

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y TEORÍA

1.1. ELEMENTOS Y OPERACIONES DE SIMETRÍA ¹

La palabra simetría tiene origen griego y significa “con medida”. La misma tiene un claro sentido estético dado que proporciona una idea de equilibrio y armonía. Para los científicos, la simetría constituye un método para describir rigurosamente ciertas propiedades geométricas de un objeto dado. Como veremos más adelante, para especificar la clase de simetría a la que pertenece o que posee una molécula dada se hace uso de una notación resumida especial.

El tipo de simetría que posee o al cual pertenece una molécula y, en general, cualquier objeto, es conocido como su grupo puntual. El grupo puntual de una molécula “A” es el conjunto de operaciones de simetría que transforman a “A” en una molécula con la cual es superponible, esto es, totalmente indistinguible de la original. Estas operaciones de simetría se llevan a cabo

¹(a) Jaffe, H. H.; Orchin, M. *Simetría en Química*, Editorial Alhambra, **1967**. (b) Cotton, F. A. *Chemical Application of Group Theory*, Interscience Publishers, New York, **1963**.

haciendo uso de los llamados elementos de simetría, los cuales son simplemente elementos geométricos.

Dado que los términos elementos y operaciones de simetría están totalmente ligados y carecen de sentido en forma independiente, normalmente los mismos son considerados en conjunto.

Se define como **elementos de simetría** a los:

- a. Ejes propios o simples de rotación, que son simbolizados con C_n
- b. Planos de simetría, simbolizados con la letra griega σ
- c. Centros de simetría o centros de inversión, simbolizados con la letra i
- d. Ejes de rotación-reflexión, llamados también ejes impropios o alternantes simbolizados con S_n

Por otra parte, las **operaciones de simetría** consisten en:

- a. Rotaciones (C_n)
- b. Reflexiones (σ)
- c. Inversiones (i)
- d. Rotaciones-reflexiones (S_n)

1.1.1. Eje de simetría

Se dice que una molécula posee un eje de simetría de orden n , representado con C_n , si una rotación de $360^\circ/n$ alrededor de ese eje da como resultado una distribución de los átomos indistinguible de la de partida. Normalmente la molécula es orientada de manera tal que el eje de simetría de mayor orden, llamado eje principal, sea vertical.

Por ejemplo, un triángulo equilátero tiene un eje de simetría de orden 3 (C_3) que atraviesa perpendicularmente al triángulo por el centro de su cara. El orden n puede asumir cualquier valor entero y positivo (8 para un octágono regular) o infinito (como en un círculo).

La molécula de agua contiene un eje de simetría de orden dos o secundario; la de cloroformo uno de orden tres o terciario (Figura 1.1).

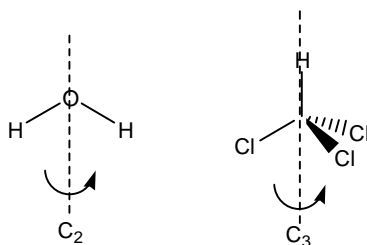


Figura 1.1

Un caso extremo se presenta en el caso de la molécula lineal de acetileno y, en general de cualquier molécula lineal, que posee un eje C_{∞} , dado que aún una rotación infinitesimal ($360^{\circ}/\infty$) alrededor de este eje da como resultado una orientación indistinguible de la original (Figura 1.2).

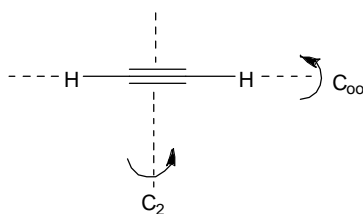


Figura 1.2

El caso extremo del eje trivial C_1 no se considera ya que todas las moléculas lo poseen.

1.1.2. Plano de simetría

Cuando un plano divide a una molécula en dos partes, una de las cuales es la imagen especular de la otra, el mismo es llamado plano de simetría, y es representado por la letra griega σ . Por definición, σ es un plano especular que pasa a través de la molécula de manera tal que la reflexión (operación) de todos los átomos a través del mismo da como resultado un ordenamiento tridimensional que no puede diferenciarse del original.

La molécula de agua posee dos planos de simetría que se intersectan a lo largo del eje C_2 ; el cloroformo posee tres planos que se intersectan a lo largo del eje C_3 , cada uno de los cuales contiene los átomos H-C-Cl. En general si el eje principal de la molécula (C_n) es vertical está contenido en el plano indicado como σ_v . El subíndice "v" significa vertical y el subíndice "h" horizontal.

Ejemplos de este tipo de elementos se observa en las moléculas de agua, cloroformo y difluorometano (Figura 1.3).

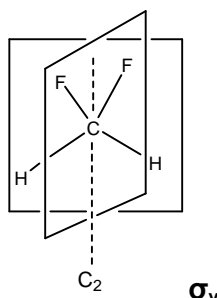


Figura 1.3

Todas las moléculas planas tienen al menos un plano de simetría que coincide con el plano de la molécula. El ciclopropano posee tres planos verticales de simetría y un plano horizontal; el trans-1,2-dimetilciclopropano no tiene plano de simetría, mientras que el cis-1,2-dimetil y metilciclopropano retienen uno de los planos σ_v (Figura 1.4).

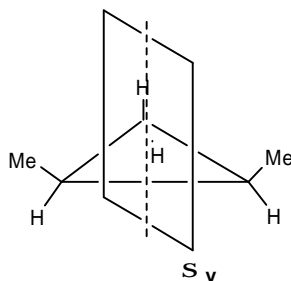


Figura 1.4

Las moléculas lineales poseen un número infinito de planos que se intersectan a lo largo del eje C_∞ .

1.1.3. Centro de simetría

Se dice que una molécula posee un centro de simetría i (elemento), si cada átomo de la misma posee una contraparte simétrica con respecto a este centro. En otras palabras, cuando a partir de un átomo hacemos pasar una línea imaginaria hasta un punto i y prolongando la línea imaginaria una longitud igual, encontramos un átomo equivalente. En una molécula de este tipo, la

inversión (operación) de todos los átomos respecto al centro de simetría, da como resultado una estructura tridimensional indistinguible de la original. No puede existir más de un centro de simetría por molécula.

El centro de una esfera y el centro de un cubo son los respectivos centros de simetría de estos cuerpos. Un ejemplo de una molécula con un centro de simetría es el trans-(1*R*,3*S*)-di-sec-butilciclobutano. El centro del ciclo de cuatro miembros es el centro de simetría, también llamado punto de inversión (Figura 1.5).

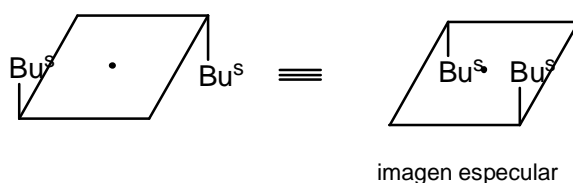


Figura 1.5

Otros ejemplos de centros de simetría los encontramos en el naftaleno, benceno y en el trans-1,2-difluoroeteno (Figura 1.6).

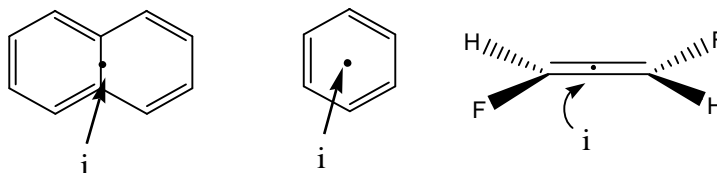


Figura 1.6

1.1.4. Eje de rotación-reflexión, eje impropio o eje alternante de simetría

Un eje impropio de simetría resulta de la combinación de dos operaciones de simetría: una rotación de orden n seguida de una reflexión en un plano perpendicular al eje de rotación.

Un eje de orden n es un eje tal que cuando el objeto que lo posee es rotado $360^\circ/n$ alrededor del mismo, y luego es reflejado sobre un plano perpendicular al eje, se obtiene un nuevo objeto indistinguible del original.

Si estas dos operaciones son llevadas a cabo sucesivamente y conducen a la molécula a su ordenamiento original, se dice que la misma posee un eje impropio de simetría S_n .

Las moléculas que poseen un eje impropio de simetría presentan simetría de reflexión, es decir, son superponibles con su reflexión o imagen especular. Así, en el caso del trans-1,2-dicloroetano una rotación de 180° alrededor de S_2 seguida por su reflexión en el plano perpendicular al mismo, lleva a la orientación original. Cabe hacer notar que la existencia de un S_2 implica la existencia de un centro de simetría (Figura 1.7).



Figura 1.7

Las dos operaciones no tienen prioridad entre sí, y S_n existirá aún cuando en la molécula no estén presentes ni C_n ni σ . Un ejemplo es el del 1,2,4,5-tetrametilciclohexano el cual posee solamente un centro de inversión y un eje S_2 (Figura 1.8).

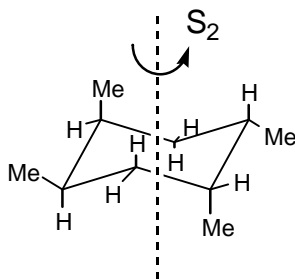


Figura 1.8

Un caso similar es el del ácido α -truxílico ($S_2 = i$), (Figura 1.9 a); el ácido γ -truxílico, (Figura 1.9 b), presenta un S_1 que equivale a un plano σ .

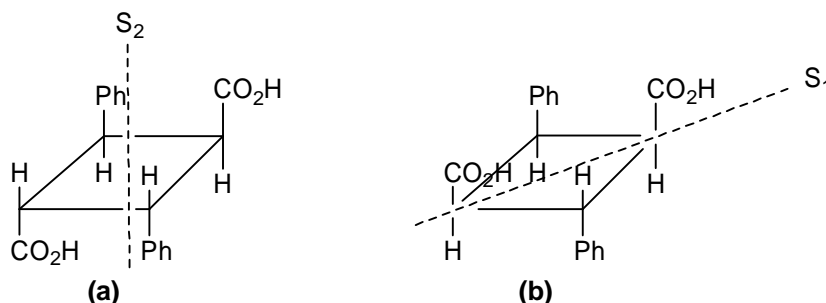


Figura 1.9

Frecuentemente, y por conveniencia, en lugar de un plano de reflexión se usa un plano especular (afuera de la molécula), con resultados idénticos.

Considerando al metano, el mismo posee tres ejes C_2 coincidentes con tres ejes S_4 . Una rotación de 90° alrededor de un eje S_4 , seguida por reflexión en un plano especular, restaura la orientación original (Figura 1.10).

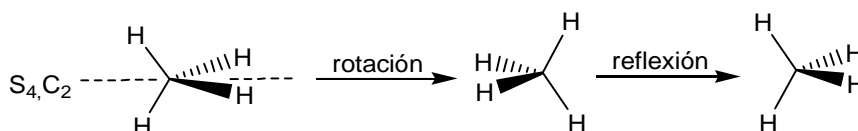


Figura 1.10

Esto es válido para cualquier molécula tetraédrica AB_4 .

Como regla general podemos decir que toda molécula que tiene un plano de simetría tiene un eje S_1 que es perpendicular al plano considerado. Por ejemplo el cis-1,2-dicloroeteno (Figura 1.11).

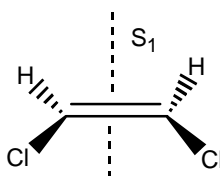


Figura 1.11

Si una molécula tiene un centro de inversión i , ha de tener también un eje S_2 . Por lo tanto i implica un eje S_2 y viceversa. Cuando se especifica uno de los dos, el otro está implícito y no es necesario citarlo.

Todo objeto que posea un plano, centro o eje alternante de simetría se puede superponer con su imagen especular. Por ello las moléculas que tienen estos elementos no exhiben enantiomerismo, es decir, no pueden existir en formas ópticamente activas. Esto se ha demostrado sintetizando moléculas que presenten cada uno de los mencionados elementos de simetría, comprobando luego la falta de actividad óptica. Tales moléculas pueden llamarse simétricas, pero se prefieren los términos "aquirales" o "no disimétricas". Por otra parte, las moléculas que sólo presentan ejes simples o ningún elemento de simetría son "quirales" o "disimétricas", exhiben enantiomerismo (actividad óptica) y no pueden superponerse con sus imágenes especulares.

En el pasado, todas las moléculas quirales eran llamadas “asimétricas” pero, lógicamente, este término sólo puede aplicarse a las moléculas que carecen de ejes de simetría.

1.1.5. Grupos puntuales

Un grupo de simetría es el conjunto de todas las operaciones de simetría que pueden convertir a una molécula dada en orientaciones indistinguibles de la original. Es decir, es el conjunto de todos los elementos de simetría que posee una molécula dada. Aunque el número de moléculas es casi infinito, las combinaciones posibles de operaciones y elementos de simetría son relativamente pocas. Dichas combinaciones deben dejar un punto específico de la molécula inalterado el cual es denominado centro de gravedad.

Los grupos puntuales se dividen en dos clases principales: estructuras que carecen de simetría de reflexión y estructuras que poseen simetría de reflexión.

Las estructuras moleculares sin simetría de reflexión (sin plano σ), son llamadas estructuras disimétricas o quirales. Quiralidad (del griego *kiros* = mano) es la propiedad que poseen algunas estructuras moleculares, o algunos objetos como por ejemplo las manos, de no ser superponibles con su imagen especular. Ninguna estructura quiral puede poseer un plano σ . Si además se halla ausente un eje C_n con $n > 1$, la estructura carece de todos los elementos de simetría, es llamada asimétrica y pertenece al grupo puntual C_1 . Un átomo de carbono asimétrico ilustra este grupo puntual (Figura 1.12).

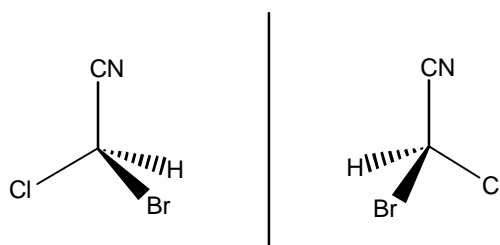


Figura 1.12

Las moléculas que poseen simetría axial (uno o más ejes C_n , con $n > 1$) pueden ser disimétricas pero no asimétricas. Aquéllas que poseen sólo un eje

de simetría constituyen el grupo puntual C_n . Un ejemplo son los derivados trans-1,2-disustituidos del ciclopropano (ver Figura 1.13).

Estas moléculas son ópticamente activas.

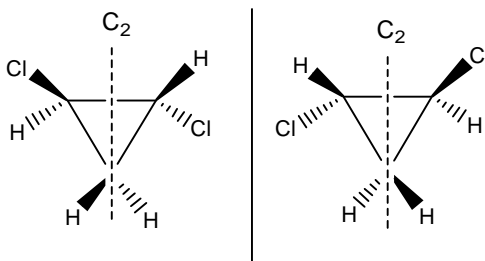


Figura 1.13

A este grupo también pertenece el 1,3-dicloroaleno (Figura 1.14).

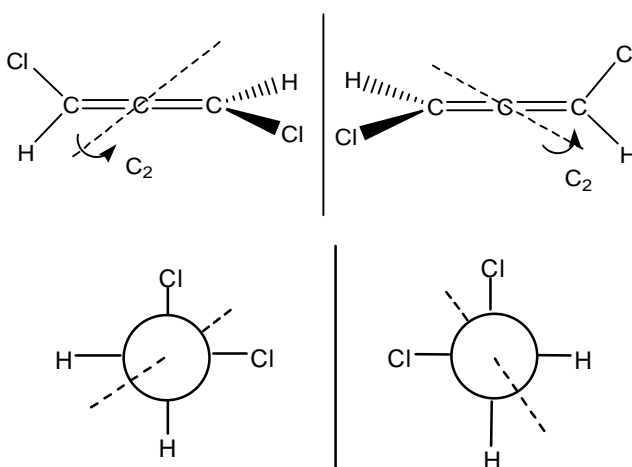
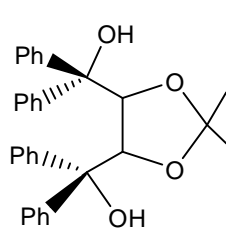


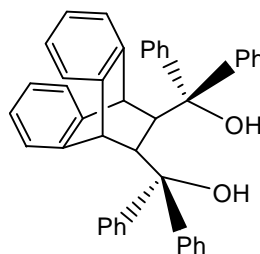
Figura 1.14

Los dioles que poseen simetría C_2 , tienen particular interés debido a su creciente uso en síntesis orgánica estereoselectiva particularmente como inductores asimétricos (ver punto 1.2). En la Figura 1.15 se pueden ver dos ejemplos.



1

TADDOL



2

(11*R*,12*R*)-9,10-dihidro- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol

Figura 1.15

Las moléculas que tienen un eje principal C_n y n ejes C_2 en un plano perpendicular a C_n , poseen simetría diédrica y pertenecen al grupo puntual D_n . El plano que contiene los ejes C_2 , por supuesto, no debe ser un plano de simetría.

$D_1 \equiv C_2$. Este grupo puntual contiene un eje C_1 y un eje C_2 , por lo tanto es equivalente al grupo puntual C_2 .

D_2 . Este grupo contiene 2 ejes C_2 perpendiculares entre sí que están en un plano perpendicular al eje principal. Un ejemplo sería la molécula de etileno en un estado electrónico excitado donde adopta la configuración mostrada en la Figura 1.16.

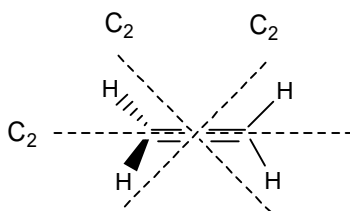


Figura 1.16

Las estructuras moleculares que poseen simetría de reflexión son llamadas no disimétricas o aquirales.

Las moléculas que tienen sólo un plano σ (y ningún C_n), pertenecen al grupo puntual C_s y un ejemplo es el derivado monosustituido del ciclopropano de la Figura 1.17.

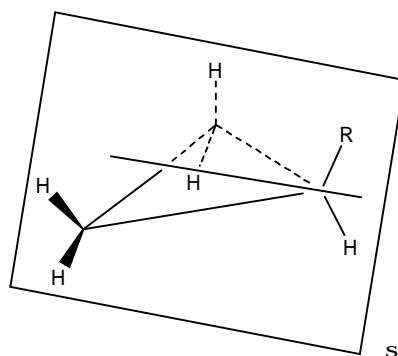


Figura 1.17

Al grupo puntual S_n pertenecen aquellas moléculas que poseen un eje S_n pero no un plano σ , siendo n un número par. Estas moléculas poseen simetría

de reflexión lo cual demuestra que la existencia de un plano σ no es condición necesaria para la existencia de simetría de reflexión. Por ejemplo, la molécula de espirano de la Figura 1.18 que tiene un eje S_4 , que coincide con un eje C_2 , pero no posee un plano σ .

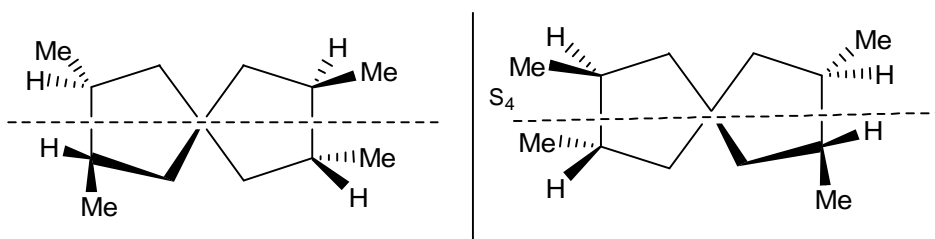


Figura 1.18

Después de una rotación de 90° a lo largo de S_4 , la molécula es superponible con su imagen especular. Es la existencia de S_4 y no la de C_2 lo que lleva a que la molécula sea quiral.

Con un eje C_n y n planos σ_v que se intersectan en C_n , el grupo puntual es el C_{nv} .

$C_{1v} \equiv C_s$. En este grupo hay presentes un C_1 y un plano de simetría. Es un grupo común ya que cualquier molécula plana sin otros elementos de simetría, pertenece a él. Moléculas no planas como el monofluoraleno y la anilina también pertenecen a este grupo (Figura 1.19).

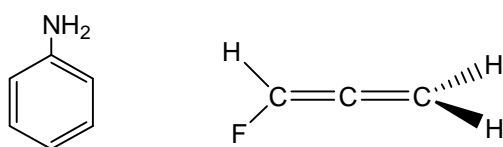


Figura 1.19

C_{2v} . Contiene un eje C_2 y dos planos de simetría σ_v . Por ejemplo:

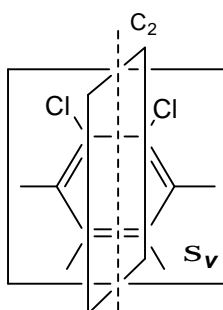


Figura 1.20

C_{3v} . A este grupo pertenecen todas las moléculas piramidales como NH_3 , PH_3 , AsH_3 , mono y trihaluros de metilo.

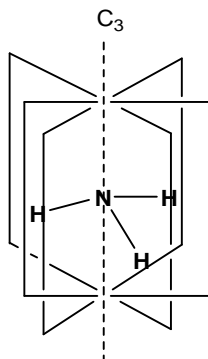


Figura 1.21

$C_{\infty v}$. Todas las moléculas lineales no simétricas como el HCN pertenecen a este grupo. Cualquier plano conteniendo el eje C_{∞} es un plano de simetría σ_v .

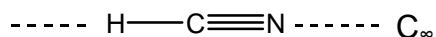


Figura 1.22

Las moléculas que tienen un eje C_n y un plano σ_h , pero no planos σ_v , pertenecen al grupo C_{nh} . Si n es par el grupo puntual necesariamente contiene un centro de simetría i .

$C_{1h} \equiv C_{1v} \equiv C_s$. Una molécula que pertenece al grupo C_{1h} contiene un plano de simetría y es arbitrario si el mismo es indicado con σ_v o σ_h .

C_{2h} . Este grupo contiene un eje C_2 , un plano σ_h y un centro de simetría i . Las moléculas de glioxal y 1,4-difluoro-2,5-diclorobenceno pertenecen a este grupo.

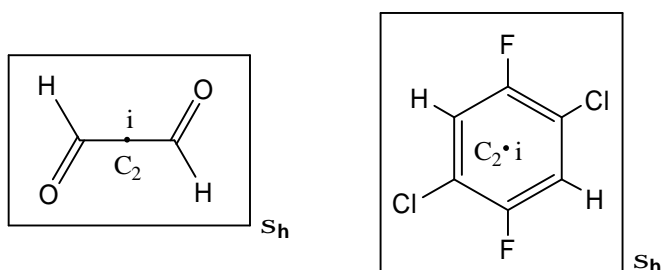


Figura 1.23

Las moléculas que tienen un eje C_n y n ejes C_2 con n planos σ_v , pero ningún plano σ_h pertenecen al grupo D_{nd} (d = diagonal). Si n es impar, la

molécula necesariamente contiene un centro de simetría. Las moléculas pertenecientes a este grupo están conformadas por dos fragmentos idénticos de simetría C_{nv} , desplazados un ángulo π/n un fragmento con respecto al otro.

D_{2d}. Este grupo puntual tiene tres ejes C_2 , de los cuales dos son equivalentes, un eje S_4 y dos planos σ_d . Estos son perpendiculares entre sí y al eje S_4 . En la Figura 1.24 se presenta un par de ejemplos.

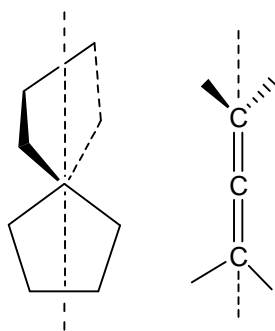


Figura 1.24

D_{3d}. En este grupo la molécula tiene un eje C_3 , un eje S_6 , tres ejes C_2 a ángulos iguales uno de otro y tres planos σ_v . Ej.: conformaciones alternadas del etano y el ciclohexano.

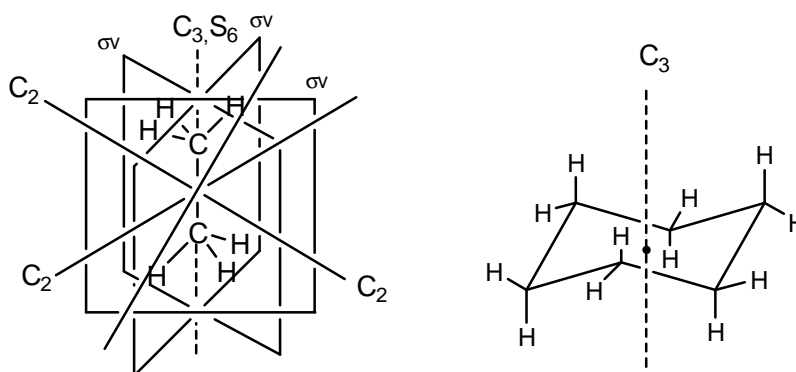


Figura 1.25

D_{4d}. Toda molécula perteneciente a este grupo tiene la forma de dos pirámides cuadradas, una orientada $\pi/4$ en relación a la otra.

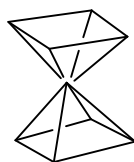


Figura 1.26

Si además de los elementos del grupo D_{nd} está presente un plano σ_h el grupo puntual es el D_{nh} . Este grupo contiene:

$$D_{nh} = C_n + n C_2 + n \sigma_v + \sigma_h$$

Si n es par, necesariamente contiene un eje de simetría.

En la Figura 1.27 se presentan algunos ejemplos de moléculas pertenecientes a este grupo puntual.

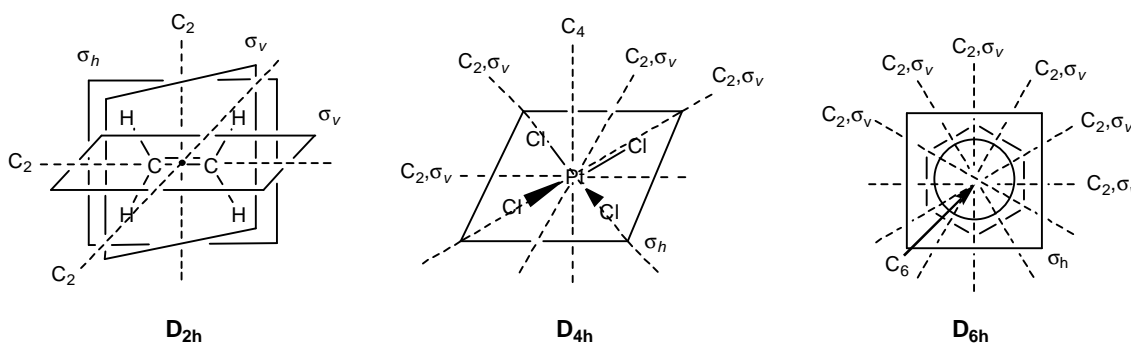


Figura 1.27

$D_{\infty h}$. Toda molécula biatómica homonuclear pertenece a este grupo, así como todas las moléculas poliatómicas lineales con centro de simetría (por ejemplo el etino).

Como se ha visto, grupos como el D_{nd} y D_{nh} son de alta simetría. Grupos puntuales con mayor grado de simetría tienen varios ejes C_n (con $n > 2$).

Estos grupos son:

T_d . Este grupo contiene cuatro ejes C_3 , tres ejes C_2 y seis planos σ . Pertenecen a él todas las moléculas que presentan la simetría de un tetraedro regular. Algunos ejemplos son CCl_4 , $Ni(CO)_4$ y CH_4 .

Los elementos de simetría son fácilmente vistos considerando a la molécula como un cubo. Los cuatro ejes C_3 son las cuatro diagonales del cubo. Los ejes C_2 son las líneas que unen los centros de caras opuestas y los seis planos σ son los planos formados uniendo todos los pares de ejes diagonalmente opuestos del cubo.

O_h . En este grupo están incluidas todas las moléculas octaédricas regulares como el ion ferrocianuro y el hexafluorazufre (Figura 1.28).

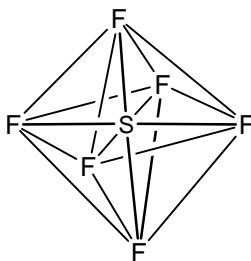


Figura 1.28

K_h . Este grupo tiene simetría esférica. Todos los átomos pertenecen a él.

1.2. QUIRALIDAD ²

1.2.1. Asimetría, quiralidad y actividad óptica

Mientras que por definición los objetos asimétricos carecen de todo elemento de simetría, los objetos disimétricos son aquellos que carecen de un plano de reflexión o plano espejo. Las estructuras asimétricas y disimétricas son también denominadas estructuras quirales (punto 1.1.5) dado que no pueden superponerse con sus imágenes especulares. En estos casos, para un mismo objeto existen dos formas posibles denominadas enantiómeros (antípodas ópticas o imágenes especulares), y un ejemplo típico es el del ácido láctico (Figura 1.29). Estos enantiómeros tienen las mismas propiedades físicas y químicas (en ausencia de una influencia quiral externa): el mismo punto de fusión, solubilidad, tiempo de retención, espectros IR y de RMN. Los compuestos o estructuras que no son quirales son denominadas aquirales. Mientras que los compuestos aquirales no interactúan con la luz polarizada en un plano, los quirales sí lo hacen.

² (a) Eliel, E.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. L. John Wiley & Sons, Inc. **1994**. (b) Kagan, H. *Organische Stereochemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1977; también: *Organic Stereochemistry*, Edward Arnold, London, **1979**. (c) Mislow, H. *Introduction to Stereochemistry*, The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc., **1978**. (d) Buxton, S. R.; Roberts, S. M. *Organic Stereochemistry*, Addison Wesley Longman, Essex, **1996**.

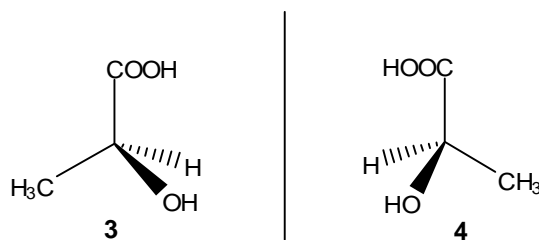


Figura 1.29

Los enantiómeros interactúan con la luz polarizada y lo hacen de manera tal que esta interacción permite diferenciarlos. Así, mientras uno de los enantiómeros desvía el plano de la luz polarizada en un sentido el otro enantiómero también lo hace en igual magnitud pero en el sentido de giro contrario. Esta interacción con la luz polarizada es llamada actividad óptica o **poder rotatorio**. El enantiómero **3** de la Figura 1.29 que desvía el plano de la luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj es el enantiómero (+) o dextrorrotatorio del ácido láctico y el enantiómero **4** que gira el plano de la luz polarizada en igual magnitud pero en sentido contrario, es el isómero (-) del ácido láctico.

La quiralidad tiene singular importancia en el caso de las moléculas biológicas de los sistemas vivos. Cabe mencionar que todos los aminoácidos que constituyen las proteínas naturales tienen la configuración absoluta L, también que en determinados pares de enantiómeros sólo uno de ellos posee actividad biológica mientras que el otro es inactivo, posee escasa actividad o una actividad completamente diferente.

Se considera que los compuestos quirales con actividad biológica actúan con sus receptores de manera quiral según un modelo de ajuste de tres puntos (three point fit). En la Figura 1.30 está representado un modelo "three point fit" basado en un sistema de tres pares de funciones complementarias (**X-X'**, **Y-Y'** y **Z-Z'**).³ De acuerdo con este modelo, la diferencia de actividad observada entre los dos enantiómeros de un compuesto quiral se puede visualizar en términos de un reconocimiento espacial sobre tres puntos. Así, como se puede ver en la Figura 1.30, dos enantiómeros pueden interactuar de manera diferente con los receptores biológicos y ser discriminados por los receptores por distintos mecanismos. Por ello, no es sorprendente que dos

³ Ferguson, L.N. *J. Chem. Educ.* **1981**, 58, 456.

enantiómeros de un fármaco interaccionen de manera diferente con el receptor, dando lugar a efectos biológicos distintos.

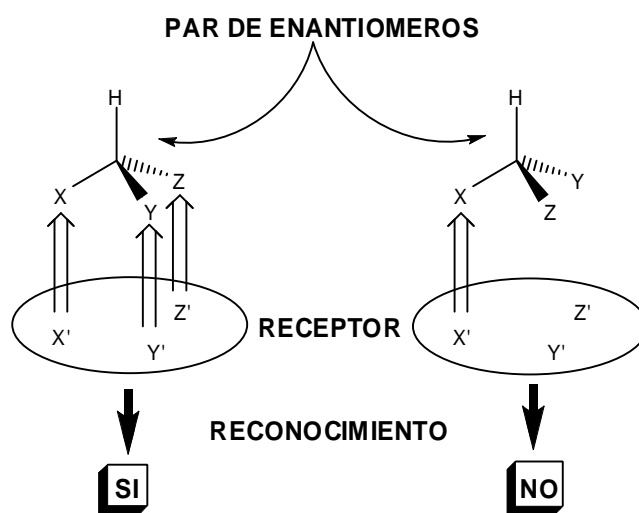


Figura 1.30

Cuando se quiere diseñar moléculas quirales biológicamente activas debe ser tomada en cuenta la idea de discriminación quiral o enantiomérica. Las enzimas humanas y los receptores de las superficies celulares son quirales y los dos enantiómeros de un medicamento racémico pueden ser absorbidos, activados o degradados por vías muy diferentes, tanto “*in vivo*” como “*in vitro*”. Asimismo, un par de enantiómeros puede tener diferente clase de actividad. Por ejemplo, uno de ellos puede ser terapéuticamente efectivo, mientras que el otro puede ser inefectivo o, a veces, tóxico.

1.2.2. Determinación de la composición enantiomérica

La existencia de centros u otros elementos estereogénicos es condición necesaria pero no suficiente para que un compuesto presente actividad óptica. Cada enantiómero de un compuesto quiral gira el plano de la luz polarizada la misma cantidad de grados pero en sentido contrario. Por ello, una mezcla de enantiómeros tendrá actividad óptica sólo si uno de los enantiómeros se encuentra en exceso con respecto al otro. Por esta razón, en síntesis asimétrica es de máxima importancia determinar la composición de estas mezclas ya que esta información es vital para evaluar la eficiencia de la inducción asimétrica lograda en las reacciones. El objetivo de una reacción

asimétrica es la obtención de uno de los enantiómeros con el mayor exceso posible sobre el otro. Por ello, inmediatamente de finalizadas estas reacciones se determina el denominado **exceso enantiomérico** de las mismas.

La composición de una mezcla enantiomérica es descrita por el exceso enantiomérico (**e.e.**), el cual es un indicador de la eficiencia de una reacción enantioselectiva y se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$e.e. = \left[\frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} \right] \times 100$$

[R] y [S] son las concentraciones molares de los dos enantiómeros

La determinación de la composición de una mezcla enantiomérica puede realizarse por diversos métodos. Algunos de estos métodos se pueden aplicar directamente sobre los compuestos originales pero otros utilizan derivados de dichos compuestos. Para determinar cuál es el exceso de un enantiómero con respecto al otro, además de los métodos polarimétricos clásicos se usan métodos cromatográficos y de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

El desarrollo de métodos alternativos a la polarimetría está relacionado con las limitaciones de esta técnica, fundamentalmente debido a que las medidas son afectadas por diversos factores, entre otros:

- el solvente usado
- la concentración
- la longitud de onda de la luz polarizada utilizada
- la temperatura
- la presencia de impurezas ópticamente activas

Además, es deseable, y conveniente para lograr una buena determinación, disponer de una gran cantidad de muestra y que el valor de la rotación específica del compuesto sea elevado.

Tanto los métodos cromatográficos como los de RMN son muy eficaces para determinar el exceso enantiomérico de una muestra. Los métodos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y de cromatografía de gases (CG) utilizan una columna quiral para separar las mezclas de enantiómeros. Por su parte, los métodos que hacen uso de la RMN se basan en el empleo de

reactivos que al interactuar, en la solución, con la mezcla a analizar producen un desplazamiento químico diferenciado de cada uno de los enantiómeros del par. Estos reactivos son denominados CSR por sus siglas en inglés (Chiral Shift Reagent).

1.3. SÍNTESIS DE MOLÉCULAS QUIRALES ⁴

1.3.1. Introducción

Muchas de las moléculas que constituyen los organismos vivos son de naturaleza quiral y, en la mayoría de éstas, la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiomérica. Así, por ejemplo, las proteínas de todos los organismos vivos están exclusivamente constituidas por las formas L de sus aminoácidos, mientras que los hidratos de carbono están formados por unidades de azúcares exclusivamente de las formas enantioméricas de configuración D.

Es decir que la naturaleza es quiral, asimétrica. La quiralidad está no sólo presente en la estructura de las moléculas componentes de los organismos vivos, sino que también se manifiesta en su función. Las enzimas, proteínas que catalizan las reacciones químicas en las que se basa la vida, están formadas por componentes quirales. Cuando actúan sobre un sustrato, son capaces de distinguir entre las formas enantioméricas de éste, de manera que la enzima solamente puede transformar una de las formas del sustrato. Lo mismo puede ocurrir con las proteínas que actúan como receptores químicos, como es el caso de los receptores sensoriales. Un ejemplo lo constituye el limoneno, molécula que se encuentra presente en la naturaleza en sus dos formas enantioméricas. Los receptores olfativos son capaces de distinguir entre ambas formas: una huele a limón y la otra a naranja.

Lo mismo ocurre con los receptores de las señales hormonales en que se basa la regulación del metabolismo y crecimiento de los organismos, en muchos casos dianas de fármacos.

Estos ejemplos dan una idea de la enorme importancia que tiene, tanto para la industria farmacéutica como para la de los aromas, el contar con

⁴ (a) Aitken, R. A.; Kilényi, S. N., Eds. *Asymmetric Synthesis*, Blackie Academic & Professional, Glasgow, 1992. (b) Referencia 2d.

métodos que permitan obtener sustancias en sus formas enantioméricas puras, que permitan evaluar la actividad y propiedades de ambos isómeros por separado, u obtener el enantiómero deseado a escala industrial.

Para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, los químicos orgánicos han desarrollado diversas estrategias. Las mismas pueden ser clasificadas en cuatro grandes grupos:

- i. métodos enzimáticos
- ii. métodos basados en el “*chiral pool*”
- iii. síntesis asimétrica
- iv. resolución

1.3.2. Métodos enzimáticos

Los métodos enzimáticos consisten básicamente en identificar y purificar la enzima de un microorganismo que lleve a cabo la transformación química asimétrica deseada. Las enzimas son los dispositivos moleculares que determinan el modelo de transformaciones químicas en los sistemas biológicos. Las características más importantes de las enzimas son su poder catalítico y su especificidad.

Una de las principales fuentes para la obtención de materias primas quirales para ser usadas en síntesis orgánica, son las reacciones catalizadas por enzimas. Éstas son capaces de diferenciar entre grupos enantiotópicos de compuestos *meso* y quirales, y la conversión teórica de las reacciones catalizadas por las mismas es del 100%. Así, por tratamiento de la 2,6,6-trimetilciclohexa-2-eno-1,4-diona (**5**) con la reductasa de la levadura del pan (Figura 1.31) se logra la reducción del doble enlace con elevada estereoselectividad (>97%).⁵

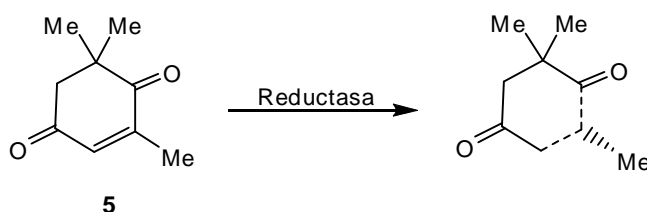


Figura 1.31

⁵ Leuenberger, H. G. W.; Boguch, W.; Barner, R.; Schmidt, M.; Zell, R. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1832.

1.3.3. Métodos basados en el “*chiral-pool*”⁶

El término “*chiral pool*” se utiliza para designar de manera general al conjunto de compuestos quirales de elevada pureza que se puede obtener a partir de fuentes naturales, entre los cuales se encuentran, entre otros, aminoácidos, hidroxiaácidos, hidratos de carbono, terpenos y alcaloides.

Cuando los miembros del “*chiral pool*” son utilizados en un proceso sintético, introducen sus centros estereogénicos en la ubicación deseada, incorporándose al proceso con un elevado grado de enantioselectividad. La estereoquímica de los productos es determinada en estos casos por la del reactivo quiral empleado como material de partida.

La limitación de esta estrategia sintética radica en la disponibilidad de materiales de partida con la estereoquímica adecuada. En la Tabla 1.1 se incluyen algunos miembros comunes del “*chiral pool*”

Tabla 1.1. Algunos miembros del “*chiral pool*”

AMINOACIDOS	HIDROXIACIDOS	HIDRATOS DE CARBONO	TERPENOS	ALCALOIDES
L-alanina	Ácido L-láctico	D-arabinosa	(R)-(+)-pulegona	Cinconidina
L-arginina	Ácido D-láctico	Ácido L-ascórbico	<i>endo</i> -3-Br-d-canfor	Cinconina
D-asparagina	Ácido (S)-málico	Ácido D-ascórbico	d-canfeno	D-(+)-efedrina
L-asparagina	Ácido L-tartárico	D-fructosa	d-canfor	L-nicotina
Ácido L-aspártico	Ácido D-tartárico	Ácido D-galactónico	Ácido D-(+)-canfórico	Quinidina
L-cisteína	D-treonina	γ -lactona	Ácido d-10-canforsulfónico	Quinina
Ácido L-glutámico	L-treonina	D-galactosa	l-carvona	D-(+)-seudoefedrina
L-isoleucina		Ácido D-glucónico	d-citronelal	L(-)-seudoefedrina
L-glutamina		Ácido L-glucónico	d-fenchona	
L-leucina		δ -lactona	l-fenchona	
L-lisina		D-glucosamina	d-isomentol	
L-metionina		D-glucosa	d-limoneno	
L-fenilalanina		D-glucurona	l-mentol	
D-fenilglicina		L-glutamina	d-mentol	
L-prolina		D-manitol	l-mentona	

1.3.4. Síntesis asimétrica

La síntesis asimétrica es un proceso en el cual una unidad aquiral es transformada en un compuesto quiral que es una mezcla de enantiómeros en

⁶ (a) Scott, J. W. *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, 1984. (b) Golding, B. T. *Chemistry in Britain* **1988**, 617. (c) Szabo, W.A.; Lee, H. T. *Aldrichimica Acta* **1980**, 13, 13.

diferentes proporciones. Este proceso tiene lugar a través de la interacción de la unidad aquiral con un sustrato y por acción de un reactivo.

El sustrato o el reactivo son agentes quirales que favorecen la formación preferencial del enantiómero deseado. Estos pueden actuar de **forma estequiométrica**, en cuyo caso se trata de un **auxiliar quiral** o un **reactivo quiral**, o en **forma catalítica** denominándose **catálisis asimétrica**.

1.3.4.1. Auxiliares quirales

El término auxiliar quiral es empleado aquí en el sentido más amplio para describir un compuesto o una clase o familia de compuestos con cuya ayuda es posible introducir quiralidad. Estos materiales deben ser capaces de crear un “medio o alrededor quiral” no solamente alrededor de un centro de reacción específico, sino también en solución a través de interacciones supramoleculares, dentro de un sistema cristalino líquido o en el estado sólido.

Habitualmente, este camino sintético hace uso de moléculas quirales capaces de transferir su quiralidad a sustratos aquirales, recuperándose el compuesto inductor o auxiliar quiral al final de la reacción. Los auxiliares quirales actúan uniéndose al sustrato aquiral e induciendo reacciones estereoselectivas, lo cual lleva a que al final del proceso se obtenga un producto rico en el compuesto con la estereoquímica deseada en el (los) elemento(s) estereogénico(s) considerado(s). En la etapa final del proceso, el auxiliar quiral se debe separar del producto.

El método desarrollado por Enders, que es uno de los mejores métodos de alquilación asimétrica de aldehídos y cetonas, vía la hidrazona correspondiente, utiliza como auxiliar quiral cualquiera de las dos hidracinas derivadas de la prolina: (*S*)-1-amino-2-metoximetil pirrolidina o SAMP o su enantiómero *R* o RAMP. En este ejemplo la 3-pentanona es alquilada enantioselectivamente en un 99.5%. Para ello se utiliza el enantiómero *S* (SAMP) como auxiliar quiral, formando una hidrazona por condensación con el grupo carbonilo según el esquema de la Figura 1.32.⁷

⁷ Enders, D. “Asymmetric Synthesis”, Editor: Morrison, J.D., Academic Press, Orlando, **1984**, vol. 3, cap. 4.

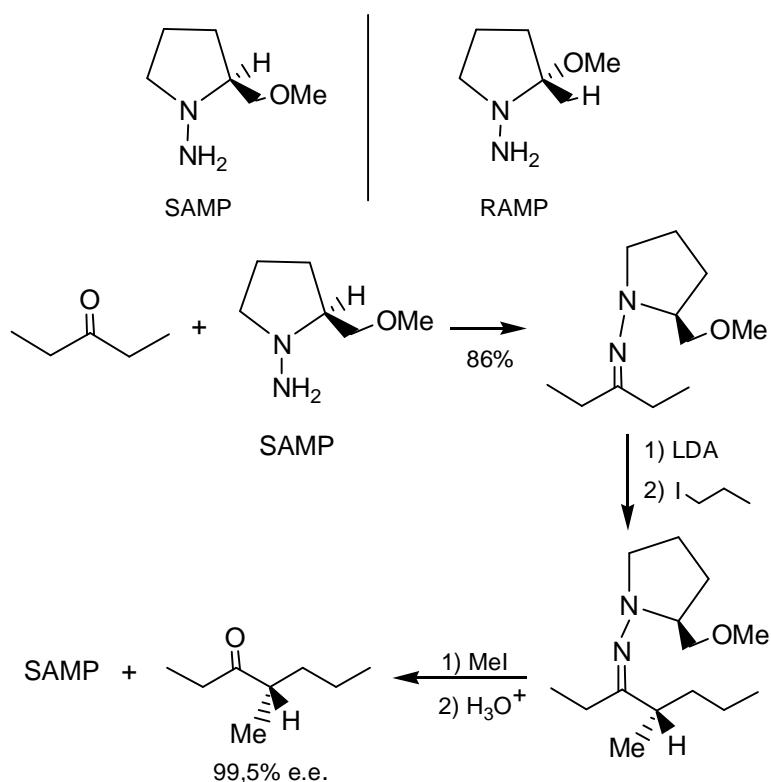


Figura 1.32

1.3.4.2. Reactivos quirales

En este caso, un reactivo quiral reacciona con un sustrato proquiral obteniéndose el producto quiral deseado. A diferencia del empleo de auxiliares quirales, aquí no es necesaria la eliminación del reactivo ya que se consume estequiométricamente en el transcurso de la reacción.

Un ejemplo del uso de reactivos quirales en síntesis asimétrica es la reducción de cetonas proquirales mediante el reactivo de Itsuno.⁸ Este reactivo se prepara a partir de un β-aminoalcohol quiral con gran congestión estérica como **7** y borano. Usando este método, la reducción de cetonas a alcoholes secundarios tiene lugar con excesos enantioméricos del 94 al 100%.

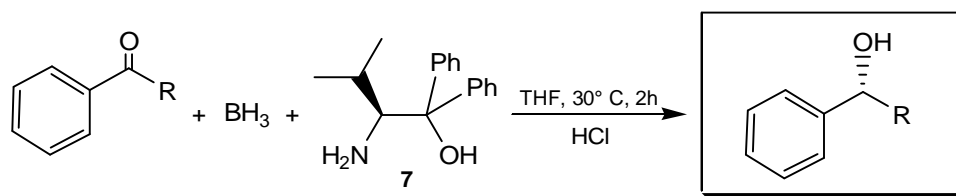


Figura 1.33

⁸ (a) Itsuno, S.; Ito, K.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1983**, 469. (b) Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Mazuda, H.; Ito, K.; Irai, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 2039.

1.3.4.3. Catalizadores quirales

A través de esta ruta sintética es posible obtener compuestos enantioméricamente puros mediante la utilización de una especie quiral que cataliza enantioselectivamente la reacción para la obtención de los productos deseados. Frecuentemente este catalizador está constituido por un metal unido a un auxiliar quiral de naturaleza orgánica. La ventaja de esta ruta es que se pueden obtener grandes cantidades de productos quirales haciendo uso de pequeñas cantidades de catalizador.

Un ejemplo típico de esta ruta es la reacción de Diels-Alder entre metacroleína (**8**) y ciclopentadieno (**9**) catalizada por un catalizador quiral obtenido a partir de (-)-mentol y tricloruro de aluminio (Figura 1.34). El rendimiento de esta reacción es del 69% y el exceso enantiomérico obtenido del 72%.⁹

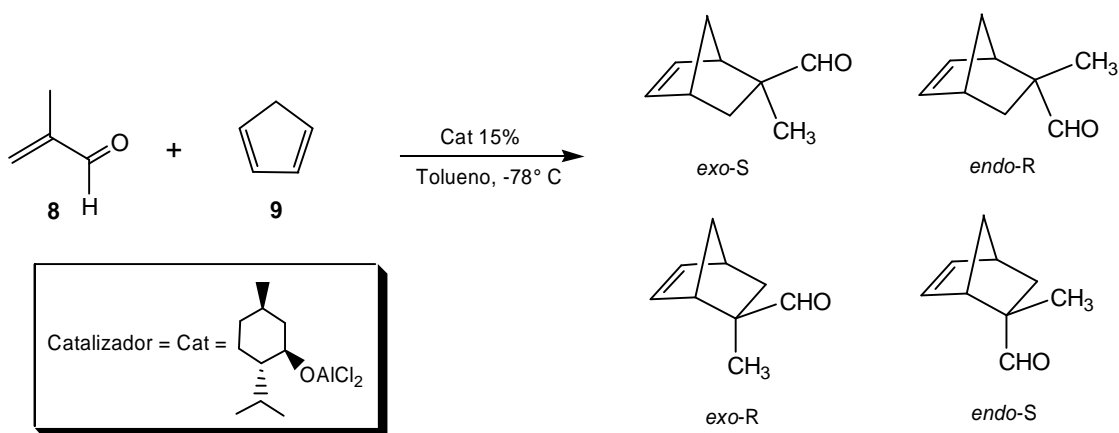


Figura 1.34

1.3.5. Resolución

En los casos en los que es necesario que la pureza óptica de los productos sintetizados sea muy elevada (> 99%) como, por ejemplo, de los fármacos ópticamente activos, en la mayoría de los casos la síntesis asimétrica no puede suministrarla. Una solución a este problema ha sido resolver la mezcla de enantiómeros. La resolución consiste en separar los enantiómeros de las mezclas racémicas por diferentes métodos y es uno de los métodos más antiguos: fue introducida por Pasteur para separar los cristales de los enantiómeros del ácido tartárico.

⁹ Hasimimoto, S.; Komeshima, N.; Koga, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 437.

La resolución es en la actualidad el método más utilizado para la obtención en gran escala de compuestos ópticamente puros. Sin embargo, tiene una limitación muy importante: el bajo grado de rendimiento que se puede lograr del enantiómero deseado a partir de la mezcla racémica (un máximo del 50%).

La resolución o discriminación quiral se lleva a cabo utilizando un reactivo quiral (agente de resolución) o mediante un medio quiral en el cual puedan establecerse relaciones diastereoméricas. Cabe hacer notar que, a diferencia de la racemización, la resolución no es un proceso termodinámicamente favorecido y por ello no se puede esperar que ocurra espontáneamente bajo condiciones normales.

La resolución puede ser llevada a cabo por diversos métodos: cristalización directa, cristalización diastereomérica, resolución cinética y cromatografía quiral. A continuación se describe brevemente alguno de ellos.

1.3.5.1. Resolución por cristalización directa

Cronológicamente, la primera resolución por cristalización directa conocida fue realizada por Luis Pasteur en 1848, quién cristalizó el tartrato de sodio y amonio por evaporación lenta de una solución acuosa sobresaturada. La mezcla racémica de tartratos la resolvió usando unas pinzas y una lupa, separando así dos series de cristales que eran imágenes especulares entre sí. En la actualidad existen muchas variantes prácticas para llevar a cabo la resolución de mezclas racémicas por cristalización directa.

Una de ellas es la resolución de una mezcla racémica a partir de una solución sobresaturada de la misma “sembrando” cristales de los enantiómeros constituyentes. La técnica es muy simple: una solución sobresaturada de un compuesto racémico es “enriquecida” inicialmente agregándole cristales de, por ejemplo, el enantiómero (+). Tiene lugar entonces la cristalización preferencial y se recoge la cosecha de cristales del enantiómero (+) en una cantidad aproximadamente del doble de la cantidad utilizada para enriquecer la solución inicial. Se filtra, y al filtrado se le agrega una solución sobresaturada de racemato (previamente disuelto y filtrado en caliente) que contiene una cantidad de racemato igual a la de la masa de los cristales obtenidos en la primera cosecha, y se enfría a la temperatura de trabajo para restablecer el

grado original de sobresaturación. Ahora, la mezcla está enriquecida en el enantiómero (-). A continuación se siembran en la solución cristales del enantiómero (-) y se procede de la manera precedente.

Este proceso se puede repetir, teóricamente, hasta el infinito. Sin embargo, factores como la acumulación de impurezas en la solución a cristalizar y la tolerancia de las mismas en el proceso de cristalización pueden limitar el número de ciclos del proceso. Por ello, la pureza de la mezcla racémica debe ser elevada para permitir un número suficientemente elevado de ciclos que haga económicamente viable al proceso. Usando esta metodología se obtienen en escala industrial productos como el cloranfenicol (**10**) (bactericida), la hidrobenzoína (**11**) (auxiliar quiral),¹⁰ y el 1,1'-binaftaleno-2,2'-dimetil éter (**12**),¹¹ precursor del catalizador de Noyori, (Figura 1.35).

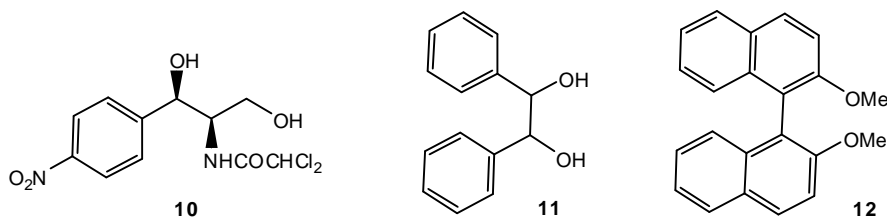


Figura 1.35

1.3.5.2. Resolución por cristalización diastereomérica

Este método se basa en la interacción que tiene lugar entre una mezcla racémica y un material ópticamente activo (agente de resolución, AR) para dar dos derivados diastereoméricos, generalmente sales, según se representa en la Figura 1.36.

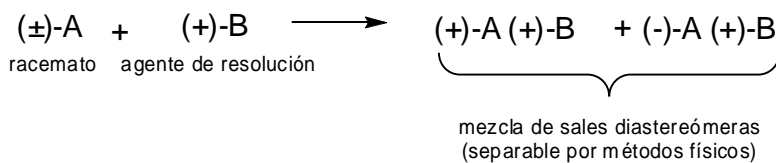


Figura 1.36

Las sales obtenidas poseen diferentes propiedades físicas y se pueden separar por diversos métodos físicos, por ejemplo cromatografía, pero el

¹⁰ Collet, A.; Brienne, M. J.; Jacques, J. **1980**, 80, 215.

¹¹ Gottarelli, G.; Spada, P.G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2096.

método más eficiente para separación de los diastereómeros es la cristalización.

Numerosos fármacos son resueltos por cristalización de mezclas de diastereómeros. Algunos de ellos y el agente de resolución empleado en cada caso están resumidos en la Tabla 1.2. La tecnología utilizada en este método es sencilla y sólo requiere equipos corrientes de producción, el método es flexible y puede adaptarse a la producción por lotes como es norma en la industria farmacéutica. El agente de resolución debe cumplir una serie de requisitos, algunos de cuales son tener bajo costo, ser recuperables sin pérdida de la quiralidad y reaccionar fácilmente con el sustrato a resolver.

Tabla 1.2. Algunos fármacos resueltos utilizando la cristalización diastereomérica.

FARMACO	AGENTE DE RESOLUCION
Ampicilina	Acido D-canforsulfónico
Etambuto	Acido L-(+)-tartárico
Cloranfenicol	Acido D-canforsulfónico
Dextropropoxifeno	Acido D-canforsulfónico
Dexbromfenilamina	Acido D-fenilsuccínico
Fofomicina	R-(+)-fenetilamina
Tianfenicol	Acido D-(-)-tartárico
Naproxeno	Cinconidina
Diltiazem	R-(+)-fenetilamina

1.3.5.3. Resolución cinética ¹²

En este método un agente quiral reacciona de manera selectiva con uno de los dos enantiómeros que constituyen la mezcla racémica. En el caso ideal, un enantiómero da lugar al producto deseado mientras que el otro prácticamente no reacciona. Para que se pueda utilizar este método, los estados de transición deben tener diferencias significativas de energía. La eficacia de la resolución depende directamente de la diferencia de velocidad de reacción de los enantiómeros frente al reactivo.

¹² Kagan, H.B.; Fiaud, J.C. *Topics in Stereochemistry* **1988**, 18, 249.

Un ejemplo clásico es el desarrollado en la Figura 1.37. En este caso, el racemato de alcoholes alílicos fue tratado con medio equivalente de *t*-butilhidroperóxido en presencia de un catalizador quiral, en este caso, el tetraisopropóxido de titanio complejado con D o L tartrato de etilo.

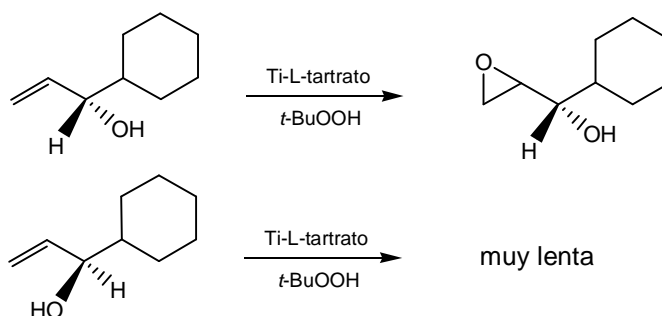


Figura 1.37

1.4. AUXILIARES QUIRALES CON SIMETRÍA C_2

La diferenciación de caras enantioméricas necesaria para suministrar inducción asimétrica solamente requiere que los auxiliares utilizados carezcan de simetría especular o de inversión, esto es, no es necesario que los auxiliares sean asimétricos basta que sean disimétricos. En todos los casos, la presencia de un eje de simetría C_2 en el auxiliar quiral cumple con la función de reducir drásticamente el número de posibles estados de transición diastereoméricos que pueden competir.

Históricamente, el primer auxiliar quiral C_2 fue el DIOP (**13**). El mismo fue utilizado por Kagan para llevar a cabo la hidrogenación estereoselectiva de aminoácidos insaturados (Figura 1.38). Esta reacción también representa el primer proceso catalítico general que procede con elevados niveles (95:5) de inducción asimétrica.¹³

A los efectos de simplificar su estudio, estos auxiliares han sido divididos arbitrariamente en dos clases principales: auxiliares quirales monodentados y bidentados.¹⁴ Subdivisiones de los mismos han sido realizadas sobre la base de los heteroátomos involucrados.

¹³ Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.

¹⁴ Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

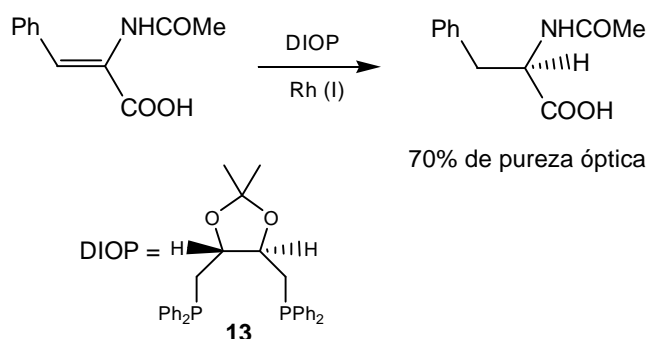


Figura 1.38

En las Figuras 1.39 y 1.40 se incluyen ejemplos de reacciones que involucran ligandos monodentados que contienen heteroátomos de nitrógeno y boro.

La binaftilamina de la Figura 1.39, utilizada como su anión de litio de la amina (**14**), se adiciona de manera conjugada al (*E*)-2-butenoato de metilo con un exceso diastereomérico (e.d.) del 97%.¹⁵

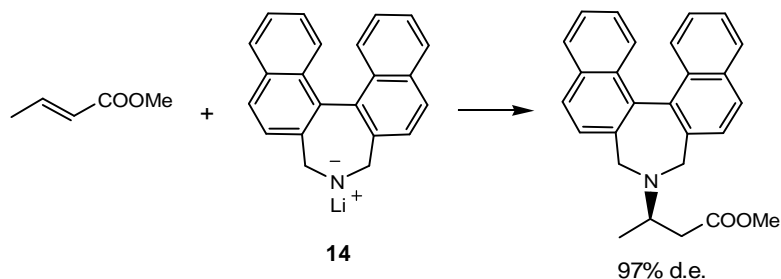


Figura 1.39

En la Figura 1.40 se pueden ver algunas reacciones que involucran a derivados del boro. Un excelente e.e. es logrado en la hidrobioración seguida de oxidación de (*Z*)-2-buteno con diisopinocaneil-borano (**15**)¹⁶ así como con la alilación representada a continuación.¹⁷

El último ejemplo de esta Figura es un reordenamiento alquilativo que tiene lugar con excepcional inducción asimétrica.¹⁸

¹⁵ (a) Hawkins, J.M.; Fu, G.C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2820. (b) Rudolf, K.; Hawkins, J. M.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3879.

¹⁶ Jadhav, P. K.; Bhat, K. S.; Perumal, P. T.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432.

¹⁷ Imai, T.; Tamura, T.; Yamamuro, A.; Sato, T.; Wollmann, T. A.; Kennedy, R. M.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7402.

¹⁸ Sadhu, K. M.; Matteson, D. S.; Hurst, G. D.; Kurosky, J. M. *Organometallics* **1984**, *3*, 804.

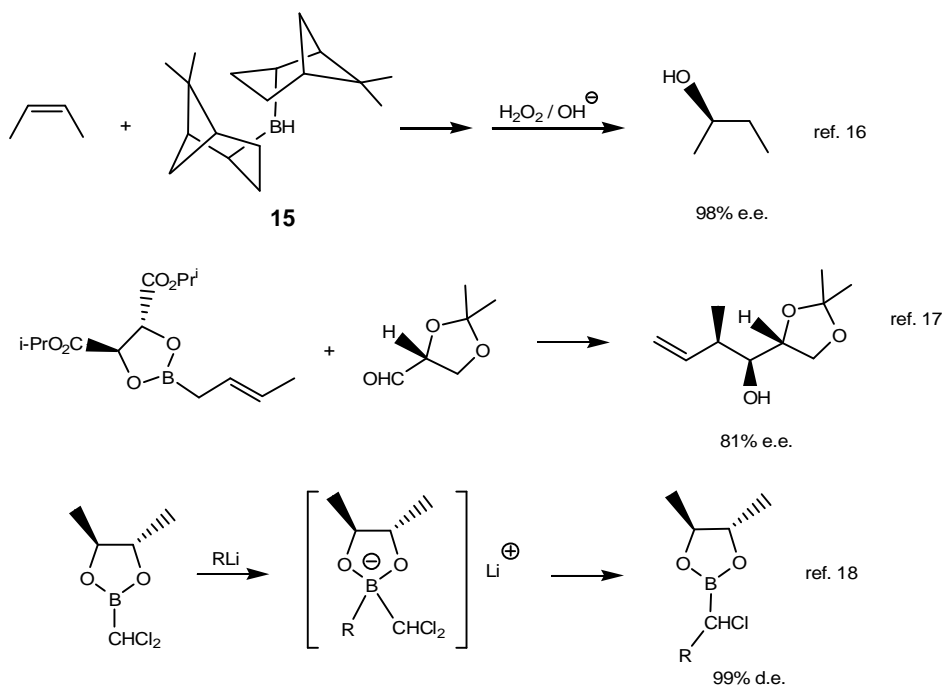


Figura 1.40

Los auxiliares quirales bidentados con simetría C_2 han tenido un desarrollo mucho mayor que los monodentados debido, probablemente, a la facilidad con que dichos auxiliares pueden ser obtenidos a partir de precursores que están disponibles comercialmente en ambas formas enantioméricas.

Entre los derivados bidentados basados en fósforo más utilizados se encuentran Diop,¹³ Chiraphos,¹⁹ Dipamp,²⁰ Dpcp,²¹ Pyraphos,²² Binap,²³ y Bdpp²⁴ incluidos en la Figura 1.41.

¹⁹ Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.

²⁰ Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.

²¹ Allen, D. L.; Gibson, V. C.; Green, M. L. H.; Skinner, J. F.; Grebevik, P. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1983**, 895.

²² Nagel, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 435.

²³ Miyashita, A.; Takaya, H.; Souchi, T.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1245.

²⁴ Bakos, J.; Tohl, I.; Heil, B.; Markoww, L. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 23.

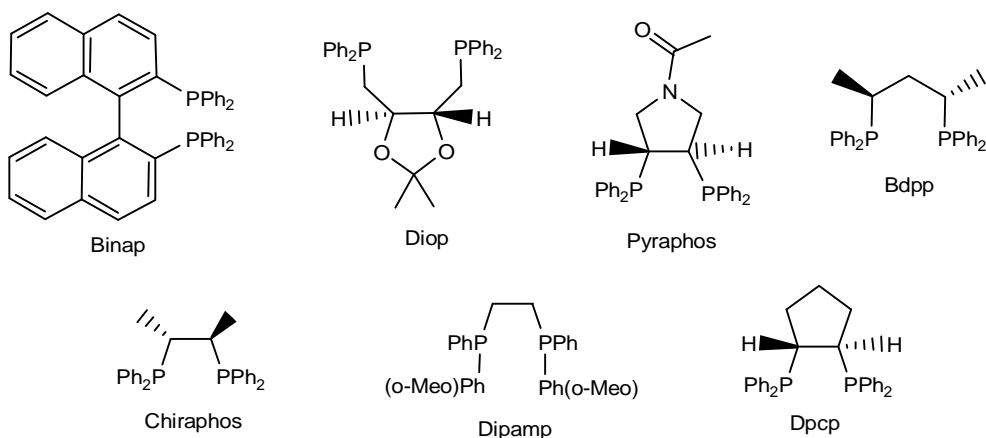


Figura 1.41

Todos ellos han sido utilizados como ligandos auxiliares para metales de transición en una gran variedad de reacciones. Entre ellas la que ha recibido mayor atención ha sido la reducción catalítica homogénea de alquenos. Un ejemplo es la reducción de alquenos usando Diop que transcurre vía coordinación de un complejo de rodio con el alqueno (Figura 1.42).¹³

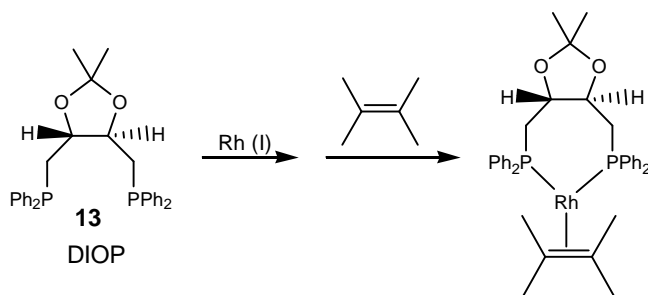


Figura 1.42

Los auxiliares bidentados basados en oxígeno constituyen una clase tan importante como la de los ligandos fosfina, debido, como se mencionara anteriormente, a la disponibilidad de especies C_2 que pueden ser obtenidas a partir del ácido tartárico. Uno de los resultados más significativos obtenidos fue la epoxidación de Sharpless, un proceso que no sólo puede tener lugar con elevados niveles de inducción asimétrica sino que también usa de manera catalítica un auxiliar que puede ser obtenido en ambas formas enantioméricas. En la Figura 1.43 se presenta un ejemplo.²⁵

²⁵ Pfenninger, A. *Synthesis* **1986**, 8916.

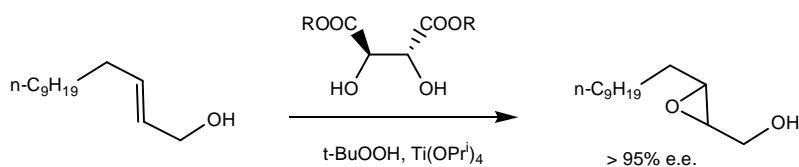


Figura 1.43

Otros usos de especies bidentadas de oxígeno se han enfocado en cetales y acetales, habiéndose observado inducción tanto en el carbono del acetal como en los carbonos α y β . En la Figura 1.44 se presentan dos ejemplos.²⁶

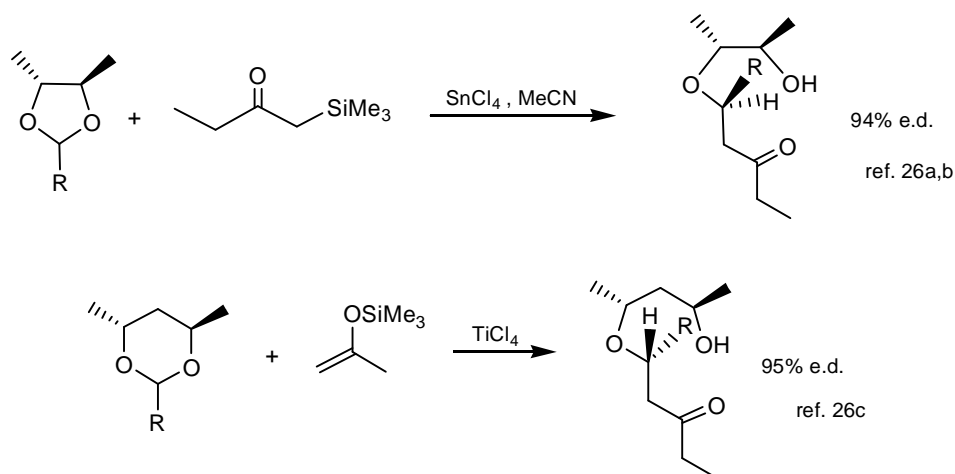


Figura 1.44

La reacción entre reactivos arílicos de Grignard y ésteres enantioméricamente puros derivados, principalmente, de productos naturales, permitió la preparación de una gran variedad de compuestos ópticamente activos que facilitan la preparación de productos quirales a partir de precursores o intermediarios aquirales. Entre ellos, uno de los auxiliares bidentados C_2 más versátiles y usados es el TADDOL, (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (**1**). Seebach y colaboradores desarrollaron el primer estudio sistemático sobre aplicaciones del TADDOL y derivados del mismo.²⁷ En este sentido, cabe mencionar que la tremenda

²⁶ (a) McNamara, J. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7371. (b) Sekizaki, H.; Jung, M.; McNamara, J. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7372. (c) Johnson, W. S.; Edington, C.; Elliot, J. D.; Silverman, I. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7588.

²⁷ Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 90.

utilidad demostrada por el TADDOL y compuestos análogos así como varios de sus derivados en los cuales uno o los dos grupos OH es derivatizado o remplazado por otro grupo funcional, ha llevado a que en la actualidad se hable formalmente de un “sistema auxiliar TADDOL”.

El TADDOL (**1**) es obtenido con un rendimiento global del 72%, a partir del tartrato de dimetilo (**14**) por formación del correspondiente (*R,R*)-1,3-dioxolan-2,2-dimetildicarboxilato de dimetilo, (**15**) y posterior adición de bromuro de fenilmagnesio a **15**, según la Figura 1.45.²⁸

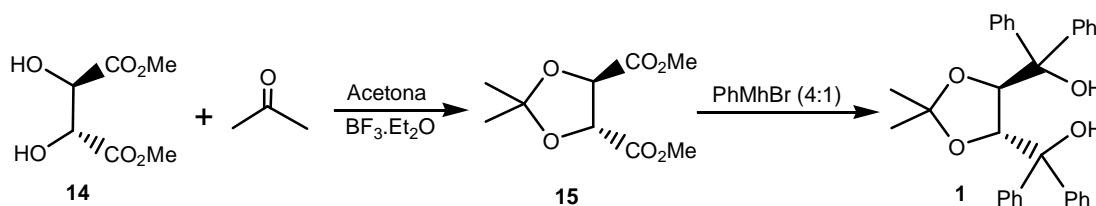


Figura 1.45

La sustitución de los hidrógenos hidroxílicos del TADDOL conduce a los correspondientes alcóxidos que son conocidos con el nombre genérico de TADDOLatos. En comparación con los derivados clásicos de litio y magnesio, los derivados orgánicos de titanio reaccionan con funciones similares (aldehídos, cetonas, ésteres), pero con mayor selectividad. El primer uso de TADDOLatos fue en reacciones de adición nucleofílica a aldehídos.

En la Figura 1.46 se desarrolla esta reacción y su comparación con la misma llevada a cabo con el derivado de titanio del BINOL, esto es, BINOLato (Figura 1.46).²⁷

²⁸ Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 954.

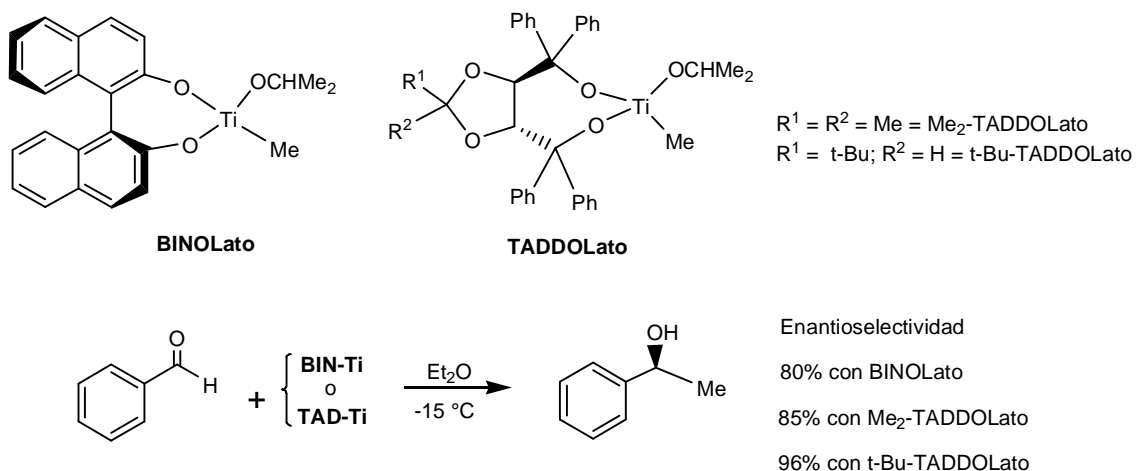


Figura 1.46

En la siguiente figura se pueden ver algunos ejemplos de resultados reportados con otros derivados de TADDOL (Figura 1.47).²⁹

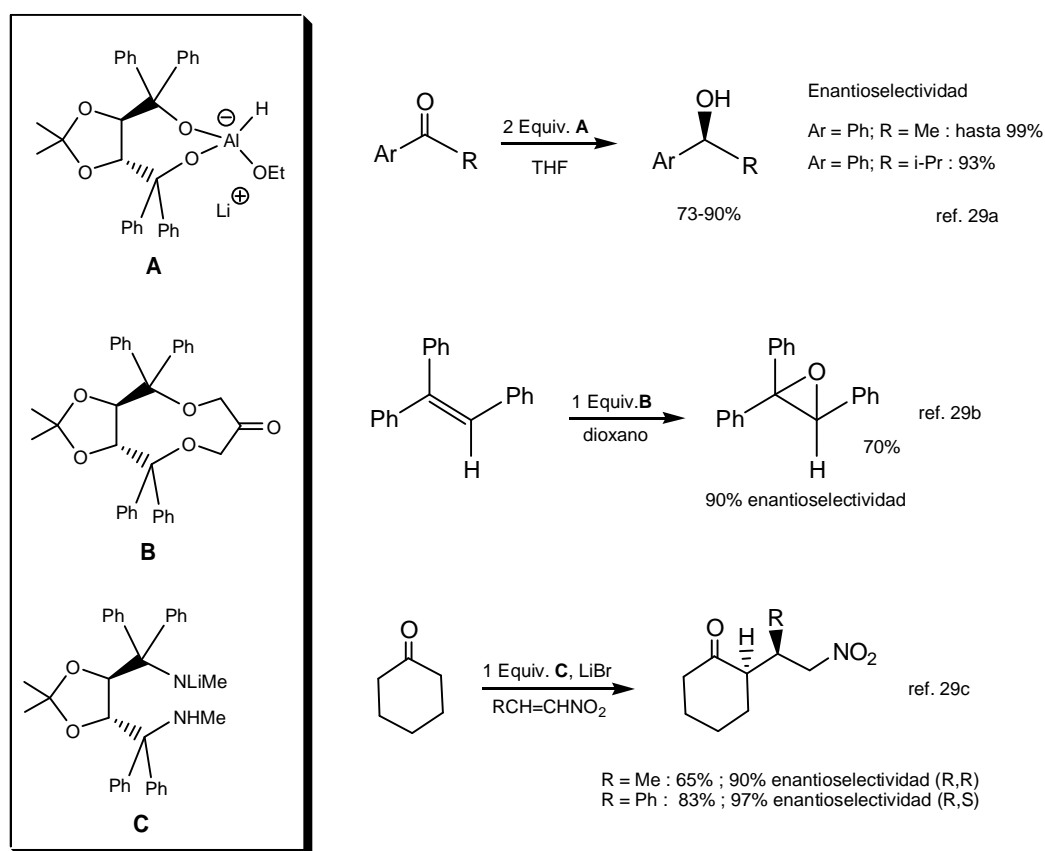


Figura 1.47

²⁹ (a) Beck, A. K.; Dahinden, R.; Kühnle F. N. M., *ACS Symp. Ser.* **1996**, *641*, 52. (b) Adam, W.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 3995. (c) Juaristi, E.; Beck, A. K.; Hansen, J.; Matt, T.; Mukhopadhyay, T.; Simson, M.; Seebach, D. *Synthesis* **1993**, 1271.

Esteres insaturados de TADDOL, como el bis-metacrilato (**20**) (Figura 1.48) han sido sintetizados y utilizados exitosamente en ciclopimerizaciones estereoselectivas.³⁰ Sin embargo, aunque la síntesis de **20** fue publicada en 1997, hasta el año 2005 no fue posible encontrar en la literatura química referencia alguna sobre otros ésteres insaturados de TADDOL. Dado que para desarrollar parte de las investigaciones de nuestro grupo era necesario contar con este tipo de compuestos, se llevó a cabo la síntesis de los mismos siguiendo el esquema de la Figura 1.48.

Estos estudios demostraron que la esterificación de **1** con los cloruros derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados, llevada a cabo a 0 °C y en presencia de *n*-BuLi, conduce a la mezcla de los correspondientes di- y monoésteres. Utilizando este procedimiento se obtuvieron 14 nuevos di- y monoésteres insaturados de TADDOL.³¹

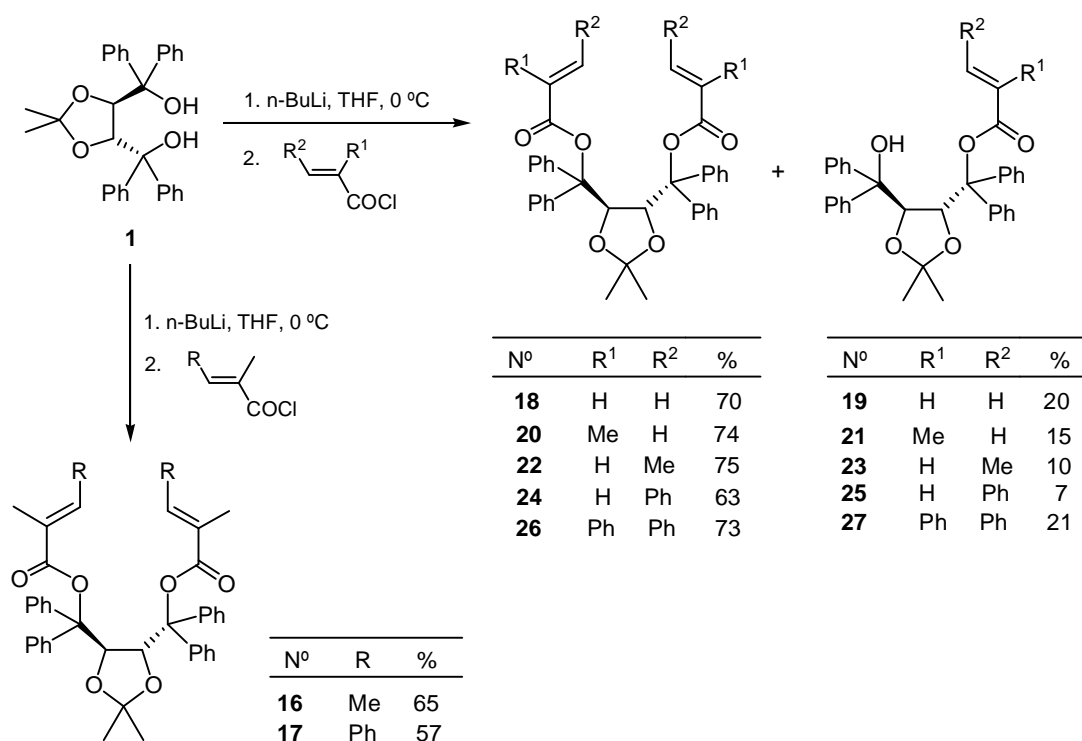


Figura 1.48

³⁰ (a) Zheng, Sh.; Sogah, D. Y. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15469. (b) Wulff, G.; Matusek, A.; Hanf, S. G.; Lehmann, Ch.; God-dard, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2275.

³¹ Gerbino, D. G.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Synthesis* **2005**, 15, 2491.

1.5. MACRÓLIDOS

Con el término macrociclo se designa normalmente a compuestos con anillos medianos a grandes (ciclos de 8-11 y 12 o más átomos en el anillo). Las estructuras macrocíclicas que tienen una o más uniones éster son generalmente denominadas *macrólidos*. También en muchos casos, lactamas macrocíclicas han sido descritas como macrólidos. Son ejemplos de este tipo de estructuras las representadas en la Figura 1.49.

Los macrólidos constituyen una amplia y estructuralmente diversa clase de compuestos. Productos naturales con estructuras de este tipo han sido aislados de plantas, insectos y bacterias. Debido a su actividad biológica y medicinal, estas macromoléculas son objetivo de importantes estudios sintéticos. Aunque muchos de los macrólidos antibióticos tienen estructuras complejas altamente sustituidas, también los macrólidos simples poseen propiedades muy interesantes.

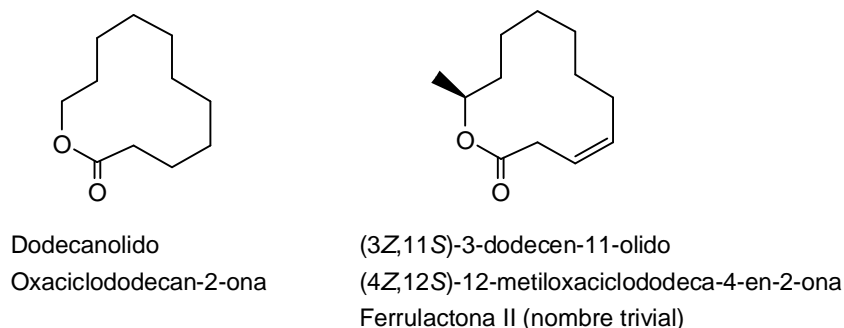


Figura 1.49

Muchas feromonas, reguladores del crecimiento de plantas, y compuestos antimicrobianos naturales poseen estructuras macrolidas relativamente simples. Frecuentemente las macrolactonas fisiológicamente activas tienen un doble enlace en la posición α,β unida a un grupo γ -oxo o γ -hidroxi. Se asume que esta subestructura es responsable, al menos en parte, de su actividad.

La etapa clave en la síntesis de macrólidos es la formación del anillo macrocíclico. Los macrólidos pueden ser preparados por tres estrategias principales: expansión, contracción y cierre intramolecular de anillo. La

expansión del anillo se puede lograr por ruptura de un enlace C-C de un material de partida adecuado, por ruptura de un doble enlace C=C de éteres vinílicos bicíclicos, y también, en algunos casos, por reacciones de oxidación de Baeyer-Villiger. Los rendimientos de las reacciones de expansión de anillos son generalmente buenos.

Las contracciones de anillo que conducen a macrólidos son relativamente raras debido a la dificultad para encontrar los precursores de grandes anillos adecuados para estas reacciones.

La ruta general para llevar a cabo la síntesis de macrólidos es el cierre intramolecular de anillos, aún cuando la ciclación de precursores de cadenas largas abiertas está desfavorecida entrópicamente debido a la pérdida de entropía asociada con la formación de una estructura cíclica usualmente más rígida.

1.5.1. Síntesis de macrólidos por cierre de anillo

Uno de los caminos sintéticos es el cierre de anillos por lactonización. Si bien son muchos los métodos disponibles, a continuación sólo se describe uno de los más importantes. El método de Corey-Nicolau también llamado método de doble activación de Corey, se basa en la idea de activar simultáneamente los grupos hidroxilo y carboxilo de un hidroxácido de cadena larga.³²

La doble activación es lograda preparando el 2-piridintiol éster **29** (Figura 1.50) a partir del hidroxácido correspondiente. Normalmente es el disulfuro de 2,2'-dipiridilo **28** el reactivo activante, pero también han sido usados otros disulfuros que contienen nitrógeno. El nitrógeno básico del núcleo de la piridina facilita la transferencia del protón desde el grupo hidroxilo al oxígeno carboxílico y se forma el intermediario bipolar **30**. Este intermediario (**30**) experimenta una fácil ciclación favorecida por interacciones electroestáticas sin necesidad de catálisis básica ni ácida. El método de doble activación de Corey ha sido utilizado en numerosas síntesis de productos naturales complejos.

³² (a) Meng, Q.; Hesse, M. *Top. Curr. Chem.* 1991, **161**, 107. (b) Corey, E.J.; Nicolaou, K.C. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, **96**, 5614.

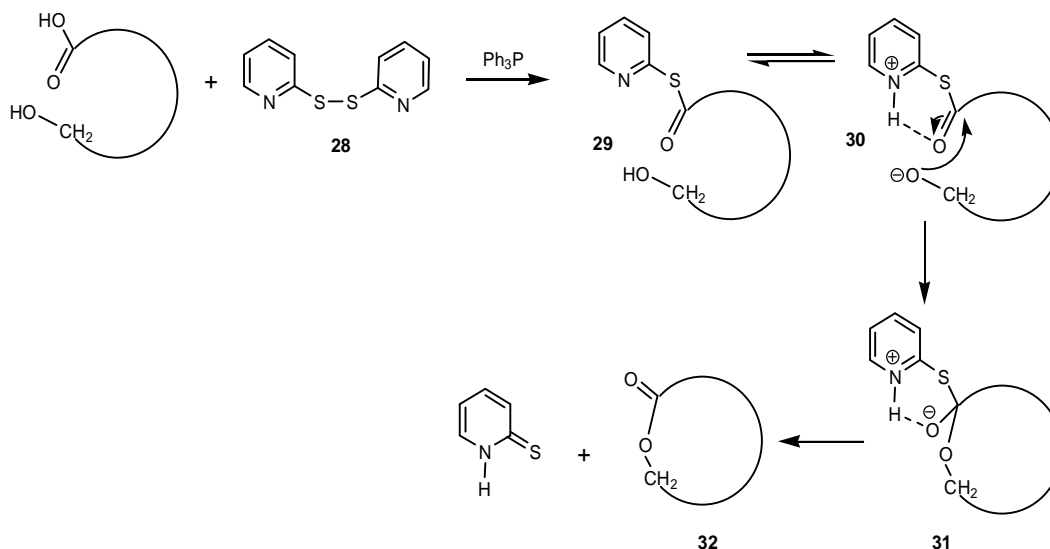


Figura 1.50

En adición a las reacciones de macrolactonización, también se han usado otros métodos para la preparación de lactonas macrocíclicas a través del cierre de anillos. Muchas reacciones que involucran la formación de uniones C-C o C=C pueden ser utilizadas intramolecularmente para obtener macrólidos.^{33,34} Así, para el cierre de un anillo macrólido con formación de doble enlace son útiles las reacciones intramoleculares del tipo Wittig y tienen lugar, en general, con buenos rendimientos.^{35,36,37,38} Una ruta eficiente y relativamente nueva para la obtención de macrólidos a través de la formación de dobles uniones C=C, es el cierre de anillo por metátesis (ring-closing metathesis o RCM) a través de la reacción de carbenos con 1, ω -dienos catalizada por rutenio según el esquema de la Figura 1.51.^{39,40,41}

³³ Nicolaou, K.C. *Tetrahedron* **1977**, 33, 683.

³⁴ Roxburgh, C.J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 9767.

³⁵ Stork, G.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 4010.

³⁶ (a) Bestmann, H.J.; Schobert, R. *Angew. Chem.*, **1983**, 95, 810. (b) Bestmann, H.J.; Schobert, R. *Angew. Chem.*, **1985**, 97, 783. (c) Bestmann, H.J.; Schobert, R. *Angew. Chem.* **1985**, 97, 784. (d) Bestmann, H.J.; Schobert, R. *Synthesis* **1989**, 419.

³⁷ (a) Yvergnaux, F.; Le Floc'h, Y.; Grée, R.; Toupet, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7393. (b) Le Floc'h, Y.; Yvergnaux, F.; Toupet, L.; Grée, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 128, 742.

³⁸ (a) Bestmann, H.J.; Kellermann, W.; Pecher, B. *Synthesis* **1993**, 149. (b) Bestmann, H.J.; Kellermann, W. *Synthesis* **1994**, 1257.

³⁹ Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* **1997**, 792.

⁴⁰ Grubbs, R.H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413.

⁴¹ Lee, C.W.; Grubbs, R.H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7155.

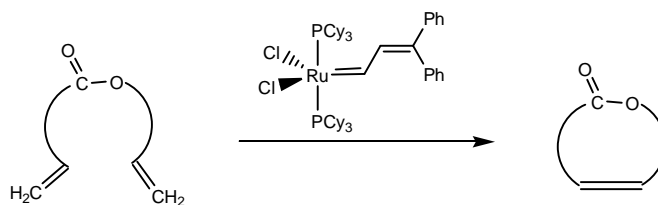
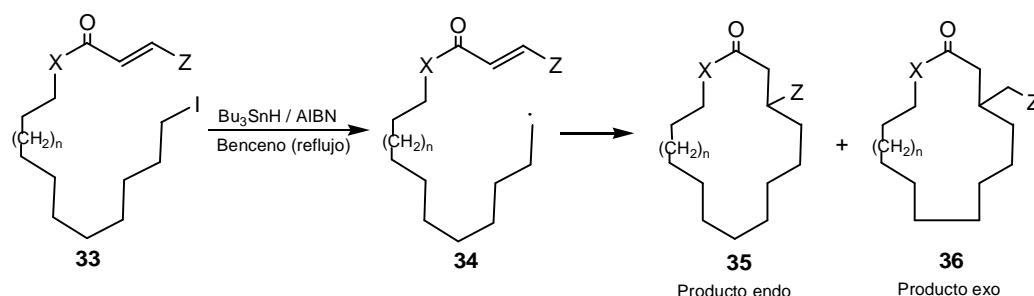


Figura 1.51

El método RCM para el cierre de anillos que conduce a macrólidos, ha sido utilizado por Nicolau en la síntesis de epotilonas.⁴²

Porter desarrolló un método para la formación estereoselectiva de anillos a través de reacciones de ciclación radicalaria.⁴³ El mismo se basa en la ciclación de sustratos del tipo **33** que contienen un halógeno y un doble enlace C=C ubicados en posiciones adecuadas para favorecer el cierre del anillo.



	Relación entre los Productos	
	Producto Endo 35	Producto Exo 36
33a) n = 1, X = CH ₂ , Z = COOEt	>98 [15]	<2 [14]
33b) n = 0, X = CH ₂ , Z = CONEt ₂	10 [14]	1 [13]
33c) n = 0, X = CH ₂ , Z =	14:1 R/S [14]	1:1 [13]
	13:1 R/S [15]	1:1 [14]
33d) n = 0, X = CH ₂ , Z =		
33e) n = 1, X = O, Z = COOEt	2.5 [16]	1 [15]

Entre corchetes se indica el tamaño del ciclo.

Figura 1.52

Como se ve en la Figura 1.52, se forman dos productos diastereómeros endocíclicos y dos productos diastereómeros exocíclicos, cuyas relaciones así como las configuraciones de los nuevos estereocentros están indicadas en la tabla. El rendimiento en macrociclos de estas reacciones se encuentra entre 40-57%.

⁴² Nicolau, K.C.; Roschangar, F.; Vourloumis, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2015.

⁴³ Porter, N. A.; Lacher, B.; Chang, V. H.-T.; Magnin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8309.

En nuestro laboratorio se desarrolló un nuevo camino hacia la síntesis de macrodiolidos también basado en el cierre radicalario de anillos.⁴⁴ Se determinó que la adición radicalaria de hidruros triorganoestánnicos, R_3SnH ($R = Me, n-Bu, Ph, Neofilo$), a cuatro diésteres insaturados de TADDOL conduce con elevados rendimientos a productos de ciclohidroestannación (Figura 1.53). También se encontró que mientras que la adición de hidruro de trifenilestaño a diacrilato (**18**) y dimetacrilato (**20**) de TADDOL conduce a las mezclas de dos y cuatro cicloundecanos diastereoisómeros esperadas, la adición del mencionado hidruro a diacrilatos disustituídos conduce a una mezcla de sólo 4 de los 16 estereoisómeros posibles. El rendimiento promedio de estas reacciones es de aproximadamente el 80%.

En el caso de los otros hidruros triorganoestánnicos ($R = Me, Bu, Neof$) sólo se obtuvieron los productos de ciclización en las reacciones que involucran al diacrilato y dimetacrilato de TADDOL.

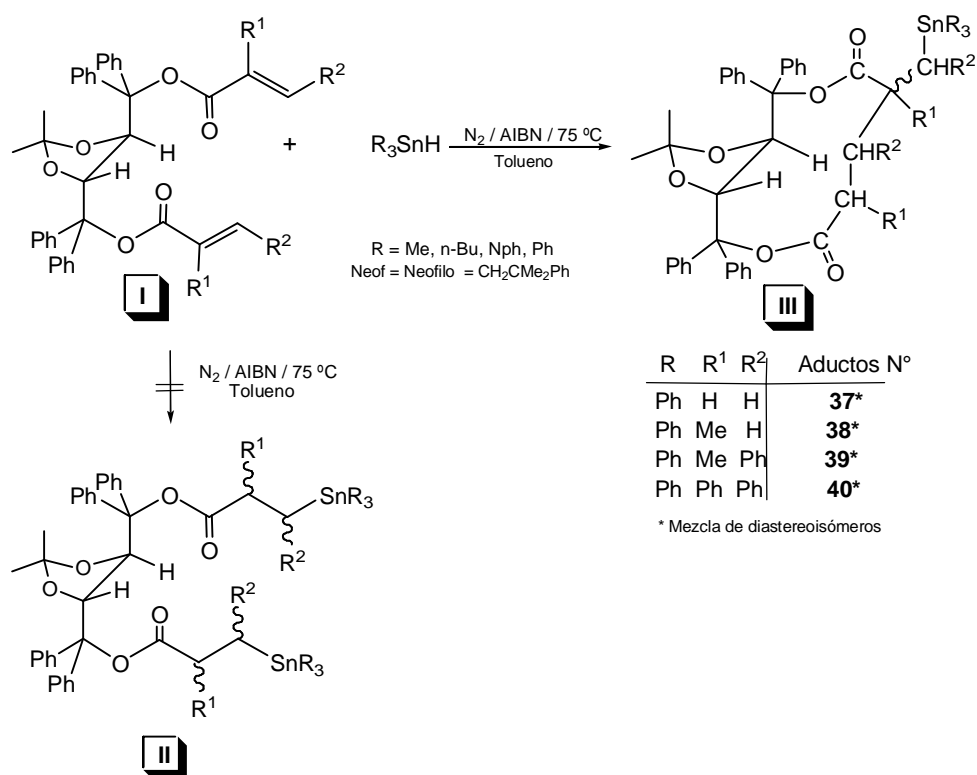


Figura 1.53

⁴⁴ Gerbino, D.C.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J.C. *Organometallics* **2008**, 27, 660.

La elevada diastereoselectividad observada es consistente con el mecanismo de ciclohidroestannación radicalaria tándem propuesto para estas reacciones (Figura 1.54).

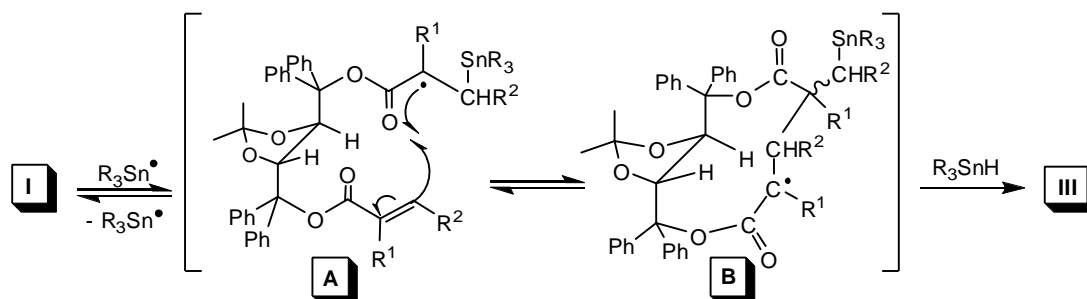


Figura 1.54