

TEXTOS DOCENTS

347

QUÍMICA FARMACÉUTICA I

Tomo 1

Pelayo Camps García
Santiago Vázquez Cruz
Carmen Escolano Mirón

Departament de Farmacologia i Química Terapèutica



UNIVERSITAT DE BARCELONA



TEXTOS DOCENTS

347

QUÍMICA FARMACÉUTICA I

Tomo 1

Autores:

Profesor Pelayo Camps García
Catedrático de Química Orgánica

Dr. Santiago Vázquez Cruz
Profesor Agregado

Dr. Carmen Escolano Mirón
Profesor Agregado

Departament de Farmacologia i Química Terapèutica
Facultat de Farmàcia

Publicacions i Edicions



UNIVERSITAT DE BARCELONA

U

B

INDICE GENERAL

PROLOGO	9
Bloque I. INTRODUCCIÓN	11
Tema 1. Introducción a la química farmacéutica	13
1.1. Objeto de la química farmacéutica y conceptos básicos	13
1.2. Nomenclatura de fármacos	14
Tema 2. Introducción a la síntesis de fármacos enantioméricamente puros: conceptos previos	19
2.1. Enantiotopía y diastereotopía	20
2.2. Estados de transición enantiomórficos y diastereomórficos. Notaciones pro- <i>R</i> /Pro- <i>S</i> y <i>re</i> / <i>si</i>	22
2.3. Adiciones de nucleófilos a compuestos carbonílicos con caras diastereotópicas: Regla de Cram .	26
2.4. Aplicación de estos conceptos a la interpretación de transformaciones bioquímicas	26
Tema 3. Enantiómeros y actividad biológica: enantioselectividad en las interacciones fármaco-receptor	29
3.1. Enantioselectividad en las interacciones fármaco-receptor	29
3.1.1. <i>El distómero da lugar a metabolitos con efectos secundarios</i>	30
3.1.2. <i>El distómero no presenta serios efectos secundarios</i>	30
3.1.3. <i>El distómero presenta efectos secundarios indeseables</i>	31
3.1.4. <i>Ambos enantiómeros tienen un valor terapéutico diferente</i>	32
3.1.5. <i>La combinación de ambos enantiómeros presenta ventajas terapéuticas</i>	33
3.1.6. <i>Inversión de quiralidad metabólica: ácidos α-arilpropiónicos</i>	33
3.2. Enantioselectividad en las interacciones de otros productos bioactivos	35
3.2.1. <i>Ácidos α-ariloxipropiónicos (herbicidas)</i>	35
3.2.2. <i>Insecticidas piretroides</i>	36
3.2.3. <i>Fungicidas</i>	37
3.2.4. <i>Quiralidad y sentido del gusto</i>	38
Tema 4. Síntesis de compuestos enantiopuros: metodología y ejemplos representativos	39
4.1. Introducción	39
4.1.1. <i>Procedimientos para la preparación de compuestos enantiopuros</i>	40
4.2. Separación de racematos	41
4.2.1. <i>Cristalización preferencial</i>	41
4.2.2. <i>Cristalización vía diastereómeros</i>	42
4.2.3. <i>Resolución cinética</i>	47
4.2.3.1. <i>Resolución cinética enzimática</i>	47
4.2.3.2. <i>Resolución cinética química</i>	51
4.3. Síntesis asimétrica a partir de productos del "pool de quiralidad"	53
4.3.1. <i>El compuesto del "pool de quiralidad" se integra en el producto deseado. Utilización de sintones quirales</i>	53
4.3.2. <i>El producto del "pool de quiralidad" no se integra en el producto deseado pudiendo recuperarse: uso de auxiliares quirales en procesos de transferencia de quiralidad</i>	55
4.4. Síntesis asimétrica catalítica a partir de sustratos proquirales	55

Tema 5. Principios generales de la síntesis de fármacos	57
5.1. Síntesis total y síntesis parcial	57
5.2. Análisis retrosintético. Concepto de sintón	58
5.3. Síntesis lineal y síntesis convergente	61
5.4. Quimioselectividad, regioselectividad y estereoselectividad	62
5.5. Grupos protectores	72
5.5.1. Protección de grupos carbonilo	72
5.5.2. Protección de grupos hidroxilo	74
5.5.3. Protección de grupos amino	80
 Bloque II. SÍNTESIS DE FÁRMACOS ALIFÁTICOS Y ALIFÁTICO-AROMÁTICOS	 87
 Tema 6. Síntesis de arilalquilaminas, ariletanolaminas, diariloxialquilaminas, ariloxipropanolaminas, ácidos α-arilacéticos, ácidos α-arilpropiónicos, ácidos ariloxiisobutíricos, ácidos ariloxiacéticos y compuestos relacionados	 89
6.1. Síntesis de ariletilaminas	89
6.1.1. Fármacos con estructura de ariletilamina	89
6.1.2. Dopamina	93
6.1.3. Anfetamina	94
6.1.4. Prenilamina, fenfluramina y mebeverina	96
6.1.5. Anfetaminilo	96
6.1.6. Clorfentermina	97
6.1.7. Tranilcipromina	98
6.1.8. Verapamilo	99
6.2. Síntesis de fármacos con estructura de 1-aril-2-aminoetanol (“ariletanolaminas”)	100
6.2.1. Fármacos con estructura de 1-aril-2-aminoetanol	100
6.2.2. Octopamina	104
6.2.3. Albuterol	105
6.2.4. Clorprenalina	105
6.2.5. Epinefrina	106
6.2.6. Carbuterol	106
6.2.7. Metaraminol	107
6.3. Síntesis de 1-ariloxi-3-amino-2-propanoles (“ariloxipropanolaminas”)	108
6.3.1. Fármacos con estructura de ariloxipropanolamina	108
6.3.2. Enlaces clave en el análisis retrosintético de las ariloxipropanolaminas	111
6.3.3. Propranolol	112
6.3.4. Bevantolol	112
6.3.5. (S)-Levobunolol	113
6.4. Síntesis de 3-arilpropilaminas	115
6.4.1. Metadona	116
6.4.2. Acetato de metadilo	118
6.4.3. Clorfeniramina	118
6.4.4. Propoxifeno	120
6.4.5. Biperideno	122
6.4.6. Triprolidina	123
6.4.7. Tolpropamina	123
6.4.8. Tipepidina	124
6.5. Síntesis de diarilmetoxialquilaminas	125
6.5.1. Doxilamina	126
6.5.2. Clemastina	127
6.6. Síntesis de ácidos α -arilacéticos	129
6.6.1. Análisis retrosintético de ácidos α -arilacéticos	131
6.6.2. Alclofenaco	132
6.6.3. Ibufenaco	132
6.6.4. Diclofenaco sódico	132
6.6.5. Síntesis de derivados de ácidos α -arilacéticos: bufexamaco y aceclofenaco	133

6.7. Síntesis de ácidos α -arilpropiónicos	134
6.7.1. Análisis retrosintético de ácidos α -arilpropiónicos	136
6.7.2. Ibuprofeno	136
6.7.3. Fenoprofeno	138
6.7.4. Naproxeno	138
6.7.5. Síntesis de derivados de ácidos α -arilpropiónicos: <i>piketoprofeno</i>	138
6.8. Fármacos con estructura de ácidos 2-ariloxiisobutíricos	139
6.8.1. Ciprofibrato	139
6.8.2. Clinofibrato	140
6.8.3. Bezafibrato	141
6.8.4. Síntesis de derivados de los ácidos fibrícos	141
6.9. Fármacos con estructura de ácidos ariloxiacéticos	142
Bloque III. SÍNTESIS DE FÁRMACOS HETEROCÍCLICOS	143
Tema 7. Síntesis de fármacos que contienen sistemas heterocíclicos no aromáticos	145
7.1. Síntesis de fármacos con estructura de 1,2-diamina y de piperazina	145
7.1.1. Fármacos antihistamínicos con estructura de 1,2-diamina y de piperazina	145
7.1.2. Cloropiramina	146
7.1.3. Clorciclizina	148
7.1.4. Cinarizina	148
7.2. Síntesis de butirofenonas neurolépticas	149
7.2.1. Butirofenonas neurolépticas relacionadas con la piperidina	149
7.2.2. Benperidol	150
7.2.3. Droperidol	152
7.2.4. Trifluperidol	152
7.2.5. Pipamperona	153
7.2.6. Spiperona	154
7.3. Síntesis de analgésicos opioides derivados de la piperidina	155
7.3.1. Analgésicos opioides derivados de la piperidina	155
7.3.2. Alfaprodina	156
7.3.3. Fentanilo	157
7.3.4. Lofentanilo	158
7.3.5. Alfentanilo	159
7.3.6. Anileridina	160
7.3.7. Cetobemidona	161
7.4. Síntesis de otros fármacos piperidínicos	162
7.4.1. Otros fármacos piperidínicos	162
7.4.2. Bamipina	165
7.4.3. Bepotastina	165
7.4.4. Budipina	168
7.4.5. Difenoxilato	169
7.4.6. Donepezilo	171
7.4.7. Fenspirida	174
7.4.8. Fluspirileno	175
7.4.9. Levocabastina	177
7.4.10. Loperamida	181
7.4.11. Lubeluzol	182
7.4.12. Penfluridol	184
7.4.13. Terfenadina	184
7.4.14. Xaliprodeno	186
7.5. Síntesis de fármacos relacionados con el ácido barbitúrico	188
7.5.1. Derivados cíclicos de la urea: fármacos derivados del ácido barbitúrico	188
7.5.2. Análisis retrosintético de barbituratos	189
7.5.3. Amobarbital	190
7.5.4. Hexobarbital	190

7.5.5. Fenobarbital	191
7.5.6. Mefobarbital	192
7.5.7. Eterobarb	192
7.5.8. Síntesis de tiobarbituratos: síntesis de tiamilal	193
7.6. Síntesis de anticonvulsivos no barbituratos	193
7.6.1. Derivados cíclicos de la urea y compuestos relacionados: anticonvulsivos no derivados del ácido barbitúrico	193
7.6.2. Síntesis de glutarimidias: síntesis de aminoglutetimida	194
7.6.3. Síntesis de imidazolidin-2,4-dionas: síntesis de fenitoína y etotoína	194
7.6.4. Síntesis de oxazolidin-2,4-dionas: síntesis de trimetadiona	195
7.6.5. Síntesis de succinimidias: síntesis de etosuximida	196
7.7. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas antihipertensivas	197
7.7.1. Fármacos con estructura de 1,4-dihidropiridina	197
7.7.2. Nifedipina	198
7.7.3. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas no simétricas: nitrendipina	199
7.7.4. Efonidipina	200
Tema 8. Síntesis de fármacos que contienen sistemas heterocíclicos aromáticos no condensados	202
8.1. Nitrofuranos	202
8.1.1. Nitrofuranos antibacterianos representativos	202
8.1.2. Nifuratel	203
8.1.3. Nitrofurual	205
8.1.4. Nifurtimox	205
8.1.5. Nifurzida	206
8.2. Síntesis de sulfonamidias antibacterianas	207
8.2.1. Sulfonamidias representativas	207
8.2.2. Sulfaleno	209
8.2.3. Sulfatiazol	210
8.2.4. Sulfabenzamida	210
8.2.5. Sulfaguanidina	210
8.2.6. Sulfametrol	210
8.2.7. Sulfasalazina	211
Tema 9. Síntesis de fármacos heteropolicíclicos condensados	213
9.1. Síntesis de antihistamínicos y antipsicóticos derivados de la fenotiazina	213
9.1.1. Fármacos antihistamínicos y antipsicóticos derivados de la fenotiazina	213
9.1.2. Análisis retrosintético de las fenotiazinas	215
9.1.3. Obtención de núcleos fenotiazínicos a partir de anilinas	216
9.1.4. Prometazina	217
9.1.5. Tioridazina	217
9.1.6. Metoxipromazina	219
9.1.7. Carfenazina	219
9.2. Síntesis de antipsicóticos derivados de tioxanteno	220
9.2.1. Antipsicóticos derivados del tioxanteno	220
9.2.2. Clorprotixeno	221
9.2.3. Clopentixol	223
9.2.4. Flupentixol	223
9.3. Síntesis de antidepresivos tricíclicos	224
9.3.1. Antidepresivos tricíclicos	224
9.3.2. Loxapina	226
9.3.3. Doxepina	229
9.3.4. Dibenzepina	230
9.3.5. Clozapina	232
9.3.6. Amitriptilina	233
9.3.7. Ciproheptadina	235
9.3.8. Protriptilina	236
9.3.9. Imipramina	237

9.3.10. Desipramina y lofepramina	238
9.3.11. Opipramol	239
9.3.12. Melitraceno	239
9.3.13. Dimetacrina	240
9.4. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas y compuestos relacionados	240
9.4.1. 1,4-Benzodiazepinas y compuestos relacionados	240
9.4.2. Diazepam	243
9.4.3. Clordiazepóxido	246
9.4.4. Flunitrazepam	247
9.4.5. Prazepam	247
9.4.6. Clorazepato potásico	248
9.4.7. Síntesis de 1,4-benzodiazepinas con un grupo hidroxilo o derivado en C-3: camazepam	249
9.4.8. Triazolam	250
9.4.9. Síntesis de benzodiazepinas con un anillo fusionado en C-4 y C-5: ketazolam, flutazolam y cloxazolam	250
9.5. Quinolinas antisépticas y antimaláricas	252
9.5.1. Fármacos quinolínicos representativos	252
9.5.2. Síntesis de quinolinas	256
9.5.2.1. Síntesis de Skraup	256
9.5.2.2. Síntesis de Combes y de Conrad-Limpach-Knorr	258
9.5.3. Reactividad de la quinolina	259
9.5.4. Amodiaquina	261
9.5.5. Cloroquina	262
9.5.6. Primaquina	263
9.5.7. Clorquinaldol	264
9.5.8. Clioquinol	264
9.5.9. Mefloquina	265
9.5.10. Pefloxazina	266
9.5.11. Ácido oxolínico	268
9.5.12. Ácido nalidíxico	268
9.5.13. Ciprofloxacina	268
9.5.14. Ofloxacina	269
9.5.15. Cincocaína	271
Tema 10. Semisíntesis de antibióticos β-lactámicos	272
10.1. Fármacos β -lactámicos representativos	272
10.2. Semisíntesis de penicilinas: obtención de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA)	279
10.3. Ampicilina	280
10.4. Azidocilina	280
10.5. Bacampicilina	280
10.6. Carbenicilina	281
10.7. Ciclacilina	281
10.8. Semisíntesis de cefalosporinas	281
10.8.1. Síntesis del ácido 7-aminocefalosporánico (7-ACA)	281
10.8.2. Síntesis del ácido 7-amino-3-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA)	282
10.9. Cefadroxil	283
10.10. Cefalotina	283
10.11. Cefaloridina	283
10.12. Cefazolina	284
10.13. Semisíntesis de cefamicinas	284
10.14. Cefoxitina	284
BIBLIOGRAFÍA	287
ÍNDICE ANALÍTICO	289

Tema 1. Introducción a la química farmacéutica

1.1. Objeto de la química farmacéutica y conceptos básicos

La química farmacéutica tiene como objeto el estudio de los fármacos desde el punto de vista químico y también los principios básicos implicados en el diseño de los mismos, tratando de establecer correlaciones entre la estructura química y la actividad biológica. Según una comisión especializada de la IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), “la química farmacéutica tiene como objetivos el descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación del modo de acción de los compuestos biológicamente activos a nivel molecular. Aunque su principal interés son los fármacos, el interés de la química farmacéutica no está limitado a los fármacos, sino que incluye todos los compuestos bioactivos en general. La química farmacéutica también trata el estudio, identificación y síntesis de los productos de metabolización de los fármacos y compuestos relacionados”.

La química farmacéutica es una ciencia interdisciplinaria situada en la interfase de la química orgánica con ciencias biológicas como la bioquímica, la farmacología, la biología molecular, la farmacognosia, la genética, la inmunología, la farmacocinética y la toxicología, por un lado, y disciplinas químicas como la química física, la cristalografía, la espectroscopía y las técnicas computacionales de modelización, análisis de datos y visualización de datos, por otro.

Fármaco o *principio activo* es una sustancia pura, químicamente definida, que puede ser obtenida de fuentes naturales o por síntesis que tiene una actividad biológica, sea o no utilizada con fines terapéuticos o de diagnóstico.

En castellano se diferencian los términos *fármaco* y *droga*. El último término significa una materia prima de origen vegetal o animal conteniendo uno o más *principios activos* que no ha sido manipulada, excepto para conservarla. Dado que la mayor parte de la bibliografía científica actual está en inglés, conviene aclarar que el término inglés *drug* incluye tanto a fármaco como a droga. Por otro lado, los términos ingleses *active pharmaceutical ingredient* (API) y *excipient* equivalen, respectivamente, a principio activo y excipiente.

Medicamento es un preparado (inyectable, comprimido, etc.) que contiene uno o varios principios activos y uno o más excipientes, que ha sido aprobado oficialmente para su comercialización una vez superados una serie de controles analíticos relativos a su composición química, pureza, etc. y farmacológico-toxicológicos relativos a su actividad, posibles efectos secundarios, ausencia de efectos carcinogénicos, teratogénicos, etc.

En general, los principios activos que tienen estructuras químicas similares se sintetizan utilizando secuencias sintéticas similares, independientemente de que su actividad farmacológica sea diferente. Por otro lado, principios activos con similar actividad biológica pero estructuralmente distintos, normalmente se sintetizarán mediante secuencias sintéticas muy diferentes. Teniendo en cuenta lo anterior, desde el punto de vista de la síntesis y reactividad de los fármacos, la clasificación más adecuada de los mismos es de tipo estructural. Por el contrario, desde el punto de vista de la actividad farmacológica, es más adecuada una clasificación en función de su actividad.

Dado que hay diversas familias de fármacos en las que existe una relación entre la estructura y la actividad farmacológica, aunque en la presente obra usemos una clasificación estructural, la mayor parte de las familias de fármacos presentan también actividad farmacológica relacionada.

Receptor es una subestructura de un biopolímero (enzima, ácido nucleico, canal iónico, etc.) cuya interacción con una molécula endógena o exógena produce una respuesta biológica, normalmente como consecuencia de la inducción de una serie de procesos bioquímicos. La mayoría de los receptores conocidos se encuentran en las membranas celulares, pero se conocen receptores intracelulares e intranucleares. Muchas veces, los enzimas son receptores de *principios activos*.

El estudio detallado de las interacciones *fármaco-receptor* y sus consecuencias terapéuticas, el diseño de fármacos y las relaciones estructura-actividad se tratarán en la asignatura *Química Farmacéutica II*.

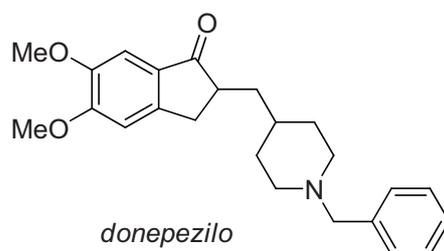
1.2. Nomenclatura de fármacos

La mayor parte de los fármacos son compuestos orgánicos, muchos de ellos estructuralmente muy complejos. Los nombres sistemáticos de los compuestos orgánicos se establecen por comisiones de expertos bajo la supervisión de la IUPAC. Las normas vigentes de nomenclatura orgánica están publicadas en el libro "*Nomenclature of Organic Chemistry. Sections A, B, C, D, E, F and H*" Pergamon Press, Oxford, 1979; así como en otro texto posterior que no sustituye al citado sino que lo complementa: "*A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds. (Recommendations 1993)*", Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1993. Además la edición electrónica de las reglas de la IUPAC se encuentra en la página: <http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature> y también son accesibles en una página de la *Queen Mary University* (Londres, Reino Unido): <http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac>. Cabe destacar que en los últimos años se han desarrollado diversos programas de ordenador que permiten convertir un nombre IUPAC en su estructura y a la inversa (p. ej., *ChemBioDraw*).

Aunque el conocimiento y manejo correcto de la nomenclatura IUPAC es fundamental para localizar información sobre un fármaco en las revistas periódicas especializadas o en revistas de resúmenes, como el *Chemical Abstracts*, los nombres sistemáticos IUPAC son, en general, muy complejos y, por tanto, poco prácticos. Para resolver este problema, los fármacos reciben nombres más sencillos, el más usual es la *denominación común internacional* (DCI).

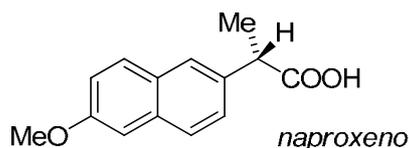
Los *nombres IUPAC* y *DCI* son nombres sin propietario y pueden ser utilizados libremente, en contraposición a los *nombres registrados* que son los utilizados comercialmente para las especialidades farmacéuticas, o los *códigos de fabricantes*, que son propiedad de la empresa que produce el *medicamento* o el *fármaco* y tiene derechos legales sobre ellos.

Por ejemplo, el *donepezilo* es el nombre DCI de un fármaco inhibidor del enzima acetilcolinesterasa que se utiliza como nootrópico para mejorar las funciones cognitivas de pacientes de la enfermedad de Alzheimer. Fue desarrollado por la empresa japonesa Eisai.



Durante la fase de desarrollo, el fabricante le asignó el nombre de fabricante *E-2020* y el medicamento que lo contiene se comercializa con el nombre registrado de *Aricept*[®]. El código de fabricante es de gran interés para acceder a la información relativa al compuesto en su fase de investigación y desarrollo antes de que se le asignara la DCI.

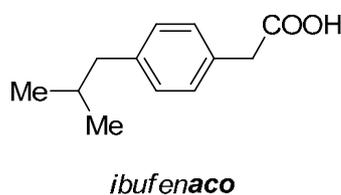
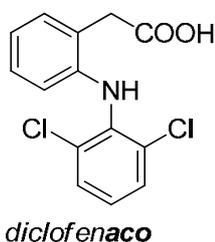
Cabe destacar que mientras que los *nombres IUPAC*, *DCI* y el *código de fabricante* corresponden a un principio activo (o fármaco), el *nombre registrado* corresponde a un *medicamento* que contiene dicho *principio activo*, pero también excipientes. Por tanto, ocurre con frecuencia que el mismo principio activo se comercializa con diversos *nombres registrados* porque forma parte de distintos medicamentos en los que puede estar asociado con otros principios activos o con otros excipientes. Estos nombres registrados pueden corresponder a la misma o a diferentes empresas. Por ejemplo, el *naproxeno* es un antiinflamatorio no esterooidal de la familia de los ácidos α -arilpropiónicos cuya sal sódica recibe los nombres registrados siguientes: *Aleve*[®], *Anaprox*[®], *Antalgin*[®], *Apranax*[®], *Axer Alfa*[®], *Flanax*[®], *Gynestrel*[®], *Miranax*[®], *Naprelan*[®], *Primeral*[®], *Synflex*[®].



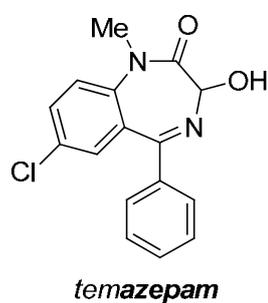
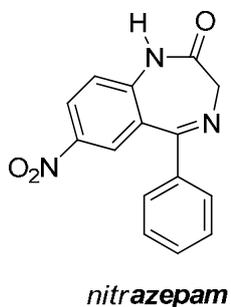
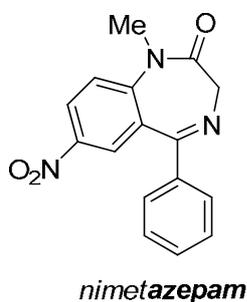
Las DCI son propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y si transcurrido un plazo de tiempo no se presentan objeciones a su uso común, se transforman en DCI recomendadas, que cada país adapta a sus usos lingüísticos para evitar problemas ortográficos, de pronunciación o evitar connotaciones idiomáticas negativas.

A diferencia de los nombres registrados, las DCI deben indicar la relación entre sustancias que pertenecen al mismo grupo farmacológico, para ello la OMS ha aprobado una serie de partículas, normalmente sufijos, que son característicos de cada grupo de sustancias con cierta actividad farmacológica. A continuación se incluyen algunos ejemplos.

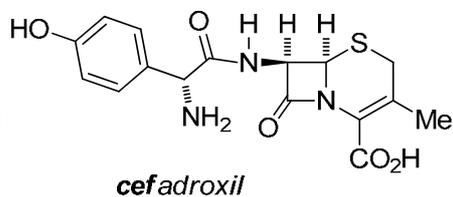
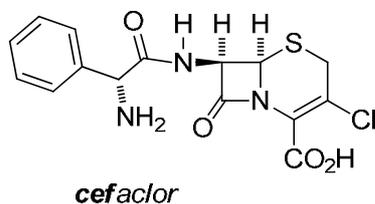
Antiinflamatorios no esteroideos de la familia de los ácidos arilacéticos: sufijo **-aco**



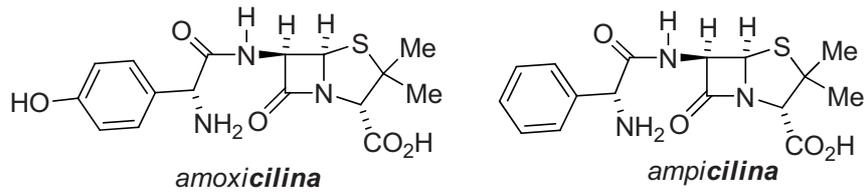
Fármacos relacionados con el diazepam: sufijo **-azepam**



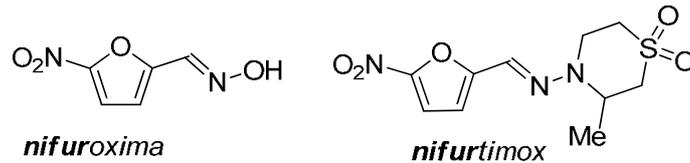
Antibióticos derivados del ácido cefalosporánico: prefijo **cef-**



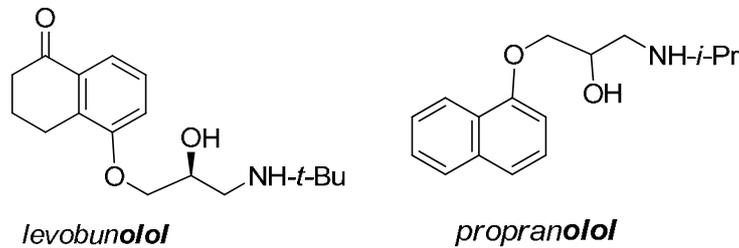
Antibióticos derivados del ácido 6-aminopenicilánico: sufijo **-cilina**



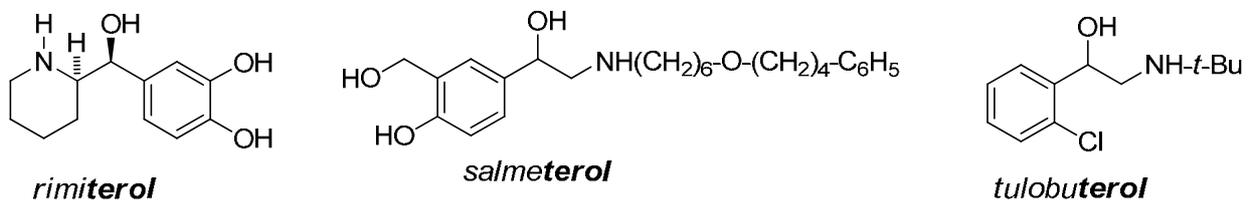
Antibacterianos derivados del 5-nitrofurfural: prefijo **nifur-**



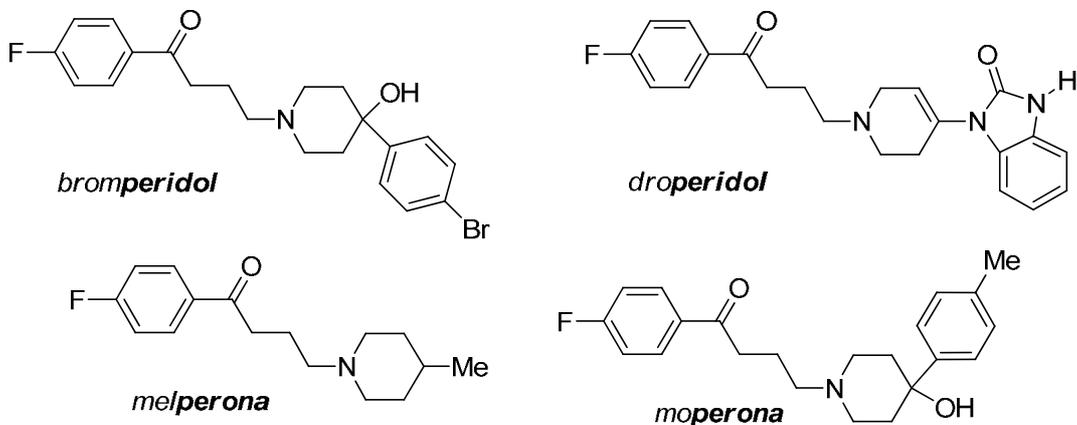
Bloqueantes β -adrenérgicos del grupo del *propranolol* (antiarrítmicos, antihipertensivos) sufijo **-olol**



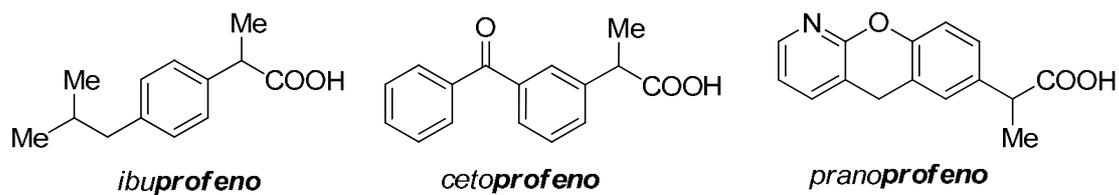
Broncodilatadores derivados de fenetilamina: sufijo **-terol**



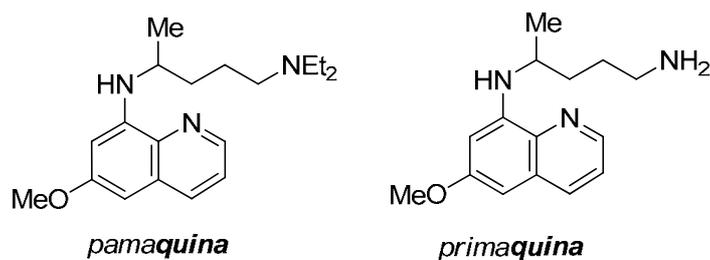
Neurolépticos del grupo de las butirofenonas: sufijo **-perona** (**-peridol**)



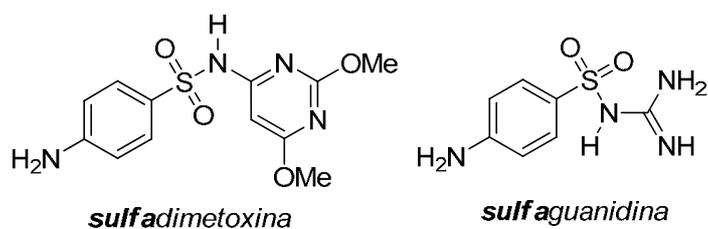
Antiinflamatorios no esteroidales de la familia de los ácidos α -arilpropiónicos: sufijo **-profeno**



Derivados de quinolina (antimaláricos): sufijo **-quina**



Sulfamidas quimioterápicas: prefijo **sulfa-**



Tema 2. Introducción a la síntesis de fármacos enantioméricamente puros: conceptos previos

Como se ha comentado en cursos previos de Química Orgánica los compuestos de carbono son tridimensionales. La estereoquímica es la parte de la química que estudia la disposición espacial de los átomos que integran las moléculas y las propiedades que se derivan de ella.

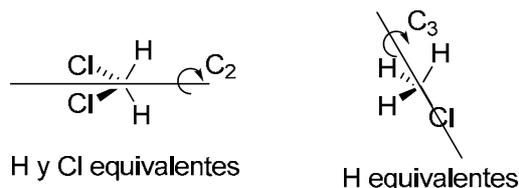
En la tabla siguiente se recuerdan términos estereoquímicos que serán de utilidad para la comprensión de este tema.

Moléculas quirales	Una molécula es quiral si ella y su imagen especular no son superponibles.
Centro estereogénico	Aunque hay otras posibilidades, en este libro veremos centros estereogénicos de dos tipos: a) un doble enlace con sustituyentes diferentes, que pueda originar isomería <i>cis/trans</i> . b) un átomo central unido a sustituyentes diferentes de manera que al intercambiar cualquier pareja de sustituyentes se obtenga un estereoisómero del compuesto original. P. ej., un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes diferentes es un centro estereogénico.
Estereoisómeros	Son isómeros que tienen idéntica constitución (conectividad de los átomos), pero que difieren en cómo estos átomos están dispuestos en el espacio.
Enantiómeros	Estereoisómeros que guardan la relación de imágenes especulares no superponibles. Tienen las mismas propiedades físicas y químicas, pero difieren en el signo de la rotación óptica.
Diastereoisómeros	Son estereoisómeros que no son enantiómeros. Tienen distintas propiedades físicas y químicas.
Racemato (mezcla racémica)	Es una mezcla equimolecular de dos enantiómeros y, por tanto, no tiene actividad óptica. La IUPAC desaconseja el uso del término mezcla racémica.

2.1. Enantiotopía y diastereotopía

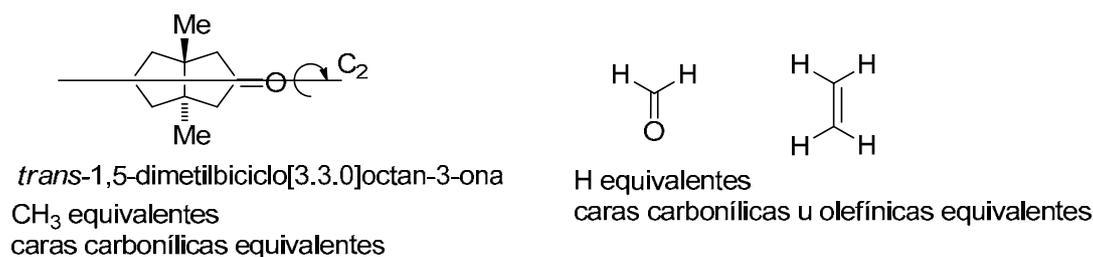
Del mismo modo que usamos los términos enantiomérico y diastereomérico para designar relaciones entre moléculas estereoisoméricas, puede utilizarse una terminología similar para establecer relaciones entre partes (átomos o grupos de átomos) de una o varias moléculas que se encuentran en alrededores estereoisoméricos. Si dos o más átomos o grupos de átomos de una molécula pueden intercambiarse mediante un giro alrededor de un eje de rotación C_n ($n > 1$), para dar una estructura indistinguible de la original, tales grupos son **equivalentes por comparación interna** y, por tanto, **son indistinguibles en medios aquirales o quirales**. Los átomos de hidrógeno en el cloruro de metileno y en el clorometano son equivalentes, al ser interconvertibles a través de rotaciones alrededor del eje C_2 o C_3 , respectivamente.

Moléculas con átomos equivalentes



Pueden existir partes equivalentes de una molécula, aunque ésta sea quiral.

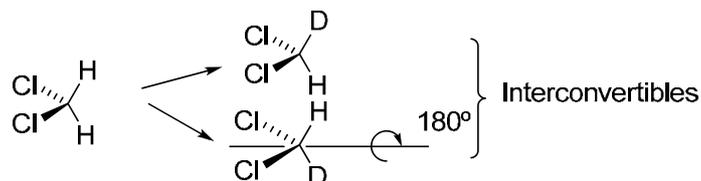
Moléculas con átomos o grupos de átomos equivalentes (la primera es quiral).



Del mismo modo, las dos caras carbonílicas del formaldehído son equivalentes, ya que se interconvierten por rotación alrededor del eje C_2 de la molécula, y lo mismo sucede con las caras carbonílicas de la *trans*-1,5-dimetilbiciclo[3.3.0]octan-3-ona y las caras de los carbonos olefinicos en el etileno. En estos casos, las caras carbonílicas u olefinicas son indistinguibles tanto para reactivos quirales como aquirales.

Un criterio práctico para establecer la equivalencia o no equivalencia de átomos o grupos de átomos en una molécula consiste en sustituir cada grupo a comparar por un grupo diferente y observar las estructuras resultantes. Si éstas son indistinguibles, es decir, pueden superponerse a través de rotaciones y/o traslaciones, los grupos comparados son equivalentes.

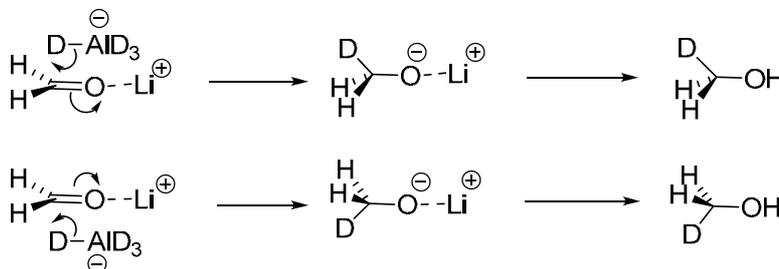
Criterio de sustitución para comprobar equivalencia de átomos o grupos de átomos



Del mismo modo, cuando se trata de comparar la equivalencia o no equivalencia de las caras de un centro trigonal determinado, podemos comparar la naturaleza de los productos obtenidos al adicionar a dicho centro un reactivo R por una u otra cara. Por ejemplo, en la reducción del formaldehído con LiAlD_4 se obtiene el mismo producto independientemente de la cara por la que tenga lugar la adición del reactivo. Los estados de transición (ET) correspondientes a la transferencia de deuterio por una u otra cara son equivalentes, como

lo son los productos finales obtenidos. El mismo resultado se obtendría si en lugar de LiAlD_4 utilizáramos un reactivo quiral enantiopuro para transferir el D. Los nuevos estados de transición seguirían siendo equivalentes.

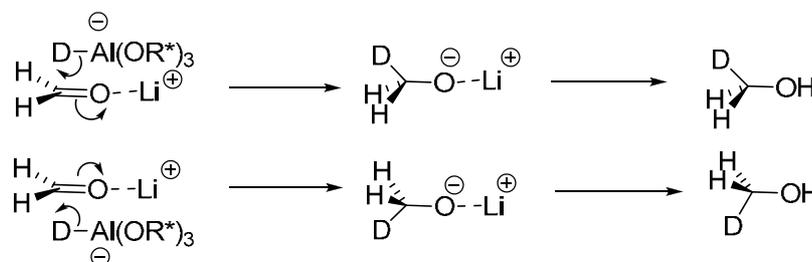
Criterio de adición para comprobar equivalencia de caras de centros trigonales



ET equivalentes interconvertibles por giro de 180° y traslación.

Productos equivalentes interconvertibles por giro de 180° y traslación

Estados de transición y productos equivalentes en la reacción de un reactivo quiral por las caras trigonales equivalentes del formaldehído

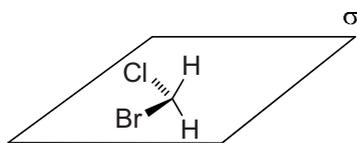


RO^* = alcóxido quiral de configuración definida
ET equivalentes
Interconvertibles por giro de 180° y traslación.

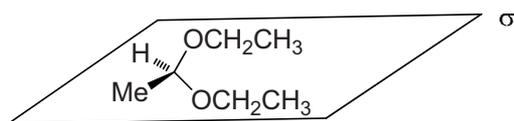
Productos equivalentes
Interconvertibles por giro de 180° y traslación

Dos o más partes de una molécula se dice que son *enantiotópicas por comparación interna si pueden intercambiarse sólo por una operación de reflexión (o rotación / reflexión)* y no por simple rotación alrededor de un eje C_n ($n > 1$).

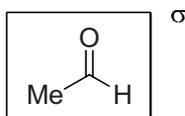
Moléculas o conformeros con átomos o grupos de átomos enantiotópicos



Bromoclorometano
Tiene σ . No tiene C_n .
Hidrógenos enantiotópicos.



1,1-Dietoxietano
Tiene σ . No tiene C_n .
Grupos etoxi enantiotópicos.

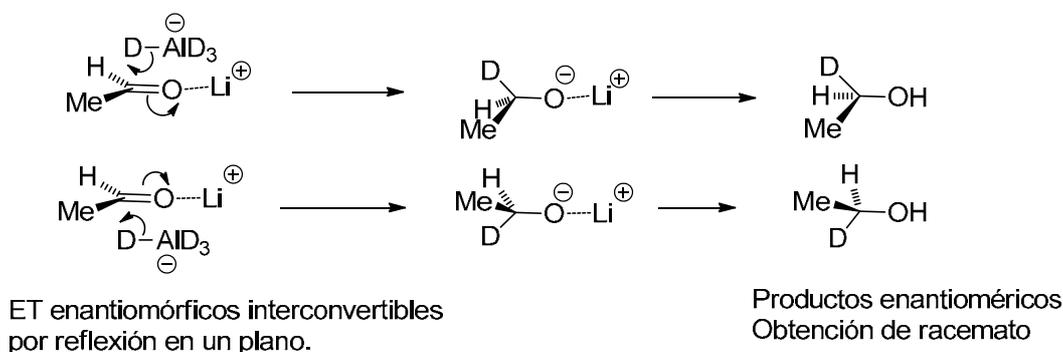


Caras carbonílicas enantiotópicas del acetaldehído

2.2. Estados de transición enantiomórficos y diastereomórficos. Notaciones pro-*R*/Pro-*S* y *re*/*si*

Las partes enantiotópicas de una molécula no son distinguibles en medios aquirales pero lo son en medios quirales. La adición de un reactivo aquiral a una u otra cara del carbono carbonílico del acetaldehído conduce a dos productos enantioméricos a través de estados de transición enantiomórficos.

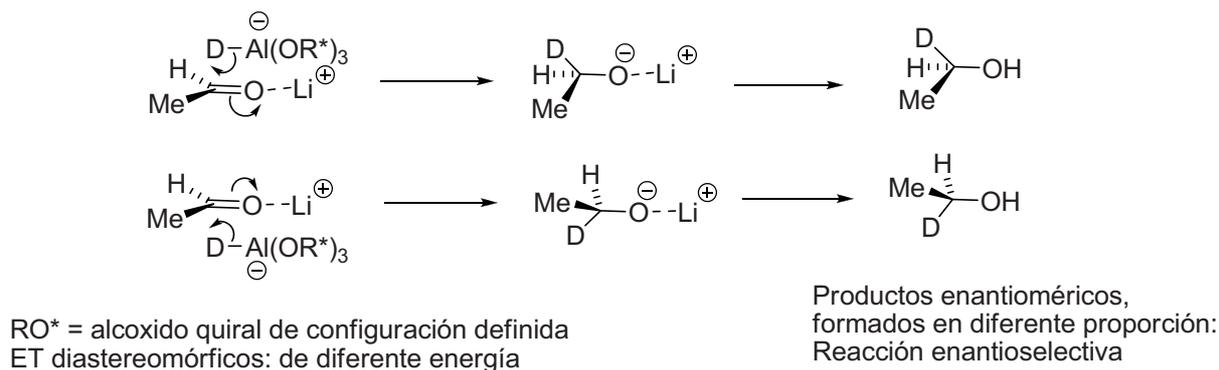
ET enantiomórficos y productos enantioméricos en la transferencia de deuterio a las caras enantiotópicas del acetaldehído por el reactivo aquiral LiAlD₄



Como los estados de transición enantiomórficos son de la misma energía, la reacción transcurrirá en la misma medida por ambos caminos, obteniéndose una mezcla equimolar de ambos productos enantioméricos, es decir, se formará un racemato.

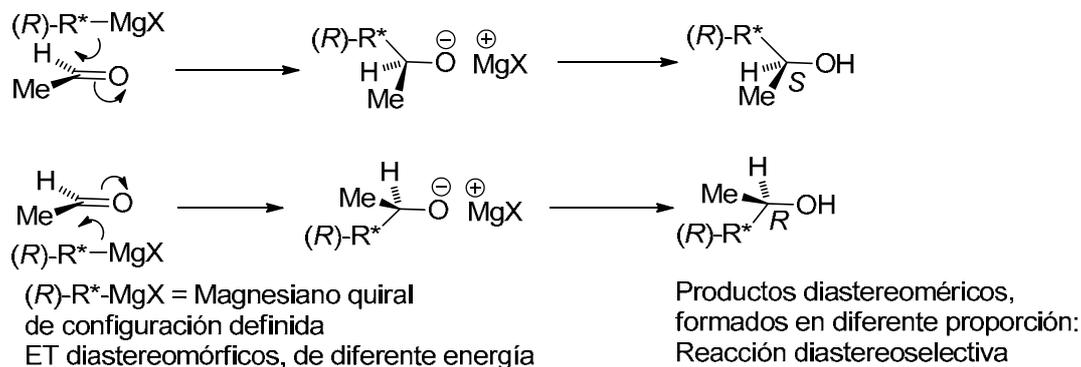
En cambio, si el reactivo es quiral, los ET correspondientes a la reacción por una u otra cara carbonílica del acetaldehído serán diastereomórficos y por tanto de diferente energía. Los productos de la reacción pueden ser enantiómeros si el reactivo quiral transfiere un resto aquiral o diastereómeros si el reactivo quiral transfiere un resto quiral de configuración determinada. En ambos casos, como los estados de transición son diastereomórficos serán de diferente energía y los productos formados a través de dichos estados de transición lo harán en diferente proporción. Las reacciones serán enantioselectivas si los productos formados son enantiómeros o diastereoselectivas si los productos formados son diastereómeros.

ET diastereomórficos, productos enantioméricos y reacción enantioselectiva en la transferencia de deuterio por una u otra cara enantiotópicas del acetaldehído por el reactivo quiral LiAlD(OR)₃*



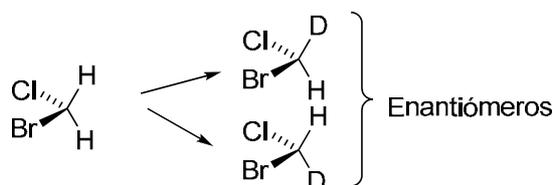
Para la reacción con un reactivo quiral que transfiere un resto quiral de configuración definida a las caras enantiotópicas de un centro trigonal, como las caras carbonílicas del acetaldehído, la situación es la siguiente: a través de estados de transición diastereomórficos se forman productos diastereoméricos. Como éstos se formarán en diferente proporción, la reacción será diastereoselectiva.

ET diastereomórficos, productos diastereoméricos y reacción diastereoselectiva en la transferencia de un resto alquilo quiral de configuración definida a las caras enantiotópicas del acetaldehído por el magnesiano quiral (R)-R-MgX*



Para saber si dos partes de una molécula son enantiotópicas puede aplicarse el criterio de sustitución comentado antes. Así, la sustitución de cada uno de los hidrógenos del bromoclorometano por deuterio conduce a dos moléculas enantioméricas, en consecuencia, tales hidrógenos son enantiotópicos.

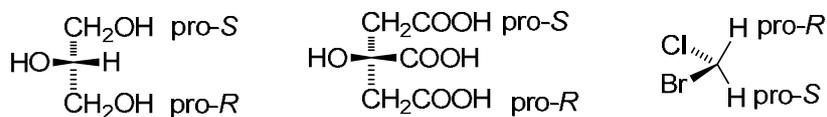
Criterio de sustitución para comprobar la enantiotopía de átomos o grupos de átomos en una molécula



Análogamente, como la reducción del acetaldehído con LiAlD₄ conduce a (R)- y (S)-1-deuteroetanol, según que el reactivo ataque una u otra cara del carbono carbonílico, tales caras son enantiotópicas.

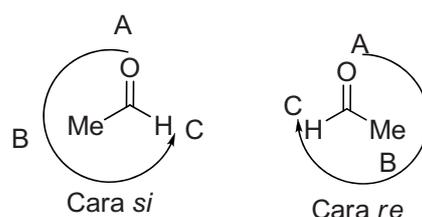
Notaciones pro-R/pro-S y re/si. Para diferenciar grupos enantiotópicos unidos a un centro proestereogénico se usa la terminología pro-R y pro-S de Hanson. Supongamos la molécula Caabc en la que C es el centro proestereogénico y los sustituyentes "a" los grupos enantiotópicos. Uno de los grupos "a" será el pro-R y el otro el pro-S. Si elevamos arbitrariamente la prioridad de uno de los sustituyentes "a", manteniendo el orden de prioridad respecto de los sustituyentes "b" y "c", y obtenemos un centro estereogénico de quiralidad R, decimos que tal sustituyente "a" es el pro-R y a la inversa.

Notaciones pro-R y pro-S de átomos o grupos enantiotópicos



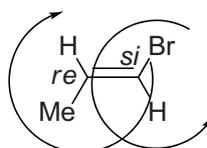
Para diferenciar las caras enantiotópicas de un centro trigonal, Hanson propuso la notación re/si. Supongamos un centro trigonal Xabc. Establecemos las prioridades de los sustituyentes a, b, c de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold y Prelog. Observamos la molécula por encima o por debajo del plano de la agrupación trigonal. Si al ir del sustituyente de mayor prioridad al de menor prioridad, el giro es en el sentido de las agujas del reloj, la cara más próxima al observador es la cara re y si el giro es en sentido contrario a las agujas del reloj, la cara es la si.

Notaciones re/si de caras carbonílicas enantiotópicas



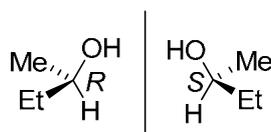
Cuando dos centros trigonales están unidos mediante un doble enlace C=C, se aplica la nomenclatura *re/si* a cada uno de ellos, pudiendo no coincidir para la misma cara.

Notaciones re/si de caras olefinicas enantiotópicas



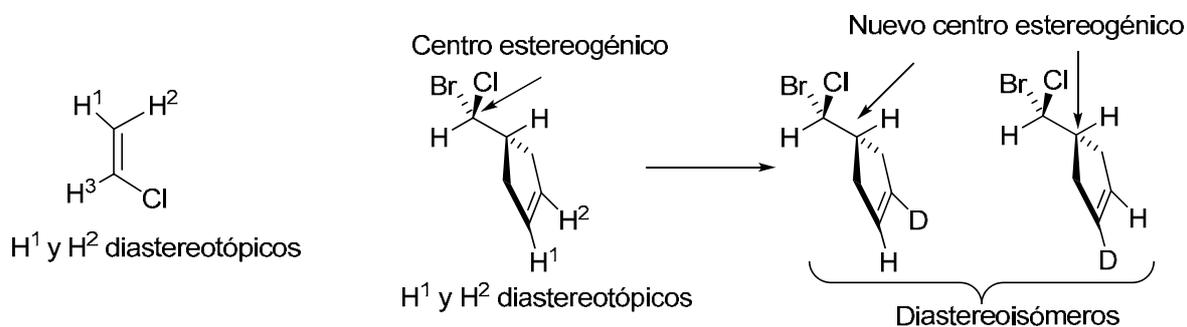
Por comparación externa, los átomos de hidrógeno y los grupos metilo, etilo e hidroxilo en el (*R*)- y (*S*)-2-butanol, constituyen pares de grupos enantiotópicos, indistinguibles en medios aquirales, pero distinguibles en medios quirales.

Átomos o grupos de átomos enantiotópicos por comparación externa

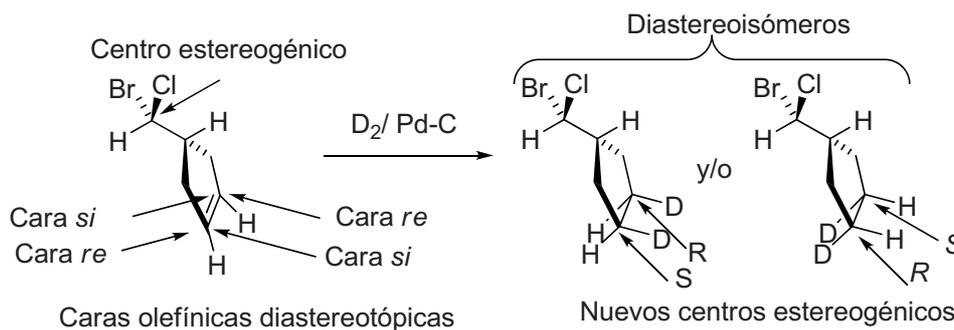


Dos o más partes de una molécula se dice que son diastereotópicas por comparación interna si, residiendo en alrededores estereoisoméricos, no pueden intercambiarse a través de alguna operación de simetría. También en este caso, para saber si dos o más partes de una molécula son diastereotópicas puede aplicarse el criterio de sustitución. Análogamente pueden distinguirse las caras diastereotópicas de centros trigonales como compuestos carbonílicos o alquenos.

Criterio de sustitución para comprobar la diastereotopía de átomos o grupos de átomos en una molécula

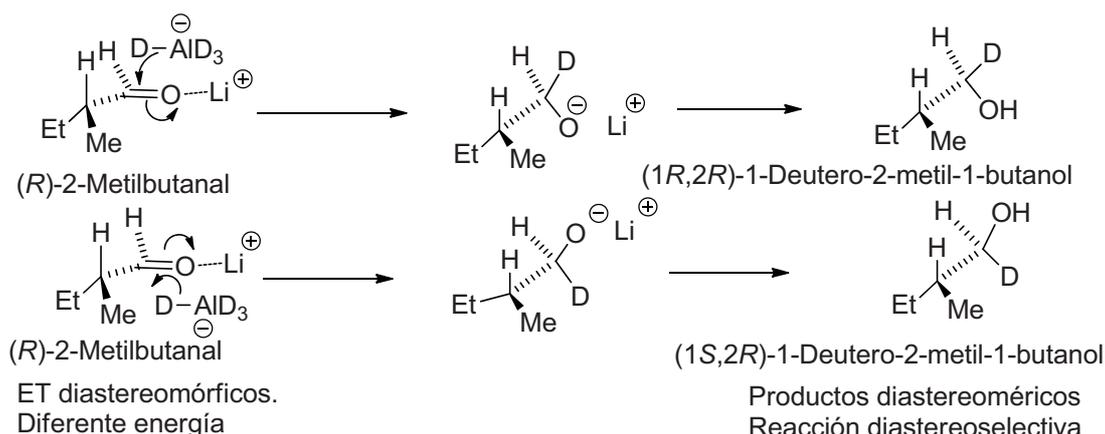


Criterio de adición para comprobar diastereotopía de caras olefinicas (o carbonílicas)



Las partes diastereotópicas de una molécula son distinguibles tanto en medios quirales como aquirales. Así la adición de un reactivo aquiral a una u otra cara del carbono carbonílico del (*S*)-2-metilbutanal conduce a productos diastereoméricos a través de ET diastereomórficos, por tanto de diferente energía, formándose más de uno de los diastereómeros que del otro, siendo la reacción diastereoselectiva. Por comparación externa, los grupos metilo de la *cis*- y *trans*-1-metilbicyclo[3.3.0]octano-3,7-diona son diastereotópicos y, por tanto, diferenciables en medios o por reactivos aquirales y quirales.

ET diastereomórficos, productos diastereoméricos y reacción diastereoselectiva en la transferencia de deuterio por una u otra cara diastereotópicas del (R)-2-metilbutanal por parte del reactivo aquiral LiAlD₄



Resumiendo:

Relaciones de simetría de átomos, grupos o caras de una molécula, criterios de comprobación y diferenciabilidad

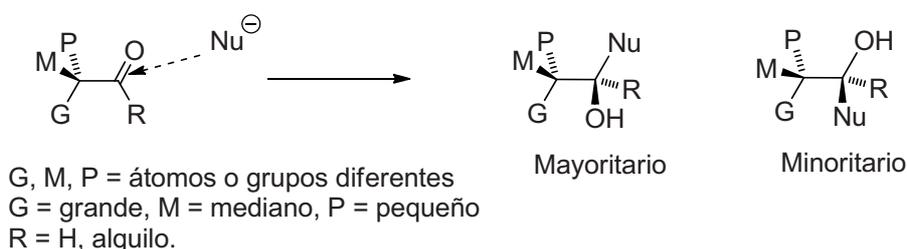
Átomos, grupos o caras	Relación de simetría	Sustitución química o adición	Diferenciación
Equivalentes	Intercambiables por rotación (C _n , n > 1)	No genera isómeros	No
Enantiotópicos	Intercambiables por reflexión en un plano o rotación / reflexión	Genera enantiómeros	Por reactivo quiral enantiopuro o enantioenriquecido
Diastereotópicos	No intercambiables	Genera diastereómeros	Por reactivos quirales y aquirales

2.3. Adiciones de nucleófilos a compuestos carbonílicos con caras diastereotópicas: Regla de Cram

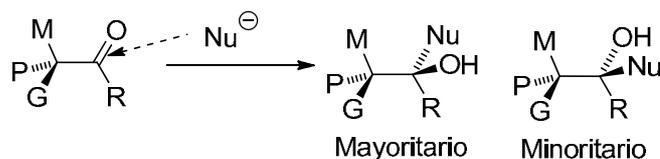
En las reacciones de adición de nucleófilos (hidruros, reactivos de Grignard, etc.) a compuestos carbonílicos con un centro estereogénico en posición α , las caras diastereotópicas del grupo carbonilo pueden ser diferenciadas por un reactivo quiral. La proporción de productos diastereoméricos formados a través de estados de transición diastereomórficos se ha predicho cualitativamente con modelos empíricos basados en las conformaciones más estables de los productos de partida sobre la base de que el estado de transición se asemeja a los productos de partida. En todos los casos se considera que el nucleófilo reacciona preferentemente por la cara carbonílica menos impedida. Véase también la geometría del estado de transición propuesta por Felkin.

Estereoquímica en la adición diastereoselectiva de nucleófilos a las caras diastereotópicas de compuestos carbonílicos

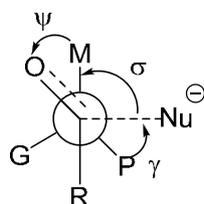
Modelo de Cram: G en *anti* respecto del oxígeno carbonílico



Modelo de Karabatsos: M en *sin* respecto del oxígeno carbonílico



Modelo Felkin



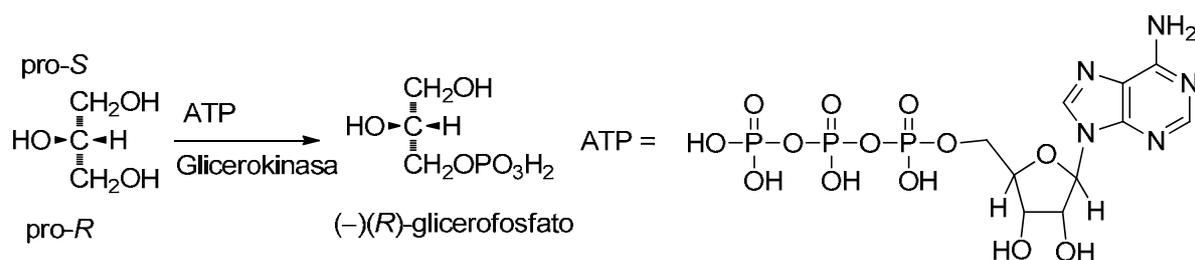
Felkin	Karabatsos
$\psi = 30^\circ$	$\psi = 0^\circ$
$\sigma = 90^\circ$	$\sigma = 90^\circ$
$\gamma = 60^\circ$	$\gamma = 30^\circ$

En el caso de α -clorocetonas, se supone un modelo similar al de Cram con los dipolos C-Cl y C=O en disposición *antiperiplanar* y el ataque del nucleófilo, como antes, por la cara (menos impedida) donde se encuentra el sustituyente P.

2.4. Aplicación de estos conceptos a la interpretación de transformaciones bioquímicas

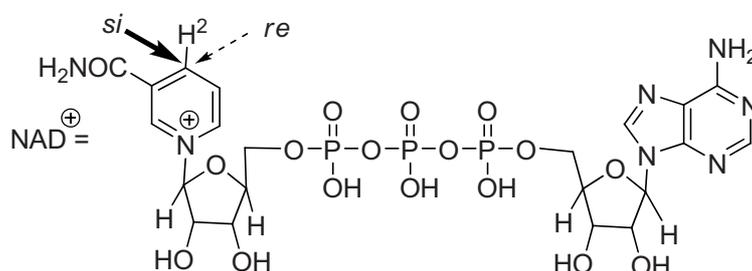
De la misma manera, el manejo de estos conceptos ha sido muy útil para aclarar la estereoselectividad de muchas reacciones enzimáticas. Así, la fosforilación de la glicerina por el ATP en presencia de la enzima glicerocinasa da (*R*)- α -glicerofosfato exclusivamente. Los dos grupos hidroximetilo de la glicerina son enantiotópicos, por tanto, distinguibles en un medio o por un reactivo quiral. El grupo hidroximetilo que se fosforila es el pro-*R*.

Fosforilación enantioselectiva del grupo hidroximetilo pro-R de la glicerina



Cuando el 1-deutoacetaldéhidо es reducido por NADH en presencia de la enzima alcohol deshidrogenasa se obtiene exclusivamente (-)(S)-1-deutoetanol. Por otro lado, cuando se reduce acetaldéhidо con NADD (NADH deuterado), siempre en presencia de la enzima alcohol deshidrogenasa, se obtiene (+)(R)-1-deutoetanol.

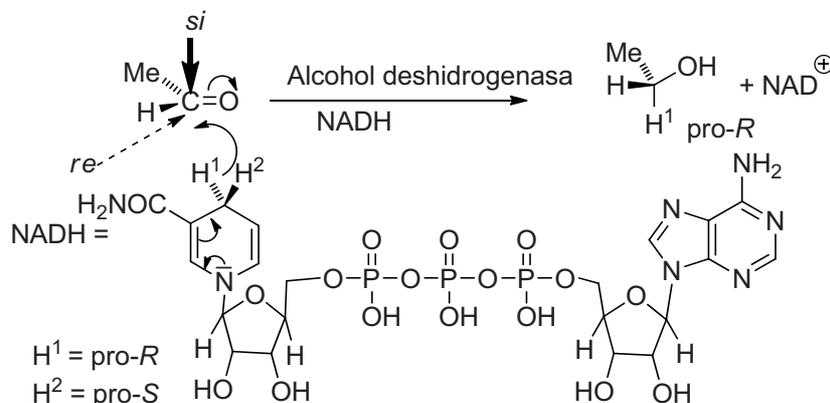
Estructura del NAD⁺



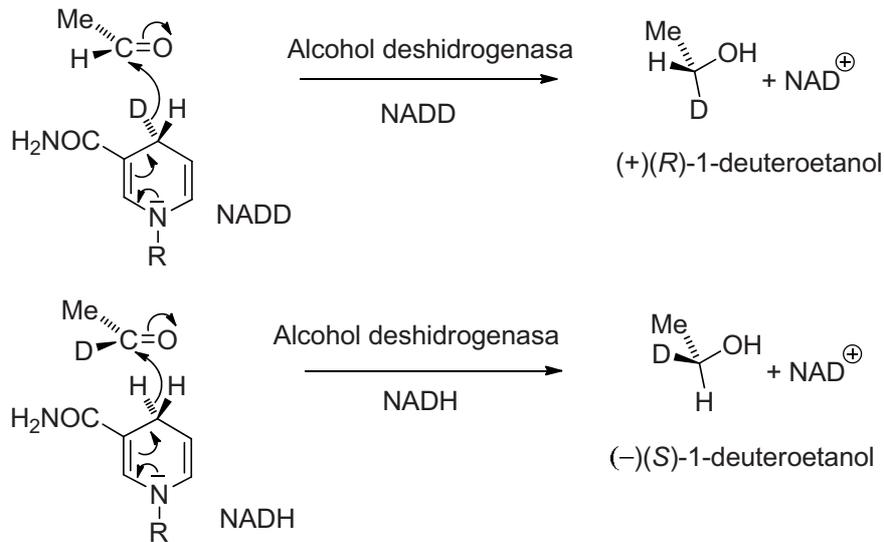
En el esquema siguiente se muestra cómo tiene lugar esta reacción entre acetaldéhidо y NADH desde el punto de vista mecanístico y estereoquímico. El NADH es una 1,4-dihidropiridina capaz de transferir un hidruro de la posición 4 que lo convierte en un catión piridinio (NAD⁺). Esta reacción está favorecida por la estabilidad relativa del catión piridinio (aromático). Como la reacción es reversible, en sentido inverso, un hidruro es transferido del etanol a un catión piridinio empobrecido en electrones por el sustituyente carboxamido. El ataque ocurre en la posición 4 que es una de las posiciones especialmente pobres en electrones.

Desde el punto de vista de la estereoquímica, sólo el átomo de hidrógeno H¹ (pro-R) del NADH es transferido a la cara *re* del acetaldéhidо, de modo que H¹ de NADH pasa a ser el hidrógeno pro-R del etanol. En sentido inverso, sólo el átomo de hidrógeno pro-R del etanol es transferido al NAD⁺ por su cara *re*.

Aspectos estereoquímicos en la reducción del acetaldéhidо por NADH catalizado por la enzima alcohol deshidrogenasa



Reducción enantioselectiva de acetaldehído por NADD y de 1-deuteroacetaldehído por NADH catalizado por la enzima alcohol deshidrogenasa



La hidratación del ácido fumárico a ácido *L*-málico catalizada por la enzima fumarasa es una adición en *anti* en la que el hidroxilo se adiciona por la cara *si* de uno de los carbonos del doble enlace C=C (que son equivalentes) y el hidrógeno se adiciona a la cara *re* del otro átomo de carbono. En la reacción inversa se pierde el hidroxilo y el hidrógeno pro-*R* del metileno.

Estereoquímica de la hidratación del ácido fumárico a ácido L-málico catalizado por la enzima fumarasa

