Bull. Soc. Chim. France*, **1875**, 23, 295.
10. J.A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. France*, **1874**, 22, 337.
11. L. Kelvin, in *Chiral Environmental Pollutants: Trace Analysis and Ecotoxicology*, Springer Verlag, Berlin, **2000**, p. 3.
12. a) S.F. Mason, *Nature*, **1984**, 311, 19. b) R. Hegstrom, D.K. Kondepudi, *Sci. Am.* **1990**, 262, 180.
13. Galland, A.; Dupray, V.; Berton, B.; Morin-Grognet, S.; Sanselme, M.; Atmani, H.; Coquerel, G. *Cryst. Growth Des.* **2009**, 9, 2713.
14. Williams, A. *Pestic. Sci.* **1996**, 46, 3
15. Wang, J.; Peng, Q.; Li, G. *Afr. J. Biotechnol.* **2009**, 8, 4299.)

16. Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 456.)
17. Rekoske, J. et. al *Ch E J.* **2001**, *47*, 2.
18. a) P. Loftus, "Pfizer's Lipitor Patent Reissue Rejected", *The Wall Street Journal Online*: <http://online.wsj.com/article/SB118730255664700229.html> (retrieved on June 28, 2009).
b) E.J. Corey, B. Czakó, L. Kürti, *Molecules and Medicine*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2007**. C)
<http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/data/articlestandard/drugtopics/102008/500221/article.pdf> (retrieved on June 28, 2009).
D) <http://www.chem.cornell.edu/jn96/outreach.html> (retrieved on June 28, 2009).
19. <http://en.wikipedia.org/wiki/Lipitor> (retrieved on Sept. 1, 2014).
20. Marckwald, W. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 1368-1370.
21. "Assymetric organic reactions" James D. Morrison, Harry S. Mosher Prentice-Hall, 1971.
22. Viedma C. Chiral Symmetry Breaking During Crystallization: Complete Chiral Purity Induced by Nonlinear Autocatalysis and Recycling. *Phys. Rev. Lett.* **2005**, *94*, 065504.
23. C. Viedma, J. M. McBride, B. Kahr, P. Cintas. Enantiomer-Specific Oriented Attachment: Formation of macroscopic homochiral cristal aggregates from a racemic system. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10545-10548.
24. C. Viedma *Astrobiology* **2007**, *7*, 312.
25. Kondepudi, D. K.; Kaufman, R. J.; Singh, N. *Science* **1990**, *250*, 975.
26. C. Viedma, P. Cintas. Homochirality beyond grinding: deracemizing chiral crystals by temperatura gradient under boiling. *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12786-12788.
27. Kipping, F. S.; Pope, W. J. *Nature* **1898**, *59*, 53.
28. Blackmond D. G. "Chiral Amnesia" as a driving force for solid-phase homochirality. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3290. Blackmond, D. G. Reponse to "Comments on a Possible Transition to Solid Phase Homochirality". *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 10306-10311.

29. Blackmond, D. G. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. **2010**, 2, 1.

30. Havinga, E. Biochim. Biophys. Acta **1954**, 13, 171

“Stereochemistry of organic compounds” E. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, Wiley Interscience, 1994.

D. T. McLaughlin *An Investigation of the Viedma Deracemization Process on Conglomerate Crystals of Achiral Molecules* (Tesis Doctoral, Concordia University – Canada, 2012)

M. Collado Lozano *Aminoácidos naturales como materiales de partida en la preparación de nuevos reactivos y catalizadores enantioselectivos* (Tesis Doctoral, Universitat Jaume I de Castelló, 2004)

Michael S. Leeman *Resolutions of racemates by crystallization* (Tesis doctoral, Rijksuniversiteit Groningen, 2009).

Apuntes del Máster Interuniversitario en Química Orgánica Experimental e Industrial (Dr. J.M. Saá).