Procesos Estereoselectivos
(Productos Bio-activos Quirales y Catálisis Asimétrica)

Introducción

Los productos químicos de alto valor añadido son sustancias que se producen en pequeña escala y deben cumplir unos requisitos de pureza muy elevados. Tradicionalmente se han obtenido aplicando metodologías sintéticas que implican la realización de varias etapas consecutivas. En el caso de las sustancias quirales, es habitual que la actividad biológica de los dos enantiómeros difiera considerablemente y desde hace solamente unos pocos años los productos farmacéuticos quirales, así como las sustancias utilizadas por la industrias agroalimentaria y de cosmética, vienen siendo obtenidos sistemáticamente como compuestos enantioméricamente puros. La principal razón para este cambio es la superior actividad que presentan los enantiómeros puros y que en muchos casos viene acompañada por una reducción de los efectos secundarios negativos provocados por la misma sustancia cuando se dispensa como racemato. En particular, en el caso del desarrollo de nuevos fármacos, las regulaciones actuales requieren la evaluación de ambos enantiómeros para que estas sustancias puedan ser comercializadas. Por todo ello, hoy en día, el desarrollo de síntesis estereoselectivas eficientes para obtener sustancias con actividad biológica ha llegado a ser una meta prioritaria tanto en el ámbito científico como industrial.

Existen tres aproximaciones para la síntesis estereoselectiva de compuestos quirales. En la primera se parte de un sustrato enantiómericamente puro, que generalmente se extrae de fuentes naturales, y se llevan a cabo transformaciones químicas que nos permitan obtener el producto final. Esta metodología es utilizada a menudo en las primeras fases del desarrollo de un nuevo fármaco y si el producto de partida es barato puede ser utilizado en la producción a gran escala. La segunda posibilidad consiste en modificar el sustrato enlazándole de manera covalente un auxiliar quiral que introduzca asimetría en la molécula y no participe en ninguna de las transformaciones sufridas por el sustrato. Habitualmente, el auxiliar quiral se recupera inalterado al final de la síntesis para reutilizarlo en nuevos ciclos sintéticos. Esta estrategia, como la anterior, también requiere el empleo de cantidades estequiométricas del inductor quiral. La tercera estrategia para la síntesis estereoselectiva es la más potente, aunque existen escasos ejemplos con aplicación práctica. Se basa en un proceso catalítico donde un producto de partida proquiral se transforma en un producto enantiomerícamente puro con la ayuda de un catalizador quiral. Esta es la única metodología donde se produce una multiplicación real de la quiralidad. Los catalizadores quirales más versátiles son complejos metálicos con ligandos orgánicos quirales. Estos procesos han recibido recientemente su merecido reconocimiento cuando en el año 2001 los doctores Noyori, Knowless y Sharpless recibieron el Premio Nobel de Química. Recientemente, la comunidad científica internacional ha centrado su atención en la utilización de pequeñas moléculas orgánicas libres de metales como catalizadores quirales para efectuar eficiente y selectivamente un buen número de transformaciones enantioselectivas. Es lo que se ha venido a denominar con el término organocatálisis. Los organocatalizadores son sustancias estables, baratas, sintéticamente muy accesibles e inocuas. Debido a que no descomponen con el oxígeno o la humedad,

no requieren la utilización de condiciones de reacción especiales, como atmósfera inerte, bajas temperaturas o disolventes anhidros. Los procesos se realizan en ausencia de metales de transición, por lo que la organocatálisis parece ser especialmente atractiva para la preparación de compuestos que no toleran la contaminación con metales; por ejemplo, los fármacos. El creciente énfasis puesto por la industria para reducir los costes de producción y minimizar los vertidos augura un gran incremento en la aplicación de los métodos catalíticos en el futuro.

En este contexto el objetivo general de la investigación del grupo se centra en el desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de productos biológicamente activos de modo estereoselectivo. Aunque los miembros del grupo tienen una experiencia contrastada en la utilización de los tres tipos de aproximaciones para la síntesis estereoselectiva de compuestos quirales, en el futuro se intentará potenciar la utilización de reacciones catalizadas asimétricamente. Una parte de la investigación que se pretende desarrollar y que esperamos que con el tiempo adquiera mayor protagonismo será la dedicada al diseño de nuevos catalizadores quirales (complejos metálicos con nuevos ligandos quirales o nuevos organocatalizadores) que posibiliten el desarrollo de nuevas y más eficientes transformaciones enantioselectivas.