

**ELS PREMIS NOBEL
DE L'ANY 2001
SOBRE EL
PREMI NOBEL DE QUÍMICA
CONCEDIT A
WILLIAM S. KNOWLES,
RYOJI NOYORI
I K. BARRY SHARPLESS,
A CÀRREC DE
JOSEP FONT CIERCO,
DE LA UNIVERSITAT
AUTÒNOMA
DE BARCELONA**

La Reial Acadèmia Sueca de Ciències, el 10 d'octubre d'aquest any, va decidir atorgar el Premi Nobel de Química 2001, pel desenvolupament de la síntesi asimètrica catalítica, a William S. Knowles, 84 anys, de Saint Louis (Missouri, EUA) i a Ryoji Noyori, 63 anys, de Nagoya University, Chikusa (Nagoya, Japó) —que comparteixen una meitat del Premi— pels seus treballs sobre les reaccions d'hidrogenació emprant catalitzadors quirals, i l'altra meitat a K. Barry Sharpless, 60 anys, de The Scripps Research Institute (TSRI) (La Jolla, EUA) pel seu treball en les reaccions d'oxidació emprant catalitzadors quirals.

QUIRALITAT

Encara que els conceptes de quiralitat i de síntesi asimètrica són claus de volta de la química orgànica, aquests conceptes no havien estat mai explicitats en la concessió dels premis Nobel.

54

La quiralitat és la propietat que tenen alguns objectes (o molècules) segons la qual la seva imatge especular no es pot superposar sobre el mateix objecte (o molècula). El mot prové del grec *kheír*, *kheirós*, que significa 'mà', ja que aquesta propietat està clarament identificada en les mans dreta i esquerra: encara que iguals, les mans no són idèntiques, ja que no es poden superposar. És el que passava amb els escrits de Leonardo da Vinci, que només es podien llegir quan es reflectien en un mirall, o quan el mitològic Narcís es reflectia en les aigües del llac. Les molècules quirals es presenten doncs en dues formes enantiòmeres que, tot i tenir la mateixa constitució, és a dir, la mateixa concatenació d'àtoms i per tant les mateixes propietats físiques i químiques, no es poden superposar i es diferencien només per girar el pla de la llum polaritzada en sentit oposat (d'aquí el nom d'enantiòmers, del grec *enantio*, 'oposat') i pel seu diferent comportament davant d'un reactiu també quiral com pot ser un enzim. Els enantiòmers

que giren el pla de la llum polaritzada a la dreta reben el nom de dextrogirs, (+), mentre que els que el giren a l'esquerra són levogirs, (-). Aquesta diferència de propietats entre l'objecte i la seva imatge especular ja va ser prevista per Lewis Carroll, l'any 1871, quan a *Through the Looking Glass and what Alice found there*, fa dir a Alícia: «T'agradaria, gatet, viure a la casa del mirall? Em pregunto si et donaran llet, allà; encara que potser *aquella llet* no és bona per a beure.»

L'activitat òptica dels enantiòmers va ser observada per primera vegada per D. F. Arago (1811) i J. B. Biot (1812 i 1815), quan treballaven amb cristalls hemihèdrics de quars i dissolucions d'alguns sòlids com sacarosa, càmfora i àcid tartàric. Que aquesta activitat òptica era deguda a alguna propietat intrínseca de les molècules ja ho va proposar L. Pasteur (1848) en els seus treballs sobre l'àcid tartàric, però no va ser fins al 1874 que J. H. van't Hof a Utrecht i J. A. Le Bel a París, independentment i quasi simultàniament, van proposar que l'enantioisomeria era conseqüència de la tetra-valència espacial de l'àtom de carboni. Aquestes quatre valències apunten en el espai cap als vèrtexs d'un imaginari tetràedre, i quan els grups atòmics als quals estan lligades són diferents, es produeix enantioisomeria:

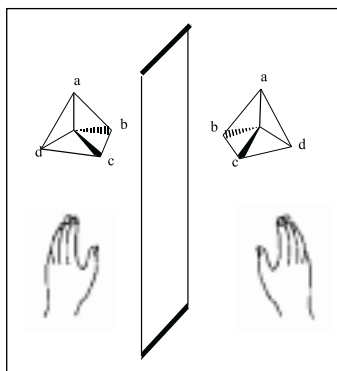


FIGURA 1

La quiralitat implica dissimetria de la molècula (absència de qualsevol element de simetria intern, excepte eixos de rotació C_n). Això es compleix rigorosament amb la asimetria de la molècula, i en la majoria dels casos es basa en la presència d'un o més àtoms de carboni asimètrics, és a dir, lligats a quatre substituents diferents (Cabcd).

L'enantioisomeria és conseqüència, doncs, de l'estereoquímica de les molècules. Des de van't Hof, la química ha deixat de ser plana per esdevenir tridimensional.

La importància d'aquesta química en tres dimensions, tot i haver-se predit durant el segle XIX, va quedar congelada al llarg de bona part del segle XX i constreta en la constatació de l'existència d'enantiòmers, en saber que moltes molècules naturals eren homoquirals (és a dir, tenien el mateix sentit de quiralitat) i que tenien una configuració determinada (és a dir, una disposició espacial concreta dels diferents grups), la qual era dilucidada per mètodes diferents. Fonamentalment existeixen dos convenis per assignar la configuració d'un enantiòmer: *a*) el conveni d'E. Fischer, emprat normalment en hidrats de carboni i en aminoàcids, que classifica les molècules quirals en enantiòmers de la sèrie **D** i de la sèrie **L** prenent com a referència el **D**-gliceraldehid i l'**L**-gliceraldehid; *b*) el conveni o regles de Cahn, Ingold i Prelog, més precís, i en què cada enantiòmer (o, més ben dit, cada centre estereogènic) és classificat com *R* o *S*, segons unes regles molt ben estructurades i basades en l'assignació de prioritats dels quatre àtoms o grups d'àtoms lligats covalentment al centre estereogènic.

De fet, si fem un repàs dels guardonats amb el Premi Nobel de Química des del seu inici, veurem que el primer Nobel (1901) va ser precisament per a van't Hof, però no per la seva descripció de l'estereoquímica de les molècules orgàniques, sinó pel seu descobriment de les lleis de la dinàmica química i la pressió osmòtica de les dissolucions. El terme *es-*

tereoquímica no apareix fins als premis concedits el 1975 a J. W. Cornforth i Vladimir Prelog, pels seus treballs sobre l'estereoquímica de les reaccions catalitzades per enzims i per l'estereoquímica de les molècules orgàniques i de les seves reaccions, respectivament. D'altres premis s'han concedit pel treball en síntesi orgànica en general (sobretot de molècules complicades i amb estereoquímiques definides): E. Fischer (1902), R. Willstätter (1915), A. Windaus (1928), H. Fischer (1930), W. N. Haworth i P. Karrer (1937), R. Kuhn (1938), R. Robinson (1947), O. Diels i K. Alder (1950), A. Todd (1957), R. B. Woodward (1965) i E. J. Corey (1990), entre d'altres. Però en cap d'ells no es premiava en concret la síntesi asimètrica o enantioselectiva, potser perquè en moltes d'aquestes síntesis s'arribava al producte racèmic. Hem hagut d'esperar al centenari dels premis Nobel per retrobar l'enorme poder de predicció dels treballs de van't Hof i Le Bel —l'últim dels quals, per cert, no va rebre mai el Premi.

LA VIDA ÉS QUIRAL

La importància de les molècules quirals, o, més ben dit, del conjunt de molècules que tenen un sol sentit de quiralitat, les molècules homoquirals, prové del fet que moltes de les molècules que constitueixen els blocs fonamentals dels éssers vius (quasi tots els aminoàcids, tots els hidrats de carboni o sucres, tots els nucleòsids, el mateix DNA i RNA, molts metabòlits secundaris com alcaloides, esteroides, antibiòtics, etc.) presenten un sol tipus de sentit homoquiral. Així, tots els aminoàcids, menys un que és aquiral, són de la denominada sèrie **L** (que no necessàriament vol dir que siguin levogirs), els sucres —la ribosa o la glucosa, per exemple— són de la sèrie **D** (que no necessàriament vol dir que siguin dextrogirs), i el DNA s'enrotlla segons una hèlix cap a la dreta.

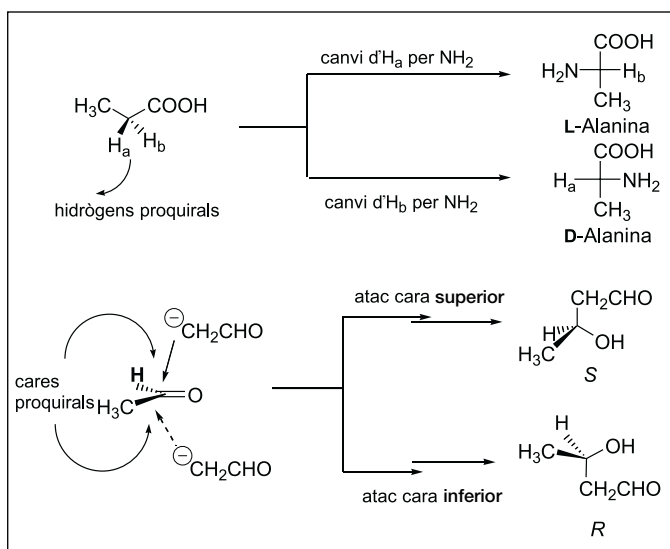
Podríem dir que la vida és quiral, o, més ben dit, homoquiral, ja que, com a regla general, només existeix un determinat enantiòmer per a aquests blocs fonamentals. Com a conseqüència, les proteïnes i els enzims són enantiòmerament purs i, generalment, sols reconeixen un enantiòmer dels dos possibles dels substrats quirals sobre els quals actuen, i sintetitzen solament un dels dos possibles enantiòmers d'una molècula quiral; quasi mai no elaboren simultàniament els dos enantiòmers o, si es vol, barreges racèmiques. La vida, per tant, està basada en la quiralitat i, més concretament, en l'homoquiralitat. I es comprèn que sigui així, ja que la codificació i transmissió de la informació és molt més senzilla en un suport homoquiral que no pas si s'hagués de fer amb barreges racèmiques.

SÍNTESI ASIMÈTRICA

La part problemàtica de la quiralitat radica en el fet que és impossible sintetitzar un enantiòmer determinat sense la participació en la reacció d'un element quiral intern o extern, o dit d'una altra manera, les síntesis asimètriques absolutes no les sabem fer.

Les molècules senzilles o petites no acostumen a tenir la propietat de la quiralitat, ja que són molt simètriques. Penseu, per exemple, en les molècules d'aigua (H_2O), clorur d'hidrogen (HCl), amoníac (NH_3), o en molècules orgàniques com el metà (CH_4), l'età (CH_3CH_3), l'etilè ($CH_2=CH_2$), el formol (H_2CO), l'acetaldehid (CH_3CHO), l'àcid acètic (CH_3COOH), etc. Fins i tot molècules més elaborades, com l'àcid propiònic (CH_3CH_2COOH) o l'1-butè ($CH_2=CHCH_2CH_3$), són aquirals. Algunes d'aquestes molècules són, però, proquirals, és a dir, que si reaccionen i augmenten en complexitat poden esdevenir quirals. La proquiralitat és, doncs, un terme que defineix

la presència de lligands o cares en una molècula aquiral, de manera que si hi ha un canvi en un d'aquests lligands o una addició en una d'aquestes cares de la molècula, la nova molècula que en resulta es converteix en quiral. Per exemple, si en l'àcid propiònic es canvia un dels hidrògens del carboni central per un grup NH_2 , s'obté l'aminoàcid alanina; la configuració d'aquesta nova molècula serà **D** o **L** en funció de l'hidrogen canviat. Resultats similars es poden derivar de la condensació aldòlica entre dues molècules d'acetaldehid o en l'addició d'aigua en l'1-butè, en funció de la cara del doble enllaç $\text{C}=\text{O}$ o $\text{C}=\text{O}$ respectivament que és atacada (vegeu l'esquema 1). Si el canvi o l'addició no es pot controlar, s'obtenen els dos enantiòmers possibles en forma de barreja racèmica. El control estereoquímic d'aquestes reaccions de manera que s'obtingui un, o majoritàriament un, dels dos enantiòmers es denomina síntesi asimètrica.



ESQUEMA 1

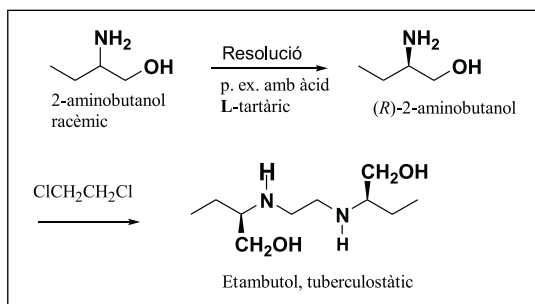
La pregunta de com ha sorgit l'homoquiralitat biomolecular, i en quin moment de l'evolució va tenir lloc, roman sense resposta. Els experiments de S. Miller van confirmar fa anys que en les condicions primigènies de la Terra es podien formar aminoàcids, sucres, bases nucleiques, etc., però els productes obtinguts sempre eren racèmics. Com aquestes barreges racèmiques, presents en la «sopa» imaginada per A. I. Oparin, van decantar-se en enantiòmers concrets és quelcom que desconeixem. Hi ha hagut múltiples intents d'inducció de la quiralitat, que no ve al cas de comentar ara i aquí. Una bona revisió és l'efectuada per Ben L. Feringa i R. A. van Delden a *Angew. Chem. Int. Ed.*, núm. 38 (1999), p. 3418. Però sí voldria referir-me al més recent de tots publicat per investigadors catalans [J. M. Ribó *et al.*, *Science*, núm. 292 (2001), p. 2063], en què demostren que el signe de la quiralitat de certes mesofases (agregats moleculars) formades en solucions agitadaes pot induir-se pel gir del vòrtex. Encara que aquests experiments són lluny de la síntesi asimètrica absoluta, sí que podrien ser un inici de prova que en diferents llocs de la Terra, per la rotació de la mateixa, s'haguessin format estructures quirals del mateix signe que, si posteriorment haguessin actuat com a catalitzadors, podrien haver generat la partició de la simetria molecular observada en les biomolècules quirals.

SÍNTESI ASIMÈTRICA EN EL LABORATORI I EN LA INDÚSTRIA

Hi ha diverses maneres d'aproximar-se a una síntesi asimètrica, que podem resumir en les tres que exposem a continuació:

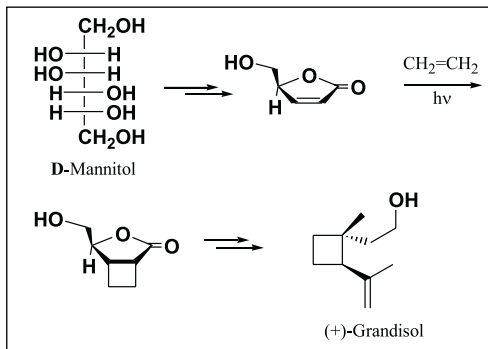
a) Els compostos homoquirals (o enantiopurs) poden aconseguir-se al laboratori per resolució dirigida de barreges racèmiques, és a dir, separant (amb mètodes quirals físics o químics) un enantiòmer d'un altre. Un exemple industrial és la fabricació d'etambutol, un dels tuberculostàtics més

emprats, que s'exposa de manera abreujada en l'esquema 2 i en el qual la separació d'enantiòmers s'aconsegueix per mitjà de la formació de sals diatereoisomèriques amb l'àcid L-tartàric natural, sals que, en aquest cas, són relativament fàcils de separar per cristal·lització fraccionada, però que no sempre és així.



ESQUEMA 2

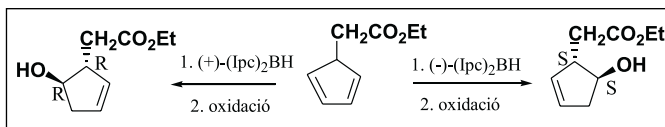
b) També per l'ús de substàncies homoquirals, quasi sempre d'origen natural, com a productes de partida, que són estereoselectivament transformades fins a la molècula objectiu final, òpticament activa. Els hidrats de carboni, els aminoàcids naturals, els terpens, etc. han estat metabòlits primaris o secundaris emprats com a productes de partida (*pool* quiral) per a la síntesi de substàncies homoquirals d'interès científic o industrial. L'exemple de l'esquema 3 és un dels molts que es podrien donar, en el qual una molècula del *pool* quiral, el **D**-mannitol és transformat en la feromona (+)-grandisol, feromona d'atracció sexual de diferents insectes, especialment d'*Anthonomous grandis*, bequerut del cotoner [J. Font *et al.*, *Tetrahedron*, núm. 52 (1996), p. 1279].



ESQUEMA 3

c) I, finalment, per conversió d'un precursor proquiral en un producte quiral (síntesi asimètrica). Aquest últim tipus de transformacions requereix l'ús de reactius homoquirals, d'auxiliars homoquirals que momentàniament s'incorporen al substrat, o bé de catalitzadors homoquirals. En tots els casos es necessita, doncs, un agent quiral. L'avantatge dels catalitzadors és que s'empren en petites quantitats i actuen com si amplifiquessin o multipliquessin la quiralitat.

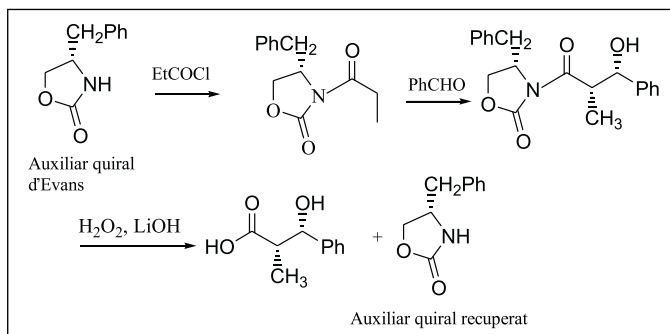
L'esquema 4 mostra un exemple de l'ús d'un reactiu quiral, un borà derivat del (-)- α -pinè, que en les seves dues formes enantiòmeres dóna, actuant sobre un substrat proquiral, un enantiòmer o un altre.



ESQUEMA 4

L'esquema 5 descriu un exemple de l'ús d'un auxiliar quiral en una reacció aldòlica. En ambdós casos, tant el

reactiu quiral com l'auxiliar quiral s'empren en quantitats estequiomètriques. El reactiu quiral es consumeix i l'auxiliar quiral amb bona sort es podria recuperar i reutilitzar.



ESQUEMA 5

En cap dels dos casos la inducció o transferència d'asimetria no és total. Això és especialment veritat quan usem auxiliars quirals: la inducció d'asimetria depèn molt dels efectes estèrics i, per tant, de la proximitat de l'auxiliar quiral al centre estereogènic que es crea de bell nou.

CATALITZADORS QUIRALS

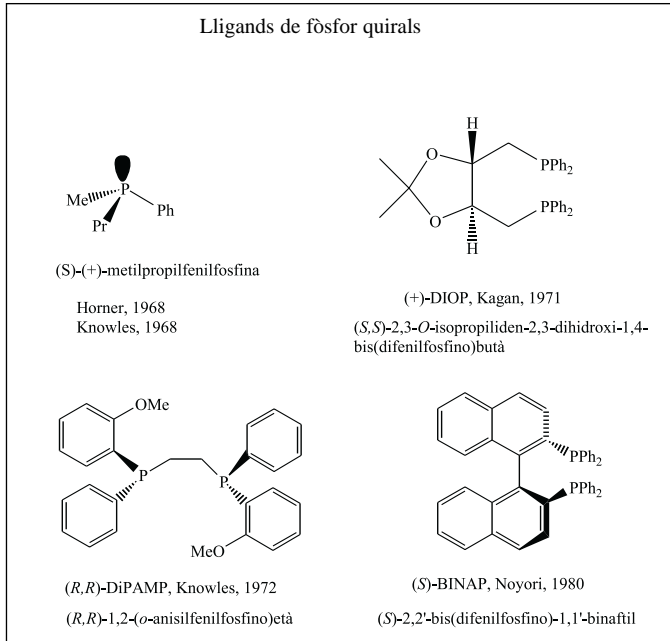
Precisament el Premi Nobel d'enguany s'ha atorgat per premiar els treballs que els tres guardonats han fet en l'ús de determinats catalitzadors quirals per aconseguir síntesis asimètriques. Com se sap, un catalitzador intervé en una reacció química rebaixant la seva energia d'activació i fent-la anar més ràpidament i en condicions més suaus, però no es consumeix. Si el catalitzador és homoquiral i complex, amb un dels reactius proquirals de la reacció es produeixen dos estats de transició diferents, diastereomèrics i amb energies

diferents, de manera que cadascun pot donar lloc a un dels dos enantiòmers possibles: si la diferència energètica és prou ampla, únicament es forma un dels dos enantiòmers, encara que normalment tan sols s'obté un excés de l'un sobre l'altre. Es defineix com a excés enantiòmer (*ee*) la diferència de les proporcions (expressada en tant per cent) entre els dos enantiòmers dividida per 100: si, per exemple, d'un enantiòmer se'n formen 9 parts i de l'altre 1 part, l'excés enantiòmer és del 80 %. Per tant, en les reaccions asimètriques catalítiques, una petita quantitat d'un catalitzador enantiòmerament pur, bé sigui un enzim o un catalitzador sintètic, permet produir grans quantitats d'un compost òpticament actiu a partir d'un precursor aquiral. A aquest efecte se li ha donat el nom d'amplificació o multiplicació de la quiralitat.

Els enzims (o els microorganismes que els contenen) són catalitzadors homoquirals i treballen sota el mateix principi i, per tant, poden usar-se també per efectuar transformacions enantioselectives. En el si de les cèl·lules els enzims són extraordinàriament efectius, però el seu ús com a catalitzadors en química orgànica és més complicat. El desavantatge dels enzims recau en el seu elevat preu i en el fet que no sempre es poden emprar solvents apropiats que dissolguin a la vegada l'enzim i el substrat. En el cas dels microorganismes els problemes són similars. I en tots dos casos també és difícil la separació final del producte quiral. Tot i això, n'hi ha nombrosos exemples i avui dia és un camp especialment conreat. L'esquema 6 n'és un exemple prou significatiu.

Els catalitzadors sintètics més usats en química convencional solen ser metalls de transició (Ti, Fe, Co, Pd, Ru, Rh, Mn, etc.), però cal fer-los quirals introduint-hi lligands homoquirals que s'han de sintetitzar a part. Els metalls de transició poden coordinar, expansionant la seva capa de valència, amb lligands donants d'electrons, i encara coordinar amb altres molècules a les quals proporcionen la necessària

Exemples de lligands comuns donadors d'electrons són el monòxid de carboni, amines, alcoholats, fosfines, etc. Generalment, aquests lligands han de ser mòbils per poder-se intercanviar amb les molècules que han de reaccionar. Per exemple, penseu en el catalitzador $\text{H-Co}(\text{CO})_4$ emprat en les hidroformilacions no asimètriques d'olefines: la catàlisi s'inicia intercanviant un CO per una molècula d'olefina que forma un complex π amb el metall. Però, si es vol induir quiralitat, hi ha d'haver uns lligands quirals coordinats permanentment amb el metall, i deixar espai encara per a la coordinació amb les molècules reactives: l'àtom de fòsfor proporciona lligands relativament estables (vegeu la figura 2). I donada la disposició espacial (estereoquímica) de les

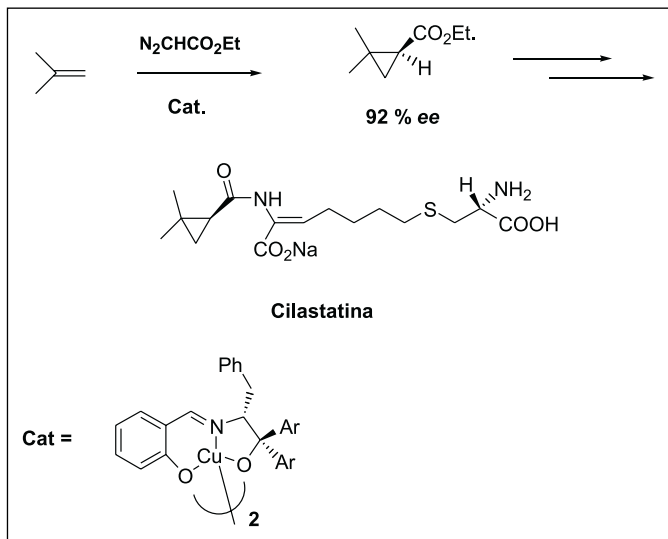


valències de coordinació dels metalls, els lligands bidentats quirals són especialment adients en la catàlisi asimètrica (vegeu l'esquema 7, per exemple de lligands de fòsfor). En aquests casos l'àtom metàl·lic proporciona un entorn quiral, gràcies als lligands quirals incorporats, perquè les dues molècules que han de reaccionar es disposin de manera que la reacció sigui enantioselectiva i, a la vegada, ajudi a trencar i crear nous enllaços facilitant la reacció.

SÍNTESI ASIMÈTRICA CATALÍTICA

Probablement els primers a descriure una reacció asimètrica catalítica no enzimàtica van ser Bredig i Fiske [G. Bredig i P. S. Fiske. *Biochem. Z.*, 46, 7 (1912)], que van obtenir excessos enantiòmurs del 20 % en la formació de la cianohidrina del benzaldehyd en presència d'una base quiral natural, la quinina. Però van ser Nozaki i Noyori els qui, l'any 1966, van utilitzar per primer cop un catalitzador quiral de coure per efectuar la ciclopropanació asimètrica d'olefines amb diazoesters, reacció que després s'ha usat per obtenir ciclopropans òpticament actius d'interès industrial (vegeu l'esquema 8). El lligand quiral que complexava el coure era, en aquest cas, una base de Schiff.

Dos anys després, independentment i al mateix temps, L. Horner i W. S. Knowles van publicar hidrogenacions enantioselectives catalitzades per rodi complexat amb fosfines quirals (per exemple, (*S*)-(+)-Me(Ph)PPr). Horner va emprar una fosfina terciària, la (*S*)-(+)-fenilmetilpropilfosfina, i clorur d'1,5-hexadiè-rodí, hidrogenant α -etilèstirè i α -metoxiestirè a (*S*)-(+)-2-fenilbutà i (*R*)-(+)-1-metoxi-1-feniletà, respectivament, i va publicar el seu treball a l'*Angewandte Chemie* de l'any 1968, el mateix any que Knowles publicà el seu primer resultat al *Chemical Communications* emprant el



mateix lligand quirals. El 1971, H. B. Kagan i T. P. Dang descriuen la primera fosfina quirals bidentada i amb simetria C_2 , el DIOP, per realitzar hidrogenacions enantioselectives d'enamides proquirals, catalitzades per rodi quelat amb aquest tipus de fosfines. Henri Kagan va descobrir la importància dels lligands quirals difosfínics amb simetria C_2 abans que Knowles i molt abans que Noyori (vegeu-ho més endavant). El lligand quirals emprat per Kagan fou el DIOP, 2,3-*O*-isopropilidene-2,3-dihidroxidene-1,4-bis(difenilfosfino)butà, i va aconseguir excessos enantiòmics de l'ordre del 70 % en hidrogenar àcid α -acetamidocinàmic o l'àcid α -(fenilacetamido)acrílic amb catalitzadors de rodi que estaven complexats amb DIOP. L'any 1972 es van publicar hidroformilacions enantioselectives, però amb *ee* molt baixos, en presència de catalitzadors quirals de cobalt (Piero Pino *et al.*, *Chimia*) i de rodi (M. Tanaka *et al.*, *Chem. Lett.* i Ogata *et al.*, també a *Chem. Lett.*). Com sempre

passa en ciència, l'aproximació a la recerca crucial estava en l'ambient i diversos investigadors hi anaven al darrere, i tots ells hi van contribuir de manera positiva, amb tempteigs i errors successius, però al final només un o dos són els reconeguts. En aquest cas, tres.

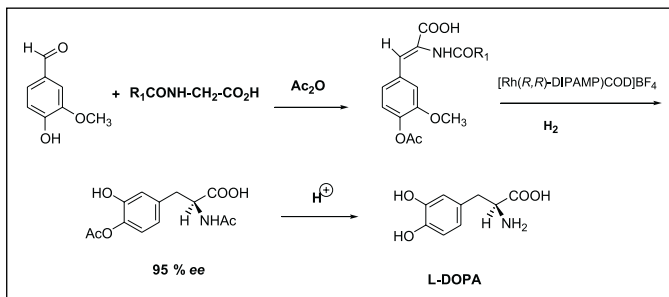
DOCTOR WILLIAM S. KNOWLES

El mèrit del doctor William S. Knowles va ser el de descobrir un determinat lligand, el DiPAMP, que quelant metalls de transició (especialment rodi) donava catalitzadors quirals extraordinàriament efectius en la hidrogenació de dobles enllaços (concretament de dobles enllaços C=C d'enamides proquirals) amb rendiments quantitius i productes enantiòmerament molt purs (*ee* > 99 %): resultats que publicà al *J. C. S. Chem. Commun.* de 1972. Com s'ha esmentat abans, al mateix temps que Knowles, altres investigadors, com L. Horner i H. B. Kagan, van aconseguir hidrogenacions enantioselectives similars emprant també catalitzadors de rodi amb lligands quirals. Aquests autors indicaven que els excessos enantiòmers eren baixos. La troballa de Knowles, basada en l'ús de fosfines bidentades quirals amb simetria C_2 i en la hidrogenació d'enamides, és molt similar a la de Kagan, però el seu lligand li proporcionà excessos enantiòmers superiors al 95 %. Això, i el fet que immediatament ho apliqués a una síntesi industrial, és probablement el que ha condicionat la decisió de l'Acadèmia de Ciències Sueca perquè la concessió del Premi recaigués sobre ell, deixant Horner i Kagan al marge. En termes de patents seria la diferència que hi ha entre novetat i capacitat inventiva: Kagan aporta la novetat, però la capacitat inventiva està de part de Knowles. No crec que hi hagi hagut altres motius...

De fet, catalitzadors solubles d'hidrogenació amb lligands aquirals, del tipus $(Ph_3P)_3RhCl$, havien estat intro-

duïts ja per J. A. Osborn i G. J. Wilkinson l'any 1966, l'últim dels quals ja va rebre per això el Premi Nobel de 1973. Knowles va saber traslladar la tècnica a la síntesi asimètrica o enantioselectiva utilitzant fosfines quirals que havien estat sintetitzades per Horner i Mislow. La primera fosfina emprada per Knowles no era enantiòmerament pura, però tot i amb això els productes resultants mostraven un 15 % d'excés enantiòmer. Més tard, el seu equip va desenvolupar un catalitzador catiònic de rodi que contenia el lligand difosfínic quiral (*R,R*)-DiPAMP, és a dir, (*R,R*)-1,2-bis(*o*-anisilfenilfosfino)età, de simetria C_2 , com el de Kagan, i el lligand mòbil ciclooctadiè (COD), catalitzador que es va demostrar d'una eficàcia molt superior. Entre d'altres coses es podia treballar amb relacions de substrat: catalitzador de l'ordre de 10.000-15.000:1; és a dir, en quantitats realment catalítiques. I, a més, com que Knowles treballava a la indústria farmacèutica (Monsanto a Saint Louis, EUA), ho va aplicar a una síntesi asimètrica a escala industrial del L-DOPA, un dels fàrmacs més emprats per atenuar els efectes de la malaltia de Parkinson (vegeu l'esquema 9). Precisament, el Premi Nobel de Medicina de l'any passat va ser concedit a Arvid Carlsson pel descobriment dels efectes de l'isòmer levorotatori de la DOPA en la transmissió nerviosa. L-DOPA pot travessar amb facilitat la barrera hematoencefàlica i després es transforma, per descarboxilació, en dopamina, que és el veritable neurotransmissor. La deficiència en dopamina és la causant d'aquesta malaltia en concret. L'enantiòmer D-DOPA no és descarboxilat pels enzims.

Aquest és un dels aspectes més importants de les molècules homoquirals. Com que les biomolècules, per exemple els enzims i els seus centres receptors, són homoquirals, «reconeixen» més bé un determinat estereoisòmer d'un fàrmac: aquest estereoisòmer serà, doncs, el veritable remei, mentre que tots els altres, si són subministrats, no faran cap



ESQUEMA 9

efecte, i fins i tot poden resultar tòxics. Aquest va ser el cas de la talidomida, que, prescrita en forma de barreja racèmica (és a dir, els dos enantiòmers possibles), durant els anys seixanta a dones embarassades, va provocar teratogènia (malformacions com la focomèlia, falta o escurçament de les extremitats superiors) en molts dels nascuts: un dels enantiòmers tenia les propietats sedants que es desitjaven, però l'altre va resultar ser altament tòxic. Des d'aleshores, els fàrmacs disimètrics han de ser obtinguts en la seva forma enantiòmera farmacològicament activa, i només es poden fabricar barreges racèmiques o mesclades de diferents estereoisòmers si s'ha demostrat que, un per un, no són tòxics, i a més que són també actius.

Crec que és curiós remarcar que el doctor Knowles ha rebut el Premi Nobel havent publicat només vint-i-un articles científics, però el *Procés Monsanto* per la síntesi del L-DOPA va constituir la primera síntesi asimètrica catalítica comercial que emprava un catalitzador quiral d'un metall de transició, i el seu espectacular èxit va contribuir al creixement explosiu de la recerca en síntesi asimètrica catalítica i al descobriment de noves reaccions asimètriques, algunes de les quals són d'aplicació industrial, com veurem més endavant.

Com ja hem indicat, el professor R. Noyori va iniciar els seus estudis sobre catalitzadors quirals el 1966. Ell va ser qui introduí per primer cop el concepte d'amplificació o multiplicació de la quiralitat i ha dissenyat catalitzadors que rivalitzen entre si o, fins i tot, en certs casos, sobrepassen les eficàcies dels enzims naturals. Juntament amb H. Nozaki, l'any esmentat, van comunicar per primera vegada la ciclopropanació asimètrica d'olefines proquirals per l'acció de diazoesters catalitzada amb compostos de coordinació de coure; els lligands eren bases de Schiff quirals, com s'ha comentat abans (vegeu l'esquema 8). Aquest treball pioner va ser seguit per molts altres autors amb altres olefines i catalitzadors, mirant d'incrementar la diastereoselectivitat (especialment la possibilitat d'obtenir els estereoisòmers *cis*, termodinàmicament menys estables) i sobretot els excessos enantiòmics. T. Aratani, A. J. Hubert, S. Masamune, A. Pfaltz, D. A. Evans, etc. han continuat la recerca inicial de Noyori i han contribuït en el tema de manera important, introduint nous lligands i metalls.

Els lligands amb simetria C_2 són particularment efectius perquè rebaixen el nombre possible d'estats de transició diastereoisomèrics. De fet, el professor Noyori va desenvolupar un temps després que Knowles i Kagan (1980) catalitzadors d'hidrogenació basats en molècules organometàl·liques consistents en un àtom o ió metàl·lic (especialment rodi o ruteni) i un lligand quiral amb simetria C_2 , el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1' binaftil, que és conegut amb el nom de BINAP. La quiralitat d'aquesta molècula prové de la restricció en el gir de l'enllaç senzill que lliga els dos nàftils: observeu que la molècula és disimètrica, és a dir, a pesar de tenir un element de simetria, l'eix C_2 és quiral (figura 3).

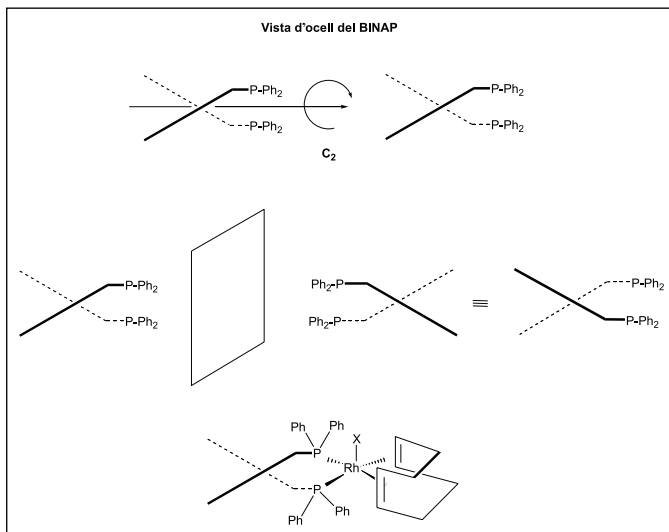
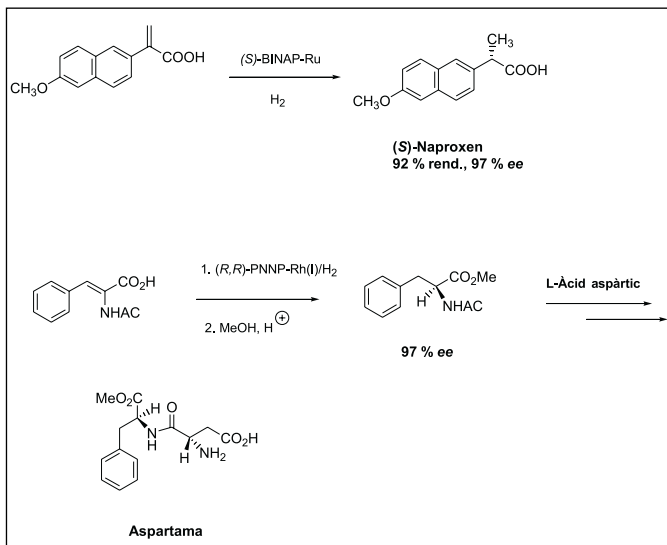


FIGURA 3

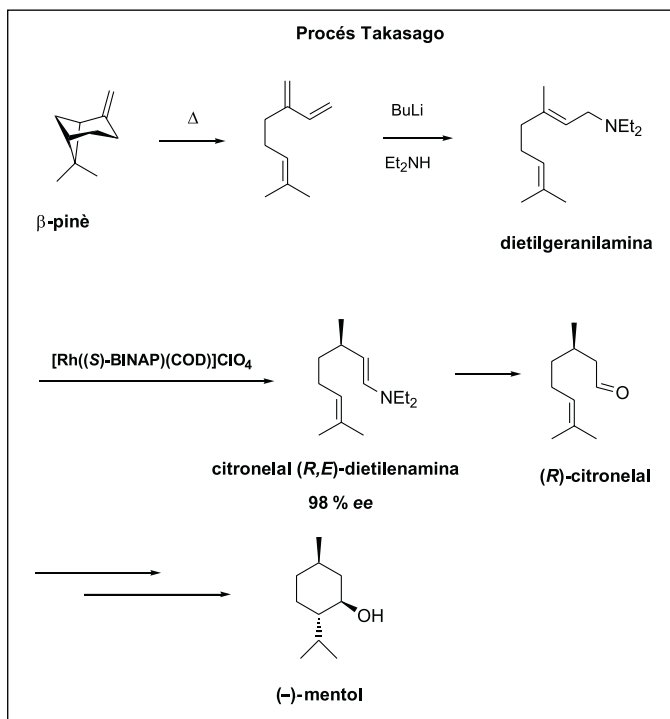
L'èxit de Noyori prové del descobriment que aquest lligand és molt robust i estable i, per tant, dóna lloc a *turn-overs* molt elevats. El BINAP coordina tant amb el rodi com amb el ruteni, i Noyori va efectuar hidrogenacions asimètriques d'enamides proquirals, com Knowles, per obtenir aminoàcids amb *ee* excel·lents, però també d'àcids aril acrílics, per exemple del precursor del Naproxen, un antiinflamatori no esteroïdal (AINE) molt emprat en medicina fins fa poc com a barreja racèmica, però actualment ja es fabrica l'enantiomer més efectiu (*S*) amb la tècnica de Noyori. De la mateixa manera, l'edulcorant Aspartama es manufactura utilitzant un pas d'hidrogenació asimètrica amb BINAP-Rh (vegeu l'esquema 10).



74

ESQUEMA 10

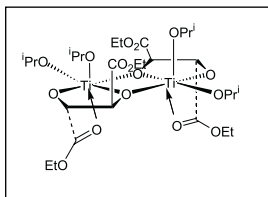
Noyori també va portar a terme una important aplicació dels complexos BINAP-Rh(I) en la isomerització asimètrica d'amines al·líliques a enamines òpticament actives (transposició sigmatròpica [1,3] d'hidrogen), que es va traduir en una síntesi en gran escala de (-)-mentol a partir de β -pinè (procés Takasago). El pas clau d'aquesta síntesi comercial és la isomerització de la dietilgeranilamina en citronelal (*R,E*-dietilenamina, catalitzada per $[\text{Rh}((S)\text{-BINAP})(\text{COD})]\text{ClO}_4$ (vegeu l'esquema 11). La reacció es fa amb càrregues de nou tones de β -pinè i es produeixen més de 1.500 tones/any de (-)-mentol.



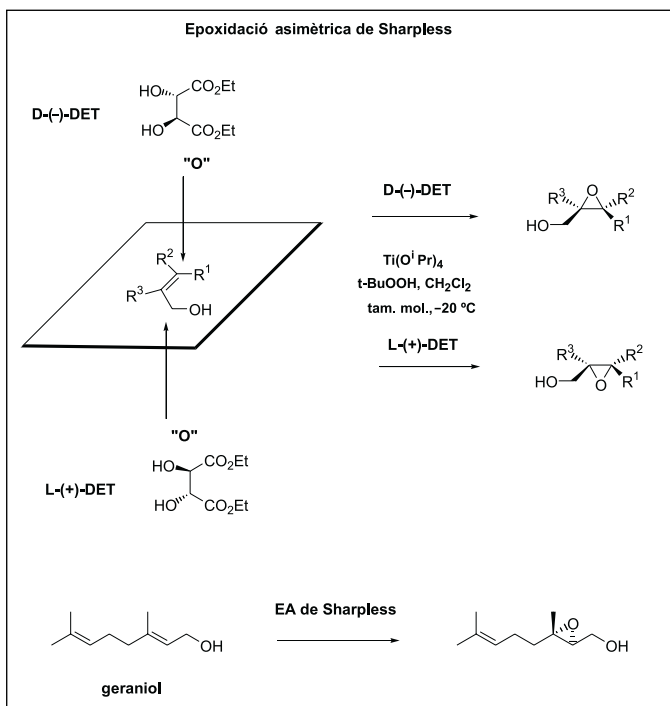
ESQUEMA 11

Des de l'any 2000 el professor Noyori, que ja ha publicat més de quatre-cents treballs científics, dirigeix el Centre de Ciència dels Materials de la Universitat de Nagoya, que està dedicat a realitzar reaccions químiques *perfectes*, amb el 100 % de rendiment i el 100 % de selectivitat, usant catalitzadors i reactius que no contaminin el medi ambient, en allò que es denomina *química verda*. La conferència que li vaig sentir a Göteborg (Suècia) l'any 1998 en l'ESOC-13 va ser paradigmàtica sobre l'ús de l'aigua oxigenada com a reactiu verd en múltiples reaccions d'oxidació.

Barry Sharpless va créixer a Filadèlfia, on la família de la seva mare, que procedia de Noruega, s'havia establert i posseïa un negoci de pesca. Es va llicenciar al Dartmouth College el 1963, però va doctorar-se a Stanford, Califòrnia, sota la supervisió d'E. E. van Tamelen, que el va animar a treballar amb els catalitzadors inorgànics i a «pescar en la taula periòdica». Posteriorment va fer estades postdoctorals a Stanford i Harvard. Van Tamelen, que tenia entre d'altres estudiants a S. Masamune, buscava el catalitzador ideal i aquesta fita va ser la guia de Sharpless durant una pila d'anys al Massachusetts Institute of Technology (MIT), del 1970 al 1977, intentant oxidar olefines de manera estereoselectiva, triant com a catalitzadors tots els elements possibles de la taula periòdica. Després de molts resultats negatius i altament desesperants, retornat a Stanford, juntament amb el seu alumne Tsutomu Katsuki va publicar el 1980 la primera oxidació enantioselectiva d'un doble enllaç C=C proquiral. Concretament es tractava de l'epoxidació d'alcohols al·lílics emprant un catalitzador de titani complexat amb (+) o (-)-tartrat de dietil i el t-butilhidroperòxid com a oxidant. (El tartrat de dietil òpticament actiu és també un lligand de simetria C_2 .) Dependent de l'activitat òptica del tartrat de dietil podia obtenir un enantiòmer o altre del producte d'epoxidació. Aquest procediment és conegut amb el nom d'epoxidació asimètrica (EA) de Sharpless i ha estat àmpliament utilitzat en nombroses síntesis totals de laboratori i en diferents processos industrials. En l'esquema 12 s'observa el complex de titani coordinant amb el tartrat de dietil i els reactius, i en l'esquema 13 es mostra com actua el catalitzador de Sharpless sobre alcohols al·lílics i es pot veure la regla mnemotècnica per predir la configuració dels centres estereogènics creats.

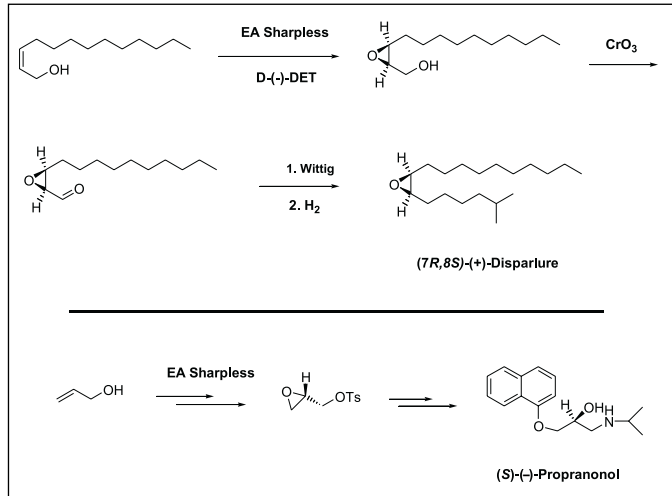


ESQUEMA 12



ESQUEMA 13

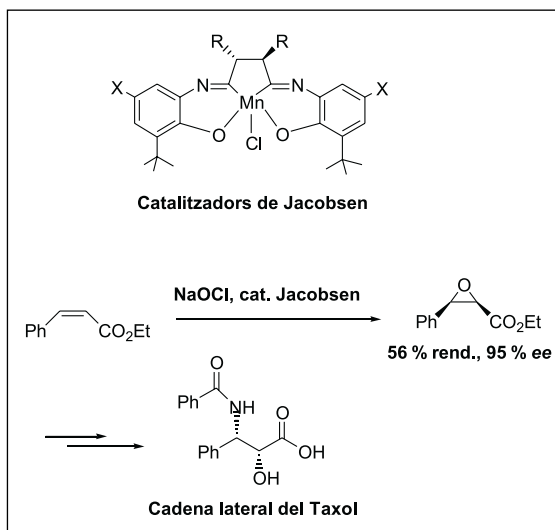
En l'esquema 14 hi ha algunes aplicacions industrials emblemàtiques d'aquesta reacció: l'obtenció de la feromona de la *Porthetria dispar* (arna que s'alimenta de les fulles de certs arbres d'ombra), (+)-disparlure, i la fabricació del fàrmac β -bloquejant (S)-propranolol.



78

ESQUEMA 14

Encara que el catalitzador de titani de Sharpless tolera una gran varietat de substrats proquirals, el mètode només funciona amb, i es limita a, alcohols al·lílics, és a dir, no és aplicable a dobles enllaços aïllats. Les olefines simples no tenen el grup hidroxil per ancorar-se al catalitzador. Tanmateix, altres autors, com Jacobsen o Katsuki, han desenvolupat catalitzadors de manganès (vegeu l'esquema 15) que han millorat l'extensió del mètode a olefines no al·líliques.

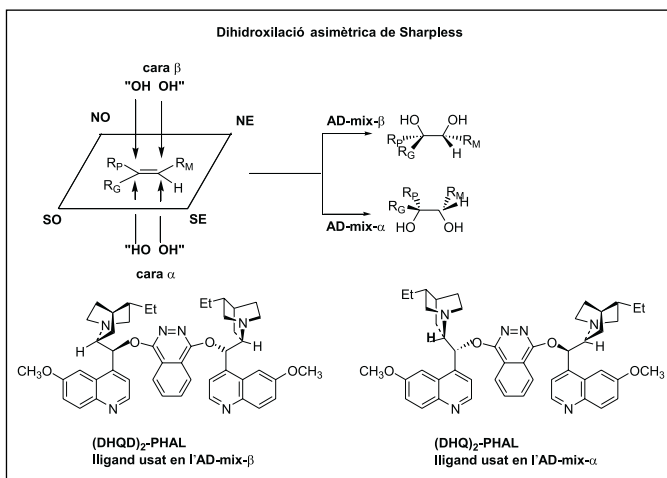


ESQUEMA 15

Amb tot, el treball de Sharpless no va acabar aquí. A més de desenvolupar resolucions cinètiques (amb T. Katsuki, però també amb un investigador canari, Victor Sotero Martín), Sharpless va sorprendre tothom amb altres procediments d'oxidació d'olefines: la introducció directa de dos grups hidroxils veïnals o dihidroxilacions asimètriques (DA) de dobles enllaços, basades en l'osmi com a metall i lligands derivats de la cincona, i aminohidroxilacions asimètriques (AA) també de dobles enllaços, emprant reactius similars.

La DA està basada en l'observació de Criegee segons la qual lligands bàsics com la piridina acceleren les dihidroxilacions promogudes pel tetròxid d'osmi. Sharpless va raonar que algunes bases quirals podrien fer el mateix paper i a la vegada promoure excessos enantiòmers. Les bases emprades per Sharpless van ser la dihidroquinina (DHQ) o el seu enantiòmer, la dihidroquinidina (DHQD), alcaloides de la

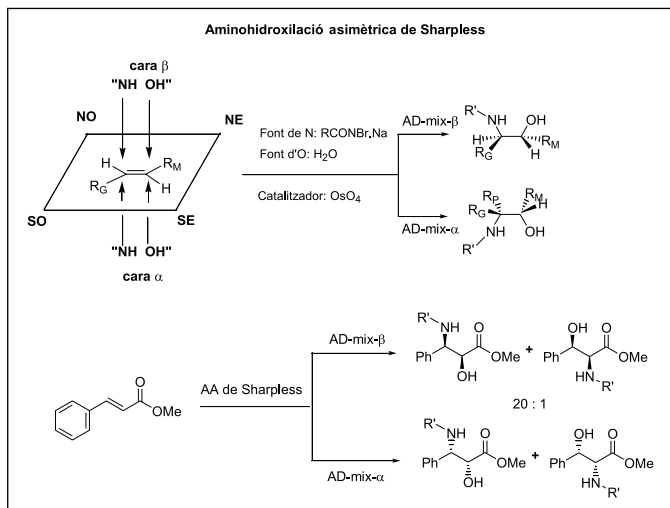
cincona, unides amb un espaiador, tipus ftalazina, per obtenir simetria C_2 . I el tetròxid d'osmi va poder ser utilitzat en quantitats catalítiques si es reoxidava amb *N*-òxid d'*N*-metilmorfolina, o més ben dit, amb hexacianoferrat (III) de potassi. La reacció es porta a terme en presència d'aigua i d'alcohol *tert*-butílic. Aquests catalitzadors anomenats «AD-mix» són comercials i poden emprar-se sense cap problema. De fet, són insensibles a la humitat i a l'oxigen i, per tant, són més universals que els catalitzadors de titani. En l'esquema 16 es mostra la regla mnemotècnica per usar l'AD-mix- α i l'AD-mix- β .



ESQUEMA 16

L'aminohidroxilació asimètrica (AA) implica la conversió d'un alquè substituït en un amino alcohol. El catalitzador és també el tetròxid d'osmi, els lligands quirals són els AD-mix α o β , la font de nitrogen és normalment la cloramina T, sal sòdica de la *N*-cloro-*p*-toluensulfonamida, i, la font d'oxigen, aigua. L'esquema 17 mostra un resum d'aquesta

important reacció, encara que els *ee* no siguin excessivament elevats.



ESQUEMA 17

El treball de Sharpless ha estat impressionant, creatiu, imaginatiu i promotor de múltiples recerques al voltant de les reaccions catalítiques enantioselectives. Les reaccions que porten el seu nom han estat usades en infinitat d'ocasions, en síntesis totals acadèmiques i en síntesis industrials amb aplicació a la indústria farmacèutica, agrícola, dels perfums, etc. Ha rebut molts premis i honors (Tetrahedron Prize, ACS Award for Creative Work in Organic Synthesis i l'Arthur C. Cope Award, la Medalla Prelog, el Jansen Prize, el King Faisal International Prize for Science, el Wolf Prize, la Medalla Benjamin Franklin, etc.). Actualment és professor de química a The Scripps Research Institute (TSRI), un dels centres de recerca més prestigiosos dels Estats Units.

El professor Sharpless va ser a Barcelona dictant la Conferència Serratosa de l'any 1997. La seva dissertació sobre «Fishing in the Periodic Table» va resultar ser una discreta presentació de la seva magnífica tasca, atès que no és un conferenciant brillant. Però a la Universitat de Barcelona va impartir una conferència sobre l'aminohidroxilació asimètrica, en què es van presentar treballs recents i pioners, i aquí va ser més incisiu. Crec que ell és un exemple d'un gran investigador que, com a excepció a la regla, no va acompanyat d'una bona comunicació oral. En el cas de Sharpless he de dir que la comunicació escrita és força més bona, encara que emprant un anglès força recargolat: només cal llegir el seu últim gran treball a l'*Angewandte Chemie* d'enguany sobre el seu nou concepte de «Click Chemistry».

Resumint, encara que els tres guardonats no hagin descobert el secret de la dissimetrització de la matèria (prevalença d'uns enantiòmers sobre uns altres en l'evolució molecular terrestre fins a les molècules bioactives dels éssers vius), sí que han pogut realitzar síntesis asimètriques multiplicant la quiralitat present en els seus catalitzadors, i han pogut obtenir en aquestes síntesis, sense necessitat de costoses separacions de barreges racèmiques, excessos enantiòmers superiors al 99 %. Aquests alts rendiments han facilitat l'obtenció industrial de molècules bioactives en estat enantiòmerament pur i han rebaixat la toxicitat de molts dels productes que ingerim.