

La síntesi asimètrica: l'assoliment d'un repte històric

Albert Moyano, Miquel A. Pericàs i Antoni Riera

Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica, Universitat de Barcelona, ariera@pcb.ub.es

Avui dia, la síntesi asimètrica —és a dir, l'obtenció exclusiva o majoritària d'un de sol dels dos enantiòmers d'un compost quiral a partir de productes aquirals— és un dels camps de la química en què es treballa més activament. Una bona mostra n'és la concessió del premi Nobel de Química de l'any 2001 a tres investigadors pioners en el desenvolupament de catalitzadors eficients per a la síntesi asimètrica: W. S. Knowles, K. B. Sharpless i R. Noyori. Després d'una introducció al concepte de quiralitat, en aquest article es discuteixen breument els principals mètodes per a l'obtenció de compostos quirals en forma enantiomèricament pura, amb especial èmfasi en la catàlisi asimètrica. Finalment, es comenta l'activitat científica del grup de recerca dels autors: la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica (URSA).

Nowadays, asymmetric synthesis (*i. e.*, the exclusive or majoritary formation of a single enantiomer of a chiral compound starting from achiral products) is one of the most active fields of Chemistry. This was underscored by the award of the 2001 Nobel Prize in Chemistry to three researchers who have pioneered the development of efficient catalysts for asymmetric synthesis: W. S. Knowles, K. B. Sharpless and R. Noyori. Following an introduction to the concept of chirality, this article briefly discusses the main methods for the preparation of chiral compounds in enantiomerically pure form, with special emphasis on asymmetric catalysis. Finally, the scientific activity of the research group of the authors, the Research Unit on Asymmetric Synthesis (URSA), is summarized.

Simetria i quiralitat en les molècules orgàniques

«T'agradaria viure a la casa del mirall, gatet? Em pregunto si allí et donarien llet; però potser la llet del mirall no és bona per beure...»

LEWIS CARROLL

A través del mirall i el que Alicia hi va trobar (1871)

Quan el famós personatge de Lewis Carroll expressà els seus dubtes sobre la potabilitat d'una llet en la qual tots els seus components s'haguessin substituït per la seva imatge especular, segurament el seu autor no era conscient de les profundes implicacions que tenia aquesta qüestió. Avui dia sabem que en molts casos al nostre organisme (o al de qualsevol altre ésser viu) no li és en absolut indiferent quina de les dues possibles formes geomètriques d'un compost, les molècules del qual no són idèntiques amb les seves imatges en un mirall, li és subministrada. Un exemple particularment colpidor d'aquesta afirmació es va donar a la dècada del 1960 amb un fàrmac comercialitzat amb el nom de Talidomida, el qual, en ésser subministrat a dones embarassades (com a sedant suau per combatre els malestars de la gestació i que era una mescla d'aquestes dues formes geomètriques) va tenir l'efecte tràgic i totalment inesperat que moltes d'elles van donar a néixer infants amb membres atrofiats o gairebé inexistents.

Per comprendre les raons d'aquest fet, cal recordar que, a escala macroscòpica, tots els cossos que ens envolten (com els que tenia Alicia a l'habitació del mirall) es poden classificar en dos grans grups: aquells que són indistingibles de la seva imatge en el mirall, o *imatge especular* (del llatí *speculum* 'mirall': una cadira, un vas d'aigua, un cub, un ou...), i aquells per als quals la seva imatge especular constitueix un objecte diferent, no exactament superposable amb l'original (un llibre —com va observar Alicia quan va passar a l'altra banda del mirall: «És clar! Com que és un llibre del mirall! Per tant, si el col·loco davant del mirall les paraules es posaran del dret»—, un rellotge, una porta, un guant, unes tisores, una sabata, una rosa...). Aquests darrers cossos s'anomenen *quirals* (de la paraula grega *kheir* 'mà', el cos no superposable amb la seva imatge especular per excel·lència —proveu de fer coincidir la vostra mà dreta amb la mà esquerra!). A escala microscòpica, passa exactament el mateix amb les molècules (i amb els agregats moleculars): algunes d'elles (l'aigua, el metà, l'etilè...) són superposables amb la seva imatge especular: són molècules *aquirals*. Resulta, doncs, que un vas d'aigua és indistingible, tant a nivell macroscòpic com microscòpic, de la seva imatge a l'altra banda del mirall. D'altres, però (l'àcid làctic, el *trans*-1,2-ciclohexandiol, l'1,1'-bi-2-naftol...), donen una molècula no superposable amb l'original en ésser sotmeses a l'operació de reflexió en un mirall (o en un pla qualsevol): són molècules *quirals* (figura 1). Les dues formes no superposables d'una molècula quiral s'anomenen *enantiòmers* (de les paraules gregues *enantios* 'oposat' i *mere* 'part') i donen lloc a productes idèntics des del punt de vista de la seva

constituïció, però diferents en l'orientació espacial dels seus àtoms.

En el cas dels compostos orgànics, la presència de quiralitat deriva molt sovint (però no sempre: vegeu el cas de l'1,1'-bi-2-naftol a la figura 1) de l'aptitud del carboni per enllaçar-se a quatre substituents, posicionats als vèrtexs d'un tetràedre del qual l'àtom de carboni ocupa el centre. Si aquests quatre substituents són tots diferents, es poden formar dues molècules simètriques amb relació a un pla, és a dir, dos enantiòmers. En aquest cas, hom diu que la molècula posseeix un *centre estereogènic* (denominació actualment preferida a la més clàssica de *centre quiral*). Per descriure les dues possibilitats d'arranjament dels substituents al voltant d'un centre estereogènic, s'han desenvolupat els descriptors *R* (del llatí

rectus, dreta) i *S* (del llatí *sinister*, *esquerra*). Un exemple de molècula amb un sol centre estereogènic és l'àcid làctic (figura 1).

Els dos enantiòmers d'un compost quiral tenen moltes propietats físiques i químiques idèntiques, i només es poden distingir per les seves propietats òptiques. Més concretament, tal com va demostrar Pasteur a mitjan segle XIX, cada un dels dos enantiòmers fa girar el pla de polarització de la llum polaritzada plana en sentit diferent; la tècnica per mesurar l'angle de rotació de la llum polaritzada plana quan travessa un medi quiral s'anomena *polarimetria*. Si un compost quiral enantiomèricament enriquit fa girar el pla de la llum polaritzada cap a la dreta s'anomena *dextrògir* i sovint es posa el signe (+) (o la lletra *d*) davant el nom. El seu enantiòmer farà girar el

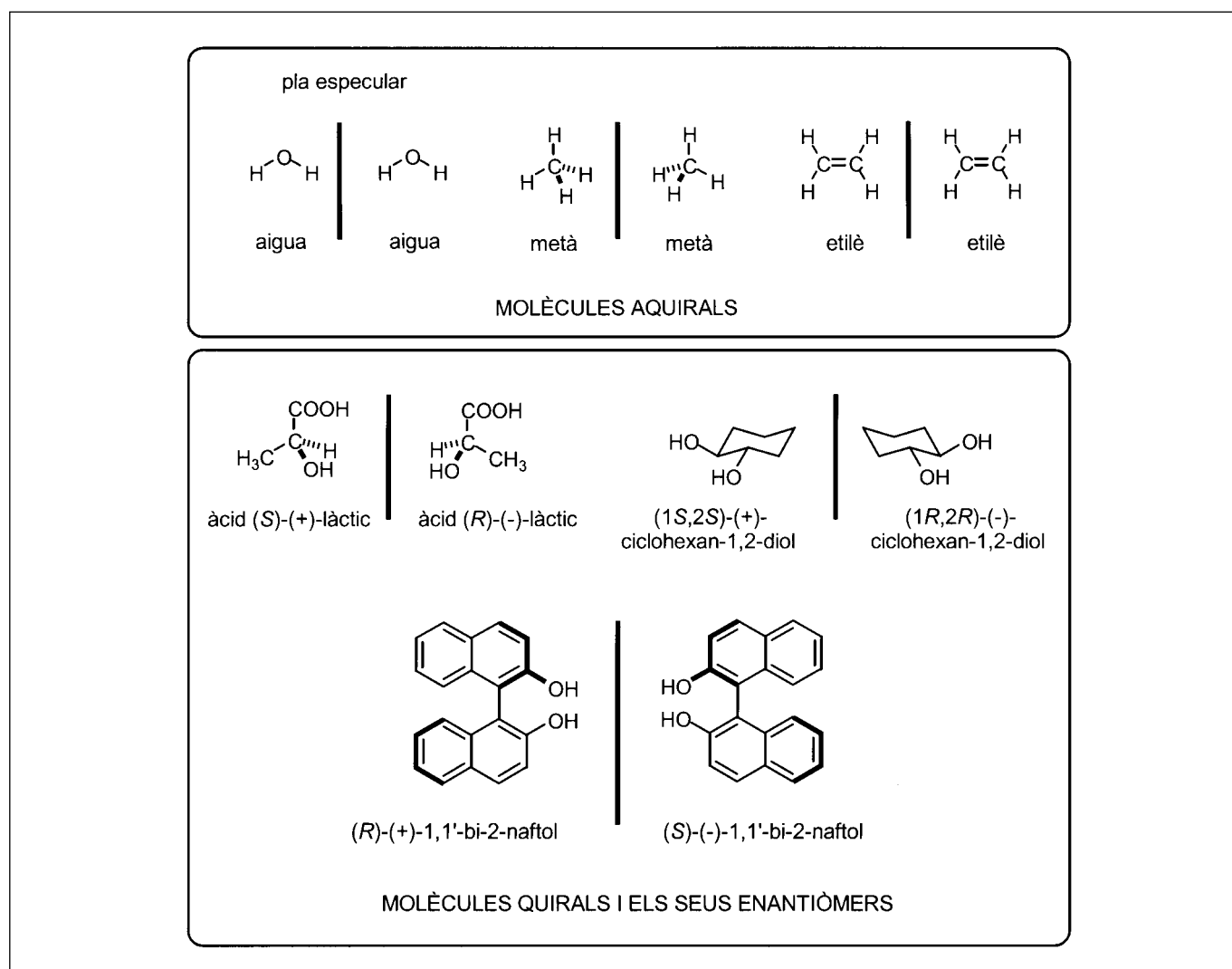


FIGURA 1. Molècules aquirals, molècules quirals i les seves imatges especulars.

pla de la llum polaritzada el mateix angle però en sentit contrari. Serà, per tant, *levògiri* i es pot descriure amb un signe (-) (o la lletra *l*) davant el nom. Com a conseqüència de la similitud de les seves propietats fisicoquímiques (punt de fusió, densitat, solubilitat...), la separació de dos enantiòmers d'un compost quiral a partir d'una mescla és particularment difícil. La Talidomida comercial era, de fet, una mescla a parts iguals dels dos enantiòmers; aquestes mescles s'anomenen *racèmiques* (a partir de l'àcid racèmic, o mescla equimolar dels dos enantiòmers de l'àcid tartàric natural; del llatí *racemus* 'raïm'). Quan l'any 1979 es van separar els dos enantiòmers de la Talidomida, es va comprovar que només un d'ells era tòxic per al fetus, mentre que l'altre era totalment inofensiu. Aquest exemple il·lustra un fenomen molt usual: en molts casos, els dos enantiòmers d'un compost quiral presenten diferències espectaculars en les seves activitats biològiques. Un dels enantiòmers del llimonè fa olor de llimona, i l'altre de taronja; un dels de la carvona fa olor de menta, i l'altre de comí; els dos enantiòmers de la sacarosa (el sucre comú) són igualment dolços, però només el *natural* és metabolitzat per l'organisme —de manera que l'enantiòmer *no natural* tindria interès com a edulcorant dietètic; l'enantiòmer *S* de la warfarina és un raticida set vegades més potent que l'enantiòmer *R*; un enantiòmer de la penicilamina té propietats antiartrítiques, però l'altre és extremament tòxic... Tots aquests fets deriven del fet principal que a la natura els processos sintètics estan controlats per enzims, els quals exerceixen un control molt estricte sobre la quiralitat de les biomolècules. Això és així perquè els enzims, com qualsevol altra proteïna, estan formats per només una de les dues formes enantiomèriques dels seus components, els aminoàcids. L'enantiòmer resultant de l'enzim funciona com un motlle per a la síntesi de només un dels enantiòmers del producte. A més, les interaccions d'un enzim amb els dos enantiòmers d'un substrat quiral són diferents —de la mateixa manera que ho són les interaccions d'una sabata del peu dret amb el seu peu o amb l'enantiòmer, el peu esquerre. En definitiva, a escala microscòpica, la llet de l'altra banda del mirall que Àlicia dubtava de donar al seu gatet contenia els enantiòmers no naturals de la lactosa, de diverses proteïnes, etc., i probablement no li hauria anat gens bé al pobre animal!

Les implicacions de tot això per a la indústria química són molt importants. Només en el camp dels productes farmacèutics, l'any 1982 es calculava que el 52 % dels fàrmacs eren compostos quirals, dels quals un 22 % se subministraven en

forma racèmica i només un 27 % eren comercialitzats com a enantiòmers únics. Val a dir que la tendència de la indústria farmacèutica a produir fàrmacs quirals es va accentuant, i l'any 2000 es calculava que el 40 % de les vendes dels fàrmacs ja eren d'enantiòmers purs.

Obtenció de compostos quirals en forma enantiomèricament pura

Quan hom sintetitza un compost quiral, al laboratori o a la indústria, a partir de materials de partida aquirals i sense la intervenció de reactius o catalitzadors enantiomèricament purs, obté invariablement el producte final en forma de mescla racèmica. De fet, fins fa relativament poc, no ha estat possible la síntesi pràctica de compostos enantiomèricament purs, que tradicionalment s'obtenen de fonts naturals. En efecte, la major part dels compostos químics orgànics presents en els éssers vius (proteïnes, hidrats de carboni, alcaloides, terpens, esteroides...) són quirals, i es troben en forma d'un únic enantiòmer. Per especificar les quantitats relatives dels dos enantiòmers en una mostra d'un compost quiral s'empra la magnitud *excés enantiomèric* (e. e.). Si una mostra d'una substància quiral conté *A* mols d'un enantiòmer i *B* mols de l'altre, l'excés enantiomèric es defineix com a $[(A-B)/(A+B)] \times 100$. Així, l'excés enantiomèric d'una mostra racèmica és del 0 %, i la d'un compost enantiomèricament pur (que conté només un dels dos enantiòmers) és del 100 %. Una mostra que tingui un 95 % d'un enantiòmer i un 5 % de l'altre tindrà un excés enantiomèric del 90 %. Atès que històricament l'excés enantiomèric es mesurava per polarimetria, de vegades s'empra l'expressió *puresa òptica* com a sinònim d'excés enantiomèric.

La preparació de compostos quirals amb un alt excés enantiomèric ha estat un dels reptes principals de la síntesi orgànica. En els darrers vint anys, però, hi ha hagut avenços significatius en aquest camp. Els mètodes de què hom disposa actualment per obtenir compostos quirals enantiomèricament purs es poden dividir en les categories següents:

— *Resolució*. Aquest mètode implica l'ús d'un producte quiral enantiomèricament pur, sovint d'origen natural (*agent de resolució*), per convertir una mescla racèmica en una mescla de dos *diastereòmers* (isòmers d'un compost quiral que diferei-

xen només en la configuració d'algun centre estereogènic i que en tenen d'altres d'identics), amb diferents propietats físiques i/o químiques, que aleshores poden ésser separats (per cristal·lització, cromatografia...). Un cop feta la separació, es trenca la unió de cada un dels diastereòmers amb l'agent de resolució per regenerar-lo i obtenir per separat els dos enantiòmers del material racèmic de partida. Per a cada resolució cal trobar (normalment per assaig i error) agents de resolució i condicions adients; aquesta aproximació és substancialment

empírica i l'èxit no es pot garantir mai d'entrada. Un exemple clàssic n'és el de la resolució d'un àcid quiral racèmic per addició d'una base quiral accessible en forma enantiomèrica pura, com ara la (*R*)-2-feniletamina (figura 2). Un desavantatge potencial del mètode és que normalment un 50 % del material consisteix en l'enantiòmer no desitjat. En circumstàncies favorables, però, ambdós enantiòmers són útils i es poden obtenir en forma pura per resolució, i aleshores la resolució resulta especialment indicada.

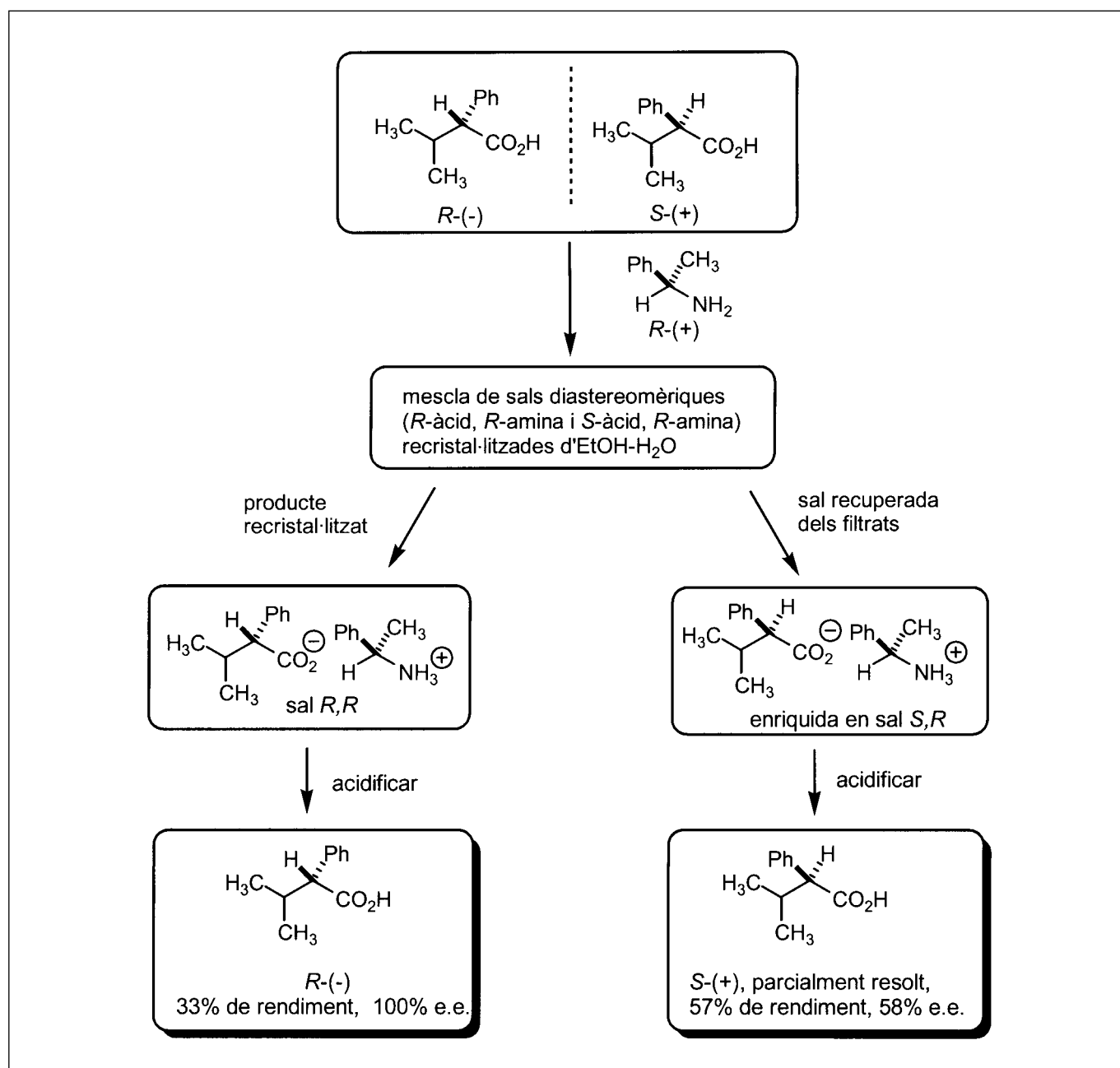


FIGURA 2. Resolució d'un àcid racèmic per formació de sals diastereomèriques.

– *Resolució cinètica i resolució dinàmica.* Una altra manera de resoldre un racèmic és per reacció amb un reactiu o catalitzador quiral, enantiomèricament pur, que consumeix un enantiòmer més ràpidament que l'altre. Aquest mètode s'anomena *resolució cinètica*, i de fet ja fou descobert per Pasteur a mitjan segle XIX. Des d'un punt de vista pràctic, hom pot obtenir l'enantiòmer menys reactiu amb elevada puresa i rendiment acceptable (entre el 40 i el 50 %) quan un dels enantiòmers reacciona vint o més vegades més ràpidament que l'altre. Un exemple (vegeu la figura 3) és la resolució del *trans*-2-fenilciclohexanol racèmic. En primer lloc, l'alcohol racèmic es transforma en un ester derivat de l'àcid cloroacètic. Quan aquest ester (que òbviament és també un racèmic) es disposa en medi aquós a un pH lleugerament bàsic, s'hidrolitza molt lentament; en canvi, si s'afegeix al medi una petita quantitat d'una lipasa (és a dir, d'un enzim la funció del qual és la de controlar la hidròlisi dels esters en els éssers vius),

aquest catalitza la hidròlisi de només un dels enantiòmers de l'ester (concretament, el que deriva de l'enantiòmer levògic del *trans*-2-fenilciclohexanol) i deixa l'altre (que no té l'estructura tridimensional *correcta* per interaccionar amb l'enzim) inalterat. Al final de la reacció, hom obté una mescla d'alcohol (enantiòmer levògic, amb un e. e. del 98 %) i d'ester, que es poden separar molt fàcilment perquè les seves propietats són molt diferents. Finalment, per hidròlisi de l'ester no reaccionat en condicions més dràstiques, s'aïlla l'enantiòmer dextrògic de l'alcohol de partida amb un grau de puresa força elevat (93 % e. e.).

Una variant del mètode és l'anomenada *resolució dinàmica*. Aquest procés combina una resolució cinètica amb la *racemització* (interconversió ràpida entre dos enantiòmers) del racèmic de partida, normalment mitjançant una reacció catalítica. En aquest cas, sempre que la velocitat de racemització

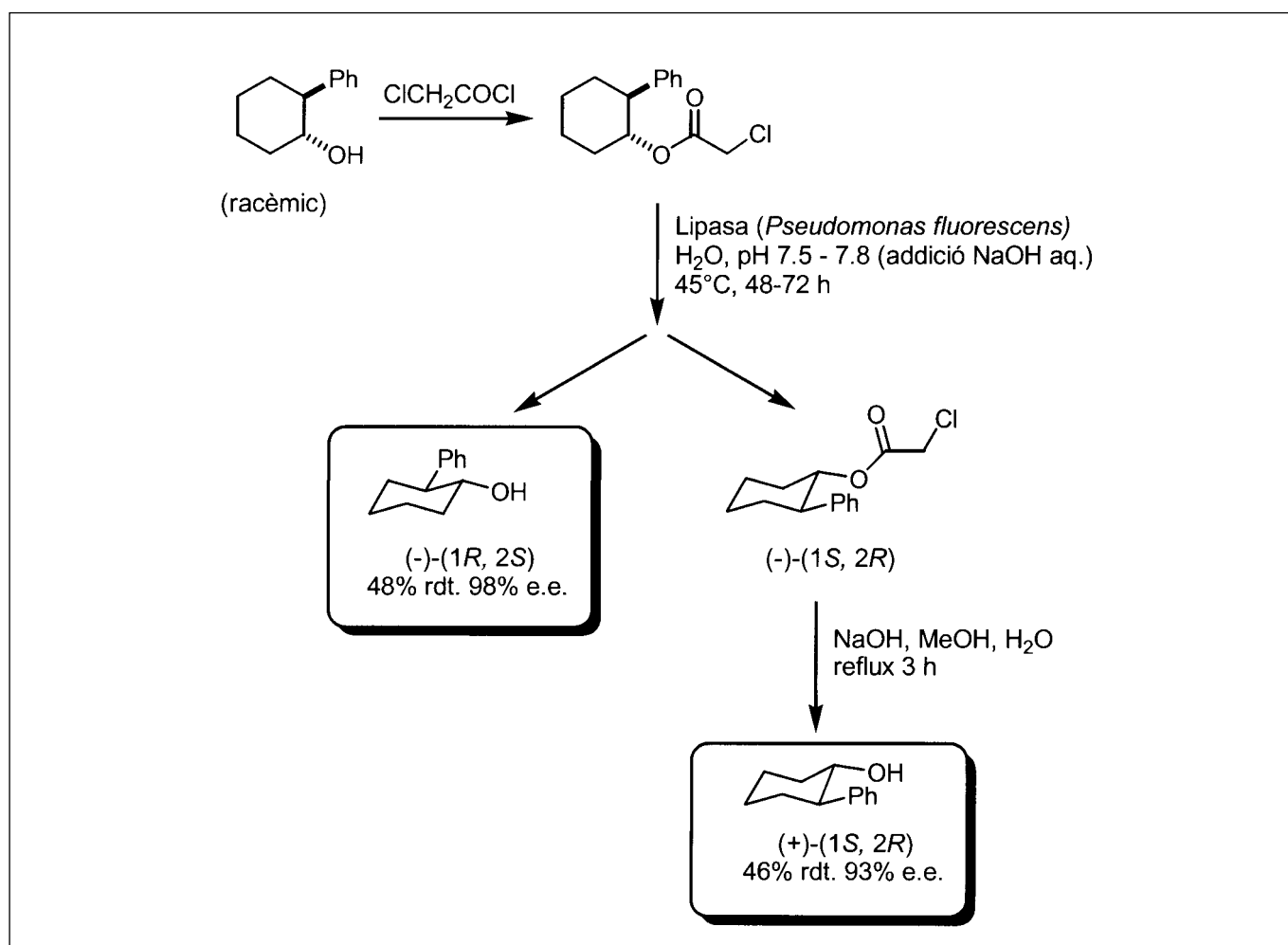


FIGURA 3. Resolució cinètica del *trans*-2-fenilciclohexanol racèmic.

sigui igual o superior a la velocitat de desaparició de l'enantiòmer més reactiu, tot el substrat pot ésser transformat en un sol enantiòmer del producte amb un 100 % de rendiment teòric. En contrast amb la resolució cinètica, en què la reacció s'alenteix molt quan la conversió s'acosta al 50 %, quan gairebé tot l'enantiòmer reactiu s'ha consumit i només resta el que reacciona molt lentament, la racemització del substrat assegura un subministrament de l'enantiòmer reactiu al llarg de tota la reacció. Com a conseqüència, la reacció no s'atura i pot continuar fins a la conversió total transformant tot el racèmic en un únic enantiòmer del producte.

– *Cristal·lització preferencial.* Quan la resolució d'una mescla racèmica s'inicia per inoculació d'una solució sobresaturada d'aquesta amb cristalls d'un dels enantiòmers, la cristal·lització té lloc segons un procés de no equilibri anomenat *cristal·lització preferencial*, car només precipita l'enantiòmer que s'ha sembrat. Cal remarcar, però, que aquest procés només funciona bé en general quan el substrat existeix en fase sòlida com a *conglomerat* (mescla equimolar de cristalls dels dos enantiòmers en la qual cada cristall conté tan sols molècules d'un sol enantiòmer) i no com a *racemat* (forma

cristal·lina en la qual cada cristall conté nombres iguals de molècules dels dos enantiòmers). Atès que només un petit percentatge dels compostos quirals formen conglomerats, aquest mètode, si bé molt pràctic des del punt de vista industrial, és d'un abast molt limitat.

– *Productes de partida quirals enantiomèricament purs.* L'expressió *reserva quiral* (traducció aproximada de l'anglès *chiral pool*) denota l'abundància i l'assequibilitat de molts productes naturals quirals en forma enantiomèricament pura. Hi ha moltes síntesis en les quals els centres estereogènics d'un compost quiral enantiomèricament pur han estat derivats d'aminoàcids proteïnogènics (com la cisteïna), de 2-hidroxiàcids (com els àcids tartàric o màlic) o de terpens (com la carvona o la càmfora). La categoria més extensa de materials de partida quirals enantiomèricament purs és la dels sucres, que posseeixen múltiples centres estereogènics amb configuracions ben definides. L'ús d'aquesta estratègia es pot exemplificar en la síntesi del (+)-Tromboxà B₂ a partir de la D-glucosa (figura 4).

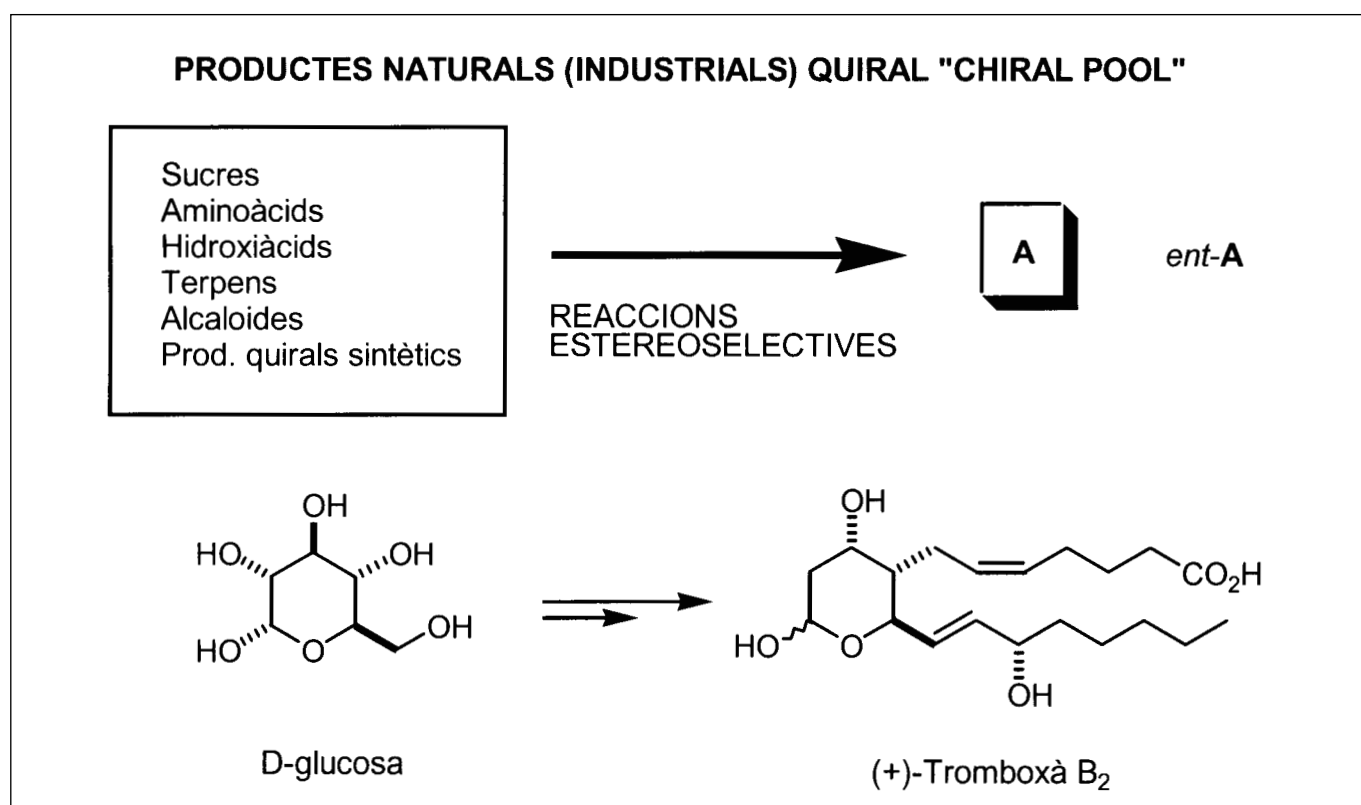


FIGURA 4. Les transformacions estereoselectives de productes naturals permeten l'obtenció de compostos quirals en forma enantiomèricament pura.

– *Biotransformacions*. La catàlisi enzimàtica ha evolucionat a la natura per assolir nivells elevadíssims d'eficiència en la producció preferent d'un enantiòmer sobre l'altre (*enantioselectivitat*). Els organismes vius poden, per tant, ésser emprats per a la producció de productes naturals o *sintètics* quirals; si bé el rang dels substrats de partida és més aviat limitat, els processos de síntesi basats en biotransformacions tenen l'avantatge d'ésser molt directes i de no necessitar la protecció de grups funcionals.

– *Síntesi asimètrica*. Implica la utilització en el procés sintètic de reactius o catalitzadors quirals enantiomèricament

purs, que resulten en la formació preferencial d'un dels enantiòmers d'un producte quiral a partir de materials aquirals. Un dels primers exemples amb interès pràctic fou la *hidroboració asimètrica d'alquens* descrita per H. C. Brown i G. Zweifel l'any 1961, que va permetre per primer cop l'obtenció al laboratori d'alcohols quirals amb excessos enantiomèrics superiors al 90 %. Gran part dels avenços en síntesi asimètrica s'han produït emprant l'estratègia de l'*auxiliar quiral*. Aquesta consisteix a derivatitzar temporalment un substrat aquiral amb una molècula quiral enantiomèricament pura (anomenada *auxiliar quiral*), la qual controla la configuració dels centres estereogènics creats en un procés determinat. Quan es trenca

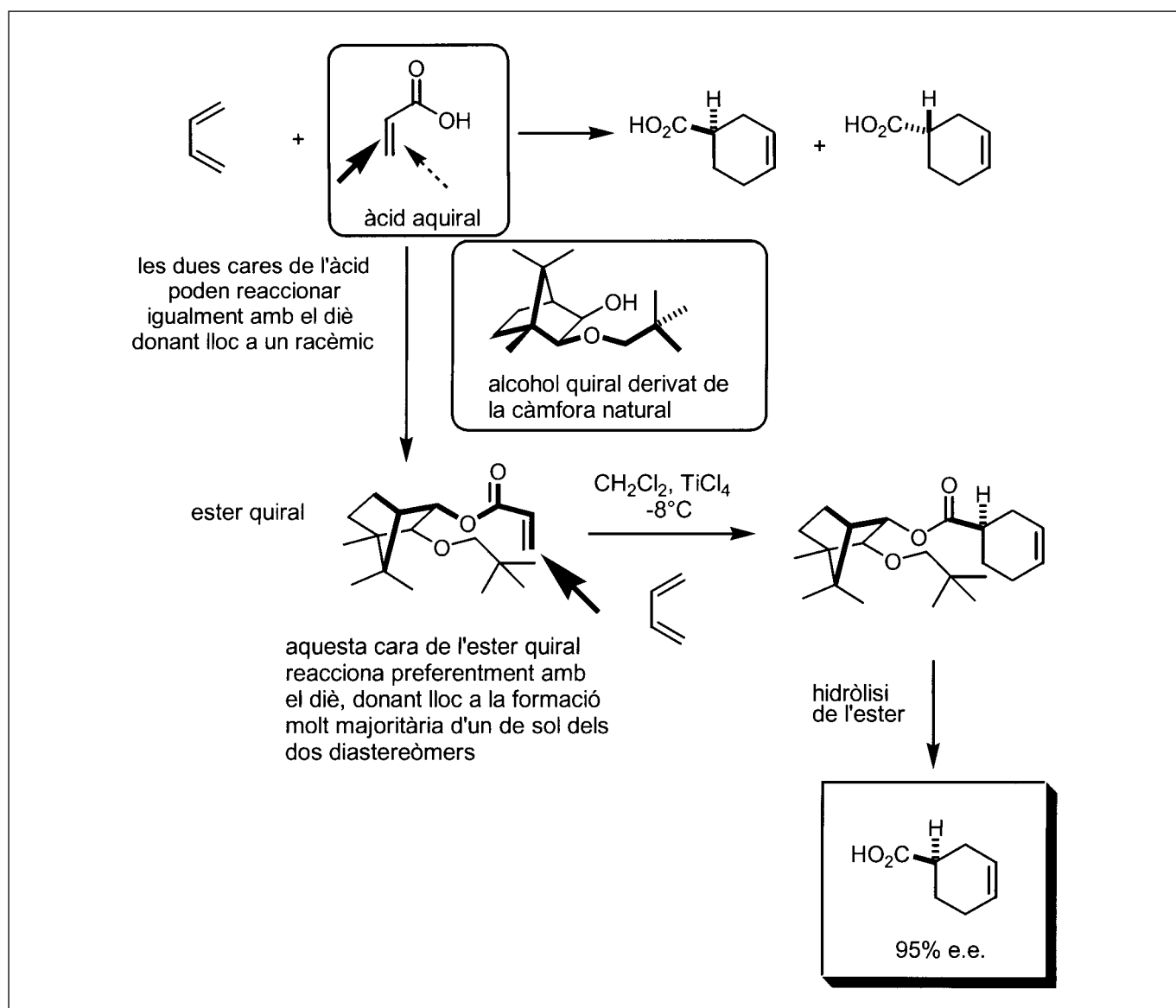


FIGURA 5. Utilització d'un auxiliar quiral en la reacció de Diels-Alder.

la unió de l'auxiliar amb el producte de la reacció es recupera l'auxiliar (que idealment pot ésser reutilitzat) i s'obté majoritàriament un dels possibles enantiòmers de l'auxiliar quiral (figura 5).

Actualment, el camp de la síntesi asimètrica en què es treballa més activament és el de la *catàlisi asimètrica*.

Catàlisi asimètrica

La preparació de productes enriquits en un dels dos enantiòmers emprant menys d'un equivalent d'un reactiu quiral, és a dir, una quantitat subestequiomètrica de catalitzador enantiomèricament enriquit, és el que s'anomena *catàlisi asimètrica*. L'objectiu d'aquesta àrea de recerca és desenvolupar processos en els quals, emprant quantitats molt petites de catalitzador, s'obtinguin productes amb alt rendiment i alts excessos enantiomèrics. Aquesta fita, que fa tan sols trenta anys semblava impossible, avui dia s'ha aconseguit en un bon nombre de reaccions. La catàlisi asimètrica és, per tant, una àrea de recerca relativament nova, però que ha assolit la seva maduresa en els últims anys. Val a dir que l'Acadèmia de Ciències sueca ha reconegut aquest fet amb la concessió del premi Nobel de Química de l'any 2001 a tres científics que van tenir

un paper decisiu en el desenvolupament de la catàlisi asimètrica: William S. Knowles, Ryoji Noyori i K. Barry Sharpless.

Així, doncs, perquè una reacció sigui catalítica i enantioselectiva cal que hi hagi un catalitzador quiral que per una banda acceleri la reacció de manera que aquesta tingui lloc amb bon rendiment i, per una altra banda, indueixi asimetria al procés. En la majoria dels casos aquest catalitzador és un compost organometàl·lic, és a dir, format per un (o més) àtoms metàl·lics i diversos lligands o fragments orgànics coordinats al metall. No hi ha dubte que el desenvolupament de la catàlisi asimètrica ha estat possible gràcies al desenvolupament paral·lel de la *catàlisi homogènia*, és a dir, de la síntesi mitjançant complexos metàl·lics solubles. El mecanisme d'acció implica generalment un cicle catalític (figura 6) en el qual l'àtom metàl·lic intercanvia els seus lligands (L^1-L^4) amb els reactius (R^1-R^2) agrupant-los al seu voltant. La proximitat i l'orientació adequada a l'espai dels reactius un cop coordinats al metall és el que possibilita la reacció. En aquest context, és clar que quan el complex organometàl·lic té un o dos lligands quirals (per exemple, L^1 i L^2 a la figura 6), la reacció té lloc en un entorn asimètric que permet la *inducció de quiralitat* i es produeix un enantiòmer en més proporció que l'altre. Tenim aleshores un procés catalític asimètric.

Una de les primeres reaccions d'aquest tipus que es van estudiar va ésser la hidrogenació catalítica. El descobriment del catalitzador de Wilkinson $[RhCl(PPh_3)_3]$, un complex de rodi soluble que catalitza la hidrogenació d'alquens, va representar un pas decisiu en el camp de la catàlisi homogènia, i al mateix temps va obrir el camí al desenvolupament d'una versió enantioselectiva d'aquesta reacció. És molt significatiu que el pioner en aquest camp tan innovador no va ésser un investigador de cap universitat o centre de recerca acadèmic, sinó un investigador d'empresa. William S. Knowles treballava al departament d'I+D de Monsanto quan va pensar a desenvolupar un mètode de síntesi enantioselectiu per a la preparació de la L-DOPA, un fàrmac important per al tractament del Parkinson. Va dissenyar una síntesi en la qual calia fer una hidrogenació enantioselectiva i, per tant, era necessari preparar complexos amb lligands quirals. Les fosfines són lligands excel·lents per a molts complexos metàl·lics com ara el catalitzador de Wilkinson i, així, va pensar a preparar un complex de rodi amb fosfines quirals i provar-lo en reaccions d'hidrogenació. El primer complex que va tenir un cert èxit va ésser un complex de rodi amb la fosfina quiral fenilmetilpropilfosfina,

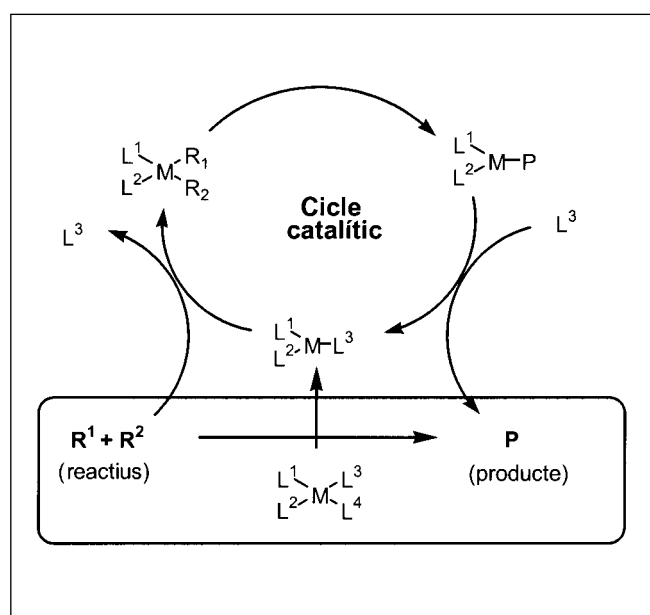


FIGURA 6. Reacció entre els reactius R^1 i R^2 per donar el producte P catalitzada per un complex organometàl·lic ML_4 . Es mostra un esquema simplificat d'un cicle catalític.

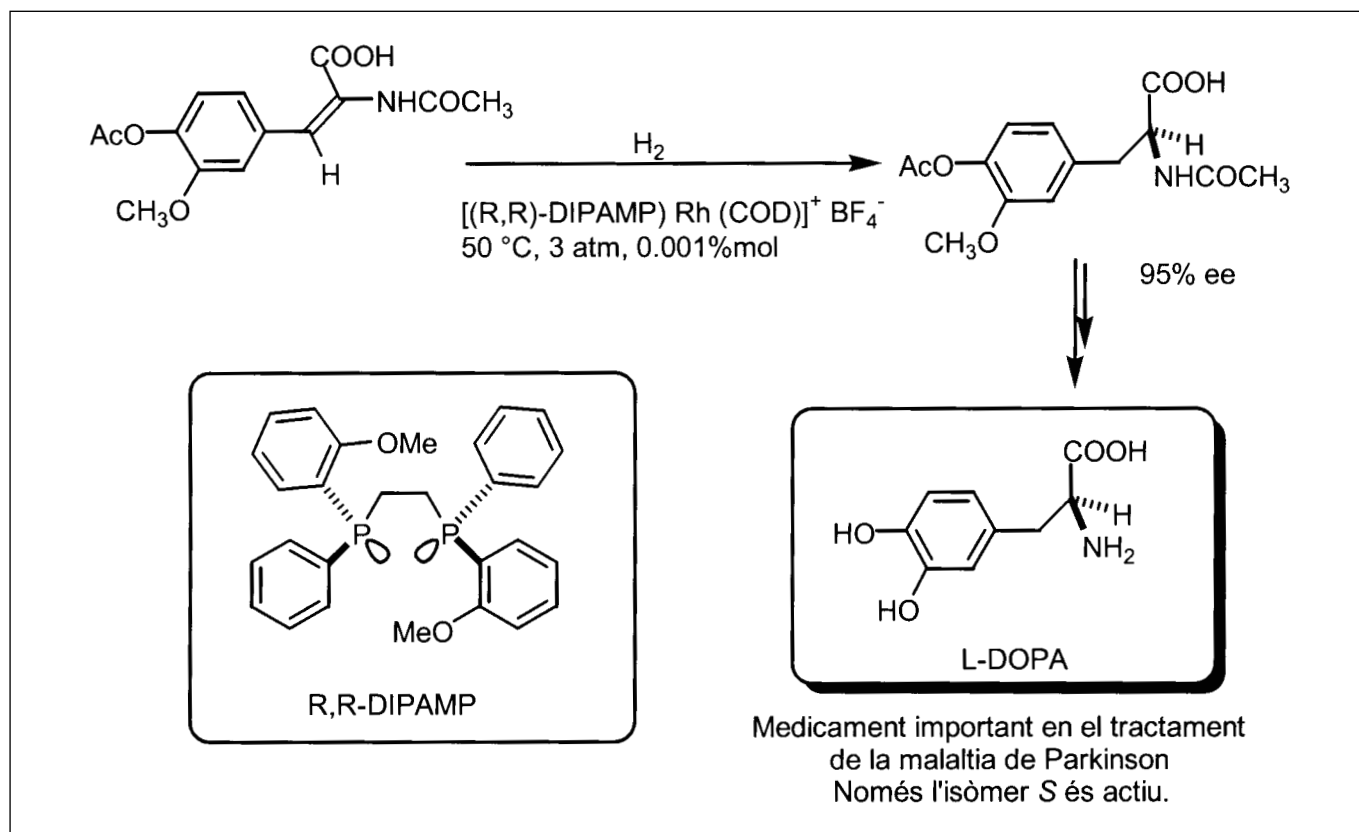


FIGURA 7. Hidrogenació catalítica asimètrica. Procés Monsanto per a la preparació de L-DOPA.

que va arribar als primers excessos enantiomèrics prometedors. Després de preparar moltes altres fosfines quirals, va trobar que la difosfina anomenada DIPAMP donava uns resultats excel·lents i va desenvolupar un procés industrial per a la L-DOPA (figura 7). La hidrogenació asimètrica desenvolupada per Knowles permetia obtenir un 95 % d'excés enantiomèric emprant tan sols un 0,001 % molar de catalitzador.

Els èxits de Knowles van incrementar de forma exponencial la recerca en aquest camp i en pocs anys el nombre de fosfines i de complexos metàl·lics quirals descrits a la literatura va ésser aclaparador. De totes les fosfines que s'han descrit a la literatura, n'hi ha una que ha tingut una importància especial: la BINAP (figura 8), preparada a partir de l'1,1'-bi-2-naftol (figura 1) per Noyori, que comparteix amb Knowles i Sharpless el premi Nobel de Química de l'any 2001. Aquesta difosfina, a diferència de la desenvolupada per Knowles, no té cap centre estereogènic. No obstant això, com que la rotació al voltant de l'enllaç que uneix els dos anells aromàtics està restringida, els dos enantiòmers no poden interconvertir-se a temperatura ambient. De fet, la racemització no es produeix si no s'escalfa

a temperatures molt altes i els dos enantiòmers s'han pogut separar per resolució. La BINAP ha permès desenvolupar processos altament enantioselectius que han tingut una gran importància tant acadèmica com industrial. Així, per exemple, en col·laboració amb l'empresa Takasago, Noyori va desenvolupar un procés altament eficient per a la síntesi de l'enantiòmer natural del mentol (figura 8). Les demandes de (-)-mentol, un component essencial de molts caramels, són altíssimes i fan que les fonts naturals no siguin suficients per cobrir les necessitats d'aquest producte. Mitjançant complexos de rodi amb BINAP, Noyori va desenvolupar un procés per transformar geranilamina en citronel·lal i aquest en mentol enantiomèricament pur i, per tant, indistingible del natural. El citronel·lal és un compost natural, però s'aïlla amb un excés enantiomèric del 80 %. La isomerització asimètrica de Noyori permet obtenir-lo amb un 99 % d'e. e. mitjançant una relació substrat/catalitzador de tan sols 8.000 a 1!

El tercer dels químics guardonats (de fet, la meitat del premi li correspon a ell i l'altra meitat la comparteixen Knowles i Noyori) és K. B. Sharpless. Aquest químic americà ha treballat en

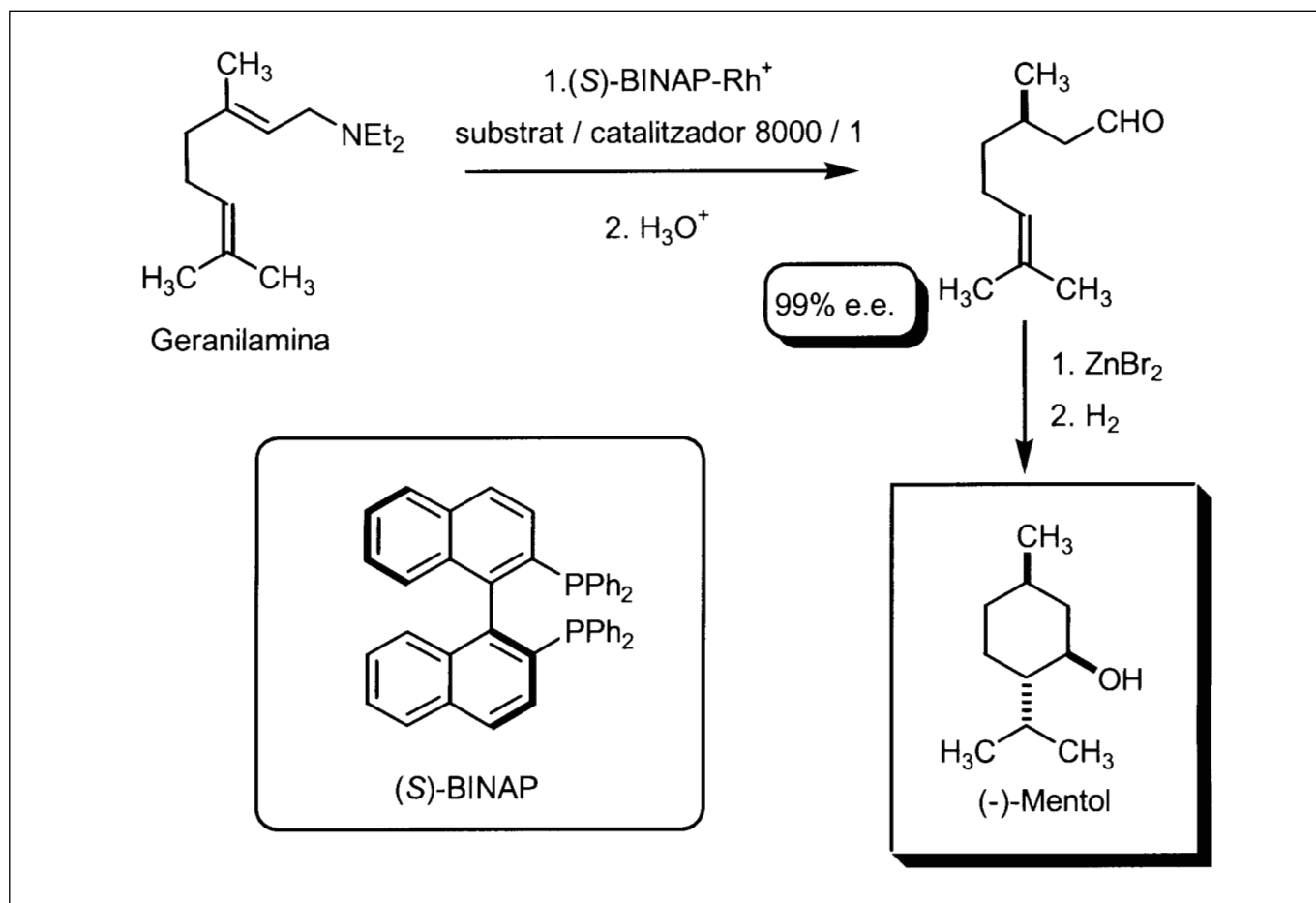


FIGURA 8. Isomerització asimètrica. Procés Takasago per a la preparació de (-)-mentol.

diversos processos d'oxidació de dobles enllaços i ha desenvolupat tres reaccions catalítiques enantioselectives de gran importància: l'epoxidació asimètrica, la dihidroxilació asimètrica i l'aminohidroxilació asimètrica. Les dues primeres reaccions han tingut una gran importància en el camp de la síntesi asimètrica, per diverses raons: en primer lloc, tant els epòxids com els diols són grups funcionals molt versàtils i que tenen una gran aplicabilitat sintètica; en segon lloc, els procediments dissenyats per Sharpless són fàcilment reproduïbles. En tots dos casos els lligands quirals són barats i els catalitzadors són fàcils de preparar. Finalment, en totes aquestes reaccions tots dos enantiòmers són igualment accessibles i es pot predir amb facilitat i amb seguretat total la configuració absoluta del producte de la reacció. Aquest conjunt d'avantatges ha fet que els mètodes de Sharpless hagin estat emprats per molts grups de recerca diferents i que siguin avui dia mètodes de síntesi tan habituals com els mètodes convencionals no asimètrics. En el cas de l'epoxidació asimètrica, l'estructura

del catalitzador és molt complexa i no s'ha pogut esbrinar fins fa relativament poc. De fet, el coneixement de l'estructura real del catalitzador no té cap importància a la pràctica, ja que es prepara *in situ* per simple agitació en clorur de metilè d'un ester de l'àcid tartàric (producte natural, assequible i barat) de tetraaisopropòxid de titani (Ti(OⁱPr)₄) i de tamís molecular de 3-4 Å. La configuració del producte final es determina en funció de la configuració de l'ester de l'àcid tartàric que es fa servir en preparar el catalitzador. La font d'oxigen per a l'epoxidació és un hidroperòxid orgànic, generalment hidroperòxid de *tert*-butil. Una simple regla mnemotècnica ens permet saber per quina de les dues cares del doble enllaç tindrà lloc l'oxidació i, per tant, quina serà l'estereoquímica del producte final (figura 9).

Les aportacions dels tres científics guardonats tenen en comú el fet que van ésser pioners en el camp, que les metodologies que van descobrir han estat ràpidament adoptades pels qui-

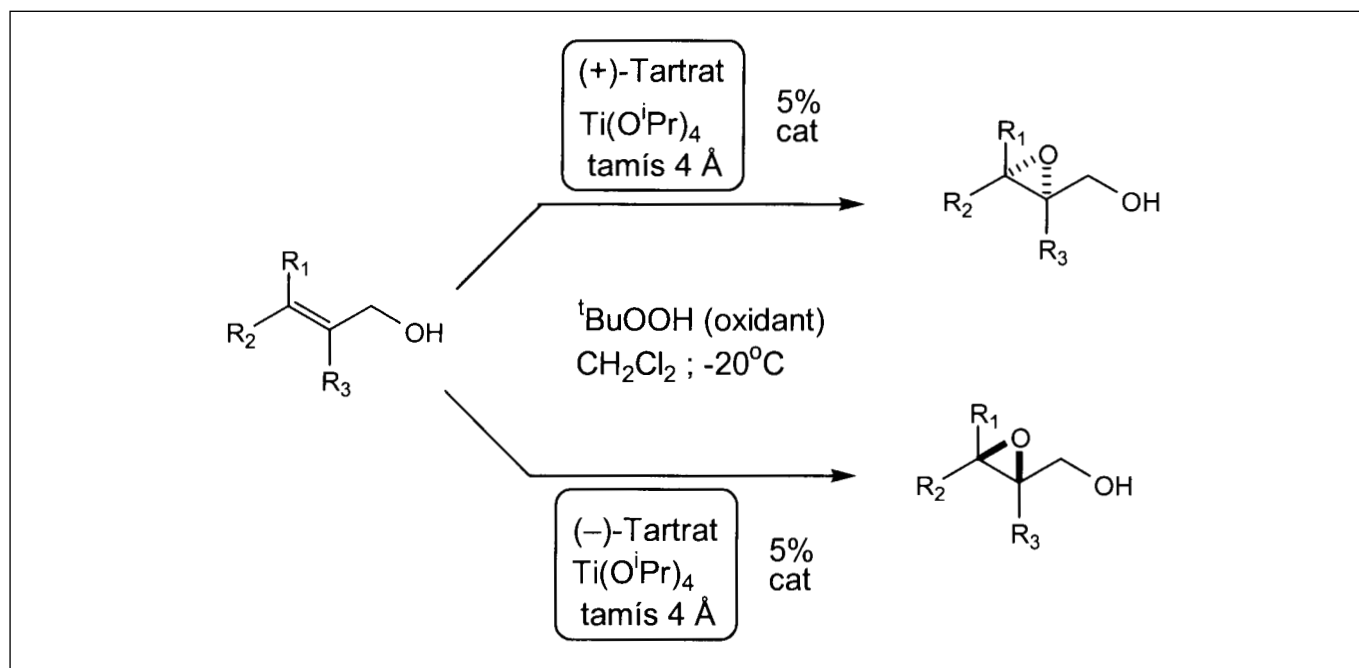


FIGURA 9. Epoxidació catalítica asimètrica de Sharpless.

mics orgànics i que totes elles tenen aplicació en la preparació industrial de productes importants en el camp de la farmàcia, l'agroquímica o l'alimentació.

La Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica de la Universitat de Barcelona

La Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica (URSA) es va constituir l'any 1986 amb la voluntat, expressada ja en el nom, de desenvolupar metodologies enantioselectives de síntesi. Actualment està formada, pel que fa a membres estables, pels Drs. Miquel Àngel Pericàs, Albert Moyano i Antoni Riera. És un grup de recerca consolidat que té laboratoris al Departament de Química Orgànica i al Parc Científic de Barcelona, en els quals treballen unes quinze persones. Les línies de recerca principals del grup són:

- a) Desenvolupament de versions enantioselectives de la reacció de Pauson-Khand.
- b) Síntesi enantioselectiva d'aminoàcids i inhibidors enzimàtics.

- c) Síntesi de nous lligands per a catàlisi enantioselectiva.

La reacció de Pauson-Khand és una cicloaddició catalitzada per cobalt entre un alquí i un alquí amb inserció d'una molècula de monòxid de carboni per donar una ciclopentenona. Aquesta reacció, descoberta per Pauson i Khand l'any 1973, és avui un dels mètodes principals de síntesi per a la construcció de compostos amb anells de cinc baules. Com es pot veure a la figura 10, si R^3 o R^4 no són hidrogen, es poden crear dos nous centres estereogènics en la reacció. En els últims anys s'han desenvolupat en el grup mètodes eficients de síntesi asimètrica basats en l'ús d'auxiliars quirals. També hem estat capaços de dissenyar lligands quirals per a reaccions de Pauson-Khand enantioselectives. Amb aquestes metodologies s'han sintetitzat diversos productes naturals quirals d'estructura complexa (figura 10). Ara bé, fins ara la reacció s'ha de dur a terme emprant quantitats estequiomètriques tant de cobalt com de lligand quiral. El repte per al futur és aconseguir la reacció amb quantitats catalítiques tant de lligand com de metall.

La línia de recerca de síntesi d'aminoàcids i inhibidors enzimàtics es basa en l'ús de l'epoxidació de Sharpless per a la inducció de quiralitat. És a dir, aprofita la versatilitat de l'epoxidació asimètrica que permet preparar epoxialcohols amb elevats excessos enantiomèrics i en la configuració desitjada.

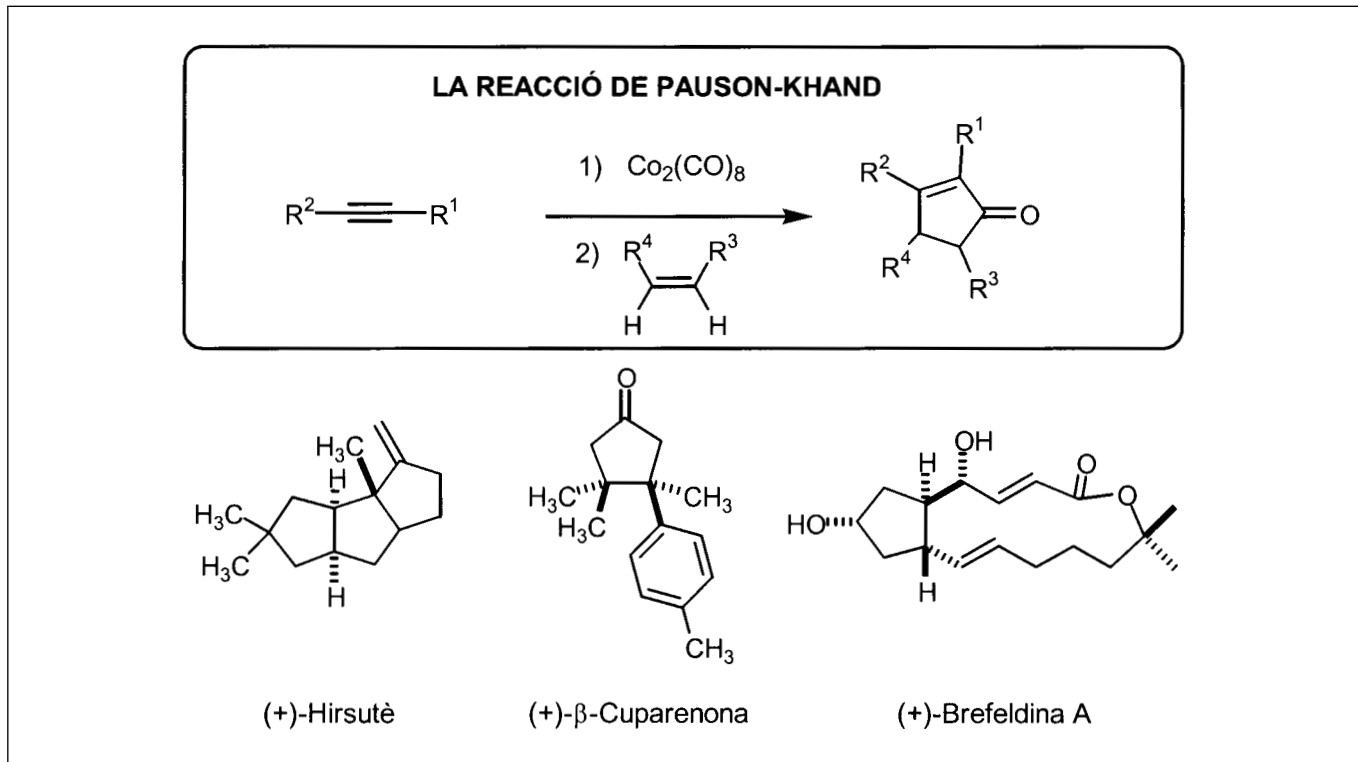


FIGURA 10. Esquema general de la reacció de Pauson-Khand. Alguns productes naturals sintetitzats per la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica mitjançant versions enantioselectives d'aquesta reacció.

Tot i que s'han preparat molts compostos diferents mitjançant síntesis força més complexes, la seqüència bàsica de reacció consisteix a preparar l'epoxialcohol enriquit enantiomèrica-

ment mitjançant una epoxidació de Sharpless, obrir-lo regioselectivament amb un equivalent sintètic d'amoniac (un reactiu que es pugui convertir en un grup amino o en un grup

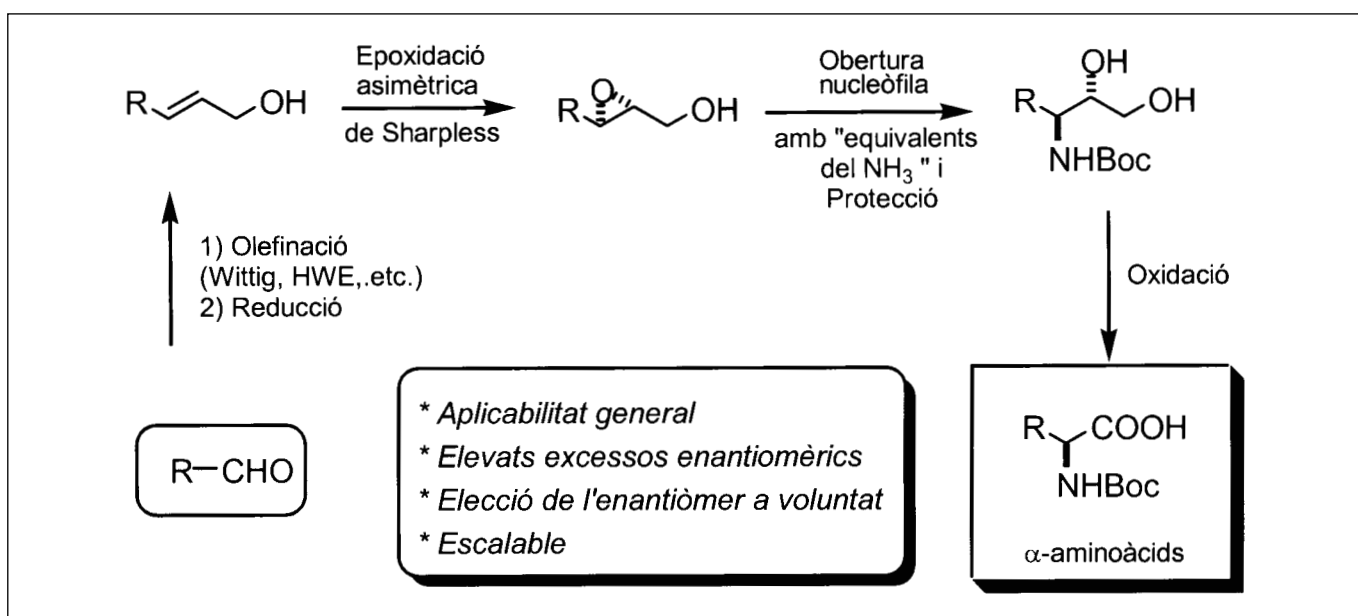


FIGURA 11. Síntesi asimètrica d'α-aminoàcids desenvolupada per la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica.

amino protegit) i després oxidar el fragment de diol a àcid (figura 11).

La tercera línia de recerca implica la preparació de nous lligands quirals per a reaccions enantioselectives. Atès que molts dels lligands coneguts són aminoalcohols i la nostra experiència en la síntesi d'aminoàcids ens havia permès desenvolupar metodologies sintètiques per obtenir-los, vam iniciar una línia de recerca dedicada a l'optimització d'aquests lligands per a diverses reaccions de síntesi asimètrica. La natura totalment sintètica de la nostra aproximació (basada en reaccions catalítiques enantioselectives i no en productes de partida naturals) i el disseny modular dels compostos ens han permès trobar el lligand més adient dins una determinada família en cada tipus de reacció. D'aquesta manera, s'han pogut trobar lligands excel·lents per a l'addició de dietilzinc a aldehids (figura 12), per a la reducció de cetones, per a alquilacions al·liliques, etc.

En resum, les diverses línies de recerca de la unitat tenen en comú el desenvolupament de processos eficients per obtenir substàncies enantiomèricament enriquides que, com hem vist, tenen una gran importància en la preparació de compostos amb activitat biològica potencialment útils per a la indústria agroalimentària, en recerca bioquímica i principalment com a fàrmacs.

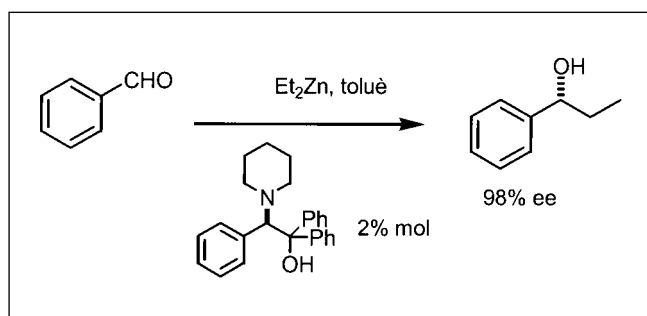


FIGURA 12. Preparació d'alcohols quirals mitjançant una addició de dietilzinc enantioselectiva emprant un lligand desenvolupat per la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica.

Autors

Albert Moyano va néixer a Barcelona l'any 1955. Es va graduar en química a la Universitat de Barcelona, on va realitzar també la tesi doctoral, sota la supervisió del Prof. Fèlix Serratosa. Des-

prés d'una estada postdoctoral a l'Universitat Joseph Fourier de Grenoble (amb el Dr. Andrew E. Greene), va retornar a la Universitat de Barcelona, de la qual és professor titular des del 1987. La seva activitat científica s'ha centrat en el desenvolupament de versions enantioselectives de la reacció de Pauson-Khand, en la preparació de nous lligands basats en metal·lo-cens quirals per a catàlisi asimètrica i en la síntesi enantiocontrolada de compostos biològicament actius.

Miquel A. Pericàs va néixer a Palma de Mallorca l'any 1951. Va estudiar enginyeria química a l'Institut Químic de Sarrià (1968-1973) i es va llicenciar en química a la Universitat de Barcelona (1974). Va fer la seva tesi doctoral sota la direcció del Prof. Fèlix Serratosa. D'ençà del 1991 és catedràtic de Química Orgànica a la Universitat de Barcelona. D'altra part, ha mantingut de forma continuada una activitat de suport a la innovació tecnològica industrial, cosa que ha donat lloc a la creació del Centre de Tecnologies Avançades en Química Fina i Síntesi Asimètrica (TECNOQUIRAL), centre de la xarxa IT del CIDEM ubicat al Parc Científic de Barcelona. A més, d'ençà de l'any 2000 és el director-comissari encarregat de la posada en marxa de l'Institut Català d'Investigació Química.

Antoni Riera va néixer a Balsareny (Barcelona) l'any 1957. Va estudiar la llicenciatura de química a la Universitat de Barcelona, on posteriorment va realitzar la seva tesi doctoral sota la direcció dels Prof. Fèlix Serratosa i Miquel A. Pericàs. Després d'una estada postdoctoral a Filadèlfia amb el Prof. Amos B. Smith III, l'any 1988 es va incorporar al Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona com a professor titular. Les seves àrees prioritàries són la síntesi enantioselectiva d'aminoàcids i inhibidors enzimàtics i el desenvolupament de versions enantioselectives de la reacció de Pauson-Khand.

Bibliografia

Articles de divulgació sobre síntesi asimètrica: (a) C. FOUQUEY, C. «Synthèse asymétrique: l'efficacité», *La Recherche*, vol. 16 (1985), p. 550-552. (b) BROWN, J. M.; FLEET, G. W. J.; DAVIES, S. G.; PRATT, A. J. «Asymmetric synthesis—meeting the challenge», *Chemistry in Britain*, 1989, p. 259-263. (c) NOYORI, R. «Asymmetric catalysis by chiral metal complexes», *Chem/Tech*, juny 1992, p. 360-367. (d) S. C. STINSON, «Chiral Pharmaceuticals», *Chem. & Eng. News*, 1 (octubre 2001), p. 79-97.

Hidroboracions asimètriques: SREBNIK, M. «The Utility of Chiral Organoboranes in the Preparation of Optically Active Compounds». *Aldrichimica Acta*, vol. 20 (1987), p. 9-24.

Auxiliars quirals: DAVIES, S. G. «Chiral Auxiliaries», *Chemistry in Britain*, 1989, p. 268-272.

Revisions generals sobre catàlisi asimètrica: (a) JACOBSEN, E. N.; PFALTZ, A.; YAMAMOTO, H. [ed.]. *Comprehensive Asymmetric Catalysis Springer*. Verlag, Berlín, 1999. (b) BERRISFORD, D. J.; BOLM, C.; SHARPLESS, K. B. «Ligand-accelerated catalysis». *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, vol. 34 (1995), p. 1059-1070.

Revisions sobre la hidrogenació enantioselectiva: (a) KNOWLES, W. S. «Asymmetric hydrogenation». *Acc. Chem. Res.*, vol. 16 (1983), p. 106-112. (b) NOYORI, R. «Asymmetric hydrogenation». *Acta Chem. Scand.*, vol. 50 (1996), p. 380-390.

Revisions sobre l'epoxidació de Sharpless: (a) JOHNSON, R. A.; SHARPLESS, K. B. OJIMA, I. [ed.]. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Nova York: VCH, 1993, p. 101-158. (b) KATSUKI, T.; MARTÍN, V. S. «Asymmetric epoxidation of allylic alcohols: the Katsuki-Sharpless epoxidation reaction», *Org. React.*, vol. 48 (1996), p. 1-299.

Articles seleccionats de la Unitat de Recerca en Síntesi Asimètrica:

Reacció de Pauson Khand: (a) «A New Chiral Bidentate (P,S) Ligand for the Asymmetric Intermolecular Pauson-Khand Reaction». A: VERDAGUER, X.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA,

A.; MAESTRO, M. A.; MAHIA, J. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122 (2000), p. 10242-10243. (b) «Acetylene-Dicobaltcarbonyl Complexes with Chiral Phosphinooxazoline Ligands: Synthesis, Structural Characterization, and Application to Enantioselective Intermolecular Pauson-Khand Reactions». A: CASTRO, J.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A.; ÁLVAREZ-LARENA, A.; PINIELLA, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 122 (2000), p. 7944-7952.

Síntesi de biomolècules: (a) «A new method for the enantioselective synthesis of N-Boc- α,α -disubstituted. α -amino acids». A: MARTIN, R.; ISLAS, G.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Tetrahedron*, vol. 57 (2001), p. 6367-6374. (b) «Enantioselective syntheses of conformationally rigid, highly lipophilic mesityl-substituted amino acids». A: MEDINA, E.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Helv. Chim. Acta*, vol. 83 (2000), p. 972-988.

Catàlisi enantioselectiva: (a) «Synthesis of a 9-fluorenone-derived β -amino alcohol ligand depicting high catalytic activity and pronounced non-linear stereochemical effects». A: SUBBA REDDY, K.; SOLA, L.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Synthesis*, 2000, p. 165-176. (b) «A purely synthetic, diversity amenable version of norephedrine thiols for the highly enantioselective diethylzinc addition to aldehydes». A: JIMENO, C.; MOYANO, A.; PERICÀS, M. A.; RIERA, A. *Synlett*, 2001, p. 1155-1157.