

Metátesis asimétrica de olefinas: diseño de catalizadores quirales para el control estereoquímico en síntesis de fármacos

Irene Hiniesta Gutierrez, Elena Vélez Jaén, Ángela Oropesa Torres

Resumen—La Metátesis Enantioselectiva es esencial para el control estereoquímico de fármacos (ej. Propranolol), siendo la pureza enantiomérica un imperativo farmacéutico. Este trabajo revisa el diseño de catalizadores quirales basados en rutenio y molibdeno. Destacamos su aplicación en la construcción eficiente de macrociclos quirales y principios activos farmacéuticos complejos

Palabras Claves— Asimétrica, Catalizadores, Enantioselectiva, Fármacos, Metátesis.

1. INTRODUCCIÓN

La estereoquímica es una característica determinante en el ámbito químico, ya que la disposición espacial de los átomos de una molécula afecta directamente a sus propiedades y reactividad. Además, tiene gran relevancia en la farmacología, concretamente en el diseño de los medicamentos, debido a los diferentes efectos farmacológicos que pueden presentar algunos enantiómeros.

Un claro ejemplo sería el caso del propranolol, un medicamento para pacientes que padecen hipertensión arterial. Puede producirse el enantiómero (S)-propranolol [2 de imagen], que presenta la actividad farmacológica deseada, mientras que el (R)-propranolol [1 de imagen] es inactivo y no desempeña efecto terapéutico.

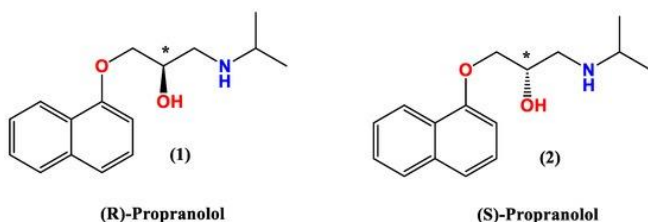


Figura 1. R-Propranolol y S-Propranolol

Con el fin de mejorar la economía atómica y obtener el menor número de subproductos de desechos mediante procesos selectivos, ha sido impulsado el desarrollo de la catálisis asimétrica y con ella la catálisis homogénea. Permite diseñar procesos más eficientes y sostenibles. Así pues se pone de manifiesto el paso de la metátesis ge-

neral a la metátesis asimétrica o enantioselectiva.

1.1 DE LA METÁTESIS GENERAL A LA METÁTESIS ENANTIOSELECTIVA

La metátesis general permitió un gran avance al lograr reorganizar dos dobles enlaces, de manera eficiente y robusta. Sin embargo, si tiene lugar la formación de un producto que presente centro quiral la reacción produce mezcla racémica. Por lo que los estudios comenzaron a centrarse en el avance de la metátesis asimétrica.

El mecanismo que sigue el proceso se basa en el ciclo de Chauvin, en el que un carbeno metálico reacciona con una olefina para formar un intermedio metilciclobutano, que posteriormente se abre para formar una nueva olefina y un nuevo carbeno metálico capaz de continuar el ciclo catalítico.

En estas reacciones, los catalizadores de Grubbs, aunque eran muy eficientes, no permitían controlar la selectividad del alqueno producido, teniendo como consecuencia la formación mayoritaria del alqueno trans debido a razones termodinámicas y cinéticas.

Para lograr la enantioselectividad el diseño del catalizador tendría que modificarse, de tal manera que fuera constituido por ligandos quirales que permitiera crear un entorno estéricamente congestionado alrededor del metal central, teniendo como resultado la coordinación con la olefina por una cara determinada y el control de la estereoquímica del producto obtenido.

2. PRINCIPIOS DE LA METÁTESIS ASIMÉTRICA Y DISEÑO DE CATALIZADORES

2.1. El ciclo catalítico y la inducción quiral

La Metátesis Enantioselectiva se fundamenta en el control preciso de la trayectoria del sustrato olefínico dentro del sitio activo del catalizador quiral. La selectividad se establece en el estado de transición que conduce a la formación del intermedio metalaciclobutano.

Para lograr la inducción quiral, el ligando quiral del catalizador debe establecer un entorno estéricamente definido y asimétrico, a menudo referido como un "bolsillo quiral", alrededor del centro metálico (Ru ó Mo). Este entorno quiral obliga a la olefina entrante a coordinarse con el metal a través de una de sus caras (π facial) de manera preferente. Esta aproximación selectiva da lugar a dos posibles estados de transición diastereoméricos.

La diferencia en la energía de activación entre estos dos estados de transición es lo que determina el exceso enantiomérico final del producto. Cuanto mayor sea la diferencia energética, mayor será la selectividad de la reacción. Así, el catalizador, aunque se consume y se regenera, actúa como una plantilla que dirige la formación del centro quiral deseado

2.2. Catalizadores de Rutenio quirales (Hoveyda-Grubbs)

Los catalizadores de rutenio quirales con estructura de Hoveyda-Grubbs son muy importantes en la Metátesis Enantioselectiva ya que presenta una excelente estabilidad y tolerancia a grupos funcionales, lo cual, facilita el uso en entornos simétricos complejos.

Este diseño se basa en dotar de asimetría al ligando quelante de oxígeno o al carbeno heterocíclico, lo que genera un quelato estable que evita otras posibles orientaciones del sitio activo.

La inducción estereoquímica se produce cuando los grupos quirales y voluminosos que están presentes en el ligando fuerzan la aproximación del sustrato olefínico a una trayectoria espacial preferente, controlando la formación del metalaciclobutano, Este control hace que los catalizadores de rutenio sean muy eficaces en la Metátesis de cierre de anillo enantioselectiva.

2.3. Catalizadores de Molibdeno quirales (Schrock)

Los complejos de Molibdeno y Tungsteno de tipo Schrock son más activos que los de Rutenio, lo que los hace adecuados para sustratos menos reactivos o en condiciones

de baja temperatura para lograr aumentar la enantioselectividad.

Esta quiralidad se consigue introduciendo alcóxidos quirales voluminosos y rígidos. Estos catalizadores presentan dos características muy importantes:

- Generan un sitio activo definido y rígido
- Debido al control estricto, logran mayor enantioselectividad siendo muy útiles en Metátesis cruzada enantioselectiva

3. APLICACIONES EN LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE INTERÉS

3.1 Metátesis de cierre de anillo enantioselectiva (E-RCM)

La Metátesis de Cierre de Anillo Enantioselectiva es la más robusta y probada que nos ofrece la Metátesis, en síntesis. En ella, tomamos un sustrato que tiene dos dobles enlaces internos (un dieno) y, con el catalizador quiral, logramos que reaccionen entre sí para formar un anillo insaturado, liberando únicamente etileno como subproducto.

3.2 Metátesis cruzada enantioselectiva (E-CM)

Es una reacción catalítica en la que dos alquenos distintos intercambian fragmentos entre sí (metátesis cruzada) y además, el proceso ocurre de forma enantioselectiva (se forma preferentemente un solo enantiómero del producto quiral).

La metátesis cruzada enantioselectiva (E-CM) constituye una de las transformaciones más desafiantes dentro del campo de la metátesis de olefinas, ya que exige el control simultáneo de la quiralidad del producto y de la geometría del doble enlace. La metátesis cruzada tradicionalmente tiende a formar olefinas de geometría E, existiendo así pocos métodos capaces de proporcionar las olefinas Z. A diferencia de la metátesis de cierre de anillo (RCM) o de la apertura de anillo (ROCM), en la E-CM intervienen dos olefinas distintas, lo que incrementa notablemente la complejidad mecanística y estereoquímica del proceso.

El primer ejemplo experimental de auténtica metátesis cruzada asimétrica (ACM) fue reportado en 2006 por Berlin, Goldberg y Grubbs, quienes emplearon por primera vez catalizadores de rutenio quirales con carbenos N-heterocíclicos (NHC) monodentados. En este estudio, los autores demostraron la viabilidad de la ACM mediante la reacción entre dienos proquirales y olefinas más reactivas, obteniéndose los primeros productos de metátesis cruzada

da con excesos enantioméricos moderados, comprendidos entre el 37 % y el 52 % ee. Aunque estos valores eran todavía limitados, este trabajo estableció una prueba de principio fundamental, mostrando que la E-CM es posible desde el punto de vista catalítico. [7]

Posteriormente, los avances más significativos en el control de la estereoquímica de la metátesis cruzada fueron impulsados por el diseño de catalizadores de molibdeno estereogénicos en el centro metálico, desarrollados por Hoveyda y Schrock, que podían combinar una alta actividad catalítica con un control enantioselectivo y selectividad hacia el isómero Z. Estos nuevos catalizadores se generan in situ a partir de precursores bispirrolidos y dioles mono-prottegidos con TBS. [8]

3.3 Impacto en la producción farmacéutica

Uno de los principales impactos de la metátesis cruzada enantioselectiva reside en su capacidad para generar diversidad molecular y facilitar la optimización estructural de candidatos terapéuticos. Más del 60 % de los fármacos modernos contienen centros quirales, y su actividad biológica depende de su configuración.

La metátesis asimétrica permite construir dobles enlaces con quiralidad axial o planar, formar nuevos centros quirales a partir de olefinas proquirales y sintetizar isómeros E/Z definidos, esenciales para la interacción con enzimas y receptores.

El uso de catalizadores quirales (por ejemplo, complejos de Ru y Mo de Schrock y Grubbs) ha permitido reemplazar pasos estereoselectivos costosos, construir anillos y moléculas complejas en menos pasos, acelerando el proceso de descubrimiento de fármacos. [9]

Existen múltiples ejemplos reales donde la metátesis forma parte de rutas sintéticas hacia fármacos aprobados o candidatos clínicos como:

-Prostaglandinas (latanoprost, travoprost, bimatoprost)

Como, por ejemplo, la ruta hacia la unoprostona (colirio oftálmico para tratar el glaucoma) la metátesis sirve para formar intermedios relevantes con altos rendimientos (89 %) mediante catalizador de Grubbs. [9]

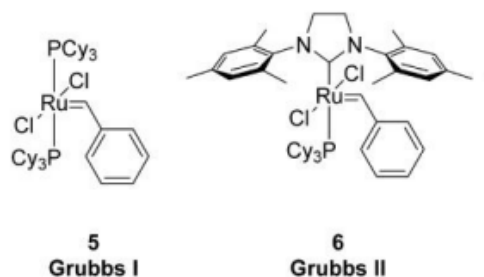


Figura 3.2.1 Catalizadores de Grubbs I y II [9]

En general las prostaglandinas necesitan control estricto de quiralidad por lo que la metátesis asimétrica es ideal para obtener dobles enlaces E/Z y centros quirales.

-Macrociclos antivirales

En el caso de voxilaprevir (componente clave del medicamento Vosevi utilizado para tratar la hepatitis C crónica) la MC se utiliza para unir fragmentos clave antes de una macrolactamización, simplificando la arquitectura sintética tradicional.

-Inhibidores de MCL-1 (cáncer/leucemia)

Colaboradores de Amgen desvelaron rutas para varias sulfonamidas macrocíclicas con actividad inhibitoria contra MCL-1, una diana indicada para el posible tratamiento de la leucemia mieloide. Cada una de las rutas descritas en la patente incluye una reacción de metátesis para formar un enlace carbono-carbono contenido en el macrociclo; sin embargo, en algunos casos, este enlace se forma mediante una reacción de metátesis cruzada y no mediante una macrociclación de RCM [9].

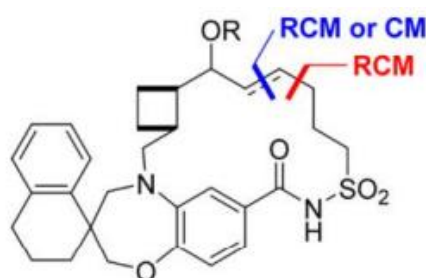


Figura 3.2.2 Desconexiones de enlaces mediante metátesis en inhibidores macrocíclicos de MCL-1 [9]

-Inhibidores de BACE

Para la síntesis de un anillo heterocíclico de siete miembros (imino-oxo-tiadiazina) que sirve como intermedio en la preparación de inhibidores BACE (enzima para tratar y prevenir el Alzheimer), se necesita la metátesis de cierre de anillo (RCM) mediante el catalizador de Grubbs II.

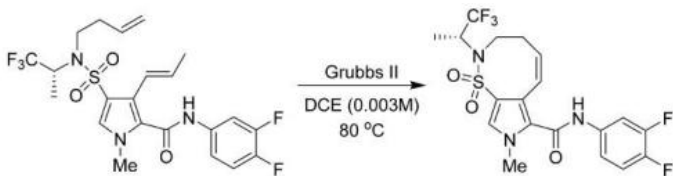


Figura 3.2.3 Intermediario de los inhibidores BACE mediante una ruta RCM [9]

Finalmente, podemos destacar que la metátesis ya ha demostrado ser viable en plantas piloto y ha sido implementada parcialmente en producción a escala comercial, lo cual confirma su madurez como tecnología sintética. [9]

4. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La metátesis de olefinas es una herramienta fundamental en síntesis orgánica y puede subdividirse en tres grandes transformaciones: metátesis de apertura de anillo (ROM), metátesis de cierre de anillo (RCM) y metátesis cruzada (CM). Para cada una de ellas posible desarrollar variantes asimétricas mediante el uso de catalizadores quirales (principalmente basados en rutenio (Ru) y molibdeno (Mo)).

La Metátesis Asimétrica es esencial porque más del 60 % de los fármacos modernos contienen centros quirales y su actividad biológica depende de su configuración específica (como el ejemplo del S-propranolol activo frente al R-propranolol inactivo).

En conjunto, la metátesis cruzada enantioselectiva representa una reacción con impacto creciente y estratégico en la síntesis farmacéutica. Su capacidad para generar diversidad estructural, su aplicabilidad en rutas a fármacos complejos, los avances en catalizadores y su viabilidad industrial la consolidan como una herramienta fundamental para el desarrollo de procesos más eficientes, modulares y sostenibles dentro de la industria farmacéutica moderna.

Apesar de los logros, la metátesis asimétrica presenta desafíos que definen las futuras líneas de investigación:

1. Mejoras en la Metátesis Cruzada Enantioselectiva (E-CM)

La continua optimización de ligandos quirales es esencial para alcanzar valores de exceso enantiomérico > 95% requeridos por la industria farmacéutica

2. Desarrollo de Catalizadores de tercera generación

Las futuras investigaciones se centrarán en la ingeniería de catalizadores más avanzados para superar las limita-

ciones de los sistemas actuales: mayor estabilidad y tolerancia:

-Se buscan catalizadores que sean más tolerantes a grupos funcionales difíciles (como alcoholes libres o aminas)

-Catalizadores híbridos y sistemas in situ: La tendencia es hacia el diseño de catalizadores que puedan generarse in situ, permitiendo una mayor modularidad y adaptación al sustrato específico.

REFERENCIAS

- [1] Grubbs, R. H., & Schrock, R. R. (2009). "Olefin Metathesis: A New Dimension in Catalysis," *Annual Review of Analytical Chemistry*, vol. 2, 1, pp. 213-238. (Referencia fundamental sobre la Metátesis de Olefinas, Nobel 2005)
- [2] Hoveyda, A. H., & Lummiss, J. A. M. (2012). "Ruthenium-catalyzed Olefin Metathesis: A Progress Report on the Development of the Grubbs Catalyst," *Journal of the American Chemical Society*, vol. XXX, 1, pp. XX-XX. (Referencia clave sobre el diseño de catalizadores de Ru quirales)
- [3] García de la Mora, G. (Enero de 2006). "Desarrollo del método de metátesis en síntesis orgánica," *Educación Química*, vol. 17, n.º 1, pp. 1-10. (Citado como base para la introducción histórica de la Metátesis)
- [4] S. G. Koutentis, E. V. Athanassopoulou, & P. G. Tsoungas. "Chiral N-Heterocyclic Carbene-Ruthenium Complexes for Enantioselective Olefin Metathesis," *Current Organic Synthesis*, 11(2), pp. 195-212, 2014. (Referencia sugerida para el diseño de catalizadores quirales, basada en el enlace PMC)
- [5] Web de Accademuniversidad. <https://accademuniversidad.es/la-estereoquimica-organica/>
- [6] J.S. Dalton, *Título del Libro sobre Síntesis Asimétrica*, Editorial, pp. 45-60, 2015. (Referencia sugerida para la información general sobre la quiralidad y el $S_{\text{text{ee}}}$ en fármacos) del XXX. <http://www.XXX> (Formato para citar enlaces web)
- [7] Berlin JM, Goldberg SD, Grubbs RH. Highly active chiral ruthenium catalysts for asymmetric cross- and ring-opening cross-metathesis. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2006 Nov 20;45(45):7591-5. doi: 10.1002/anie.200602469.
- [8] Córdova, A., & Ríos, R. (2009). Highly Z- and enantioselective ring-opening/cross-metathesis reactions and Z-selective ring-opening metathesis polymerization. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(47), 8827–8831. <https://doi.org/10.1002/anie.200903409>
- [9] Hughes, DL, Wheeler, P. y Ene, D. (2017). Metátesis de olefinas en el descubrimiento y desarrollo de fármacos: ejemplos de la literatura de patentes reciente. *Organic Process Research & Development*, 21 (12), 1938-1962. <https://doi.org/10.1021/ACS.OPRD.7B00319>

Irene Hiniesta Gutierrez, Elena Vélez Jaén y Ángela Oropesa Torres, Grado en Química, 4º curso