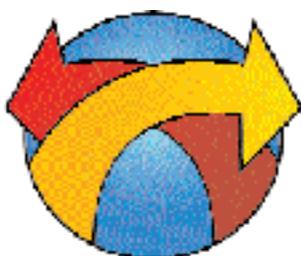


Izquierda y derecha en química: la quiralidad



Las moléculas quirales existen en dos configuraciones distintas. De la configuración de dichas moléculas depende la evolución del Universo, que involucra la transformación de moléculas inanimadas en organismos vivientes.

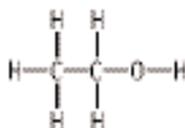
Eusebio Juaristi

ESTRUCTURA MOLECULAR

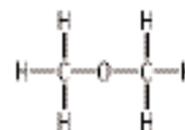
La química es la disciplina científica que estudia la materia y sus transformaciones. Conocer la materia es equivalente a conocer la estructura de las moléculas que la constituyen, y dicho conocimiento se da en cuatro niveles, de menor a mayor complejidad (Juaristi, 1991):

1. La *composición*, que especifica el tipo y número de átomos presentes en la molécula. Por ejemplo, dos carbonos, seis hidrógenos y un oxígeno dan lugar a la molécula de etanol, C_2H_6O .

2. La *conectividad*, que describe la manera en que están unidos los átomos entre sí. La conectividad en la molécula de etanol es la siguiente:

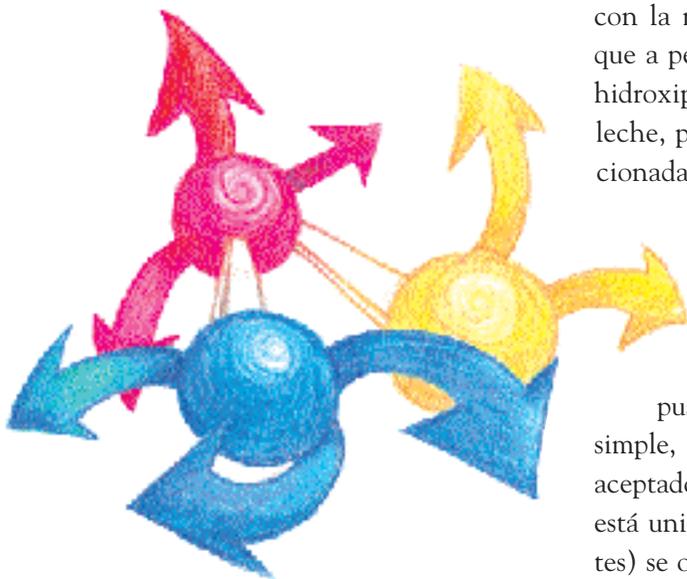


En la molécula de éter metílico, aunque consta también de dos carbonos, seis hidrógenos y un oxígeno, la forma en que estos átomos están enlazados es distinta:



El etanol y el éter metílico son *isómeros*, ya que muestran la misma composición pero distinta conectividad. Cabe señalar que las propiedades físicas (punto de fusión, densidad, etcétera) y químicas (por ejemplo, reactividad con un metal como el sodio) son diferentes entre isómeros.

3. La *configuración*. A mediados del siglo XIX se conocían ya varios ejemplos de moléculas



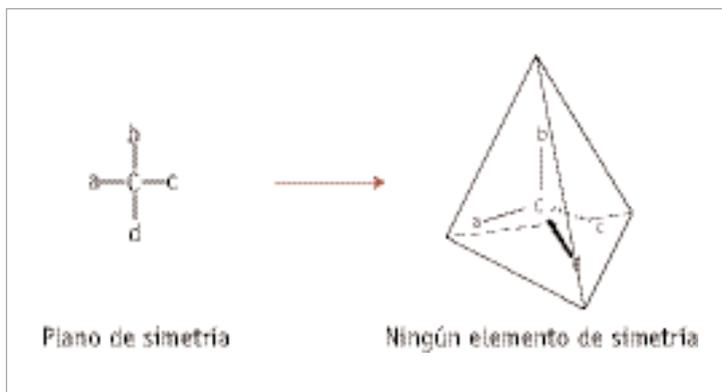
con la misma composición y conectividad de sus átomos, y que a pesar de ello eran distintas. Por ejemplo, el ácido alfa-hidroxiopropiónico, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$, aislado en 1780 de la leche, presenta una propiedad llamada rotación óptica (relacionada con la forma en que una solución de esta sustancia hace girar el plano de la luz polarizada) de signo opuesto a la exhibida por el ácido alfa-hidroxiopropiónico, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2\text{H}$ aislado en 1807 de tejidos musculares. ¿Cómo es esto posible?

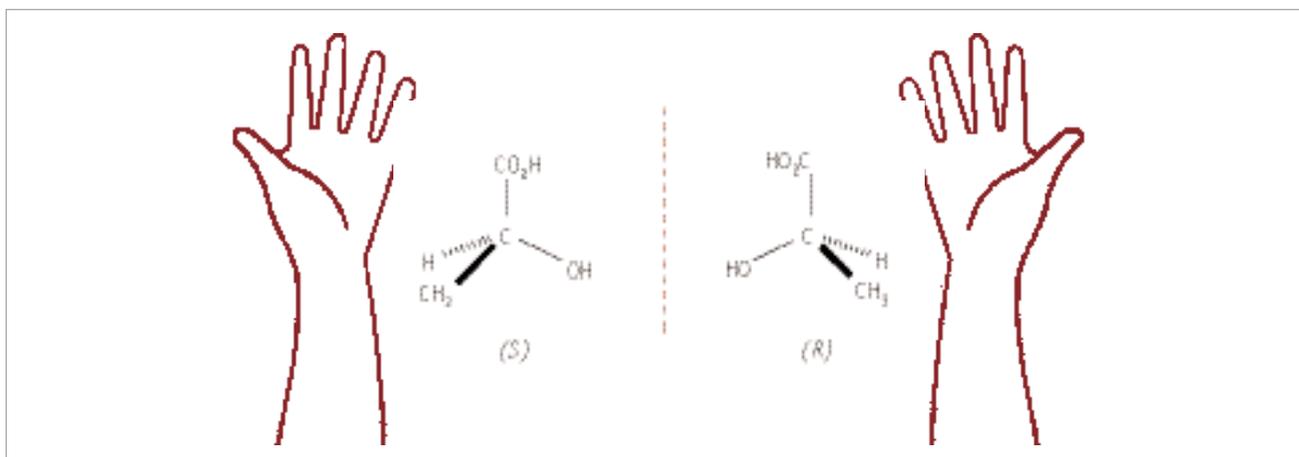
En 1874 los investigadores Le Bel y van't Hoff propusieron una explicación que, si bien ahora nos parece simple, involucró un cambio fundamental en los conceptos aceptados de la época: si los cuatro grupos químicos a los que está unido el átomo de carbono de una molécula (sustituyentes) se orientan a las esquinas de dicho carbono (llamado *carbono tetraédrico*), entonces la molécula del ácido alfa-hidroxiopropiónico es *asimétrica* (Figura 1).

La estructura del carbono tetraédrico nos obliga a dejar de pensar en dos dimensiones, para entonces imaginar y representar las moléculas en tres dimensiones. Nace así la *estereoquímica*, y es entonces posible comprender que compuestos como el ácido alfa-hidroxiopropiónico (que presentan cuatro sustituyentes diferentes unidos al carbono) son asimétricos y pueden existir como dos estructuras isoméricas que guardan una relación de imágenes en un espejo (Figura 2).

Como se muestra en la figura 2, las dos estructuras isoméricas del ácido alfa-hidroxiopropiónico difieren en su configuración (*R*) o (*S*), y se dice que constituyen un par de *enantiómeros*. A su vez, un *racemato* o *mezcla racémica* consiste de ambos enantiómeros en una proporción 50:50. Se puede también apreciar la analogía de los ácidos (*R*)- y (*S*)-alfa-hidroxiopropiónicos con nuestras manos derecha e izquierda, que a pesar de presentar los mismos componentes (dedo pulgar, índice, etcétera) y la misma conectividad, son diferentes. De hecho, con

Figura 1. En contraste con las moléculas planas, el carbono tetraédrico puede ser asimétrico.





base en el vocablo griego para la palabra “mano”, las moléculas enantioméricas se conocen también como moléculas *quirales*.

De la misma manera que la mano derecha se adapta al guante derecho pero no al izquierdo, a nivel biológico los sustratos quirales pueden encajar o no en las moléculas llamadas receptores enzimáticos, sensoriales, etcétera. Esto se debe a que dichos receptores también están constituidos por moléculas quirales, como aminoácidos, proteínas y carbohidratos, entre otros: en consecuencia, los sustratos enantioméricos generalmente presentan diferencias en su actividad biológica, propiedades farmacológicas y toxicológicas, etcétera.

4. La *conformación* molecular está determinada por la orientación de los átomos en dicha molécula, y se origina mediante giros alrededor de enlaces sencillos. Así, el 1,2-dicloroetano existe principalmente como una mezcla de *confórmers* denominados “gauche” y “anti” (Figura 3a). Otro ejemplo relevante en bioquímica son las conformaciones “syn” y “anti” en péptidos (Figura 3b).

LA QUIRALIDAD EN LOS SERES VIVOS

Los organismos vivos contienen un gran número de componentes quirales; en las proteínas están presentes sólo aminoácidos de configuración L, y sólo azúcares con configuración D se encuentran en los ácidos nucleicos como el desoxirribonucleico y el ribonucleico (ADN y ARN). (Figura 4).

¿POR QUÉ SON NECESARIAS LAS MOLÉCULAS QUIRALES EN LOS PROCESOS BIOLÓGICOS?

De acuerdo con Eschenmoser, la diversidad constitucional, configuracional y conformacional de las moléculas sería demasiado

Figura 2. Moléculas asimétricas como el ácido alfa-hidroxiopropiónico existen como dos isómeros (enantiómeros) que difieren en su configuración.

De la misma manera que la mano derecha se adapta al guante derecho pero no al izquierdo, a nivel biológico los sustratos quirales pueden encajar o no en las moléculas llamadas receptores enzimáticos, sensoriales, etcétera

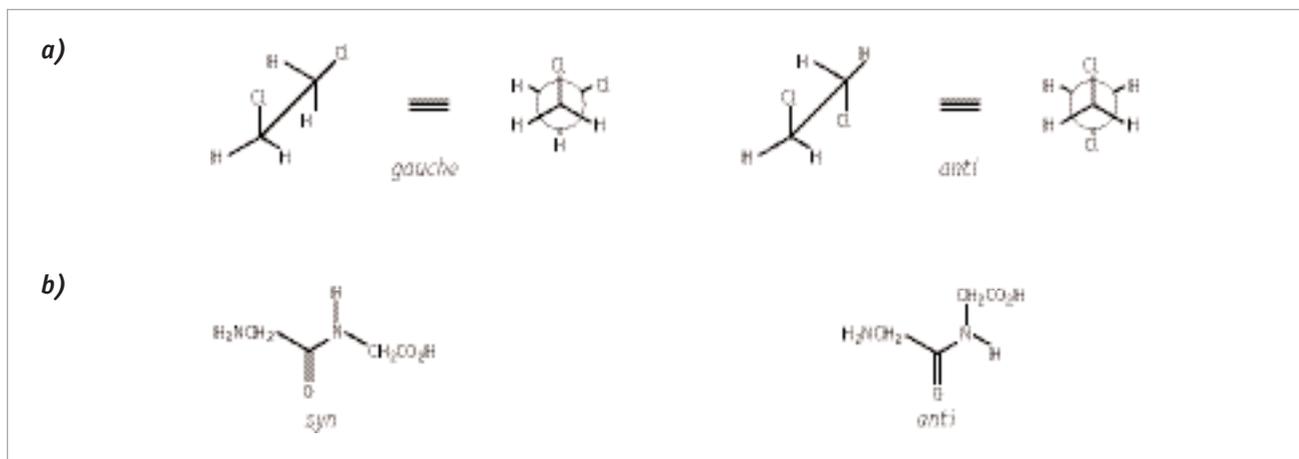


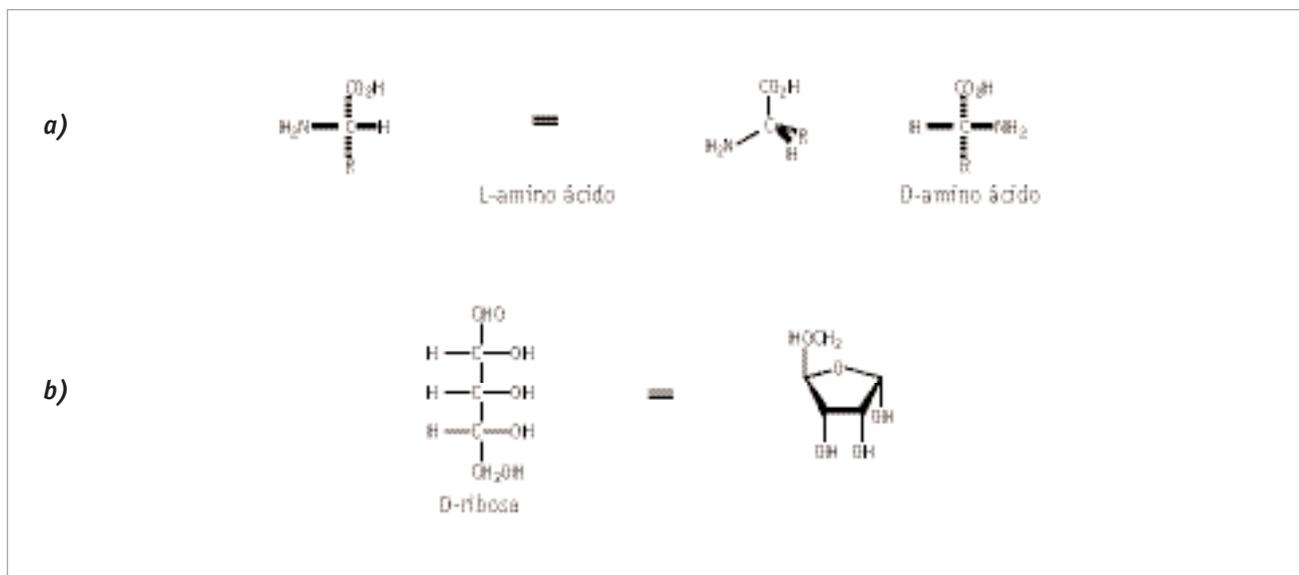
Figura 3. *a)* Conformaciones *gauche* y *anti* del 1,2-dicloroetano. *b)* Conformaciones *syn* y *anti* de un enlace peptídico.

limitada si se tuviera que restringir a moléculas no quirales. Bajo esas condiciones, no se darían los procesos que eventualmente dan lugar a los organismos vivos. Así pues, es muy poco probable que la vida hubiera aparecido en un mundo que consistiera exclusivamente de moléculas no quirales. En efecto, la diversidad molecular que es posible en un mundo con moléculas orgánicas quirales es infinitamente mayor, de modo que la evolución tomó lugar aprovechando tales elementos.

¿POR QUÉ NO ES POSIBLE LA VIDA CON BIOMOLÉCULAS RACÉMICAS?

Figura 4. Configuración de los alfa-aminoácidos y azúcares naturales.

Según Eschenmoser, porque la evolución molecular (desde sustancias inanimadas hasta organismos vivos) que pudiera conducir a una “vida racémica” (es decir, en la que hubiera igual



proporción de moléculas “izquierdas” y “derechas”) es mucho menos probable que la evolución de “vida quiral”. En efecto, si los procesos biológicos operaran de forma racémica, serían mucho más complicados. Por ejemplo, la catálisis enzimática debe ser específica para cada enantiómero, dado que la enzima y sus sustratos deben encajar perfectamente. En consecuencia, para que una “vida racémica” fuera tan eficiente como la “vida quiral” que conocemos, los organismos estarían forzados a utilizar un conjunto doble de enzimas; unas “izquierdas” y otras “derechas”. El funcionamiento de tales organismos sería mucho más complicado que el de las que operan con un solo conjunto de enzimas.

En resumen, durante la evolución, el desarrollo de “vida quiral” será más favorable que el de “vida racémica”. Aun suponiendo que durante las primeras etapas de la evolución pudo haber existido una “vida racémica”, ésta hubiera sido desplazada desde hace muchísimo tiempo por las formas y mecanismos de “vida quiral” que conocemos hoy en día.

Durante la evolución,
el desarrollo de “vida quiral”
será más favorable que el
de “vida racémica”

¿CÓMO SE ORIGINÓ LA PREDOMINANCIA DE LA QUIRALIDAD BIOMOLECULAR?

Diferentes experimentos que han intentado reproducir en el laboratorio las condiciones y la composición química terrestre antes de la aparición de la vida no han mostrado la generación de moléculas quirales con predominio de uno de los enantiómeros. Este resultado puede ser consecuencia de la escala de tiempo en el laboratorio (horas, días), que es demasiado corta en comparación con la escala de tiempo del proceso natural (miles o millones de años).

Hasta 1956 se pensaba que la naturaleza es simétrica al nivel atómico. Por tanto, la predominancia de la quiralidad bioquímica se explicó en términos de fenómenos que alteraron accidentalmente la relación 50:50 en aminoácidos y azúcares racémicos, conduciendo al predominio de las formas L y D, respectivamente. Posibles ejemplos de fenómenos que pudieron dar lugar al enriquecimiento de un enantiómero sobre el otro incluyen la adsorción y la cristalización asimétrica.

Sin embargo, en 1956 se confirmó experimentalmente que el decaimiento beta de los núcleos atómicos



Una serie de descubrimientos recientes apoyan la teoría de que la predominancia de la quiralidad en las biomoléculas esenciales se originó en eventos extraterrestres

viola (en contraste con otras fuerzas físicas fundamentales como son la gravedad y el electromagnetismo) el principio de paridad; es decir, este proceso no ocurre con la misma probabilidad que su imagen en el espejo. (Lee y Yang, 1956).

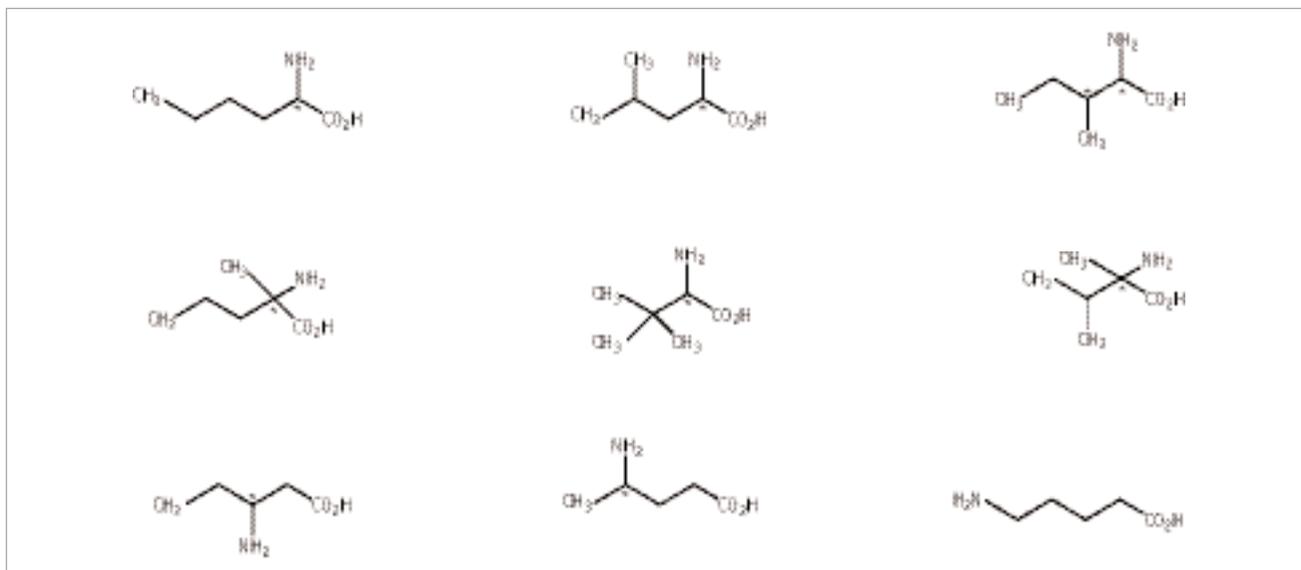
Este descubrimiento condujo a la observación de que las partículas β emitidas por núcleos radioactivos son intrínsecamente asimétricas: los electrones-L “izquierdos” se forman preferentemente en relación a los electrones-R “derechos”. (Hegstrom y Kondepudi, 1990). La consecuencia más importante de estas observaciones es que la quiralidad existe a nivel de partículas elementales. Así, actualmente se considera factible que la predominancia de la quiralidad de las moléculas biológicas esenciales (aminoácidos, proteínas, azúcares, nucleótidos, ácidos nucleicos, etcétera) es consecuencia de la quiralidad intrínseca de las partículas elementales.

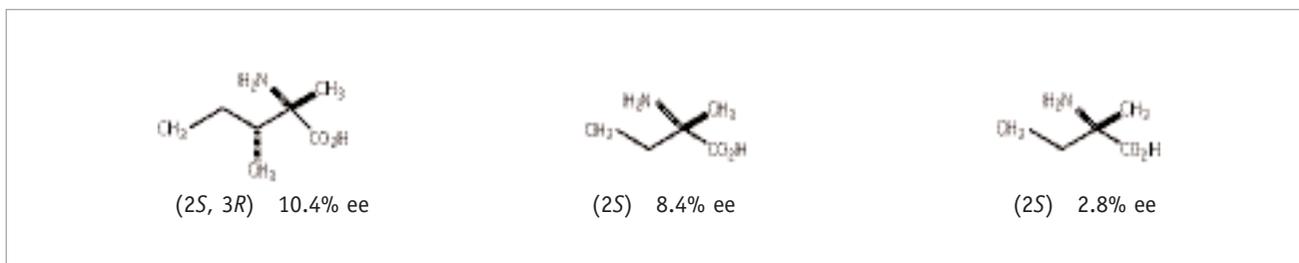
POSIBLE ORIGEN EXTRATERRESTRE DE LAS BIOMOLÉCULAS HOMOQUIRALES

Una serie de descubrimientos recientes apoyan la teoría de que la predominancia de la quiralidad en las biomoléculas esenciales se originó en eventos extraterrestres. Por ejemplo, meteoritos de tipo carbonáceo, en particular el meteorito Murchison (que cayó en Australia en 1969) presentan varios aminoácidos de tipo alfa-, beta-, gamma- y delta (Figura 5).

Es notable que varios aminoácidos quirales no se encontraron en forma de una mezcla racémica (50:50), sino que mostraron excesos enantioméricos significativos (Figura 6).

Figura 5. Aminoácidos aislados del meteorito Murchison. El asterisco señala los carbonos asimétricos en los aminoácidos quirales.





Casi simultáneamente, se ha comprobado la presencia de luz infrarroja circularmente polarizada en el espacio interestelar, y como se ha demostrado que la luz infrarroja circularmente polarizada da lugar a radiación ultravioleta circularmente polarizada, es muy factible que uno de los enantiómeros en una mezcla racémica sea fotodegradado dependiendo del signo de la polarización. Así pues, parece razonable suponer que durante el desarrollo de la vida, la Tierra estaba cubierta con materia que se originó en regiones expuestas a radiación circularmente polarizada. Esta irradiación produjo excesos enantioméricos en los aminoácidos formados en ese periodo, lo que posteriormente inclinó la balanza hacia el desarrollo de la vida como la conocemos.

Figura 6. Excesos enantioméricos encontrados en los aminoácidos quirales aislados del meteorito Murchison (Cronin y Pizzarelo, 1997). (Exceso enantiomérico: porcentaje del enantiómero mayoritario menos porcentaje del enantiómero minoritario).

AMPLIFICACIÓN DE LA QUIRALIDAD

Los excesos enantioméricos producidos por la luz circularmente polarizada son generalmente pequeños, por lo que la naturaleza requirió necesariamente de mecanismos químicos para incrementar la pureza enantiomérica de las biomoléculas relevantes.

La autocatálisis asimétrica y los efectos no lineales son dos mecanismos que en principio pueden dar lugar a la amplificación de la quiralidad. En efecto, se ha encontrado que el alcohol quiral generado de la reacción del aldehído (1) con isopropil-cinc es asimismo el catalizador quiral que facilita su propia formación. Lo más sobresaliente de este proceso es que los catalizadores que se van generando son cada vez más eficientes, de modo que la pureza enantiomérica de los productos es cada vez mayor (Figura 7).

La mayor eficiencia del catalizador con cada ciclo del proceso se debe a efectos no lineales en los que el catalizador consiste en realidad de complejos diméricos, que son más reactivos si son *homoquirales*; es decir, incorporando dos enantiómeros de la misma configuración. En contraste, las especies diméricas *heteroquirales* (incorporando enantiómeros opuestos) son menos reactivas. (Figura 8).

Parece razonable suponer que durante el desarrollo de la vida, la Tierra estaba cubierta con materia que se originó en regiones expuestas a radiación circularmente polarizada

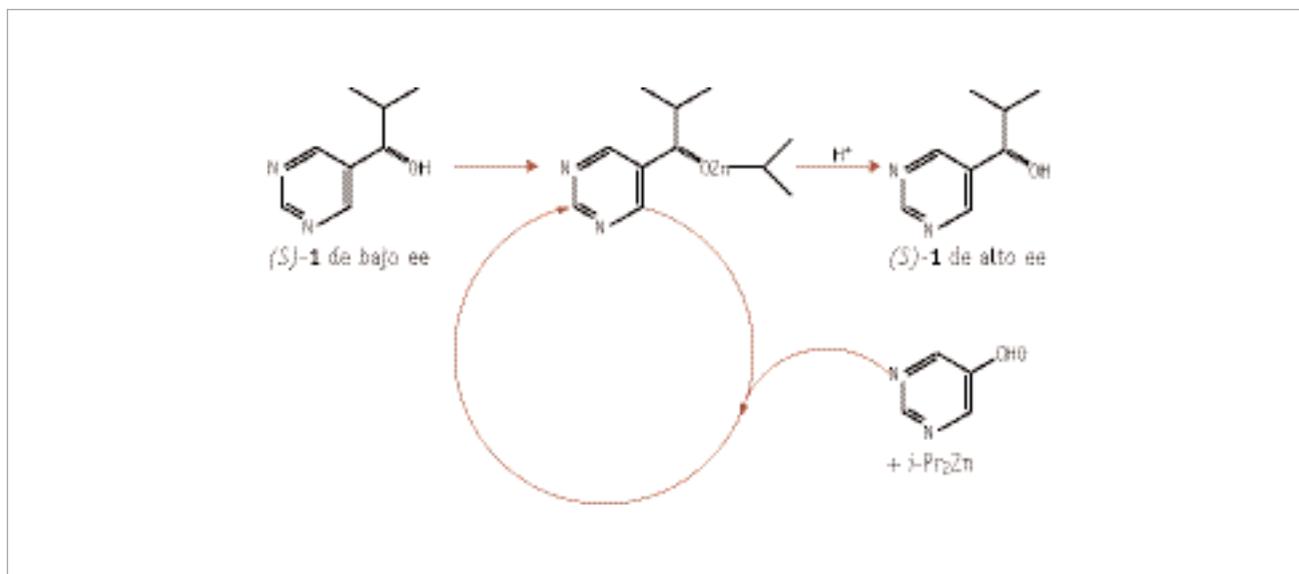


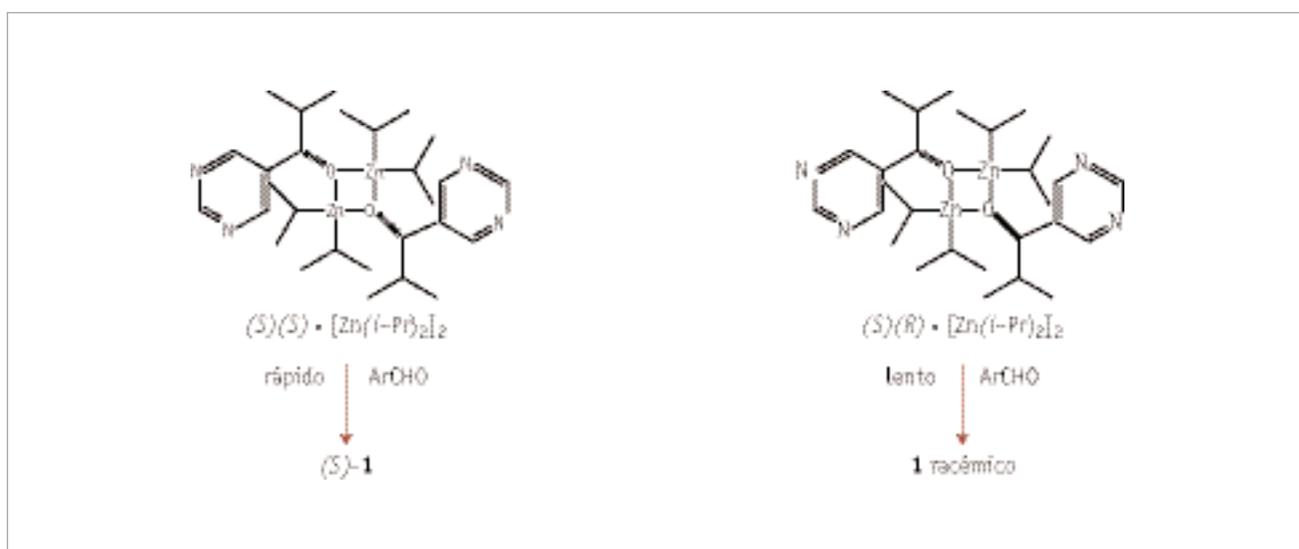
Figura 7. Catálisis asimétrica en la formación de (S)-1 con amplificación de la quiralidad.

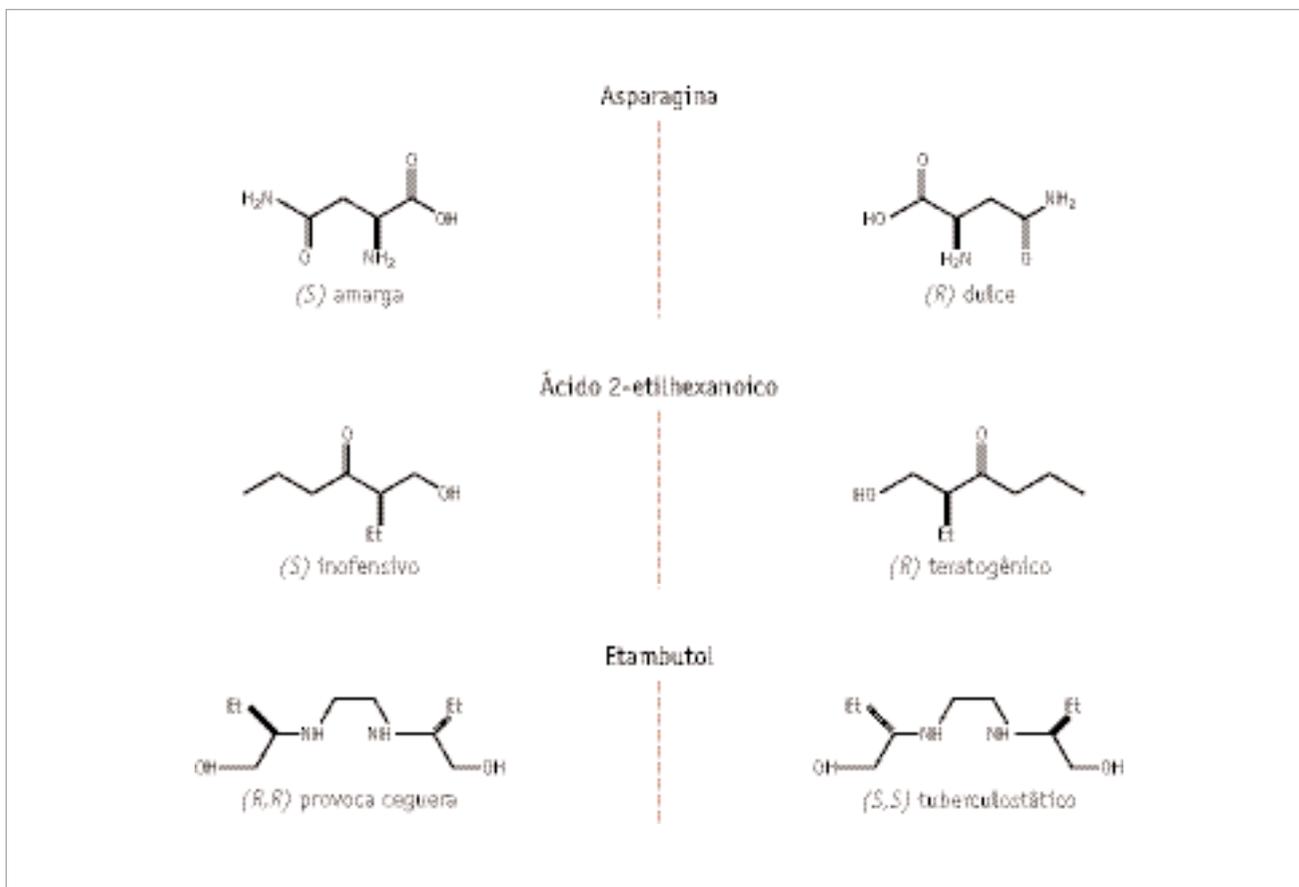
LA ASIMETRÍA HUMANA DURANTE EL ACTO DE BESAR

Es evidente que la asimetría microscópica a nivel molecular, presente por ejemplo en el material genético, se manifiesta también en eventos macroscópicos como la preferencia de los humanos por usar la mano derecha o el pie derecho.

Recientemente, se ha determinado que los bebés recién nacidos, al girar la cabeza, lo hacen generalmente hacia la derecha. Este comportamiento asimétrico tiene influencia en el desarrollo posterior del niño o adulto. Por ejemplo, se ha demostrado que al besarse la mayoría de las parejas de enamorados giran su cabeza hacia la derecha y no hacia la izquierda. (Güntürkün, 2003).

Figura 8. Los complejos diméricos homquirales son más eficientes como catalizadores que los complejos heteroquirales.





ESTEREOESPECIFICIDAD DE LAS INTERACCIONES FÁRMACO-BIORECEPTOR

Como hemos visto, la quiralidad es una característica fundamental de los sistemas biológicos, y es reflejo de la asimetría intrínseca de la materia. Las interacciones entre fármacos y sus receptores biológicos son estereoespecíficas, y afectan tanto las características farmacodinámicas como farmacocinéticas de dichas interacciones.

Diversos estudios de la relación estructura/actividad de los sistemas fármaco-bioreceptor sugieren una analogía con la situación que se presenta entre la mano derecha o izquierda y el guante de la misma quiralidad. Así, se conocen ya muchos ejemplos de diferencias notables en la actividad biológica de los enantiómeros en las moléculas quirales componentes de medicinas, vitaminas, agentes agroquímicos, saborizantes, perfumes, etcétera (Juaristi, 1997). (Figura 9).

La importancia de la configuración estereoquímica en medicina se puede ilustrar también con el caso del fármaco *salbutamol*, que es un agente efectivo para el tratamiento del asma, padecimiento que afecta a más de 150 millones de personas. Sólo

Figura 9. Distintas actividades biológicas de sustratos enantioméricos.

La quiralidad
es una característica
fundamental de los sistemas
biológicos, y es reflejo
de la asimetría intrínseca
de la materia

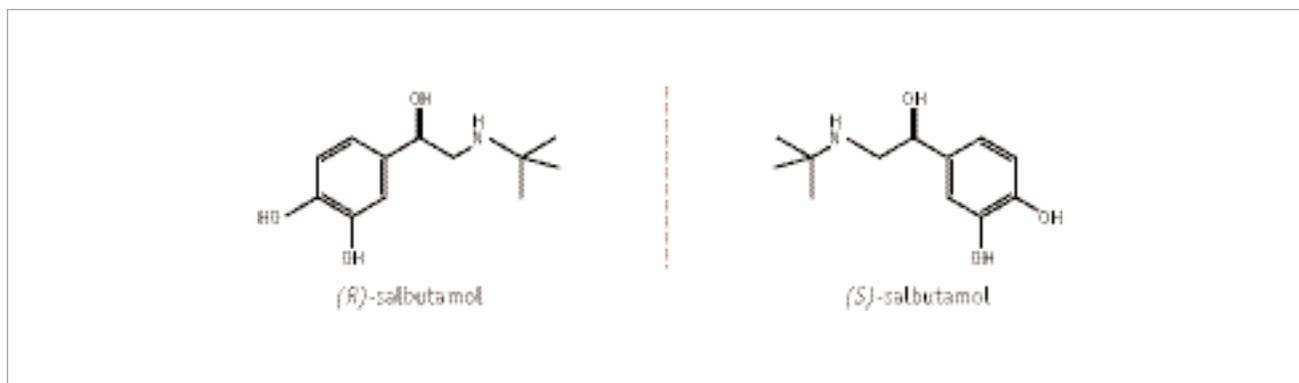


Figura 10. El enantiómero (*R*) del salbutamol es un agente efectivo en el tratamiento del asma, mientras que el enantiómero (*S*) es inocuo.

Los animales utilizan feromonas quirales como agentes de comunicación. Generalmente un enantiómero es bioactivo (atrayente sexual), mientras que el otro es inactivo o inhibidor (repelente)

el enantiómero (*R*) es un agonista beta-adrenoceptor, que produce dilatación de los bronquios al modificar la concentración de calcio en los bronquios, lo que resulta en relajamiento y alivio (Figura 10).

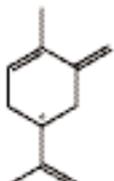
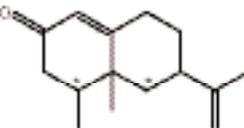
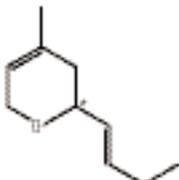
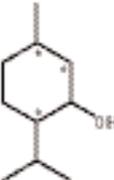
Nuestra percepción de las sustancias quirales con olor también depende de su quiralidad, y esta estereoespecificidad es por supuesto muy importante en la industria de los perfumes. La Figura 11 reúne varios ejemplos de las diferencias en los olores característicos de pares enantioméricos (Brenna, 2003).

Asimismo, los animales utilizan feromonas quirales como agentes de comunicación. Generalmente un enantiómero es bioactivo (atrayente sexual), mientras que el otro es inactivo o inhibidor (repelente). Por ejemplo, el enantiómero (*S*) del *japonilure* funciona como feromona sexual en el escarabajo, mientras que el enantiómero (*R*) inhibe la atracción sexual entre dichos insectos (Figura 12a). Asimismo, la (+)-*brevicomina* es la feromona activa del gusano del pino, mientras que el enantiómero (–) es completamente inactivo (Figura 12b).

Así pues, las sustancias quirales existen como dos o más estereoisómeros, que deben considerarse como compuestos diferentes desde el punto de vista de su actividad biológica. Para los químicos dedicados a la síntesis de sustancias farmacológicamente activas es por lo tanto esencial contar con la capacidad para preparar dichos enantiómeros en forma pura. De no ser así, el producto sintético será una mezcla racémica, lo que conduce necesariamente a rendimientos de cuando mucho el 50 por ciento.

METODOLOGÍAS PARA LA SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA

Durante las últimas dos décadas, los trabajos de investigación en laboratorios académicos e industriales han conducido al desarrollo de varias metodologías eficientes para la preparación

Compuesto	Descripción de su olor
 Linalool	(+) : dulce, trigo (-) : madera, lavanda
 Carvona	(+) : alcaravea (-) : hierbabuena
 Nootkatone	(+) : toronja (-) : picante
 Óxido de Nerol	(+) : floral (-) : picante
 Mentol	(+) : menta (-) : áspero

de moléculas quirales con alta pureza enantiomérica (Juaristi, 1997; Juaristi, 2002).

Los métodos que permiten obtener enantiómeros puros se pueden dividir en cuatro tipos: 1) separación de enantiómeros, 2) aprovechamiento del “acervo” quiral, (3) síntesis selectiva de enantiómeros, y 4) catálisis selectiva de enantiómeros.

En relación al método de catálisis enantioselectiva, las investigaciones pioneras de Knowles, Noyori y Sharpless (Juaristi, 2002) han tenido un gran impacto, tanto en el avance de la química como disciplina científica como en el desarrollo de la industria química mundial. En efecto, un número significativo

Figura 11. Ejemplos de enantiómeros que presentan diferentes olores.

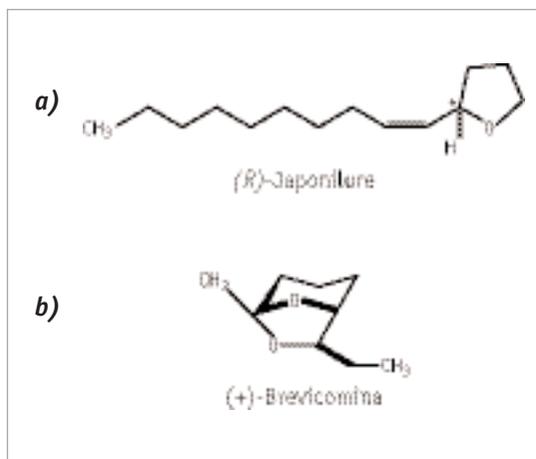


Figura 12. Feromonas sexuales activas en algunos insectos.

de investigadores académicos se dedican actualmente al estudio de las síntesis asimétricas. Asimismo, la industria química mundial ha florecido y crecido a través de las aplicaciones de esta nueva herramienta en la producción de fármacos, saborizantes, insecticidas, etcétera. La influencia de la síntesis asimétrica alcanza asimismo áreas interdisciplinarias como biología, medicina y la ciencia de materiales, entre otras.

Bibliografía

- Brenna, E., C. Fuganti, y S. Serra (2003), "Enantioselective perception of chiral odorants", *Tetrahedron: asymmetry*, 14, 1-42.
- Cronin, J. R. y S. Pizzarello (1997), "Enantiomeric excesses in meteoritic amino acids", *Science*, 275, 951-955.
- Güntürkün, O. (2003), "Human behaviour: adult persistence of head-turning asymmetry", *Nature*, 421, 711-712.
- Hegstrom, R. A. y D. K. Kondepudi (1990), "The handedness of the universe", *Scientific American* 262 (1), 98-105.
- Juaristi, E. (1991), *Introduction to stereochemistry and conformational analysis*, Nueva York, Wiley.
- Juaristi, E. (1997), "Recent advances in the enantioselective synthesis of chiral drugs", *Anal. Quím. Int. Ed.*, 93, 135-142.
- Juaristi, E. (2002), "La importancia de la síntesis asimétrica", *Educación química*, 13 (1), 6-7.
- Lee, T. D. y C. N. Yang (1956), "Mass degeneracy of the heavy mesons", *Phys. Rev.* 102, 290-291.

Agradecimientos

Muy especialmente al profesor Albert Eschenmoser, ETH-Zurich e Instituto Scripps en La Jolla, quien compartió con el autor varias ideas fundamentales acerca del origen y relevancia de la quiralidad en el Universo. Quiero agradecer a mis colegas Gabriel López Castro (Departamento de Física, Cinvestav) y Raymundo Cea (Instituto de Química, UNAM) por sus valiosos comentarios. Agradezco también la ayuda proporcionada por la química María Luisa Kaiser (Departamento de Química, Cinvestav).

Eusebio Juaristi nació en Querétaro en 1950. Egresado de la Licenciatura en Ciencias Químicas (Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, 1972) obtuvo el grado de Doctor en Química de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill (1977). Después de realizar estancias posdoctorales en la Universidad de California en Berkeley y en la compañía Syntex (Palo Alto, California) regresó a México en 1979, y se incorporó al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, donde labora desde entonces como profesor investigador. En 1988 obtuvo el Premio de Investigación de la Academia Mexicana de Ciencias y en 1998 le fue otorgado el Premio Nacional de Ciencias y Artes.

juaristi@relaq.mx