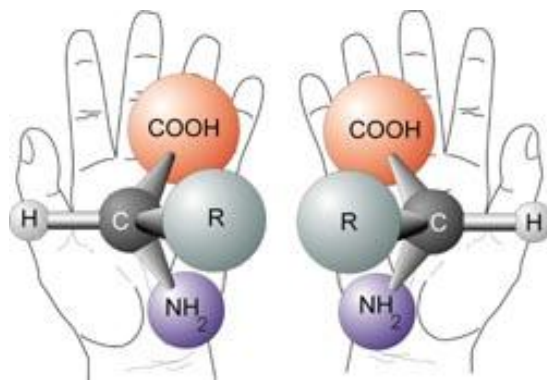


QUIRALITAT

Les dues cares de les molècules



Síntesi de gamma-amino alcohols quirals

ÍNDIX

0. Justificació.....	2
1. Introducció simetria-asimetria.....	3
1.1. Imatge especular en química.....	4
2. Molècules quirals i aquirals.....	5
2.1. Concepte.....	6
2.2. Terme quiral en química.....	7
2.3. Centre quiral.....	8
3. La natura és quiral.....	9
3.1. El limonè.....	11
4. Isòmers.....	12
4.1. Isòmers estructurals-constitucionals.....	13
4.2. Estereoisòmers.....	14
4.3. Nomenclatura.....	16
4.3.1. Projecció de Fischer. Nomenclatura D/L.....	16
4.3.2. Nomenclatura dextro/levo.....	17
4.3.3. Nomenclatura R/S.....	18
5. Activitat òptica.....	19
5.1. Activitat òptica. Llum polaritzada en un pla.....	19
5.2. El polarímetre.....	20
5.3. Rotació específica.....	21
6. Obtenció de molècules quirals.....	22
6.1. A partir de fonts naturals.....	22
6.2. A partir de mesclures racèmiques.....	23
6.3. Mètodes asimètrics.....	24
7. Aplicacions.....	25
7.1. Interès en fàrmacs. La talidomina.....	25
7.2. Altres exemples.....	32
7.3. Mecanismes d'acció.....	34
7.4. Catàlisi asimètrica.....	35
8. Treball de laboratori.....	37
8.1 Objectiu del treball.....	37
8.2. Hipòtesi de treball.....	37
8.3. Esquema de treball.....	37
8.4. Pla de treball.....	39
8.5. Discussió de resultats.....	41
8.6. Metodologia de treball.....	47
8.7. Anàlisi dels resultats i limitacions.....	48
9. Conclusions.....	50
ANNEX.....	52
I. Bibliografia.....	53
II. Entrevistes.....	55

0. JUSTIFICACIÓ

Navegant per Internet, un dia vaig veure un vídeo sobre José Antonio Meléndez Rodríguez. Tony Meléndez, que és el seu nom més conegut, és un guitarrista, compositor i cantant nicaragüenc, cèlebre per la seva habilitat de tocar la guitarra amb els peus. El 15 de setembre de 1987, va tocar la guitarra davant el papa Joan Pau II a Los Àngeles, Califòrnia. El Papa se li apropà i el besà, i en aquest moment va canviar la vida d'en Tony perquè va ser reconeguda la seva capacitat com a guitarrista.

Tony va néixer sense braços perquè la seva mare, quan estava embarassada d'ell, va prendre talidomina, un medicament que serveix per prevenir els mareigs i malestars matinals durant l'embaràs.

He de confessar que, tot i reconèixer i admirar l'exemple de motivació i superació personal d'en Tony el que més em va intrigar de la notícia va ser els efectes que li va provocar aquest medicament i volia saber per què.

En informar-me sobre la talidomina vaig saber que era un compost format per dos molècules exactament iguals: mateixa composició, mateix pes molecular... Només diferien en la diferent disposició dels substituents d'un carboni. Això vol dir que si les poséssim en l'espai una molècula seria la imatge especular de l'altra, és com si es reflectissin en un mirall, no són superposables.

Aquesta diferència era la que produïa que una molècula tingués efectes sedants, que era el que buscaven, mentre que l'altra produïa efectes teratogènics, és a dir, malformacions en el fetus.

Això em va fer pensar en un fet tan quotidià com és la simetria-asimetria en les coses, animals, plantes... que com diu el professor Antoni Romeu, del departament de Bioquímica de la URV, *“són determinants, tant de l'estètica com de la funcionalitat de qualsevol cosa, incloent els éssers vius”*. És un fet al qual no li donem gran importància i pensem que no té cap efecte rellevant, però que a nivell microscòpic i molecular pot tenir conseqüències tant importants com l'esmentada anteriorment.

Investigar sobre aquest tema em va semblar que podia ser apassionant!

1. INTRODUCCIÓ: SIMETRIA-ASIMETRIA

La forma més primitiva del concepte de bellesa i perfecció que té l' ésser humà està relacionat amb la simetria. Quan sentim la paraula simetria li associem un significat geomètric. La bellesa d'una papallona, d'una flor, d'una catedral quan es mira de lluny, ve del disseny geomètric que té. El concepte de simetria i d'imatge porta a la idea de mirall, la simetria més simple que podem imaginar i que s'ensenya en els llibres de text elementals és la simetria especular. Una *imatge especular*, és aquella que es produeix mitjançant la reflexió de la llum en una superfície especular, on els raigs incidents es reflecteixen amb un angle idèntic al d'incidència. En termes més bàsics, una imatge especular és aquella que observem quan ens mirem al mirall.

Aquesta imatge mirall ocupa un lloc important en la imaginació i en la literatura. Segons la mitologia grega^[1], el jove Narcís s'enamora de la seva pròpia imatge reflectida en un estany i intenta seduir el bell jove sense adonar-se que es tracta d'ell mateix fins que intenta besar-lo. Entristit de dolor, Narcís se suïcida amb la seva espasa i el seu cos es converteix en una flor. També l' Alicia de Lewis Carroll^[2], en un món a l'invers, troba un llibre de poesia que només pot llegir reflectint-lo en un mirall.

Afortunadament els humans no tenim cap dificultat en reconèixer el nostre reflex en el mirall. El fet de que la nostra mà esquerra es converteix en la dreta, o que el logotip de la nostra samarreta tingui les lletres a l'inrevés, ens resulta normal. Però la imatge que tenim de nosaltres mateixos no és la imatge real que veuen els altres, és la imatge especular, perquè aquesta és la que ens veiem cada dia al mirall.

Els àtoms i les molècules juguen amb la simetria. La majoria de les molècules, existeixen en la natura en dues formes simètriques. Comparteixen estructures iguals, però diferents en la disposició a l'espai, no són superposables. En termes químics, direm que són *quirals*.

Des de que els científics són més capaços de sondejar l'estructura dels objectes tridimensionals a nivell molecular i atòmic la necessitat de comprendre la concepció i les conseqüències de la simetria especular s'ha incrementat enormement. Per un químic,

per exemple, el coneixement de la imatge especular de les estructures moleculars s'ha convertit en essencial per comprendre els mecanismes dels processos biològics i de les drogues.

1.1. Imatge especular en química

Al 1848, a la Ecole Normale de París, el químic Louis Pasteur^[3] va fer un conjunt d'observacions que pocs anys després el van conduir a formular una proposició que és la base de la estereoquímica. Pasteur, en aquella època, encara era jove, havia arribat a la Ecole Normale del Colegi Real de Besançon (on va rebre el seu *baccalauréat ès sciences* amb qualificació mediocre en química) recent doctorat en química. Per adquirir alguna experiència en cristal·lografia, estava repetint el treball anterior d'un altre químic sobre sals d'àcids tartàrics, quan va observar alguna cosa que ningú havia notat abans: el tartat de sodi i amoni, òpticament inactiu, existia com una mescla de dos classes diferents de cristalls, que eren **imatges especulars** entre sí. Fent servir una lupa i pinces, va separar la mescla curosa i laboriosament en dos grups de cristalls de simetria diferent. Si la mescla original era òpticament inactiva, cada grup de cristalls, un cop dissolt en aigua, era òpticament actiu. És més, les rotacions específiques entre ambdues solucions eren iguals, però de signe contrari, és a dir, una solució rotava la llum polaritzada en un pla cap a la dreta i, l'altra, en el mateix número de graus però cap a l'esquerra. En totes les altres propietats va observar que les dues substàncies eren idèntiques.

Ja que la diferència en rotació fou observada en solució, Pasteur va concloure que no es tractava d'una característica dels cristalls, sinó de les molècules. Va proposar que, al igual que els dos tipus de cristalls, les molècules que els conformaven eren imatges especulars entre si: estava proposant l'existència d'isòmers, les estructures dels quals es diferenciaven només en que eren imatges especulars i les seves propietats només es diferenciaven en la direcció de la rotació de la llum polaritzada.

Amb Van't Hoff i LeBel^[4] s'inicia pròpiament la estereoquímica dels compostos orgànics, l'objectiu de la qual és deduir la màxima informació possible sobre l'estructura tridimensional de les molècules orgàniques.

2. MOLÈCULES QUIRALS I AQUIRALS

2.1. Concepte

La paraula **quiral** va ser introduïda per William Thomson (Lord Kelvin) al 1894^[5] (*Figura 1*), per designar tots aquells objectes que no eren superposables amb la seva imatge especular, és a dir, que eren asimètrics "*Qualsevol figura geomètrica, o conjunt de punts, diré que és quiral i que presenta quiralitat, si la seva imatge en un mirall pla, idealment realitzada, no es pot superposar amb ella mateixa*"

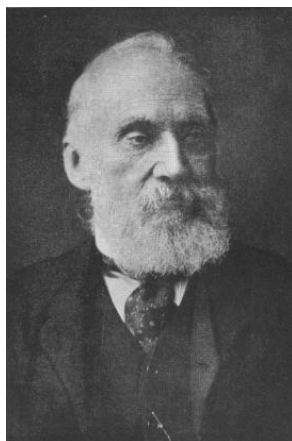


Figura 1. William Thomson (Lord Kelvin)

A través d'un exemple molt senzill, podrem entendre millor el que volia dir William Thomson:

p | q

Les lletres "p" i "q" són un exemple clar de quiralitat bidimensional ja que si apliquem el pla d'operacions de rotació i translació sobre ambdues lletres, veiem que no permeten la seva superposició, per tant segons Thomson, són quirals.

A continuació, mostrarem un exemple d'un cas **aquiral**:

T | T

Podem observar que la lletra T és superposable amb la seva imatge especular, en aquest cas diem que són no quirals, llavors són aquirals.

L'exemple més difós per explicar la quiralitat el trobem al nostre propi cos, a les mans (**Figura 2**). Trobem que les nostres mans són imatges especulars entre sí, és a dir, que la mà dreta és la imatge especular de l'esquerra. Aquest fet provoca que les mans no es puguin superposar una damunt de l'altra, per tant les mans són quirals.

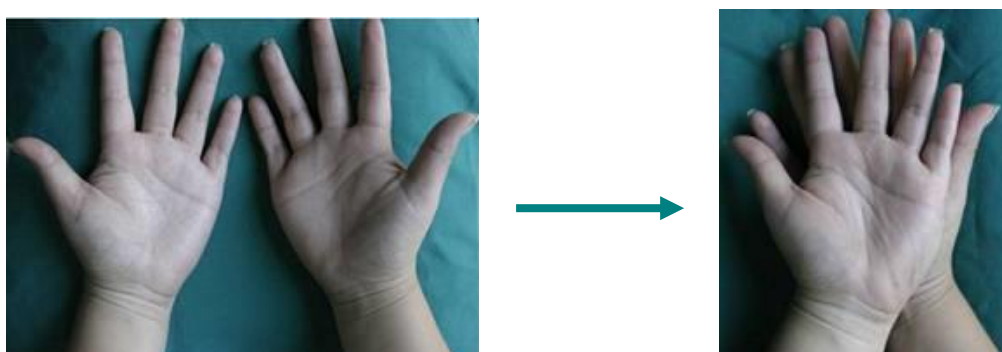


Figura 2. Exemple de quiralitat a les mans

2.2. El terme “quiral” en química

Si apliquem aquest terme a la química orgànica actual, coneixem per molècula quiral aquella que ella i la seva imatge en un mirall, és a dir, la seva imatge especular, no són superposables. Fins aquí, la definició coincideix amb la del professor Thomson. Tot i això, actualment coneixem més aspectes sobre aquest terme.

En el camp de la química orgànica la quiralitat està associada a la presència de **carbonis asimètrics**. Els carbonis asimètrics són aquells als quals se li uneixen quatre substituents diferents. A aquest carboni o punt on s'uneixen aquests quatre substituents, s'anomena **centre quiral**, del qual ja parlarem a l'apartat 2.3.

Per dir si una molècula és quiral o no, dibuixem en un paper una molècula, i després hem de dibuixar la seva imatge especular, igual que hem fet amb els casos de les lletres “p” i “q”. Un cop tenim les dos molècules ben dibuixades, les intentem superposar una damunt de l'altra. Si obtenim com a resultat que les molècules **no es poden** superposar,

direm que són quirals, contràriament, **si es poden** superposar les molècules seran aquirals.

En la **Figura 3** podem observar un cas de quiralitat. La molècula principal està formada per quatre substituents diferents, per tant, la seva imatge especular mai podrà ser sobreposada, com podem veure reflectit a la imatge.

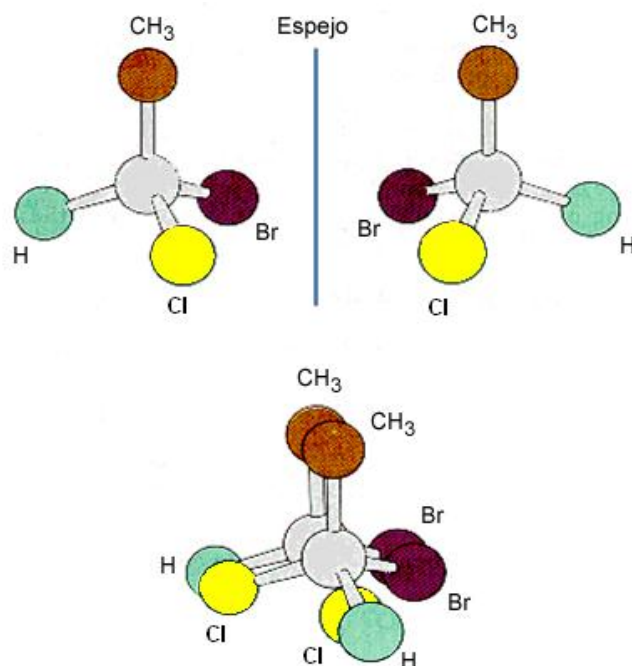


Figura 3. Exemple de quiralitat

La **Figura 4** correspon a un exemple d'aquiralitat, ja que podem veure que la molècula presenta una imatge especular que es pot sobreposar. Com podem comprovar hi ha quatre substituents que surten des del carboni principal, tot i això, dos d'ells són iguals, per tant mai podrà donar-se el cas de quiralitat en aquesta molècula.

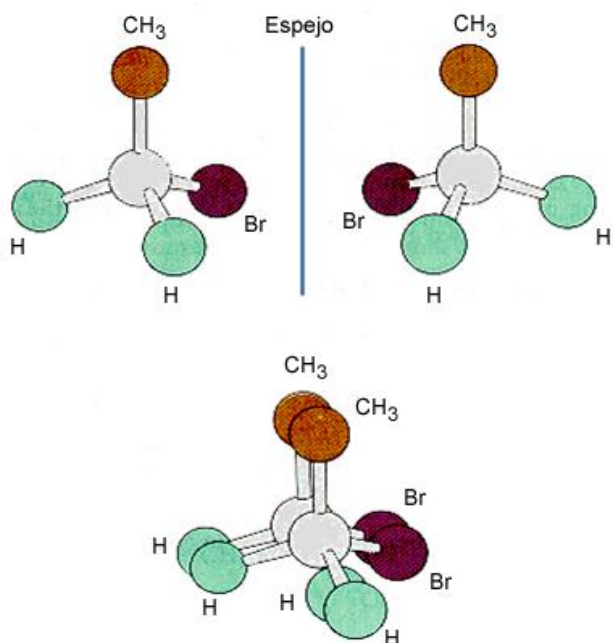


Figura 4. Exemple d'aquiralitat

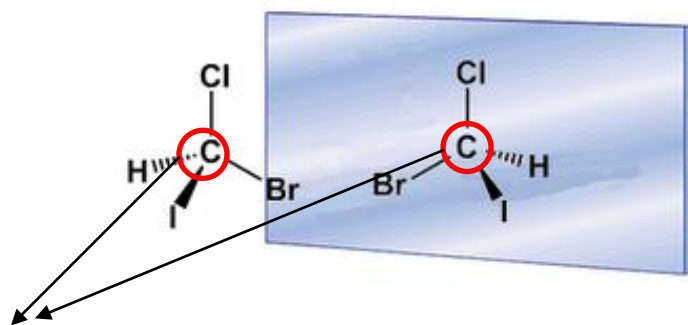
En aquest punt podem concloure les següents idees:

- La quiralitat esdevé quan es produeix asimetria, és a dir, la imatge especular d'una molècula no es pot superposar.
- Per altra banda, aquiral fa referència a simetria, les imatges especulars de les molècules són perfectament superposables. En aquest segon cas, quan una molècula és aquiral, han d'haver-hi com a mínim dos substituents que siguin iguals.

2.3. Centre quiral

Hi ha una forma senzilla per predir si una molècula és o no quiral. Consisteix en buscar els centres quirals de la molècula. Aquest centre quiral s'obté quan un àtom de carboni s'uneix a quatre àtoms o grups d'àtoms diferents formant una geometria molecular tetraèdrica, si no fossin els quatre àtoms diferents no es produiria el centre quiral.

A la **Figura 5** podem veure un exemple de la formació d'un centre quiral. Observem com al carboni hi van units un clor (Cl), un hidrogen (H), un brom (Br), i un iode (I). Els quatre àtoms són diferents i estan situats de tal manera que formen l'estructura tetraèdrica anomenada anteriorment.



Centre Quiral

Figura 5. Centre quiral

3. LA NATURA ÉS QUIRAL

La química de les molècules orgàniques, al estar basada en l'àtom de carboni, presenta una notable particularitat, com que un àtom de carboni pot estar unit a quatre substituents, i aquests estan disposats en l'espai en els vèrtex d'un tetraèdre, una molècula en la que aquests quatre substituents siguin diferents pot existir en dues formes, denominades **enantiòmers**, que es diferencien únicament per la disposició en l'espai d'aquests quatre substituents (*Figura 6*).

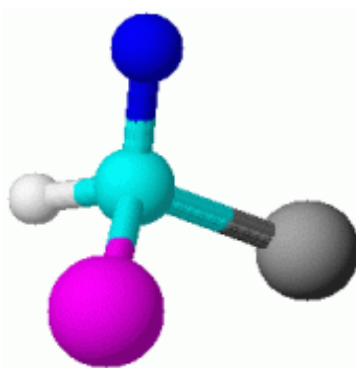


Figura 6. Àtom de carboni (blau cel), unit a quatre substituents diferents, formant un tetraedre

Moltes de les molècules que constitueixen els organismes vius són de naturalesa quiral i, en la majoria d'aquestes, la natura ha seleccionat una única forma

enantiomèrica. Així, per exemple, les proteïnes de tots els organismes vius estan exclusivament constituïdes per les formes L (la forma enantiomèrica denominada *levòriga*) dels seus aminoàcids, mentre que els hidrats de carboni estan formats per unitats de sucres exclusivament de les formes enantiomèriques D (*dextrógites*). Aquests termes L i D s'explicaran en el punt 4.3.2. Vivim en un món que és quiral. En realitat, la unió entre quiralitat i vida és indissoluble, fins el punt que la detecció de quiralitat fora del nostre planeta s'utilitza com un test per identificar vida extraterrestre^[6].

En conjunt doncs la natura és quiral, és asimètrica. La quiralitat no està present només en l'estructura de les molècules components dels organismes vius, sinó que també es manifesta en la seva funció. Els enzims, proteïnes que catalitzen les reaccions químiques en les que es basa la vida, estan formats per components quirals. Quan actuen sobre el seu substrat, són capaços de distingir entre les formes enantiomèriques d'aquest, de manera que l'enzim només pot transformar una de les formes del substrat. El mateix pot succeir amb les proteïnes que actuen com a receptors químics, com és el cas dels receptors sensorials. Un exemple el pot constituir el *limonè*, una molècula que es troba en la natura en els seus dos tipus de formes enantiomèriques. Els receptors olfactivus són capaços de distingir entre ambdues formes: una fa olor a llimona i l'altra a taronja. També existeix una substància vegetal, la *carbona*, que en funció de la seva imatge especular fa olor de menta o de comí. Això vol dir que els receptors olfactivus són molt específics en el reconeixement de molècules quirals.

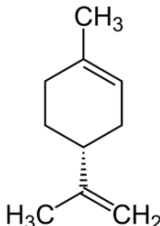
També passa el mateix amb els receptors dels senyals hormonals en que es basa la regulació del metabolisme i creixement dels organismes, en molts casos actuen com dianes de fàrmacs. Un exemple que va contribuir històricament a posar en relleu la importància de treballar amb formes enantiomèriques pures fou el cas de la *talidomina*. Aquest fàrmac, destinat a alleugerar les nàusees de les dones embarassades, s'obtenia en forma de *mescla racèmica* (mescla dels seus dos enantiòmers en proporcions iguals). Com es va demostrar després tràgicament, una forma enantiomèrica produïa l'acció farmacològica beneficiosa, mentre que l'altra causava malformacions en les extremitats del fetus.

Aquests exemples són indicatius de l'enorme importància que té, tant per la indústria farmacèutica com per la dels aromes, el trobar mètodes que permetin obtenir substàncies en les seves formes enantiomèriques pures, que permetin avaluar l'activitat i propietats d'ambdós isòmers per separat, o obtenir l'enantiòmer desitjat a escala industrial.

3.1. El limonè

Ara aprofundirem en l'exemple al qual hem fet referència abans: el limonè i les seves aromes.

Taula 1: Propietats del limonè

Dibuix molècula	
Fórmula molecular	$C_{10}H_{16}$
Massa atòmica	136,21 g/mol
Densitat	0,84 g/ml
Solubilitat en aigua	Cap
Punt d'ebullició	178°C
Punt de fusió	-75°C

El limonè és una substància natural que s'extreu de l'oli de les closques dels cítrics i que dona olor característic a les taronges i a les llimones. Pertany al grup dels terpens, concretament al dels limonoides, que constitueixen una de les classes més amplies d'aliments funcionals i fitonutrients, funcionant com antioxidants. Posseeix un centre quiral, concretament un carboni asimètric. Per tant, existeixen dos isòmers òptics: el D-limonè i el L-limonè. La nomenclatura IUPAC correcta és R-limonè i S-limonè (*Figura 7*).

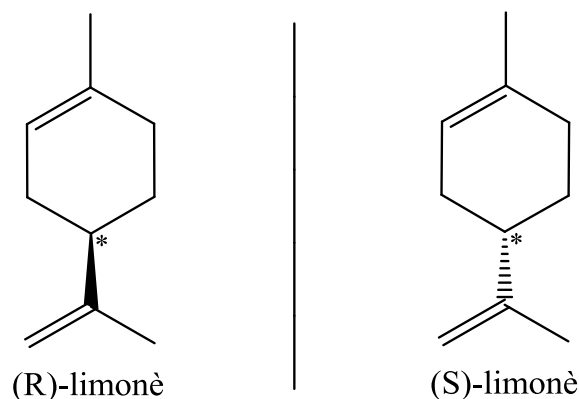


Figura 7. Molècules R i S del limonè

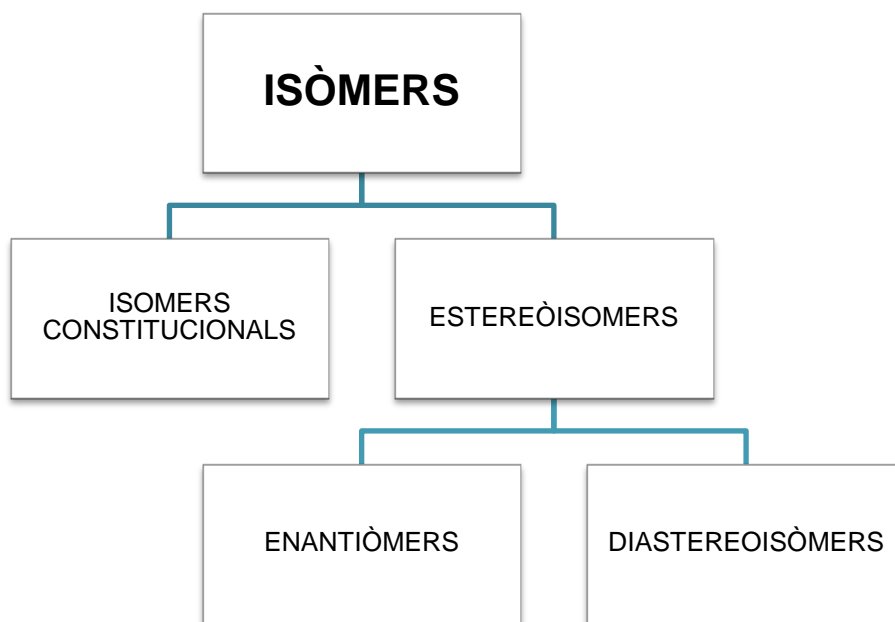
El limonè pot ser destil·lat d'aquest oli per diferents tècniques i usat en alimentació i com desengreixant natural. Els processos d'extracció i destil·lació són realitzats en totes les regions productores de cítrics del món per satisfer l'augment de demandes. Recentment, s'ha suggerit l'energia de microones per la seva destil·lació azeotròpica utilitzant-se per l'extracció de greixos i olis, considerant aquesta tècnica com un mètode eficaç, ja que ofereix temps d'extracció curts (només 30 minuts en front a les 3 hores del mètode convencional), a més suposa un baix cost i té una baixa producció de subproductes (en comparació amb la destil·lació convencional). Quina és la diferència entre l'oli essencial de la taronja i el de la llimona? El limonè, que és una molècula quiral que conté dos enantiòmers que són indistingibles en els processos químics corrents, però que el nostre olfacte discrimina amb facilitat perquè s'acoblen a receptors diferents. Així el R-limonè fa olor a taronja, mentre que S-limonè fa olor a llimona.

4. ISÓMERS

Els **compostos isòmers**, són aquells que tenen la mateixa fórmula molecular, és a dir, que tenen les mateixes proporcions d'àtoms en la conformació de les seves molècules. Tot i això, presenten estructures moleculars espacials diferents, és a dir, els àtoms es distribueixen de forma diferent en l'espai tridimensional. Aquest fet provoca que les propietats químiques i físiques dels compostos siguin totalment diferents l'un de l'altre. La isomeria pot ser plana o espacial, de cadena (quan els isòmers es diferencien

per l'estructura de les seves cadenes orgàniques) o òptica, quan les dues estructures són simètriques respecte al pla però un dels enantiòmers desvia la llum polaritzada cap a la dreta, i l'altre cap a l'esquerra.

Aquests compostos, alhora els podem dividir en dos grups: **isòmers estructurals-constitucionals** per un costat i **estereoisòmers** (*Esquema 1*). Tots ells es poden dividir en més subgrups.

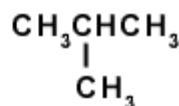
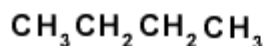


Esquema 1. Classificació dels isòmers

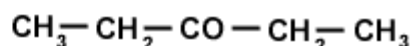
4.1. Isòmers estructurals-constitucionals

Aquesta forma d'isomeria es caracteritza pel fet de que a les molècules amb la mateixa fórmula molecular, els enllaços que uneixen els àtoms es distribueixen de diferent forma. Aquest tipus d'isomeria la podem dividir en tres subgrups:

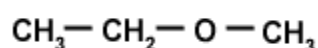
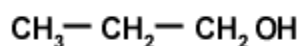
- **Isomeria de cadena o esquelet**: Presenten isomeria de cadena o esquelet aquells compostos que tenen distribuïts els àtoms de C (carboni) de la molècula de forma diferent. Un exemple de dos compostos que presentin aquesta isomeria són els següents.



- **Isomeria de posició**: la presenten aquells compostos que tenen les mateixes funcions químiques, però que els seus grups funcionals estan ubicats en diferents posicions.



- **Isomeria de funció**: depenent d'on estiguin enllaçats els seus àtoms. es poden generar diferents grups funcionals en la cadena



4.2. Estereoisòmers

Els **estereoisòmers** són substàncies en que les seves molècules tenen el mateix número i tipus d'àtoms ubicats en el mateix ordre, però amb una única diferència, la disposició espacial dels seus àtoms.

A més, aquests compostos es poden dividir en dos subgrups, els enantiòmers i els diastereòmers.

- **Enantiòmers**: En la química que coneixem actualment, un enantiòmer és: *“una imatge especular no superposable amb ella mateixa”*.

Cal saber que aquest terme prové del grec 'ἐνάντιος', que té el significat d'oposat i de 'μέρος', que fa referència a part o porció.

Propietats dels enantiòmers

Els enantiòmers tenen propietats físiques idèntiques, exceptuant la direcció de la llum polaritzada; per exemple, les dos molècules de 2-metil-1-butanol tenen idèntics punts de fusió i ebullició, densitats, índex de refracció i tota constant física que es pugui mesurar, excepte una: un rota la llum polaritzada cap a la dreta mentre que l'altre ho fa cap a l'esquerra.

Només la direcció de la rotació és diferent; la magnitud és la mateixa, sent la **rotació específica** un d'ells $+5,90^\circ$, i la de l'altre $-5,90^\circ$. Al ser molècules tan semblants, és raonable que puguin rotar la llum amb la mateixa magnitud. La magnitud depèn de:

- Naturalesa química de la mostra
- Concentració de la mostra
- Temperatura

Els enantiòmers són imatges especulars, com també ho són les seves propietats: la imatge especular d'una rotació en el sentit de les agulles d'un rellotge és una rotació contrària de, exactament, la mateixa magnitud.

Taula 2. Propietats dels enantiòmers 2-metil-1-butanol

	d-2-Metil-1-butanol	l-2-Metil-1-butanol
Rotació específica	$+5,90^\circ$	$-5,90^\circ$
Punt d'ebullició	$128,9^\circ\text{C}$	$128,9^\circ\text{C}$
Densitat relativa	0.8193	0.8193
Índex de refracció	1.4107	1.4107

Els enantiòmers també tenen propietats químiques idèntiques, excepte en front a reactius òpticament actius. Per exemple, els dos enantiòmers de l'àcid làctic, no només són àcids, sinó que a més tenen la mateixa força; és a dir, dissolts en aigua a concentracions iguals, els dos presenten el mateix grau d'ionització. Els dos 2-metil-1-butanols no només formen els mateixos productes, sinó que els formen exactament amb la mateixa velocitat. Això és ben raonable, ja que els àtoms que pateixen l'atac en cada cas es veuen influïts en la seva reactivitat per exactament la mateixa combinació de substituents. El reactiu que s'apropa als dos tipus de molècules troba el mateix context molecular, llevat que un d'ells és la imatge especular de l'altre.

En el cas especial d'un reactiu que sigui òpticament actiu, pel contrari, les influències exercides sobre ell durant l'atac als enantiòmers no són idèntiques, perquè la velocitat de reacció serà diferent.

Per exemple, en sistemes biològics aquesta especificació estereoquímica és més la regla que l'excepció, ja que els enzims, els catalitzadors d'importància capital i la majoria de substàncies sobre la que actuen són òpticament actives. El sucre d-glucosa fa un paper de gran importància al metabolisme animal i és la base d'una indústria de fermentació multimilionària; en canvi, la l-glucosa no és metabolitzada pels animals, ni fermentada pels llevats.

- **Diastereòmers:** aquests estereoisòmers no són imatge especular l'un de l'altre, però tenen centres quirals. Normalment no tenen les mateixes propietats físiques, mentre que les seves propietats químiques són quasi bé idèntiques (*Figura 8*).

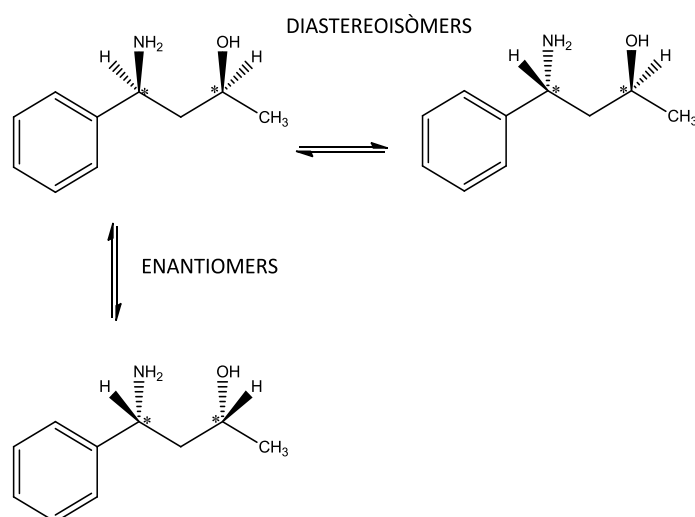


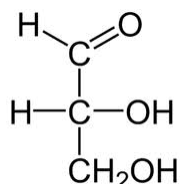
Figura 8. Exemple de diastereoisòmers

4.3. Nomenclatures

4.3.1 Projecció de Fischer. Nomenclatura D/L

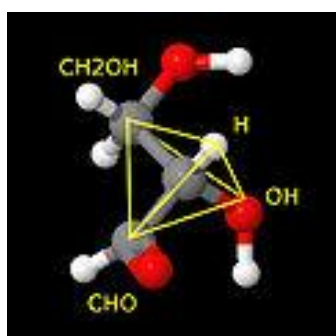
La **projecció de Fischer** és una representació en dues dimensions de les molècules orgàniques tridimensionals obtingudes per mitjà d'una projecció gràfica. En les molècules orgàniques, els àtoms de carboni (C) poden fer quatre enllaços covalents amb altres àtoms veïns. Aquesta estructura pren la forma d'un tetraedre que té com centre el C i situa en els quatre vèrtexs els àtoms enllaçats. En cas que els quatre grups enllaçats al C siguin diferents, la molècula resultarà asimètrica i es diu que té un carboni quiral. Aquesta molècula presenta dues formes isomèriques espacials (estereoisòmers) que mostren les mateixes propietats químiques però un comportament diferent en ser

il·luminades amb llum polaritzada (mostren activitat òptica). Aquests estereoisòmers reben el nom d'enantiòmers. **Emil Hermann Fischer** imaginà una representació plana (en paper) per distingir els dos estereoisòmers. Fent servir el gliceraldehid com a model, una aldo-triosa que presenta un sol carboni asimètric, el C2.

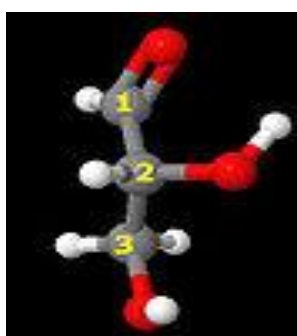


Per situar un C quiral en projecció de Fischer cal situar la cadena de carbonis en posició vertical, amb el C quiral enmig. Fer que el grup més oxidat ocupi la posició superior. Girar la cadena fins que els C1 i el C3 s'allunyin de l'observador alhora que el C2 quiral s'hi apropa. Fet això, els altres dos substituents H i OH, sobresortiran del pla a esquerra o dreta.

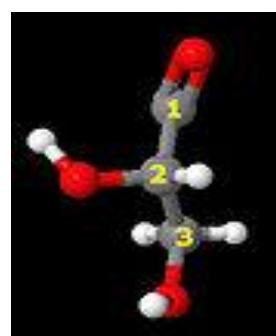
Fischer anomenà isòmer **D-gliceraldehid** al que presentava l'OH a la dreta i isòmer **L-gliceraldehid** al que presentava l'OH a l'esquerra



Carboni quiral



D-gliceraldehid



L-gliceraldehid

4.3.2 Nomenclatura dextro/levo

Els enantiòmers que fan girar la llum del polarímetre cap a la dreta (sentit de les agulles del rellotge), es coneixen amb el nom de dextrorotatori, dextrogir o simplement forma dextro. Per abreviar-ho, normalment es posa una lletra “d” o un signe “+”. Per altra banda trobem que hi ha enantiòmers que fan girar la llum polaritzada cap a l'esquerra (sentit contrari a les agulles del rellotge), i es coneixen amb el nom de levorotatori, levorig o forma levo. Al igual que en la forma dextro, aquesta nomenclatura s'abreua amb una lletra “l” o un signe negatiu “-”.

4.3.3 Nomenclatura R/S

És necessària una nomenclatura que ens serveixi per a distingir els estereoisòmers d'una molècula. Per exemple en el cas del 2-Clorobutà, s'han de distingir els dos enantiòmers. Tres científics químics, Cahn, Ingold i Prelog van crear uns requisits que permetien distingir aquests estereoisòmers. Aquestes regles són les següents:

Regla 1:

Donar prioritats a cadascun dels quatre àtoms o grups d'àtoms que s'enllacen al carboni asimètric, és a dir, al centre quiral. Aquesta prioritats es dona pel nombre atòmic. Posarem com a exemple la molècula de Bromclorodemetà. En aquesta molècula el Iode és el grup amb major prioritats, ja que té el nombre atòmic més alt (53), i el representarem amb la lletra "a". Per altra banda el que té el nombre atòmic més baix i per tant, menor prioritats és l'hidrogen (1), que el representarem amb la lletra "d" (*Figura 9*).

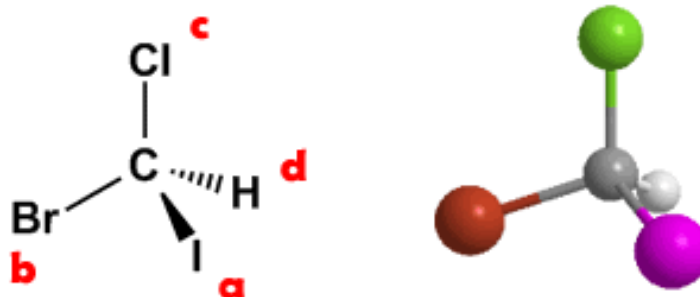


Figura 9. Assignació de prioritats

Regla 2:

Orientar la molècula amb el grup de menor prioritats cap al fons del paper. En l'exemple anterior el grup de menor prioritats és l'hidrogen "d" i es troba al fons del paper, ja que l'hem representat amb una línia discontinua. Seguidament dibuixem una fletxa que recorrerà els grups en ordre de lletres $a \rightarrow b \rightarrow c$. D'aquí ja en podem extreure conclusions, ja que si el recorregut és en sentit de les agulles del rellotge, el carboni asimètric té notació R. Si el recorregut és en sentit contrari a les agulles del rellotge la configuració serà S.

5. ACTIVITAT ÒPTICA

5.1. Activitat òptica, llum polaritzada en un pla

La llum posseeix certes propietats que són més fàcils d'entendre si la considerem des d'un punt de vista de fenomen ondulatori, les vibracions de la qual són perpendiculars a la difracció del seu desplaçament. Hi ha un número infinit de plans que passen per la línia de propagació i la llum ordinària vibra en tots aquests plans.

Si observem la imatge de més avall, i considerem que estem mirant de front una llanterna, veiem com les vibracions són perpendiculars a una línia entre els nostres ulls i el paper (llanterna). La llum polaritzada en un pla és la llum les vibracions de la qual succeeixen en un sol pla dels seus possibles. La llum ordinària es converteix en polaritzada fent-la passar a través d'una lent feta del material conegut com Polaroid o, més tradicionalment, per trossos de calcita (una forma cristal·lina particular del CaCO_3), disposats de forma que constitueixen el que es coneix com un prisma de Nicol (*Figura 10*).

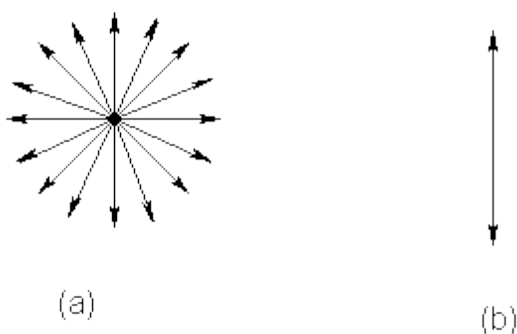


Figura 10. Representació esquemàtica de (a) llum ordinària i (b) llum polaritzada en un pla. La llum es propaga perpendicularment a la pàgina; les vibracions estan en el pla de la pàgina.

El terme activitat òptica fa referència a aquella substància que rota el pla de la llum polaritzada. Quan es fa passar la llum polaritzada, vibrant en un pla determinat, per una substància òpticament activa, emergeix vibrant en un pla diferent.

5.2. El polarímetre

Com es detecta la rotació del pla de la llum polaritzada?

Doncs bé, aquest fet es detecta i es mesura per mitjà d'un instrument anomenat polarímetre (*Figura 11*).

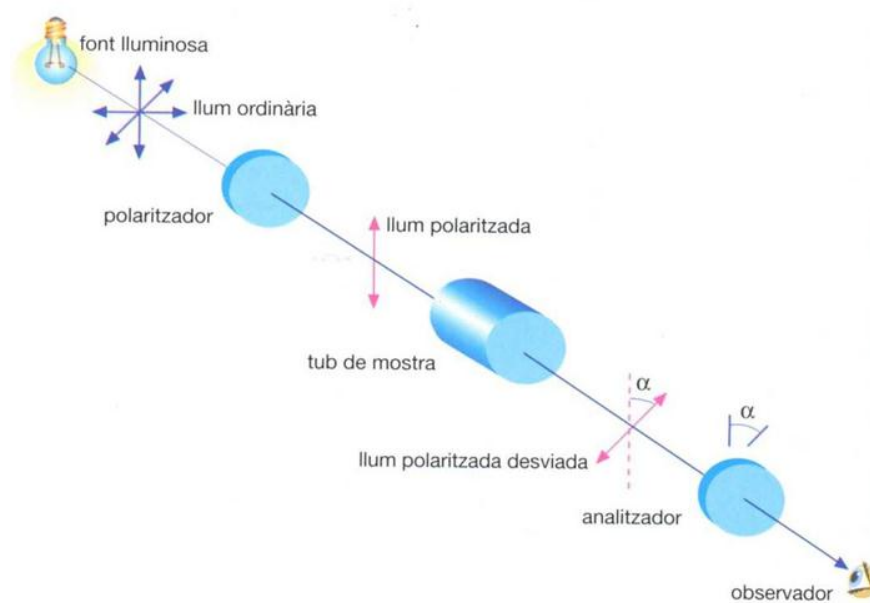


Figura 11. Representació esquemàtica d'un polarímetre. Les línies contínues fan referència a abans de la rotació, mentre que les discontinües són les de després de la rotació. Les diferents alfes (α) que trobem són els angles de rotació de la llum.

El polarímetre consta d'una font lluminosa, de dues lents (Polaroid o Nicol), i entre elles un tub portador de la substància que s'examinarà per determinar la seva activitat òptica. La disposició d'aquestes peces és tal que la llum passa per una de les lents (polaritzador), després pel tub, després per la segona lent (analitzador), i finalment arriba a l'ull. Si el tub està buit, observem que el màxim de llum arriba a l'ull quan la disposició d'ambdues lents és tal que deixen passar llum que vibra en el mateix pla. Si rotem la lent més propera a l'ull, per exemple, observem que la llum s'esmorteix i aconseguim un mínim quan la lent està perpendicular a la seva posició original.

Prenem el cas que ajustem les lents de mode que passi el màxim de llum. Després col·loquem en el tub la mostra que es desitja analitzar. Si la substància no afecta al pla de polarització, la transmissió llumínica segueix sent màxima, i es diu que el compost és

òpticament inactiu. En canvi, si la substància desvia el pla de polarització, s'ha de rotar la lent més propera a l'ull per ajustar-la al nou pla, si es vol que la transmissió llumínica sigui una altra vegada la màxima, i es diu que el compost és òpticament actiu. Si la rotació del pla i, per conseqüència, el gir de la lent és cap a la dreta (sentit de les agulles del rellotge), la substància, és dextrogira (del llatí dexter “dret”); si la rotació és cap a l'esquerra (contraria a les agulles del rellotge), és levòriga (del llatí levus “esquerra”).

No només podem determinar que el compost hagi girat el pla i en quina direcció, sinó també la magnitud del gir, que és simplement el número de graus que devem rotar la lent per ajustar-la a la llum. Es fan servir els símbols + i – per indicar els girs a la dreta i esquerra, respectivament.

Per exemple, l'àcid làctic, que s'extrau del teixit muscular, gira la llum cap a la dreta, pel que es coneix com àcid làctic *dextrògit*, o àcid (+)-làctic. El 2-metil-1-butanol, al qual hem fet referència a la **Taula 2**, que s'obté de l'oli de fusel (subproducte de la fermentació del midó a alcohol etílic), desvia la llum cap a l'esquerra, pel que es coneix amb el nom de 2-metil-1-butanol *levòrig* o (-)-2-metil-1-butanol.

5.3. Rotació específica

Cal tenir en compte que la rotació òptica és causada per molècules individuals del compost actiu, per tant, la magnitud de la rotació dependrà de quantes molècules siguin interceptades per la llum al seu pas per un tub.

Posem el cas que el tub sigui de 20 cm de llarg. La llum es topirà amb el doble de molècules que en un tub de només 10 cm de llarg, per tant la rotació també serà el doble. Si el compost actiu es troba en solució, la quantitat de molècules amb que es troba la llum depèn de la concentració. Per qualsevol tub amb la seva corresponent llargària, la llum interceptarà dues vegades més molècules en una solució de 2g per 100 ml de dissolvent que en una amb 1g per 100 ml de dissolvent, per la qual cosa la rotació serà el doble. Si es considera la longitud del tub i la concentració, resulta que la magnitud del gir, a més del seu sentit, és una característica de cada compost actiu individual.

La rotació específica és el número observat de graus de rotació si es fa servir un tub d'1 Dm (que equival a 10 centímetres) de llarg i si el compost examinat està present en la quantitat d'1 g/ml

Per a tubs d'altres longituds i concentracions diferents, es calcula per mitjà de l'equació:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \times d}$$

$$\text{rotació específica} = \frac{\text{rotació observada (graus)}}{\text{longitud (dm)} \times \text{densitat } \left(\frac{\text{g}}{\text{ml}}\right)}$$

On d representa la densitat d'un líquid pur o la concentració d'un solució.

La rotació específica és una propietat tan característica d'un compost com ho són els seus punts de fusió i ebullició, la seva densitat o el seu índex de refracció. Així, la rotació específica del 2-metil-1-butanol obtingut de l'oli de fusel és:

$$[\alpha]_D^{20} = -5.90^\circ$$

On 20 correspon a la temperatura i D a la longitud d'ona de la llum utilitzada en la mesura empleada en la medició

6. OBTENCIÓ DE MOLÉCULES QUIRALS

6.1. Obtenció a partir de fonts naturals

El primer i més simple consisteix en obtenir els enantiòmers a partir de fonts naturals, ja sigui de microorganismes, plantes o animals. Un exemple és el Taxol, que es una droga anticancerígena i que s'obté d'un arbre. La complexitat estructural d'aquesta molècula fa que la síntesis química no sigui pràctica per la fabricació de medicaments a nivell industrial. Tot i això, és possible unir una cadena sintètica que contingui l'agent actiu del Taxol (*Figura 12*) a un altre compost més abundant en la font que s'obté, en aquest cas el Baccatin III.

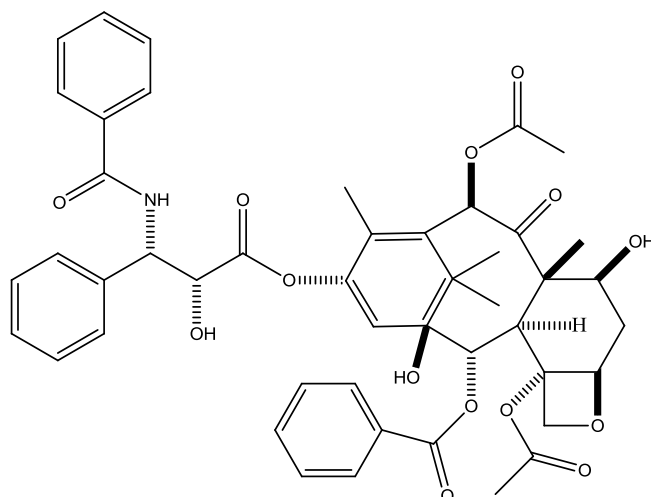


Figura 12 Molècula de Taxol

6.2. Obtenció a partir de mescles racèmiques

Les mescles racèmiques són aquelles solucions que contenen quantitats iguals de dos enantiòmers i són òpticament inactives. Les mescles racèmiques són fàcils de fer i existeixen moltes maneres de separar els seus enantiòmers. La resolució clàssica utilitza un àcid o base quiral que forma una sal diastereomèrica amb la mescla racèmica. Molts medicaments són fets d'aquesta forma. El Naproxen (*Figura 13*), per exemple, s'obté fent servir una alcaliglucamina com agent de resolució.

Els dos mètodes presentats anteriorment requereixen quantitats estequiomètriques d'un altre agent, però el mètode de resolució és pot realitzar directament per mitjà de mètodes físics.

Altres separacions físiques similars poden ser realitzades per sistemes d'extracció o de membranes, en les que una fase conté la mostra racèmica i l'altra conté un selector quiral, el qual extrau un dels dos enantiòmers.

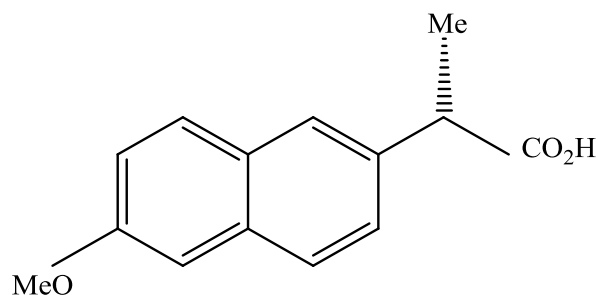


Figura 13. Naproxeno

La resolució pot ser realitzada mitjançant la conversió d'un dels dos enantiòmers en un altre compost, aquest procés es coneix com resolució cinètica. En aquest tipus de resolucions generalment s'utilitzen agents quirals o catalitzadors, tot i que en el cas de medicaments això no és molt funcional

6.3. Mètodes asimètrics

La síntesi asimètrica és la construcció planificada de molècules quirals mitjançant reaccions químiques. La forma més usual de síntesi asimètrica es fa a partir d'un substrat planar (sense elements quirals i es transforma via asimètrica en un compost quiral). Això té l'avantatge de que tot el material pot ser transformat directament a l'enantiòmer que es requereix.

Un exemple d'aquest mètode és la hidrogenació asimètrica utilitzant com catalitzador un complex de Rodi modificat amb fosfines, per elaborar el Levodopa (*Figura 14*) que és un medicament utilitzat per tractar el mal del Parkinson.

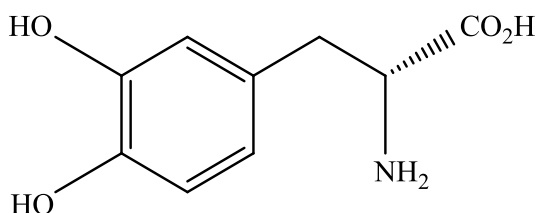


Figura 14. Levodopa

La majoria de les reaccions asimètriques són reduccions, oxidacions o un altre tipus de reaccions en les que es formen enllaços, ja sigui per mitjans catalítics o estequiomètrics.

La fabricació de medicaments a base d'un sol enantiòmer constitueix un avanç molt important en quant a la salut. En un futur molt pròxim, es creu que tots els medicaments seran produïts d'aquesta forma. Aquesta filosofia, també s'expandirà en altres àrees de la química per produir per exemple herbicides.

7. APLICACIONS

7.1. Interès en fàrmacs. La talidomina

Una recent estimació situa el número de medicaments receptats al món al voltant de 2000. Aproximadament la tercera part d'aquests són substàncies naturals en sí mateixes o preparats per modificació de productes naturals.

La majoria de fàrmacs procedents de fonts naturals són quirals i quasi bé sempre s'obtenen com un enantiòmer i no com una mescla racèmica.

Entre 1300 medicaments que es produeixen per síntesi orgànica són més de 500 els que són quirals. Fins fa poc, aquestes substàncies eren, amb poques excepcions, preparades, venudes i administrades com mescles racèmiques tot i que l'activitat terapèutica desitjada només es trobava en un sol enantiòmer.

Estimulat per nombrosos factors que van des de la seguretat i l'eficàcia fins la metodologia sintètica i la econòmica, aquesta pràctica està patint un ràpid canvi i són més i més els medicaments sintètics quirals disponibles en forma enantiomèrica pura.

Donat l'alt grau de reconeixement quiral inherent a la majoria de processos biològics és molt probable que un dels enantiòmers d'un medicament exhibeixi l'efecte desitjat mentre que l'altre enantiòmer no mostri activitat biològica. En casos extrems, un enantiòmer té l'efecte desitjat, mentre que l'altre pot provocar efectes molt negatius. Hi ha casos més complicats, per exemple: l'enantiòmer S és el responsable de les propietats analgèsiques i antiinflamatòries de l'ibuprofè, que es ven normalment com mescla racèmica. El 50% d'ibuprofè racèmic és l'enantiòmer R, que no es totalment desaprofitat, ja que reaccions catalitzades per enzims en el nostre cos converteixen una gran part d'aquest en S-ibuprofé actiu. Tot i això, la substància que es ven amb marques com Adivil, Nuprin i Moltrin és una mescla racèmica R i S.

Un dels exemples greus per la comercialització de medicaments com a mescles racèmiques el trobem en el cas de la talidomina, que ja hem anomenat i de la qual parlarem posteriorment.

Un altre exemple, la penicil·lina V, antibiòtic aïllat de la floridura *Penicillium*, té la

configuració 2S, 5R, 6R. El seu enantiòmer, que no existeix en la natura, però que es pot preparar en el laboratori, no té activitat biològica.

Sintetitzar i administrar un enantiòmer que no serveix per determinada funció no només és una manca d'economia atòmica des del punt de vista químic, sinó que molts exemples mostren que la presència de l'enantiòmer inactiu pot afectar a la capacitat de l'organisme per utilitzar l'enantiòmer actiu, o bé té efectes secundaris en el metabolisme dels éssers humans. Per exemple, en el cas anterior, la presència de l'R-ibuprofè en la mescla racèmica, desaccelera molt la rapidesa amb la que actua l'enantiòmer S, des de 12 fins a 38 minuts.

Per evitar aquest problema, les empreses farmacèutiques estan inventant mètodes per l'anomenada síntesi enantioselectiva, que els hi permeti preparar un enantiòmer i no una mescla racèmica. Ja s'han desenvolupat mètodes viables per preparar l'S-ibuprofè, que es ven avui a Europa. No trigarà en arribar el temps en que veiem a la televisió atletes famosos destacant les avantatges dels fàrmacs quirals.

Aquestes investigacions bàsiques dirigides al coneixement dels factors que controlen l'estereoquímica de les reaccions químiques han conduït a nous mètodes sintètics que permeten preparar molècules quirals en forma enantiomèricament pura. Reconegut això, la majoria de companyies farmacèutiques han examinat els seus fàrmacs existents per veure quins d'ells són els millors candidats per la síntesi d'un únic enantiòmer, i quan preparen un nou medicament, dissenyen les seves síntesis de manera que s'obtingui exclusivament l'enantiòmer desitjat.

Al 1992, la States Food and Drug Administration (FDA) va publicar una guia que recomanava el seguiment estricte d'aquest principi, però deixava oberta la porta per provar nous medicaments com a mescles racèmiques quan ho justificaven circumstàncies especials.

Un incentiu per desenvolupar versions enantiomèriques pures en la síntesi de medicaments ja existents és que poden ser normalment protegides per patents de forma separada del medicament racèmic. Així, el monopoli temporal que la llei de patents contempla, fomenta la innovació per la síntesi d'un medicament quiral amb èxit

mitjançant una versió sintètica enantiomericament pura.

La talidomina

a) Una mica d'història...

Un medicament inofensiu:

Química Grünenthal era una de les moltes petites empreses que van aparèixer a Alemanya després de la Segona Guerra Mundial. Va començar fabricant antibiòtics per altres companyies, més tard va elaborar medicaments que la mateixa empresa comercialitzava. Al 1954, amb motiu d'un programa de recerca de noves drogues, va patentar la talidomina, una substància que una altra companyia suïssa va descartar ja que no li trobaven aplicacions mèdiques.

Hainrich Mückter, ex metge de l'exèrcit alemany durant la dictadura nazi i en aquell moment cap del laboratori de investigació de Química Grünenthal, va buscar les propietats medicinals de la talidomina. Diferents experiments demostraven que la droga tenia una propietat que cridava l'atenció: la seva toxicitat en els animals era molt baixa, ja que els gats, gossos, ratolins... que es sotmetien a grans dosis d'aquest medicament no presentaven cap símptoma d'intoxicació.

Els investigadors i les autoritats de Química Grünenthal ignoraven quines eren les propietats medicinals de la talidomina. Tot i això no es van donar per vençuts i van seguir investigant disposats a trobar-les. I és que un medicament sense efectes secundaris és el somni de totes les empreses farmacèutiques.

Durant aquella època, els calmants més efectius eren els barbitúrics, que es venien arreu del món. Aquest medicament però, tenia un problema, era molt tòxic, i la gent l'utilitzava per a suïcidar-se.

La talidomina no va mostrar propietats tranquil·litzants en cap animal del laboratori, per això van estar a punt de descartar-la i deixar d'investigar-la, però no ho van fer per la semblança de la seva estructura a la dels barbitúrics. La semblança era superficial, però Mückter va considerar-la suficient i va decidir usar la talidomina en humans. Ho va fer a través dels metges, que recomanaven el medicament als seus pacients. Poc temps després, Mückter va rebre notícies de que la talidomina actuava com a un poderós sedant. Havien trobat un remei per l'insomni.

Química Grünenthal no va perdre el temps. Ràpidament es va fer una gran campanya publicitària on apareixia *Contergan* (**Figura 15**), una píndola per dormir que contenia talidomina, una droga totalment inofensiva.



Figura 15. *Contergan, una píndola per dormir*

L'agost de 1958, l'empresa va enviar a més de 40.000 metges alemanys una carta en la que recomanava *Contergan* per combatre les nàusees que la majoria de dones patien durant els primers mesos de l'embaràs. Aquesta carta deia: "no danya a la mare ni al fill". Milers de dones en tot el món van tenir un embaràs lliure de molèsties.

Irresponsabilitat il·limitada:

La talidomina es va arribar a vendre a més de quaranta països, amb dotzenes de noms comercials, sola o mesclada amb altre drogues. Principalment era recomanada per la tos, l'asma, el mal de cap, l'ansietat i l'insomni. La promocionaven per tranquil·litzar als nens als cinemes i als consultoris mèdics. És evident, que la campanya publicitària també mencionava la baixa toxicitat del medicament. El consum massiu es va veure afavorit en diversos països que van autoritzar la venda lliure.

Era veritat que els animals de laboratori que havien rebut grans dosis no presentaven cap símptoma d'intoxicació, però aquestes dosis només havien estat aplicades un sol cop, pel que es podia afirmar que la talidomina no produïa intoxicacions agudes. Tot i això, ningú va pensar d'investigar si produïa intoxicacions cròniques. Quins efectes produiria el consum periòdic i prolongat de dosis petites de talidomina, com el que, en aquell moment, estaven fent milers de persones arreu del món? Ningú ho sabia, però la resposta no trigaria a arribar.

Un any després del llançament de *Contergan*, Química Grünenthal va rebre informes inquietants. Alguns dels pacients que consumien la talidomina en forma crònica patien

tremolors, disminució de la pressió sanguínia, pèrdua de memòria i algunes reaccions al·lèrgiques. També es descriuen casos de pèrdua del tacte als peus, turmells i mans. Les autoritats de l'empresa van ignorar aquestes advertències. Quan algun metge els hi preguntaven si havien rebut queixes sobre efectes secundaris, els enganyaven.

Mentre tant, als hospitals alemanys naixien nadons amb *focomelia*, una malaltia tan estranya que la majoria de metges mai l'havien vist. Ara es trobaven amb diversos casos per setmana. Així es va descobrir, de la pitjor manera possible, que la talidomina produïa malformacions al fetus.

Aquest medicament va provocar el naixement de nadons sense braços, sense cames, o sense cap de les dues coses. Les mans i els peus a vegades sortien directament del tronc (**Figura 16**). Molts nadons naixien sense anus i amb deformacions o absència de dits, orelles, ulls, genitals i diversos òrgans interns. Uns 12.000 nadons van néixer deformes; menys de la meitat va arribar a l'edat adolescent.



Figura 16. Nadons i nois joves afectats per la talidomina

La perseverança de Kelsey:

Al setembre de 1960, l'empresa americana Richardson-Merril tenia preparades deu milions de tauletes de talidomina. Pensava llençar-les a la venda a finals de desembre perquè, d'acord amb les estadístiques, el Nadal és l'època de l'any en que hi ha un major consum de pastilles per l'insomni.

Per vendre-la als Estats Units, es necessitava l'aprovació de la FDA (Food and Drug Administration). La sol·licitud presentada per Richardson-Merrill va ser avaluada per Frances Kelsey, una farmacèutica que portava uns dies treballant com metge oficial d'aquella institució, però tenia una gran experiència en temes de toxicitat.

Al analitzar els informes que acompanyaven la sol·licitud de la talidomina, Kelsey va trobar que s'ignorava gairebé tot sobre la droga. Va demanar a Richardson-Merrill més estudis experimentals, però l'únic que va rebre van ser testimonis de metges que havien recomanat aquest medicament als seus pacients. Llavors Kelsey va demorar l'aprovació. Violant el compromís que establia que les empreses farmacèutiques no podien establir contacte amb els oficials mèdics que avaluaven les seves sol·licituds, els representants de Richardson-Merrill van trucar per telèfon i es van presentar davant de Kelsey més de cinquanta vegades. Volien saber quin era el motiu de la demora. No sempre van ser amables amb ella i van arribar a acusar-la davant les autoritats de la FDA d'obstaculitzar el tràmit sense causes justificades.

A finals de 1960, una revista mèdica anglesa va publicar una carta on es descrivia l'aparició de dolorosos símptomes als braços i als peus dels pacients tractats amb talidomina. L'autora assignava aquells dolors a danys al sistema nerviós. Kelsey va llegir la carta i es va preguntar quin efecte tindria la droga sobre la formació del sistema fetal. Amb aquest argument, i davant l'absència d'estudis sobre el tema, va endarrerir l'aprovació de la talidomina durant catorze mesos.

Mentre tant, el metge alemany Windukind Lenz va alertar que la talidomina era la causa de la gran quantitat de nadons amb defectes de naixement registrats al seu país. El 29 de novembre de 1961, Química Grünenthal va interrompre la venda de *Contergan* a l'Alemanya, però sense ganes de fer-ho. La resta de països que la venien van decidir seguir l'exemple. A l'Argentina es va comercialitzar amb el nom de *Softenil* fins el març de 1962.

Als Estats Units, gràcies a la perseverança de Kelsey, la talidomina no es va arribar a vendre mai. En reconeixement al seu acte, el president nord-americà John Kennedy la va obsequiar amb la Medalla al Servei Federal Civil Distingit.

Tot i això, l'irresponsabilitat de Richardson-Merrill va provocar nombroses desgràcies. Abans de que es fessin públics els efectes indesitjats de la talidomina, l'empresa va repartir dos milions i mig de tauletes de talidomina entre 1.000 metges americans. D'aquesta manera, la droga va arribar fins unes 20.000 persones, incloses centenars de dones embarassades, que van donar a llum fills deformes. Al Canadà, on la talidomina va arribar a ser venuda algun temps, encara viuen més de 120 homes i dones que van néixer amb malformacions.

Química Grünenthal va ser jutjada, però això no va detenir el seu vergonyós comportament. La defensa va presentar arguments insostenibles: deien que les malformacions es devien a l'efecte d'additius alimentaris, detergents o als raigs emesos per les pantalles de televisions; que els fetus no tenien drets legals; que les malformacions eren la conseqüència d'intents d'avortament i llavors la culpa era de les mares...

El judici es va perllongar més de tres anys. Finalment, l'empresa va oferir 31 milions de dòlars als 2.866 damnificats que residien a la República Federal d'Alemanya i va declarar que si el judici continuava, ja no podria cobrir els costos, i s'hauria de declarar en fallida i els resultaria impossible poder pagar la indemnització. L'organització que reunia a les famílies afectades va acceptar l'oferta i el judici va acabar. Ningú va ser declarat culpable.

En mans de professionals:

A mitjans de la dècada 1960, en un hospital de Jerusalem, un metge va decidir córrer el risc de donar-li talidomina a un pacient terminal que portava diversos dies sense dormir. El pacient patia una complicació de la lepra, que produeix doloroses inflamacions. La primera pastilla el va fer dormir durant 20 hores seguides. Inesperadament, amb la tercera pastilla, la inflamació i el dolor van desaparèixer completament.

Diversos estudis experimentals van demostrar que la talidomina curava la malaltia en més de 90% dels casos. En 1998, la FDA va aprovar la venda de la talidomina als Estats Units, però només per tractar aquesta complicació de la lepra. Juntament amb l'autorització es va crear un sistema de control sense precedents: un registre detallat dels pacients, programes d'educació per informar dels riscos del tractament i proves d'embaràs obligatòries en totes les dones sexualment actives que rebien la droga.

Altres països no van prendre tantes precaucions. Cap al 1995 s'havien registrat en l'Amèrica Llatina més de trenta naixements de nadons amb malformacions, nascuts de mares que havien pres talidomina per tractar la lepra.

Estudis posteriors van demostrar que la talidomina alleugerava diverses malalties de la pell i del sistema immune. També va resultar posseir propietats anticancerígenes. Ara la estan provant en malalts de la sida.

La imatge que preval de la talidomina és aquella que la mostra com una droga monstruosa. Però la culpa no és de la droga sinó de qui la va recomanar o usar de forma incorrecta.

b) La talidomina i la seva funció

Investigant es va descobrir que hi havia dues talidomines diferents, tot i que tenien la mateixa fórmula molecular canviava la disposició dels grups de carboni que fins aleshores no es tenia en compte. Un d'ells produïa l'efecte sedant que es buscava i l'altre produïa efectes teratogènics.

Aquest descobriment va fer que a partir d'aquell moment es tingués en compte l'estereoisomeria en molècules.

La fórmula química de la talidomina és la següent: $C_{13}H_{10}N_2O_4$ (Massa molecular: 258,23). La seva estructura química es veu a la **Figura 17**.

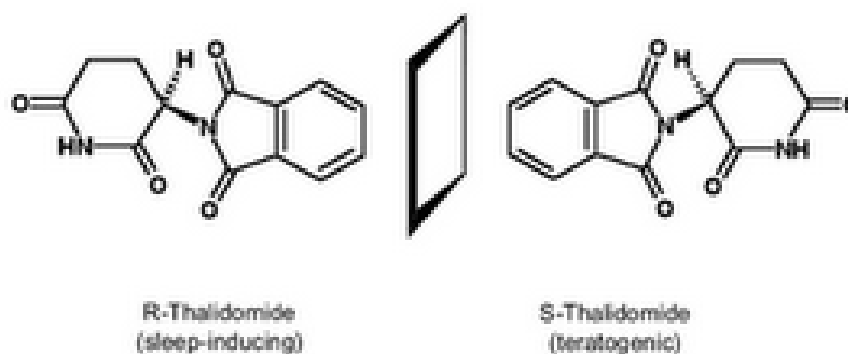
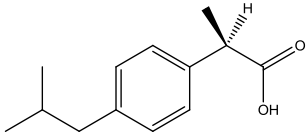
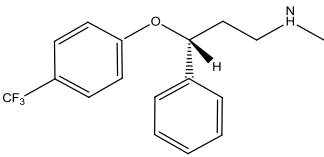
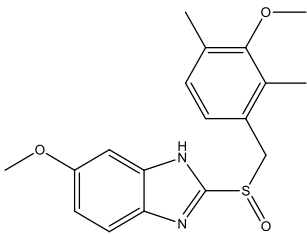
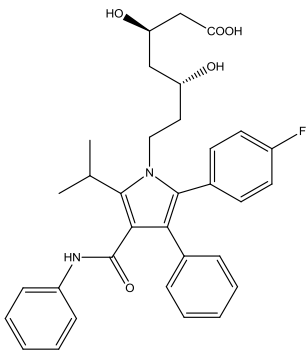
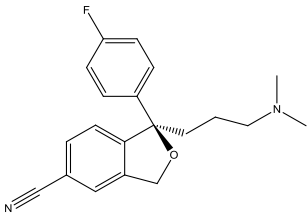


Figura 17. Enantiòmers de la talidomina.
A la dreta l'enantiòmer que produeix les malformacions al fetus,
mentre que el de l'esquerra és l'enantiòmer curatiu.

7.2. Altres exemples

La talidomina, és un cas molt especial de fàrmac quiral, però també n'hi ha molts altres amb diferents propietats terapèutiques, que resumirem a la **Taula 3**:

Taula 3. Fàrmacs quirals

NOM	MOLÈCULA	PROPIETATS	ENANTIÒMER ACTIU
Ibuprofè		Disminueix el mal de cap	(S)-2-(4-isobutilfenil)propiònic
Fluxotina		És un antidepressiu, i actua contra la obesitat	(S)-N-Metil-3-fenil-3-(4-trifluorometilfenoxi)propilamina
Omeprazol		Es fa servir en el tractament de la dispèpsia, úlcera pèptica, malalties de reflux gastroesofàgic i el síndrome de Zollinger-Ellison.	(RS)-(5-metoxi-2-[(4-metoxi-3,5-dimetil-piridin-2-il)metilsulfinil]-3H-bencimidazol)
Atorvastatina		Disminueix els nivells de colesterol en sang i en la prevenció de malalties cardiovasculars.	(R,R)-7-[2-(4-fluorofenil)-3-fenil-4-(phenylcarbamoil)-5-propan-2-ylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid
Citalopram		És un medicament antidepressiu i inhibidor selectiu de recaptació de serotonina.	(RS)-1-[3-(dimetilamino)propil]-1-(4-fluorofenil)-1,3-dihidroisobenzofurano-5-carbonitrilo

Sertralina		Actua com antidepressiu	<i>(R)</i> -cis-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina
Paclitaxel		Medicament usat pel tractament contra el càncer	<i>(R,S)</i> -(2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4,10-bis(acetyloxy)-13-[(<i>2R,3S</i>)-3-(benzoylamino)-2-hydroxy-3-phenylpropanoyl]oxy}-1,7-dihydroxy-9-oxo-5,20-epoxytax-11-en-2-yl benzoate

7.3. Mecanismes d'acció

És molt important tenir en compte que des del punt de vista del desenvolupament de noves drogues i pel que fa al seu mecanisme d'acció, la majoria d'ambients biològics consisteixen en molècules enantiomèriques (aminoàcids, nucleòsids, carbohidrats i fosfolípids són molècules quirals) això fa que tingui sentit que les drogues desenvolupades hagin de ser també quirals.

Recentment, la FDA dels Estats Units (US Food and Drug Administration) va establir noves guies per a la prova i comercialització dels fàrmacs quirals. Després de revisar aquestes guies, diverses companyies farmacològiques van decidir desenvolupar únicament els enantiòmers purs dels nous fàrmacs quirals. A més de la pressió regulatòria, hi ha diverses consideracions respecte a les patents. Encara que una companyia tingui patents per a un fàrmac racèmic, és possible que s'accepti el registre d'una nova patent per algun dels seus enantiòmers.

Abans d'administrar una droga aquesta passa per una sèrie d'etapes abans d'exercir la seva activitat. La raó per al reconeixement quiral per part dels receptors de les drogues és una interacció de tres punts entre el substrat i el lloc actiu del receptor o lloc actiu d'un enzim, respectivament.

Per exemple, només el (-) enantiòmer de l'epinefrina té un grup-OH en el lloc d'unió, de manera que té una major activitat biològica. Potser, els exemples més evidents de quiralitat en les molècules biològiques són els enzims, i totes elles tenen diversos centres quirals. Com a exemple esmentarem la quimotripsina, enzim que es troba a l'intestí dels animals i catalitza la digestió de les proteïnes. La quimotripsina té 251 centres quirals. El nombre màxim d'estereoisòmers possible és 2251, el qual és un nombre inusualment gran, i que es troba més enllà de la nostra comprensió. Afortunadament, la naturalesa no malgasta la seva preciosa energia i els seus recursos de manera innecessària, i un organisme donat només produeix un d'aquests estereoisòmers. Com els enzims són substàncies quirals, la majoria d'ells produeixen o reaccionen amb substàncies d'acord amb els seus requeriments estereoquímics.

7.4. Catàlisi asimètrica

El 10 d'octubre del 2001, es van anunciar els premis amb el Nobel en Química. Una meitat dels 950.000\$ era compartida pel nord-americà Dr. William S. Knowles, un investigador veterà de l'empresa Monsanto, i el professor Dr. Ryoji Noyori, de la universitat japonesa de Noyori, pels seus descobriments en les reaccions d'hidrogenació asimètrica catalítica. L'altra meitat del premi el va guanyar el nord-americà Dr. K. Barry Sharpless, professor de l'Institut d'Investigació Scripps, per la seva investigació en les reaccions catalítiques d'oxidació asimètrica.

Aquests descobriments han tingut un gran impacte en l'obtenció industrial de medicaments que ara poden ser produïts en quantitats de centenars de tones en una sola de les seves dues formes possibles, dreta (R) o esquerra (S), com explicaré endavant. L'avantatge d'aquesta producció de medicaments purs és que disminueix al 50% la quantitat de principi actiu que s'administra i amb això els possibles efectes col·laterals, ja que la segona forma pot ser inactiva i en alguns casos fins i tot contraproductiu i tòxic.

La separació, en un laboratori o en una indústria, de la barreja de dos enantiòmers és un procés difícil i car, per aquesta raó és molt important dissenyar rutes sintètiques per obtenir directament una sola forma quiral. L'oficina de drogues i aliments dels Estats Units va exigir el 1992 que a partir d'aquesta data els medicaments s'haurien

d'administrar només en la forma enantiomèricament activa per disminuir els efectes tòxics i col·laterals en els pacients. Això va generar una gran inquietud industrial per desenvolupar i utilitzar mètodes químics que generessin de manera selectiva l'enantiòmer requerit.

En molts casos, perquè les reaccions químiques succeeixin cal subministrar energia, gairebé sempre per escalfament. Subministrar energia redunda en un procés difícil i car, per això els químics han cercat la utilització d'agents químics que facilitin les reaccions disminuint l'energia que necessiten i fent que els processos siguin el més complets possibles. Això és el que es coneix com catàlisi. Perquè els catalitzadors siguin realment útils necessiten actuar en concentracions petites i no han de ser consumits en la reacció. Els catalitzadors tenen la virtut de fer els processos químics més eficients, selectius i econòmics. Els catalitzadors, per transformacions asimètriques, no només fan les reaccions més eficients sinó que condueixen únicament a una de les dues formes enantiomèriques de les substàncies. Això té aplicació no només en la preparació de medicaments sinó també en l'elaboració de substàncies bioquímiques, pesticides, colorants, pigments, aromatitzants, cristalls líquids, materials per a l'òptica no lineal i polímers. El treball realitzat pels tres químics premiats ha permès el desenvolupament industrial d'aquests processos i per tant el seu merescut reconeixement.

Relacionat amb aquest punt, la part pràctica d'aquest Treball de Recerca i que exposaré a continuació, ha consistit en dur a terme un projecte de catàlisi asimètrica dins dels laboratoris de la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili, en el context de l'any internacional de la Química, 2011.

manera s'obté un complex que conté una informació quiral capaç de distingir altres espècies en el transcurs d'una reacció química.

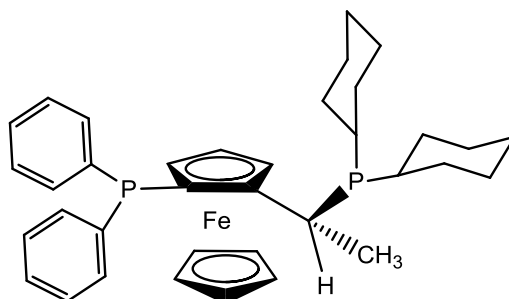
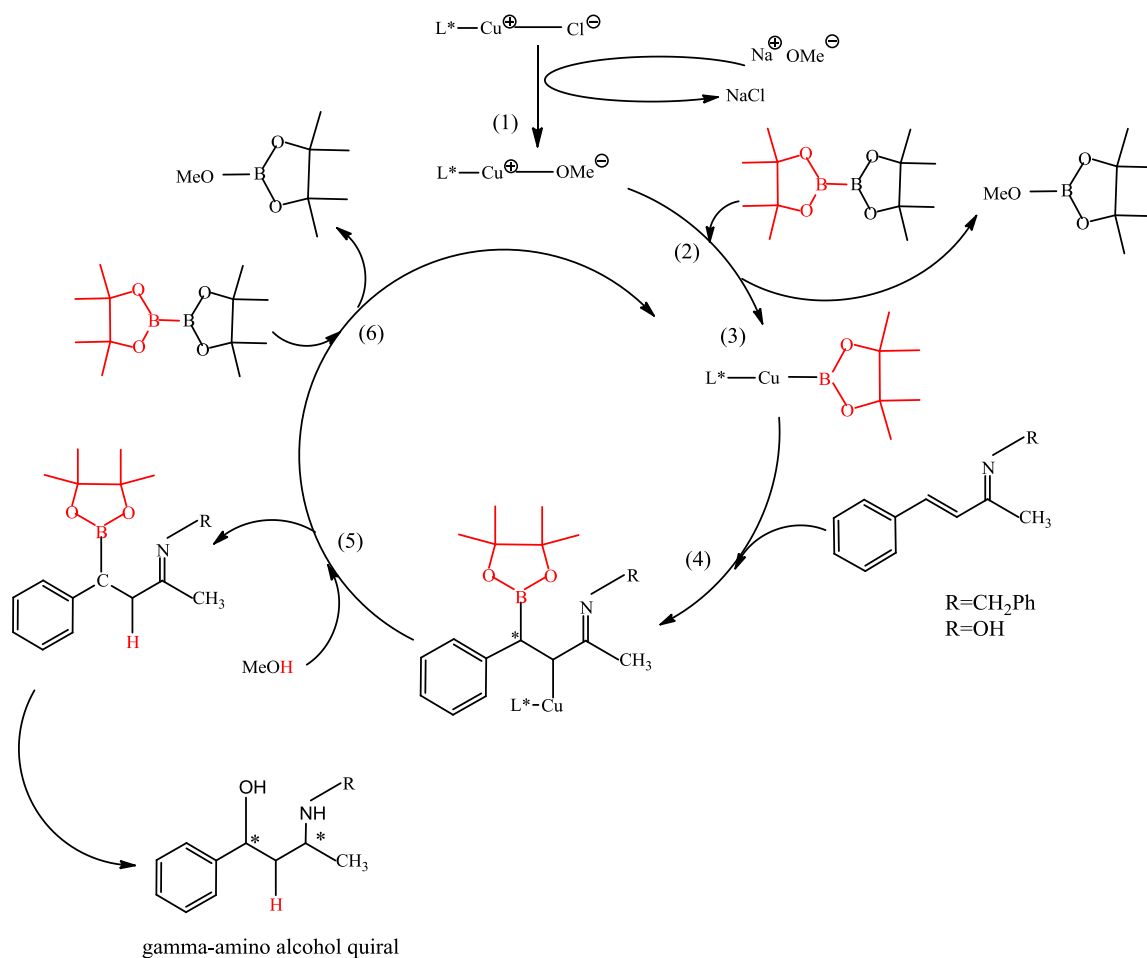


Figura 19. Difosfina quiral Josiphos (l·ligand)

El mecanisme catalític es mostra en l'*Esquema 2*, que es basa en la transformació inicial del complex de coure clorur en un coure alcòxid, mitjançant NaOMe (1). A partir d'aquesta nova sal de coure, es fa reaccionar amb un diborà (bis(pinacolat)diborà) (2), i es forma el complex de coure amb un l·ligand boril (3). Un cop format aquest intermedi, reacciona amb el substrat (imines o oximes α,β -insaturades) i té lloc la β -boració (4) seguida d'una metanolisi per formar el producte β -borat (5). Per tal de que es tanqui el cicle catalític és necessari una altra molècula de bis(pinacolat)diborà (6) i d'aquesta manera es regenera "in situ" el coure boril, que és l'autèntica espècie catalítica.



Esquema 2. Esquema de la reacció

8.4. Pla de treball

En primer lloc es va pesar la sal de CuCl (0.04 mmol) i es va dissoldre amb 1 mL d'un dissolvent sec denominat tetrahidrofurà (THF) (**Figura 20**). A partir d'aquest moment es va afegir el lligand quiral Josiphos (0.016 mmol) i es va afegir més dissolvent THF (2.8 mL). Transcorreguts 10 minuts es va procedir a afegir el substrat objecte de transformació, concretament la (E)-1-fenil-N-(4-fenilbutà-2-ylidè) metanamina (2 mmol) amb més dissolvent THF (2 mL).



Figura 20. Dissolvent THF

Posteriorment es va afegir la sal NaOMe (0.018 mmol, 9% respecte al substrat). Transcorreguts 10 minuts, es va afegir bis(pinacolat)diborà (58 mg, 0.22 mmol). Tots els reactius i el dissolvent es van introduir en un matràs slenck per tal d'evitar el contacte amb l'oxigen, donat que algunes espècies metàl·liques es podrien oxidar cap a coure (II) (*Figura 21*).



Figura 21. Els 4 matrassos slenck sota l'atmosfera inerta (sense oxigen)

Finalment es va afegir MeOH (16 μ l, 2eq.) i la mescla de reacció es va deixar agitar a temperatura ambient durant 6 h. Al finalitzar la reacció es va treure una mostra de la solució (100 μ l) i es va procedir a analitzar per espectroscòpia de Resonància Magnètica Nuclear i per Cromatografia de Líquids d'alta Resolució (HPLC) acoblat amb un ultraviolat per tal de determinar l'excés de l'enantiòmer format.

La segona etapa va implicar la reducció i oxidació del compost β -borat. Sobre 0.5 mmol del compost β -borat es van afegir l'agent reductor (BH_3 o NaBH_4) amb una quantitat de 1.5 mmol dissolt en THF (5 mL). Transcorregudes 6 hores de reacció de reducció, es procedeix "in situ" a oxidar refredant la mescla de reacció a 0°C , i tractant-la amb NaOH (aq.) (10 mL a 1.0 M solució, 10 mmol) i H_2O_2 (aq.) (750 μ l 30%, 7.65 mmol). Es va deixar reaccionar la barreja durant 1h. Passat aquest temps es va procedir a purificar el producte final (gamma-amino alcohol) i analitzar l'excés enantiomèric.

8.5. Discussió de resultats

Després de realitzar l'anàlisi de les dues substàncies, a través d'un RMN (Resonància magnètica Nuclear), es van obtenir els següents gràfics.

La **Figura 22** correspon a l'anàlisi de la Imina pura, mentre que la **Figura 23** fa referència a l'altra substància, l'Oxima pura.

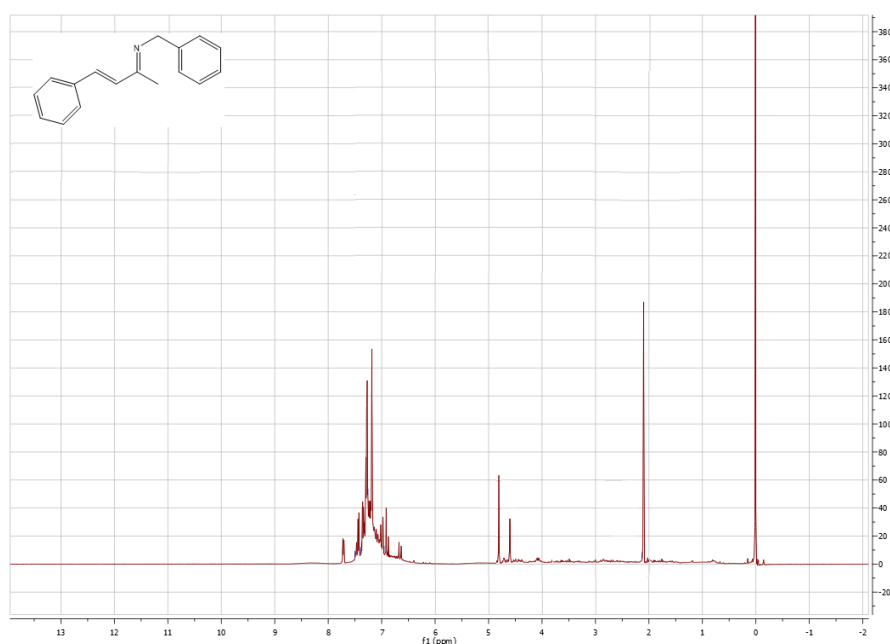


Figura22. Anàlisi de l'Imina α,β – insaturada per RMN (espectre del nucli de protó).

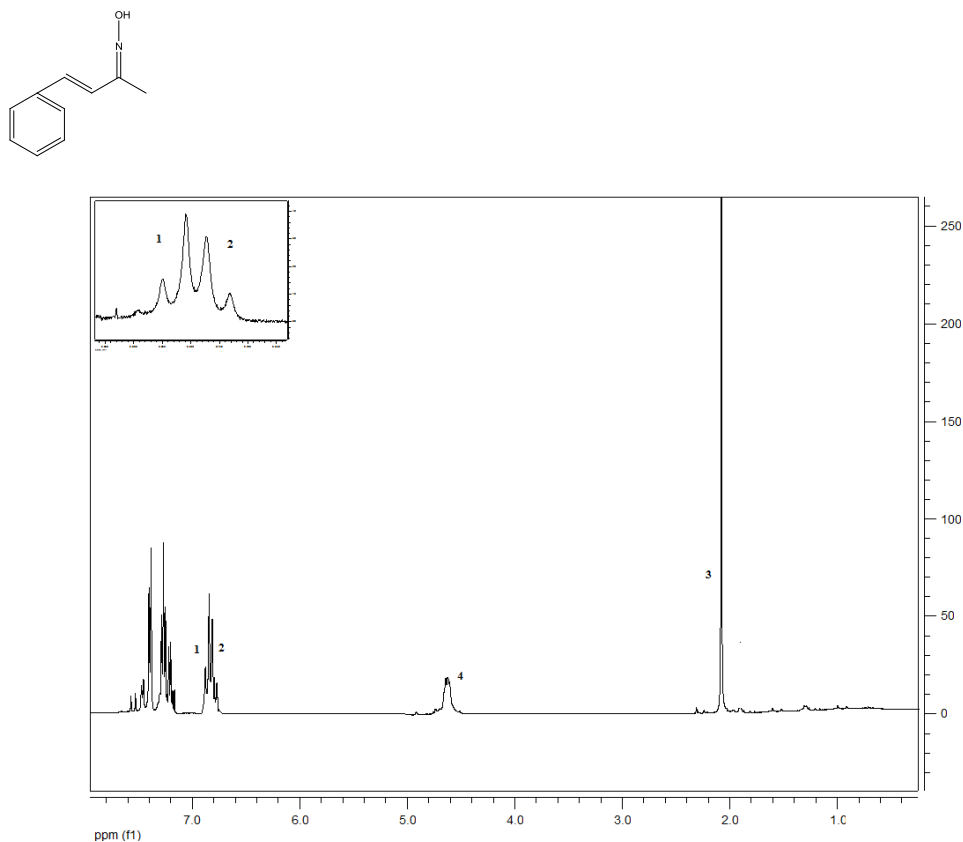


Figura 23. Anàlisi de l'Oxima α,β –insaturada per RMN (espectre del nucli de protó).

Un cop analitzades les dues substàncies, es va introduir el reactiu diborà (bis(pinacolat)diborà) (**Figura 24**), produint-se així l'anomenada β -boració seguida d'una metanolisi per formar el producte β -borat. Finalment es van deixar les reaccions 6 hores agitant-se, per a que posteriorment es poguessin tornar a extreure resultats.

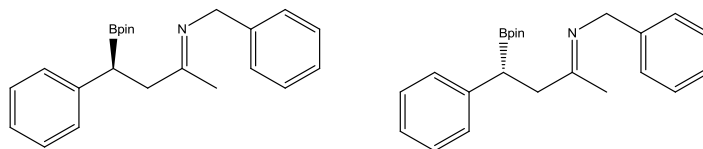


Figura 24. Representació dels dos possibles enantiòmers formats en la reacció de β -boració.

Llavors, després de produir-se la β -boració a les dues substàncies, es van tornar a analitzar-les i es van obtenir els següents gràfics:

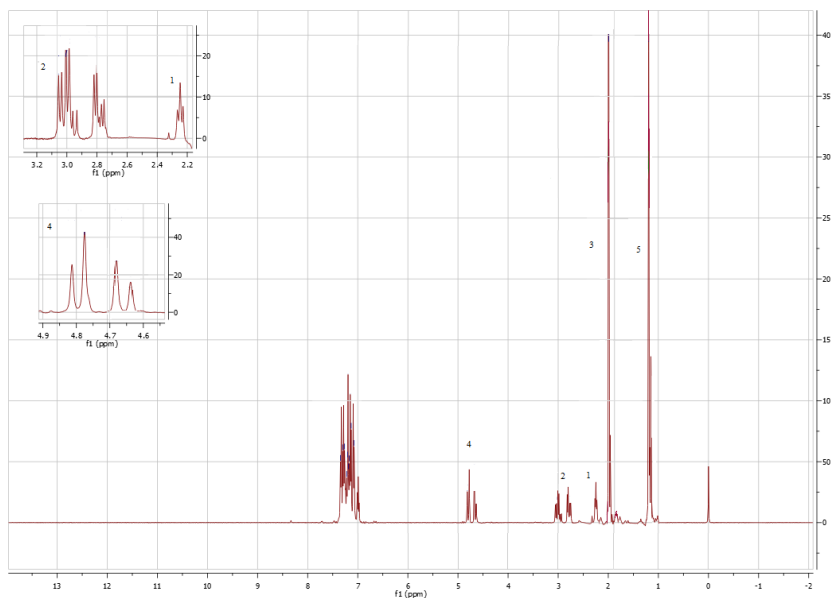
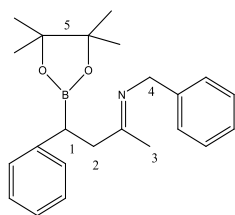


Figura 25. Anàlisi per RMN posterior a la β -boració de l'imina α,β -insaturada

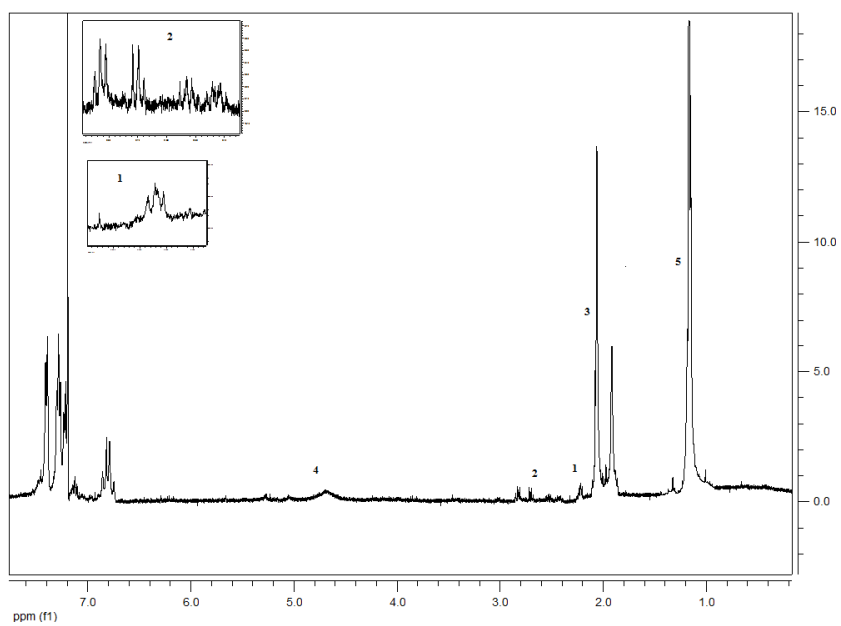
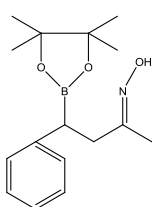


Figura 26. Anàlisi per RMN posterior a la β -boració de l'oxima α,β -insaturada

Finalment, es va passar a analitzar les substàncies al HPLC (High performance liquid chromatography o Cromatografia líquida d'alta resolució), i es van obtenir els següents resultats. Per a les substàncies racèmiques es pot observar com les dues puntes que sobresurten són exactament iguals (*Figura 27*).

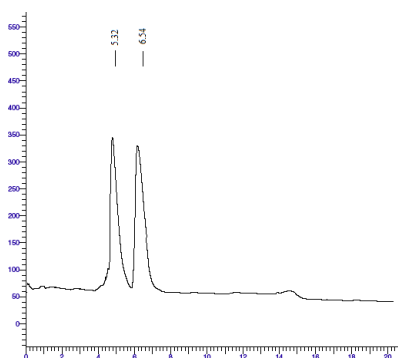


Figura 27. Anàlisi d'HPLC de la barreja racèmica

En canvi per a les substàncies amb un excés enantiomèric una punta és molt més gran que l'altra (*Figura 28*). Això és indicatiu que la ruta sintètica solament ha produït un únic enantiòmer.

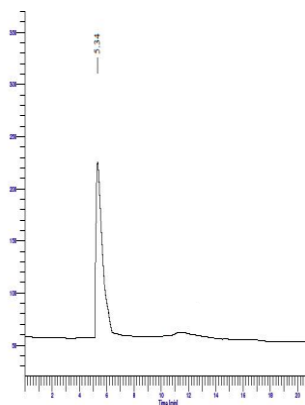
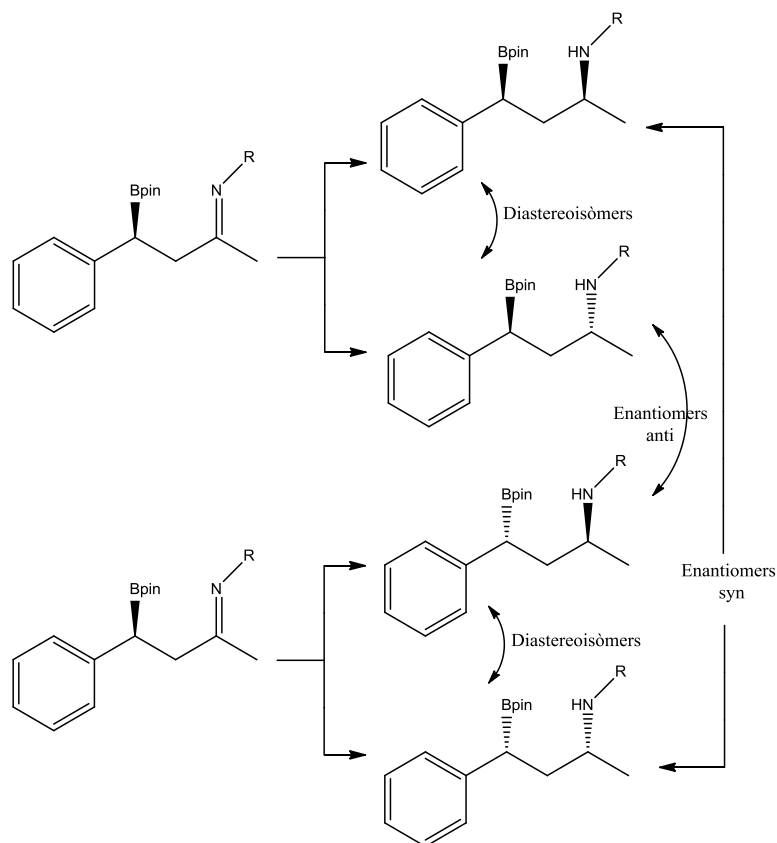


Figura 28. Anàlisi d'HPLC de la barreja enantiomèricament enriquida (99%e.e).

Finalment, la reducció i oxidació del producte β -borat podia generar fins a 4 espècies químiques diferents, seguint el següent *Esquema 3*.



Esquema 3. Les 4 espècies químiques diferents que es poden generar.

Mitjançant la tècnica de RMN solament és possible diferenciar els diastereoisòmers (Figures 29 i 30).

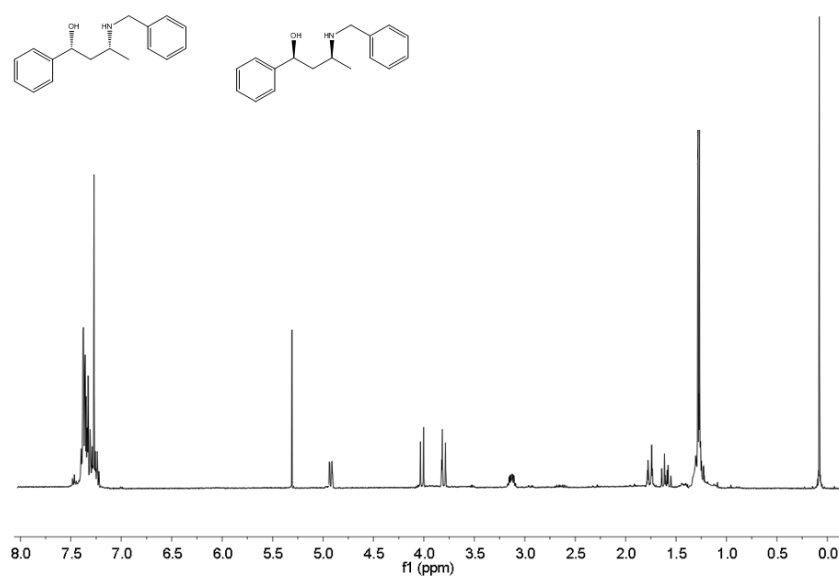


Figura 29. Anàlisi per RMN dels syn gamma-amini alcohols

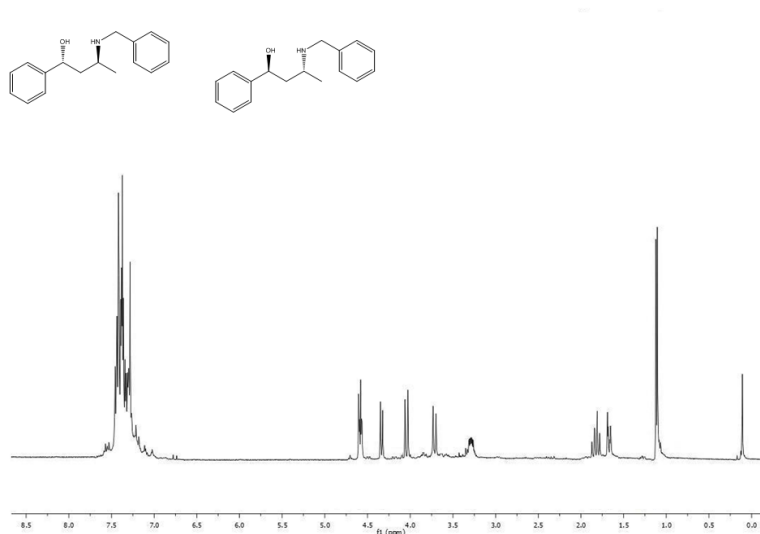


Figura 30. Anàlisi per RMN dels anti gamma-amino alcohols.

Igualment, per tal d'avaluar el grau de quiralitat assolit en la síntesi asimètrica duta a terme, es va realitzar un anàlisi d'HPLC, i en la **Figura 31** s'observa l'igualtat de pics pels dos enantiòmers d'una barreja on l'isòmer syn és majoritari. Per altra banda a la **Figura 32** es mostra l'excés enantiomèric de l'isòmer majoritari syn.

Racemic
(92:8 syn/anti)

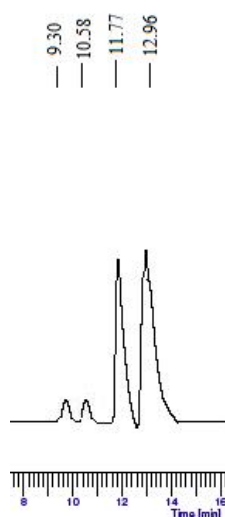


Figura 31.

(91% ee, 92:8 syn/anti)

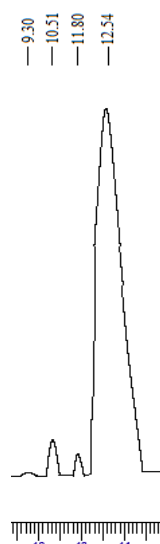


Figura 32.

8.6. Metodologia de treball per l'anàlisi de les mostres

La cromatografia de líquids d'alta resolució (HPLC) es va realitzar en un aparell Shimadzu Class VP equipat amb un detector UV (*Figura 33*).



Figura 33. HPLC

Les columnes quirals utilitzades van ser Chiralpak AD-H column (dimensions 250 × 4.6 mm) i Chiralpak OD-H column (dimensions 250 x 4.6 mm) (*Figura 34*).



Figures 34. Columnes quirals

Les rotacions específiques es van mesurar en solucions de cloroform mitjançant un polarímetre Perkin-Elmer model 241 (*Figura 35*).



Figura 35. Polarímetre

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) es van realitzar en un aparell Bruker AMX 400 (400 MHz) (*Figura 36*).

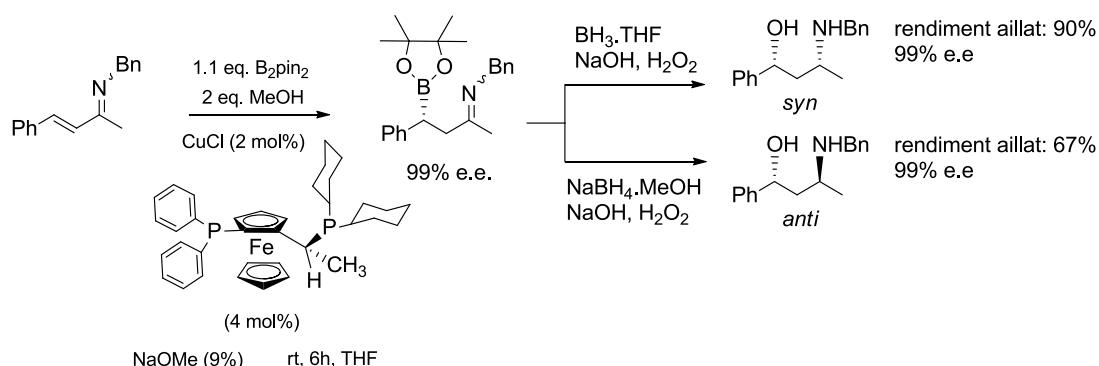


Figura 36. Bruker AMX 400 (400 MHz), per a calcular l'RMN

Les mostres van ser preparades en un tub de RMN amb dissolvent deuterat, concretament amb cloroform deuterat (CDCl_3).

8.7. Anàlisi dels resultats i limitacions

Les conclusions finals d'aquesta pràctica es poden resumir en el següent **Esquema 4**:



Esquema 4. Resultats experimentals

S'han obtingut 4 substàncies finals, dues amb un lligand quiral i les altres dues sense lligand.

Amb l'imina i el lligand no quiral, s'ha obtingut una conversió del 99% (comprovat mitjançant RMN), i un 0% e.e (tenim 50% de l'enantiòmer S i 50% de l'enantiòmer R). Per altra banda, amb l'imina i el lligand quiral s'ha obtingut un 99% de conversió, i un 99% e.e, és a dir, tenim el 99% d'un enantiòmer exclusivament.

Amb l'Oxima i el lligand no quiral, s'ha obtingut un 0 % de conversió, i amb el lligand quiral també. Sembla que no hi ha hagut reacció, ja que el substituent de l'Oxima interacciona amb el CuCl i evita iniciar el cicle catalític.

Amb tot això, podem dir que el nostre objectiu i la nostra hipòtesi s'han complert, ja que hem aconseguit sintetitzar gamma-amino alcohols mitjançant molècules insaturades i realitzant una addició d'unitats borades de forma asimètrica. A més, també hem pogut observar com utilitzant un catalitzador de coure amb un lligand quiral, pot induir l'asimetria en l'addició.

9. CONCLUSIONS

Gràcies a l'elaboració d'aquest treball, he tingut l'oportunitat d'adquirir molts coneixements teòrics sobre un tema desconegut per mi fins aleshores, com és el de la quiralitat. Al principi no sabia fins on donaria de si el treball, però ha estat més fascinant del que m'imaginava, i cada resposta ha estat una nova pregunta que podia desencadenar una altra. El terme de simetria-asimetria el coneixia simplement des del punt de vista de la geometria matemàtica, i trobar aquesta besant molecular invisible a simple vista, ha estat per mi un descobriment molt interessant. He trobat increïble com una cosa tan microscòpica pot influir en coses tant importants per l'ésser humà, com la salut en el cas de la talidomina, les aromes en el cas del limonè, o fins i tot com a prova de l'existència de vida.

El propòsit de la meva recerca era poder realitzar un treball elaborat, seriós, ben documentat en la teoria, per tal de fer una bona aplicació pràctica, que em servís de preparació per iniciar-me en aquelles aptituds, habilitats i coneixements que el món universitari m'exigirà en el futur com a preparació al món laboral.

La recerca teòrica m'ha ajudat a familiaritzar-me amb el tema, aprendre conceptes, nomenclatures... fins arribar al punt de conèixer les aplicacions que té aquesta branca de la química.

En la part pràctica, he tingut la immensa sort de poder treballar amb un equip d'investigadors professionals de la Facultat de Química de la URV que m'han ensenyat un món desconegut per mi fins aleshores, i sincerament ha estat una experiència molt enriquidora i inoblidable.

En l'annex he transcrit les entrevistes que he tingut l'oportunitat de realitzar a dues d'aquestes investigadores. Els hi he preguntat sobre els seus inicis, la seva tasca, els seus propòsits professional, etc. Puc afirmar, i es pot comprovar en la lectura de les entrevistes, que són persones il·lusionades amb el que fan i que transmeten tanta passió per la seva feina que he de confessar que m'han contagiats el gust per la química i les ganes de semblar-me a elles.

La part de documentació teòrica ha estat un treball individual i personal, que he intentat fer de la manera més correcta. Pel que fa a la part experimental, he d'agrair molt sincerament la col·laboració de les persones que m'han ajudat a realitzar aquesta tasca i que anomenaré tot seguit: a la Dra. Elena Fernández, que m'ha estat donant suport, a més d'obrir-me les portes dels laboratoris de la Universitat Rovira i Virgili per a realitzar el treball de camp, a la Cristina Solé, que em va guiar i ajudar a realitzar les pràctiques al laboratori.

També voldria donar les gràcies als meus pares, germà i companys, que també m'han donat suport, i especialment a la meva tutora Graciela Monné que m'ha ajudat, guiat i aconsellat en el procés de realització del treball.

A tots ells, moltes gràcies!

ANNEX

I.BIBLIOGRAFIA

Llibres

- [1]. R.GRAVES, *The Great myths*, **1968**, Londres: Casell
- [2]. L.CARROLL, *Through the looking glass, and what Alice found there*, **1899**, London, The Mac Millan Company
- [3]. P.DEBRE, E.Foster, *Louis Pasteur*, **2000**, Oxford, University Press
- [4]. E.W.MEIER, *Jacobus Henricus van 't Hoff; Hundred Years of Impact on Stereochemistry in the Netherla*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3783
- [5]. W.T.KELVIN, *Baltimore lectures on molecular dynamics and the wave theory of light*, **1904**, London, C. J. Clay and sons; Baltimore, Publication agency of the Johns Hopkins university.
- [6]. B.R.BUCHANAN, E.W.Ciurczak, A.Q.Grunke, D.E.Honigs, "Determination of enantiomeric purity of valine via near-infrared reflectance spectroscopy" *Spectroscopy*, Duluth, MN, USA, **1988**, 3, 54
- James P.RIEHEL. *Mirror-Image Asymmetry. An introduction to the origin and consequences of chirality*. Editorial Wiley **2010**
- Ernest GIRALT LLEDÓ. *Introducción a la estereoquímica de los compuestos orgánicos*. Editorial Reverté S.A **1984**
- MORRISON y BOYD. *Química Orgánica*. Editorial Pearson Addison Wesley. 5 edició **1998**
- Manuel COLLADO LOZANO. Tesis Doctoral. *Aminoácidos naturales como materiales de partida en la preparación de nuevos reactivos y catalizadores enantioselectivos*. Universitat Jaume I de Castelló. 26 de maig de **2004**

Enllaços webs

0. JUSTIFICACIÓ

<http://animoparavivir.com/tag/prescripcion-de-talidomina>

<http://es.wikipedia.org/wiki/Talidomida>

1. INTRODUCCIÓ

<http://www.psiquiatriabiologica.org.co/avances/vol4/articulos/articulo7.pdf>

<http://objetos.univalle.edu.co/files/Estereoquimica.pdf>

2. MOLÈCULES QUIRALS I AQUIRALS

<http://itvh-quimica-organica.blogspot.com/2009/09/quiralidad-molecular.html>

<http://www.quiral.es/quiralidad.htm>

<http://www.doctoradoquimed.es/asigDocument/2011/7/IS-JJ1.pdf>

3. LA NATURALESA ÉS QUIRAL

<http://es.wikipedia.org/wiki/Limoneno>

4. ISÒMERS

<http://es.wikipedia.org/wiki/Isomer%C3%ADa>

<http://www.telecable.es/personales/albatros1/quimica/isomeria/isomeria.htm>

<http://quimicaorganica.neositios.com/tipos-de-isomeros>

5. ACTIVITAT ÒPTICA

<http://organica1.org/qo1/MO-CAP4.htm>

6. OBTENCIÓ DE MOLÈCULES QUIRALS

<http://www.textoscientificos.com/quimica/quirales>

7. APLICACIONS

<http://medicina.usac.edu.gt/quimica/quiral/aplicaciones.htm>

<http://tdx.cat/bitstream/handle/10803/10538/collado.pdf?sequence=1>

II. ENTREVISTES

II.1. Entrevista a Cristina Solé

Cristina Solé va ser llicenciada amb honors tant en bioquímica com en química a la Universitat Rovira i Virgili durant l'any 2009. Els projectes de finals de carrera els va realitzar a la Universitat de Palma de Mallorca (Espanya) i a la University of Reading (UK), respectivament. L'any següent va obtenir el màster oficial *Synthesis and Catalysis* també a la Universitat Rovira i Virgili. Per realitzar el projecte de màster va estar durant 3 mesos a la University of Durham (UK) sota la supervisió del Prof. Andy Whitting. Actualment està realitzant el doctorat de química sota la supervisió de la Dra. Elena Fernández i el Dr. Henrik Gulyás. El seu doctorat està basat en la Síntesis de compostos orgànics quirals mitjançant reaccions organoborocatalítiques. En concret, intenta aplicar la reacció de β -addició catalítica de compostos diborats a substàncies α,β -insaturades per obtenir compostos amb una gran aplicació biològica o farmacèutica. En el seu segon any de doctorat ja ha aconseguit cinc publicacions en revistes importants en el món de la investigació química.

D- Als 18 anys és difícil saber que vols estudiar al no ser que sigui una veritable vocació. Vostè, per què va triar química?

C- Doncs realment per...Vocació! A mi des de ben petita que m'agradava la química i no parava de preguntar als meus pares el "per què" de tots els canvis físics o químics que observava. A més a més, quan vaig descobrir que amb la química podies sintetitzar fàrmacs i ajudar d'aquesta forma a la societat...No vaig dubtar ni un sol segon quin havia de ser el meu futur!

D- Quines són les sortides que ofereix els estudis de química?

C- Hi ha moltes sortides en el món de la química: pots arribar a ser un químic analític que s'encarrega de controlar el procés de producció d'una indústria, o un químic orgànic que està al càrrec d'un grup I+D d'una empresa farmacèutica, o un químic que s'encarregui de controlar el control de qualitat d'una empresa o, fins i tot, pot ser un químic que li agradi ensenyar a nous alumnes el món tant fantàstic que és la química!

D- Des de que va entrar a la universitat, quin recorregut ha hagut de seguir per arribar al lloc on és ara?

C- A diferència de molts companys meus, quan vaig entrar a la universitat ja tenia clar que volia realitzar un doctorat, després un o dos postdoctorats i finalment intentar optar per una plaça fixa en alguna universitat (sigui catalana, espanyola o estrangera). Per aquest motiu el camí a seguir era molt evident: esforçar-se el màxim cada dia a les classes per intentar aprendre tots els conceptes amb claredat, superar els exàmens pertinents i agafar experiència dins el món de la química realitzant pràctiques a les empreses durant els estius (EDAR depuradora) o en centres d'investigació (Vall d'Hebron o Universitat Rovira i Virgili). Quan estava a punt de llicenciar-me vaig trobar un grup de recerca molt interessant a la mateixa universitat que em va convèncer per iniciar el meu doctorat encara que abans era necessari obtenir el títol de màster. Un cop obtingut, ja vaig poder centrar-me totalment en la investigació i en la meva tesi.

D- Per què es va decantar per la investigació?

C- Com t'he comentat anteriorment, jo també vaig realitzar pràctiques en empreses químiques (EDAR depuradora, durant l'estiu del 2006). Però la feina era molt monòtona i m'avorria bastant. En aquell moment vaig descobrir que jo necessitava una feina que mai fos igual i en la qual cada dia pogués aprendre coses diferents, per tant, en aquell moment vaig descobrir que necessitava estar tota la vida investigant!

D- Com és un dia normal a la seva feina?

C- Arribo sobre les 8 del matí a la universitat. El primer que faig és obrir el portàtil i revisar el correu electrònic. A continuació entro al laboratori, em poso la bata, les ulleres de seguretat i els guants. Quan ja estic preparada per treballar, paro les reaccions que havia posat el dia anterior i analitzo els resultats. Tardo unes dues hores i amb aquest temps ja han arribat tots els meus companys de laboratori. Normalment fem una pausa i anem a fer un cafè. Després aprofito i poso més reaccions segons els resultats obtinguts a primera hora del matí. Me'n vaig a dinar. Per la tarda aprofito per llegir bibliografia i comentar-li a la meva supervisora com va la investigació. Molt sovint, ella em dona molt bons consells i noves idees. Per tant, aprofito i poso més reaccions amb

els nous suggeriments. Sobre les 7 de la tarda marxo del laboratori i me'n vaig a córrer o al gimnàs per descarregar la ment de tot el dia.

Normalment, tots els dies són així, exceptuant que tinguem la visita d'algun professor important. Llavors normalment estem bastant ocupats fent presentacions i parlant i discutint de química, són dies menys experimentals però més enriquidors de pensaments.

D- Forma part del centre d'innovació TecaT, em podria explicar que és i quina és la feina que fan?

C- Com diu el mateix nom, el TecaT és un centre d'investigació química basat en reaccions catalítiques. Som experts en diferents reaccions (hidrogenació, carbonalització, formació d'enllaços carboni-carboni, hidroboració, diboració o addicions 1,4) i l'objectiu és conèixer i controlar les condicions d'aquestes per poder aplicar-les en processos industrials i/o farmacèutics.

D- Qui decideix el que han d'investigar, la mateixa universitat o són encàrrecs d'empreses?

C- Normalment ho decidim bastant nosaltres mateixos i els teus supervisors de tesi. Encara que molts cops els reptes venen induïts per empreses que tenen problemes i busquen solucions en els grups d'investigació.

D- Quines aplicacions pràctiques tenen els resultats de les seves investigacions?

C- Les millores de molts processos industrials són basades en petits descobriments del món de la investigació, per tant, l'aplicació més pràctica és a nivell de millorar processos industrials a gran escala o en processos farmacèutics o química fina. Encara que a vegades es descobreixen nous comportaments de substàncies, compostos o elements que són tant importants que canvien conceptes claus dins el món de la química i, per tant, aquests resultats són més aplicables com a noves lleis i s'escriuen en llibres.

D- Quines qualitats personals i professionals ha de tenir un investigador?

C- Em fa molta gràcia aquesta pregunta. No crec que hagi de tenir res especial per ser un bon investigador. Realment tothom ho pot ser! Per mi la qualitat més important és la paciència i la constància. Si realment treballes tant com pots i no et

desesperes...tard o d'hora tens bons resultats! Investigar significa equivocar-te moltes, moltes vegades i encertar només una!

D- Per què recomanaria a algú que acaba els estudis de 2n de BAT estudiar química?

C- No és molt objectiva la resposta a aquesta pregunta ja que a mi m'encanta la química! Però diria que la gent hauria d'estudiar química perquè tot és química! Tots els materials inerts o vius estan fets per "algo químic" que si es descompensa fa que deixin d'existir, així que, crec que és molt interessant estudiar o aprendre la clau de l'existència de tot!

D- Li agradaria afegir alguna cosa més sobre la seva professió que no l'hagi preguntat i cregui interessant?

C- Voldria afegir que la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili és una de les més importants i prestigioses de tot Europa i tot Tarragona s'hauria de sentir orgullós de tenir-la! Fa només dues setmanes vam tenir el gran honor de rebre la visita d'un dels millors químics de la història, el **Professor Miyaoura**, i fa dos anys ens va visitar el darrer premi Nobel de química, el **Professor Suzuki**.

D- Enhorabona per la seva tasca i moltes gràcies per la seva col·laboració!

II.2. Entrevista a la Dra. Elena Fernández

Elena Fernández és Catedràtica en Química Inorgànica, professora titular de Química Inorgànica de la Facultat de Química de la Universitat Rovira i Virgili, i Directora del Centre d'Innovació en Catàlisi (TecaT).

D- Va estudiar química per vocació?

E- Inicié la carrera de química con dudas sobre si hubiese sido mejor hacer la carrera de arquitectura, porque me gustaba más mirar planos de casas que una reacción química. Me parecía que había más realidad detrás de un plano en dos dimensiones que en un conjunto de símbolos y flechas. Cuando pasé los dos primeros cursos de la licenciatura de química, mis dudas se fueron difuminando y en realidad me di cuenta que detrás de todas aquellas reacciones químicas estaba la realidad de la vida misma, y que sin ellas nada existiría. Entonces, no sé si llamarlo vocación o no, pero me di cuenta que cuanto más aprendiese sobre la disciplina de la química, mejor podría entender por qué pasan las cosas o por qué no pasan. Al finalizar la carrera, sabía que todo lo que había aprendido era sólo un conocimiento general sobre la química que me proporcionaba la capacidad de entender, y entonces sí nació la vocación hacía la química, iniciando un doctorado que duró lo mismo que una carrera, pero que me permitió hacer reacciones que nunca nadie antes había intentado hacer. Se podría decir que mi vocación nació cuando me sentía que descubría algo y que innovaba. Para poner un símil..., en ese momento sentí la misma fuerza vocacional que cuando un médico trata a un paciente y lo cura!) La vocación apareció entre mis pensamientos cuando todo lo que había aprendido antes lo puse a servicio de la sociedad.

D- Quan va començar a estudiar química, tenia clar que volia dedicar-se a la docència i la investigació?

E- Al principio de la carrera es imposible imaginarse donde va a terminar uno en la vida profesional e incluso en mi caso no me imaginaba si yo iba a poder trabajar en algo relacionado con química. Pero esas dudas se desvanecen cuando alguien confía en tu capacidad y te pide que participes en un proyecto determinado. En mi caso, durante mi

último año de carrera, una profesora vino a buscarme al laboratorio y entre todos los alumnos me ofreció formar parte de un proyecto de investigación subvencionado por Repsol. En ese momento no sé si fue más importante saber que ganaría una simbólica cantidad de dinero o que supuestamente iba a investigar...., ahora con los años realmente entiendo que lo más importante en ese momento fue saber que alguien confió en mí, en lo que mi cabeza había aprendido en la carrera y en lo que yo podía ofrecer a partir de ese momento.

D- Què és el que més l'apassiona de la seva feina?

E- Saber que cada día es diferente al anterior. No hay dos días iguales, porque cuando se investiga... cada día tienes un resultado nuevo y al margen de si es bueno o malo, es diferente. Con los años he aprendido también que los resultados malos no son tan malos, porque te ayudan a ver que el camino de la investigación debe orientarse de forma diferente y es como una flecha que se va moviendo en el camino virtual, hasta llevarte de manera casual o predeterminada hacia el ensayo clave que da con el descubrimiento. Tratar de explicar el por qué de las cosas y relacionarlas con la vida y todo lo que nos rodea, es otro de los motivos que me apasionan. Vivimos en un mundo real de dimensiones conocidas, pero a veces desconocemos que todo existe gracias a otro mundo también real, pero de dimensiones más reducidas, que son las moléculas. Cómo se relacionan las moléculas o como se evitan las moléculas, justifica lo que nuestros ojos ven, y de alguna manera lo que llamamos vida es el resultado de lo que sucede en ese sistema invisible a nuestros ojos.

D- Com és un dia normal a la seva feina?

E- Un día normal pasa por tener la mente abierta al conocimiento, es decir que todo lo que ya es conocido y aceptado como leyes en química me sirve para enseñar en clase a los alumnos de la carrera, pero a la vez en cada ensayo experimental que realizan los alumnos que se forman para ser futuros doctores en química, se genera el nuevo conocimiento, una nueva metodología química o una nueva reacción. Es por ello que en mi mente profesional pesa mucho el pasado, pero aún más el presente porque del resultado diario sale una nueva publicación que examina al detalle la comunidad científica internacional y la acepta o no, como un avance en química. Si no fuese de esta manera no creo que disfrutase tanto mi trabajo diario. Soy la primera que hago

autocrítica de mis propias ideas y resultados, y cuando pasan ese primer listón, entonces lo comparto con los doctorandos y si los resultados experimentales acompañan esas ideas iniciales, entonces buscamos el apoyo de los expertos internacionales. No es trabajo de un día, pero cada logro es el esfuerzo de muchos días y de mucha ilusión en descubrir algo relevante.

D- Quins són els seus reptes professionals en un futur?

E- Finalizar el día en mi trabajo sintiéndome satisfecha de cuánto he realizado es mi primer reto. Suelo ser muy exigente conmigo misma y trato de sacar el máximo partido al tiempo de que dispongo para desempeñar mi tarea. Parte del éxito en cada reto pasa por una buena organización de las tareas y de los objetivos. A corto plazo, mis objetivos son crear conocimiento y acercarlo a los alumnos de doctorado y de la carrera. Transmitir la pasión que siento por la innovación en química, es uno de mis retos favoritos. Por otro lado, conseguir que ese conocimiento se acerque a la sociedad tanto como para aportar una solución válida a problemas concretos, es mi reto a largo plazo. Por ejemplo, cuando se acerca un industrial y nos dice que necesitan un sistema para producir toneladas de un producto de manera eficaz, y tras unos años de trabajo ves como ese problema inicial se ha solucionado y que el industrial ahora es capaz de producir ese producto a gran escala y comercializarlo, te sientes profesionalmente recompensado por el esfuerzo.

D- Què se sent quan la seva feina és reconeguda a nivell mundial o quan es relaciona amb químics d'alt prestigi?

E- La manera de que la comunidad científica internacional conozca mi trabajo es mediante las publicaciones de alto índice de impacto que se derivan de la investigación diaria. Cada conjunto de resultados que son susceptibles de ser publicados, se editan en forma de artículo y se envían a las editoriales específicas de las novedades en química básica. Una vez allí, el editor pese a ser un experto en el tema, precisa de por lo menos dos opiniones más de expertos a nivel mundial y en un plazo de menos de un mes recoge las opiniones sobre si ese trabajo merece la pena ser publicado y se pronuncia sobre la aceptación del artículo por ser innovador y coherente con la hipótesis propuesta, o bien lo rechaza por ser un trabajo insignificante y poco riguroso. Para hacerse una idea, las editoriales rechazan, por término medio, más del 80% de los

artículos que reciben. Eso no quiere decir que lo que se acaba publicando es lo mejor de todo lo que se hace en los laboratorios de investigación química, a nivel mundial. Una vez el artículo esta aceptado se hace público por las vías habituales de una editorial (revista en papel y en formato electrónico vía Web). Todos los científicos que investigamos miramos cada día todo lo nuevo que se publica y cuando mi nombre aparece entre los artículos publicados, implica que el resto del mundo ya es conocedor de ese avance. Por supuesto no publico sólo con mi nombre, sino con aquellas personas que han participado en los experimentos, que suelen ser los doctorandos. A partir de ese momento, cuando el conocimiento generado ya es público, hay científicos que nos felicitan, otros lo aplican en sus reacciones y lo más interesante es que luego nos citan diciendo que consiguieron sus objetivos aplicando nuestra nueva metodología. Es decir que una vez acercas el conocimiento nuevo al resto del mundo, entonces ya es patrimonio de todos, aunque siempre se mantiene el respeto profesional de aceptar y recordar quién lo descubrió primero. Como la química es muy amplia, sería imposible cubrir todas las facetas de la misma por un grupo de investigación. Lo normal es que cada grupo se especializa en una determinada línea de investigación y los científicos afines a esa línea no cesan en leer publicaciones relacionadas. Además, hay foros internacionales donde damos a conocer nuestros avances y es allí donde de forma presencial mostramos al mundo la viabilidad de los métodos y la repercusión que tiene. La discusión y diálogo que se establece en estos congresos suele ser muy positivo para sugerir nuevas aplicaciones o incidir sobre aspectos menos desarrollados. A veces cuando explico alguna de nuestras nuevas reacciones a un foro de cientos de personas de todo el mundo, por un momento me siento como ese granito de arena que conforma la montaña del saber.

D- Quines qualitats ha de tenir un investigador?

E- Normalmente cuando alguien viene a mí para hacer el doctorado e investigar, lo primero que trato de ver en su persona es si tiene ilusión. Si una persona está motivada para afrontar cada día el reto de iniciar una cosa nueva que no sabe cómo puede acabar..., entonces será un gran investigador. Por supuesto también ha de ser capaz de relacionar lo nuevo con lo que ya está escrito en los libros, por lo tanto ha de saber química. Pero además de saber, ha de tener capacidad de ser crítico y cuestionarse las cosas, porque sólo así se avanza. Cuando uno da por hecho que todo está bien, entonces

el fracaso está asegurado. Suele ser aconsejable autoconvencerse de que algo es así. Quizás porque somos de una rama muy experimental, pero antes de creernos alguna cosa... necesitamos repetir el ensayo varias veces y además confirmarlo por otros experimentos alternativos. Creer en química significa creer que la verdad de lo que sucede. ¿Pero quién tiene la verdad absoluta de todo? Ningún científico puede tener la certeza absoluta, porque el ser humano es limitado. Aunque nos acerquemos mucho a esa verdad..., siempre puede ser que alguien en un futuro pueda desmentirla con otro experimento. Por lo tanto ser investigador implica también ser prudente. Plantear nuevas teorías a la comunidad científica internacional debe hacerse con rigor y con cautela, es decir nosotros aún teniendo un gran convencimiento de nuestro descubrimiento, siempre escribimos los artículos con frases como “el descubrimiento podría ser debido a...” en lugar de “el descubrimiento es debido a...”. Finalmente, añadiría que un buen investigador debe ser paciente y saber que las teorías no nacen de la labor de un día ni de una semana, sino de un saber hacer. El tiempo no debería imponerse en estos casos, si bien por otro lado, a todos nos gusta ser los primeros en descubrirlo y publicarlo. Por lo tanto, como en muchas circunstancias de la vida, al final hay que hacer un balance y optimizar tiempo y creación del conocimiento.

D- Què pensa de la tasca que fa la Facultat de Química de la URV?

E- Dentro de la facultad de química existen grupos de investigación que también apuestan por la innovación y que crean conocimiento. El factor de producción de los descubrimientos depende de los miembros que forman parte de esos grupos, desde el profesor que lidera ese trabajo hasta el último doctorando que acaba de iniciarse en ese trabajo. Ahora voy a decir una de esas frases típicas de los políticos que tanto me desagradan, pero que la gente parece que les ayuda a entender que pasa: “las estadísticas sitúan nuestra facultad entre las 10 primeras en producción científica a nivel nacional, a tenor de las publicaciones generadas por número de profesores implicados”. Al margen de frases de este tipo, cuando voy a foros internacionales y hablo de la química de mi grupo de investigación de nuestra facultad, todos la sitúan geográficamente y científicamente a la perfección, aunque les cueste decir el nombre “Rovira i Virgili”, que por otro lado entiendo perfectamente.

D- Per què recomanaria a algú que acaba els seus estudis de 2n de BAT estudiar química?

E- Por qué es una disciplina sobre la que se basa la vida misma y porque se haga lo que se haga en la vida profesional, uno acaba relacionándolo todo con la química, consciente o inconscientemente. Si alguien quiere ser consciente de ese trasfondo y saber más, entonces que estudie química y sabrá que cada hecho que nos rodea se debe a un “status” específico de un conjunto de átomos. El resto, es una aventura científica sin final...

D- Enhorabona per la seva tasca i moltes gràcies per la seva col·laboració!