



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Máster Química Industrial

Autor:

Jorge Domingo Remón

Director:

José Antonio Gálvez Lafuente



Máster Universitario en  
Química Industrial  
Universidad Zaragoza

 Facultad de Ciencias  
Universidad Zaragoza

# ÍNDICE

1. Resumen .....	1
2. Introducción y antecedentes .....	2
3. Catálisis metálica .....	3
3.1 (S)-Metalocloro .....	4
3.2 (+)- Biotina.....	5
3.3 Intermedios Ofloxacin y Carbapenems .....	7
3.4 Orlistat.....	8
4. Biocatálisis .....	9
4.1 (R)-5,5,5-Trifluoronorvaline .....	10
4.2 Aspartamo .....	11
4.3 Atorvastatina y derivados.....	12
4.4 Saxagliptina.....	14
5. Organocatálisis .....	15
5.1 (+)-Indocrinona .....	16
5.2 Sustancias con actividad hormonal .....	16
5.3 $\alpha$ -Aminoácidos no proteinogénicos.....	18
5.4 Telcagepant .....	19
5.5 Intermedio para la síntesis de inhibidores del virus del sida (VIH) .....	20
6. Conclusiones .....	21
7. Bibliografía .....	23

## 1. Resumen

La catálisis asimétrica es una de las tecnologías más potentes a la hora de sintetizar compuestos enantioméricamente puros. Dividida en 3 ramas principales: catálisis metálica, biocatálisis y organocatálisis. Este TFM se va a centrar en la revisión bibliográfica de los procesos industriales regidos por la catálisis asimétrica.

Después de una breve introducción y antecedentes de la catálisis asimétrica se expondrán diferentes ejemplos de compuestos producidos a nivel industrial bajo la catálisis metálica. Despues, tras una introducción sobre la biocatálisis se abordarán sus respectivos ejemplos. Posteriormente se procederá a hablar sobre la organocatálisis y los ejemplos de síntesis a nivel industrial, para finalizar con unas breves conclusiones.

Ante la dificultad de encontrar información concreta y directamente de las industrias la búsqueda se ha realizado de la forma más contrastada posible

## 2. Introducción y antecedentes

En 1848, Louis Pasteur descubrió que 2 moléculas de ácido tartárico con idénticas propiedades desviaban la luz de distinta forma. Las implicaciones de esta característica fundamental de las moléculas orgánicas que más tarde se descubrirían son inmensas. Al poco tiempo de este descubrimiento Pasteur se dio cuenta de la tendencia que tenían los organismos vivos de producir moléculas quirales. En 1874 Le Bel y Van't Hoff propusieron independientemente que la actividad óptica de los compuestos orgánicos reflejaba una distribución espacial concreta alrededor de los átomos de carbono. Van't Hoff acuñó así el término de carbono asimétrico.

A pesar de estos descubrimientos y de saber que las distintas propiedades de las moléculas residen en esta estructura tridimensional, no fue hasta mediados del siglo XX cuando se pudo empezar a estudiar e investigar este tipo de moléculas. Ya que hasta esas fechas la composición de una mezcla de enantiómeros solo se podía evaluar mediante la polarimetría. Y no fue hasta mediados del siglo XX con el desarrollo de la GC, HPLC y RMN que se pudo entender esta nueva rama de conocimiento. El estudio de los mecanismos de reacción y el análisis conformacional de las moléculas se convirtió en una herramienta muy útil para plantear e interpretar estequiométricamente y catalíticamente estas reacciones

En la actualidad estas moléculas están presentes en fármacos, vitaminas, fragancias, productos agroquímicos, saborizantes, entre otros compuestos de utilidad. Se han vuelto esenciales en nuestra vida cotidiana mejorando nuestra calidad de vida.

La producción de este tipo de moléculas se ha vuelto un tema de gran interés en la química orgánica moderna. Las metodologías para obtener compuestos enantioméricos se podrían clasificar en dos tipos, la resolución de una mezcla racémica y la síntesis asimétrica. La síntesis asimétrica requiere del uso de moléculas auxiliares quirales que o bien son introducidas en el substrato o bien son parte de los reactivos o del catalizador. Mientras que la resolución de una mezcla racémica consiste en separar los dos enantiómeros mediante técnicas físicas y químicas.

De entre todas las estrategias, utilizadas en síntesis asimétrica para la producción de moléculas ópticamente activas, la catálisis asimétrica ha sido reconocida como una de las más potentes, tanto que ha sido y es campo de investigación y de gran desarrollo e interés; habiendo sido otorgados varios premios Nobel recientes a grandes químicos por sus

importantes contribuciones y avances en este campo. Además de su gran productividad y eficacia, la catálisis asimétrica también permite hacer un mejor uso de los recursos, tanto de materias primas como energéticos, así como reducir los residuos y la generación de subproductos. Siguiendo la línea de desarrollo medioambiental demandada en todos los ámbitos de la sociedad.

La catálisis asimétrica tiene uno de los mayores potenciales para la síntesis de estos productos ya que los diferentes campos de esta nos permiten el diseño de catalizadores sin apenas restricciones.

Dentro de la catálisis asimétrica existen además distintas clases, clasificadas según la naturaleza del catalizador: catálisis metálica, biocatálisis y organocatálisis.

### **3. Catálisis metálica**

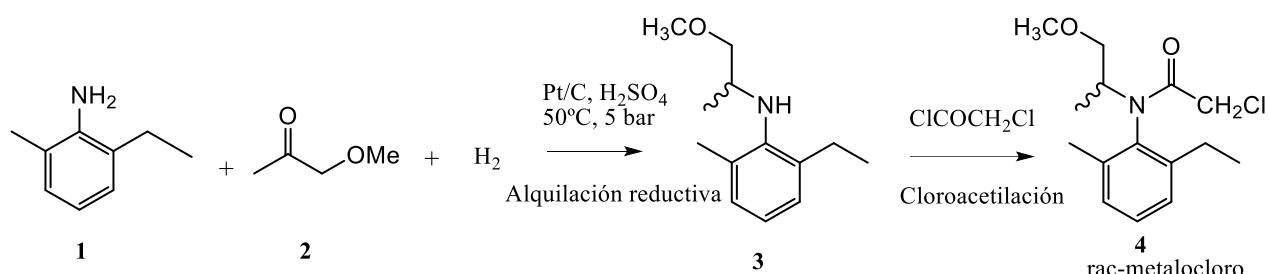
La catálisis metálica, en concreto los complejos metálicos con ligandos quirales, es la más desarrollada hasta el momento. Estos ligandos quirales son fundamentales a la hora de estabilizar un estado de transición enantiomérico sobre el otro, desplazando el equilibrio de reacción a la producción del enantiómero de interés. Se han descrito miles de ligandos y su número seguirá aumentando ya que en lo que se refiere al diseño de estos apenas existen límites en términos de diseño molecular. No ocurre lo mismo con los metales utilizados, que suelen ser principalmente: Ru, Rh, Pd, Os, Ir, Pt. Esto es debido principalmente a sus características electrónicas. El uso de estos metales presenta inconvenientes como su precio, y su toxicidad. Algunos estudios se están concentrando en el desarrollo y uso de metales más benignos desde el punto de vista ambiental como hierro, cobre, manganeso y zinc.

Existen una serie de parámetros que son muy utilizados en estas reacciones como lo son el exceso enantiomérico (ee= % del enantiómero mayoritario - % enantiómero minoritario) de los productos obtenidos. Productividad del catalizador, definida por el TON (turnover number = número de moles de producto obtenido por mol de catalizador utilizado) o la relación sustrato/catalizador (s/c), y la actividad, definida por el TOF (turnover frequency= TON/tiempo, número de moles de producto formado por mol de catalizador y por unidad de tiempo).

### 3.1 (S)-Metalocloro

El metalocloro es uno de los componentes de Dual, uno de los herbicidas más utilizados en el cultivo de maíz y otros cultivos.

Dual salió al mercado en 1976 siendo una mezcla racémica de (S)-Metalocloro y (R)-Metalocloro producida por reducción de la imina **5** formada entre el compuesto **1** (2-metil-5-etilanilina) y el componente **2** (metoxiacetona), generando el producto **3** que es acetilado para producir la mezcla racémica del Metalocloro, tal y como se observa en el esquema 1.<sup>[1,2]</sup>



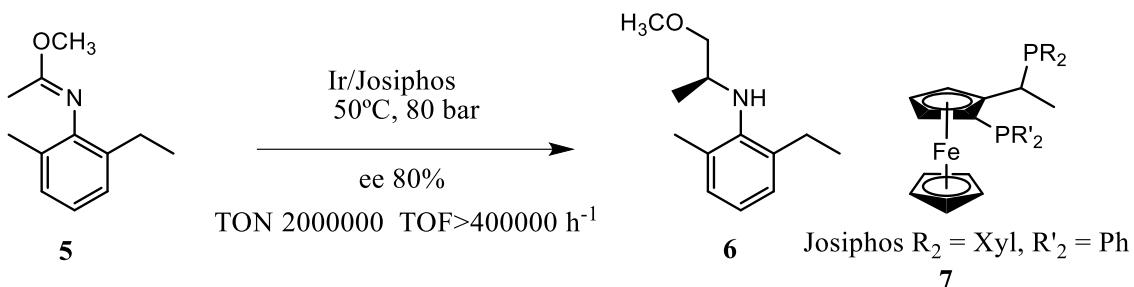
Esquema 1

Sin embargo, en 1982 la compañía Ciba-Geigy publicó que el 95% de la actividad de este herbicida dependía solamente del (S)-Metalocloro. Esto despertó el interés de los investigadores que buscaron un método para la obtención del enantiómero deseado puro.

Tras años de búsqueda en 1977 Dual Magnum comenzó a vender un producto con un contenido del 90% en el enantiómero S, en un mercado donde se consumen más de 10000 toneladas anuales.

Se necesitó de un catalizador de alto rendimiento debido al bajo precio del Metalocloro y su alta producción. Esto fue posible gracias al desarrollo de la hidrogenación selectiva de una imina con un catalizador de iridio (esquema 2), que aun actualmente es uno de los catalizadores con mayor actividad, con un TON de 1000000-2000000 y un TOF de 200000-400000 h<sup>-1</sup>. Además del catalizador, el ligando utilizado **7** juega un papel crucial en esta reacción el cual está basado en ferroceno sustituido, denominado Josiphos.

A modo de ejemplo, 34 g del complejo de Iridio y 74 g de ligando producen 10000 kg de producto con un exceso enantiomérico del 80% en 4 horas. Posteriormente el producto obtenido **6** es acetilado para obtener (S)-Metalocloro.<sup>[3,4,5,6]</sup>

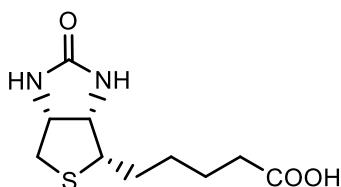


Esquema 2

### 3.2 (+)- Biotina

(+)- Biotina comúnmente conocida como vitamina B7 vitamina H o vitamina B8 es una vitamina B soluble en agua que desempeña un papel muy importante como enzima en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas, además de ser un factor de crecimiento esencial para cada célula del organismo.

Esta vitamina presenta 3 centros estereogénicos dando lugar a 8 isómeros, solo 1 de los cuales presenta actividad biológica.



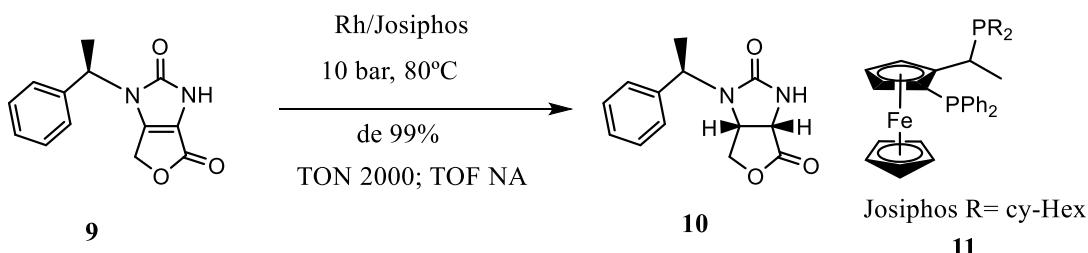
8 (+)-Biotina

Figura 1

Su historia comienza con la publicación de la síntesis de su racemato y posterior resolución enantiomérica en 1943. Decadas de investigación tanto a nivel académico como industrial permitieron desarrollar una ruta eficiente para satisfacer la demanda global situada en torno a 100 toneladas anuales para el año 2010. <sup>[6]</sup>

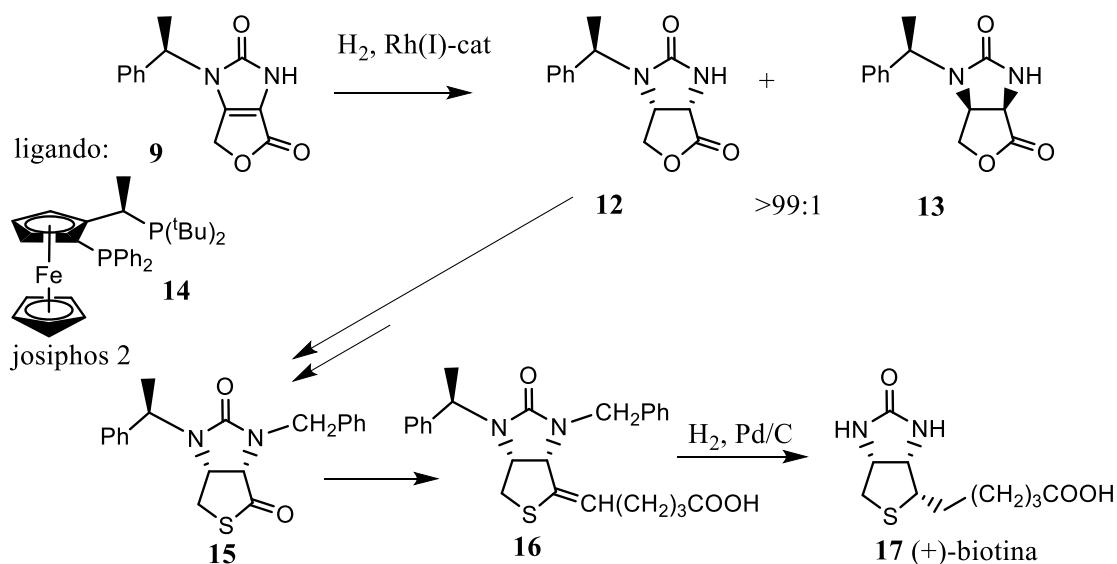
Se necesitaron decadas de investigación para obtener una ruta de síntesis eficiente debido a los numerosos grupos funcionales distintos que había que introducir además de la cadena lateral y la generación de los 3 centros estereogénicos.

Existen distintas rutas de síntesis, pero todas a nivel industrial parten del mismo compuesto, una D-lactona sintetizada a partir de un cicloanhídrido. En la etapa clave se generan dos estereocentros tras la hidrogenación catalítica de un doble enlace utilizando complejos de Rh con Josiphos como catalizador (esquema 3)



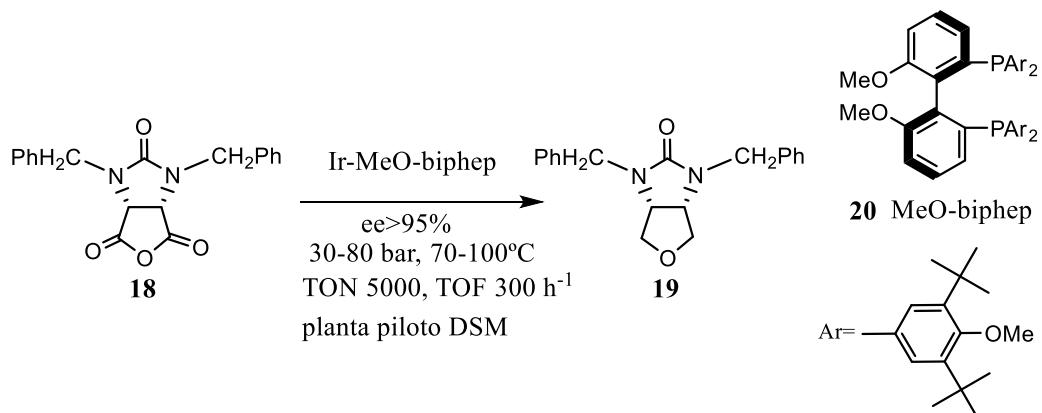
Esquema 3

Siendo este el ejemplo seguido por Lonza para la obtención del intermedio necesario para la obtención de (+)-biotina mediante las siguientes reacciones<sup>[7]</sup>, esquema 4.



Esquema 4

La empresa DSM junto a Solvias publicó una nueva ruta de síntesis de un intermedio distinto que habían llevado a su planta piloto para su producción a escala de kilogramos con intención de llevarla a escala de toneladas.



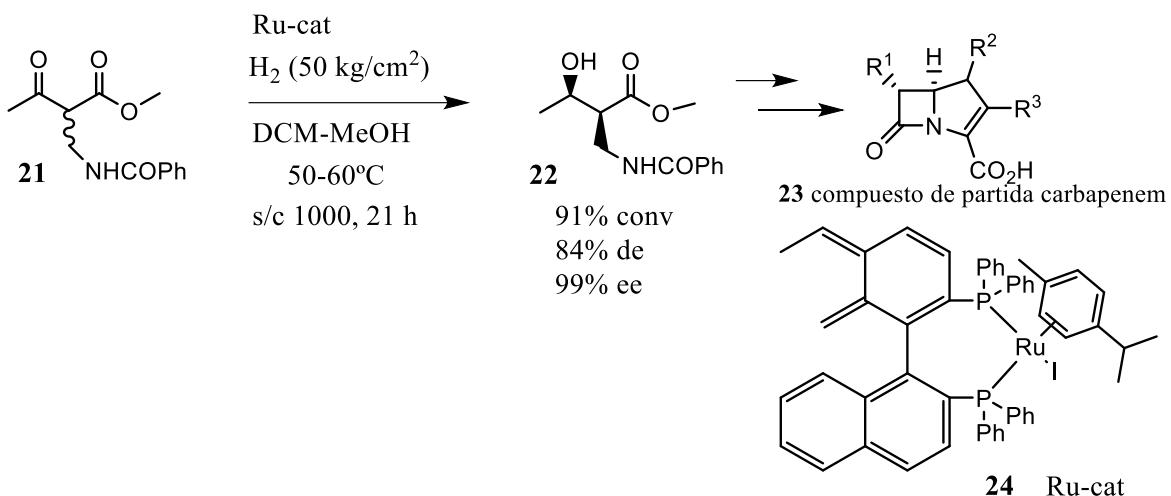
Esquema 5

Con esta ruta se obtienen mejores valores de TON y TOF que en la ruta anterior, obteniendo un procedimiento mucho más eficiente y económico. <sup>[8]</sup>

### 3.3 Intermedios Ofloxacin y Carbapenems

Takasago produce varios precursores de distintos antibióticos vía hidrogenación enantioselectiva en una escala de 100 toneladas al año.

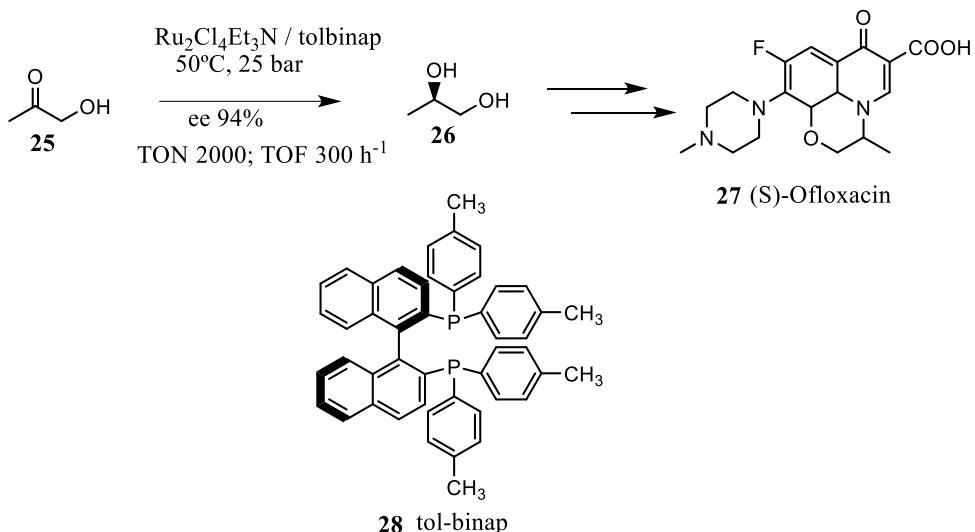
El primero **22**, es un compuesto intermedio para la síntesis de una clase de antibióticos de la familia de los carbapenems **23**, cuya síntesis es la siguiente:



Esquema 6

La molécula así obtenida presenta 2 centros estereogénicos, de configuraciones (*S*) y (*R*). Una hidrogenación no selectiva nos daría 4 productos distintos. Gracias al catalizador de Ru se puede obtener el enantiómero deseado prácticamente en su totalidad, con enantioselectividades del (99%) y diastereoselectividades (84%) muy altas y con un rendimiento del 91%. Además, se utilizan cargas de catalizador muy bajas con lo que se consiguen eficiencias altas (TOF 21 h<sup>-1</sup>). Este intermedio es producido en escala de 100 toneladas al año. <sup>[6,9]</sup>

Similar es el proceso de síntesis del intermedio (*R*)-1,2-propanodiol, compuesto de partida para producir (*S*)-oxofloxazin:



### *Esquema 7*

Con otro catalizador basado en Ru se consigue la hidrogenación enantioselectiva del grupo cetona, obteniendo un diol con exceso enantiomérico del 94%, TON de 2000 y TOF de 300 h<sup>-1</sup>, producido por Takasago en la escala de 50 toneladas al año. [3,4]

### 3.4 Orlistat

Orlistat, es el componente activo de Xenical, un medicamento que inhibe la acción de las lipasas gastrointestinales reduciendo la absorción de grasas en un 30%. Es conocido también como Tetrahidrolipstatina, siendo este la forma saturada de la sustancia natural inhibidora de lipasas denominada Lipstatina.

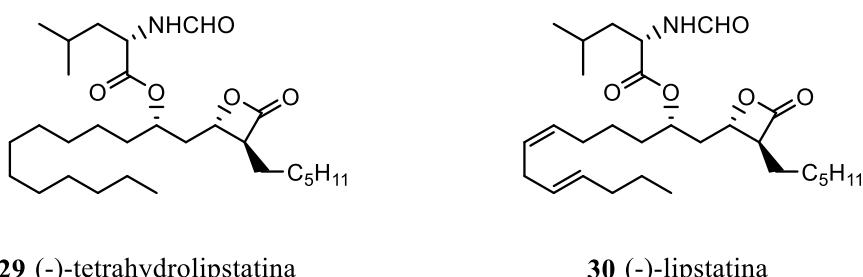
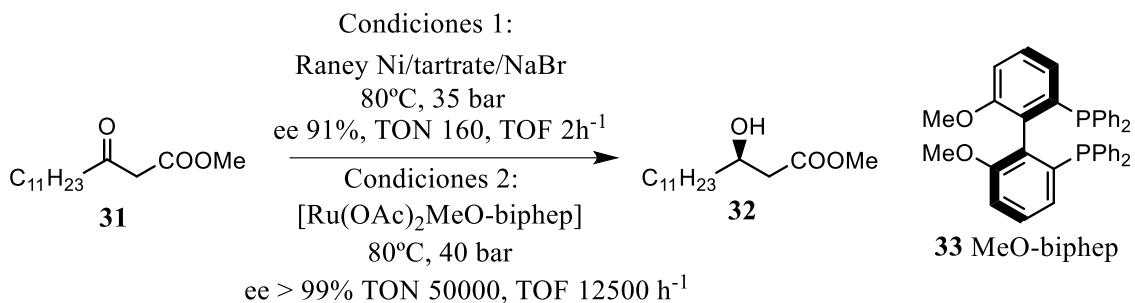


Figura 2

Hay diversidad de rutas para la síntesis del tetrahidrolipstatin a partir de compuestos y reactivos distintos. [10,11,12]

Su producción industrial se realiza a partir de un compuesto quiral cuya síntesis es la siguiente:



### *Esquema 8*

Con las condiciones 1 se logró la reducción asimétrica del grupo carbonilo con un catalizador del tipo Niquel/Raney y, utilizando un tartrato como ligando quiral. Este procedimiento regido por las condiciones 1 presenta valores de TON y TOF muy bajos, 160 y 2 respectivamente lo que llevó al desarrollo de otro procedimiento alternativo. El que utiliza las condiciones 2, este basa en usar un catalizador de Rutenio y una difosfina quiral, que rinde unos valores tanto de ee, TON y TOF mucho mejores, 99% 50000 y 12500 h<sup>-1</sup>, respectivamente. Este proceso es utilizado en la actualidad para la síntesis de toneladas de dicho compuesto.

## 4. Biocatálisis

Todos los procesos vitales ya sean del mundo vegetal, animal o microbiano, dependen de una red compleja de reacciones químicas catalizadas por enzimas para el crecimiento o mantenimiento celular. Las enzimas son capaces de realizar reacciones químicas muy diferentes lo que capturó el interés de científicos e ingenieros durante el siglo pasado, que tras años de investigación y desarrollo ha permitido el uso de esta tecnología a nivel industrial.

Este interés radica pues en la gran variedad de aplicaciones que tienen las enzimas como biocatalizadores, debido principalmente a sus propiedades:

-Su acción suele ser muy específica, minimizando las reacciones laterales indeseables en cualquier reacción de interés.

-Son relativamente económicas y suelen actuar en condiciones de reacción moderadas.

-Pueden ser producidas a gran escala por la fermentación de azúcares y otros sustratos comunes

-Mediante ingeniería genética pueden ser diseñadas y mejoradas para su adaptación a una aplicación concreta.

-Son muy seguras a la hora de su utilización no generan residuos ni toxicidad en los productos sintetizados.

-Su rango de aplicación es muy grande.

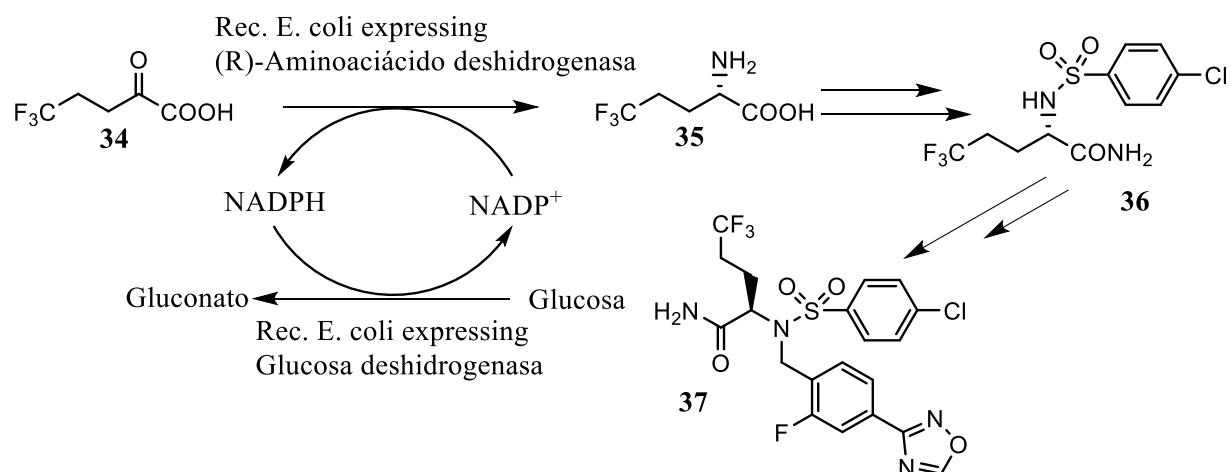
En este trabajo se presentarán diversos ejemplos del uso de estos biocatalizadores a nivel industrial.

#### 4.1 (*R*)-5,5,5-Trifluoronorvaline

La (*R*)-5,5,5-Trifluoronorvaline **35** es un intermedio en la síntesis de un inhibidor proteico **37** desarrollado por Bristol-Myers Squibb para el tratamiento del Alzheimer.

La (*R*)-5,5,5-Trifluoronorvaline es preparada a partir del correspondiente cetoácido **34** mediante la aminación reductiva utilizando la enzima (*R*)-aminoácido deshidrogenasa, acoplada a otra enzima, la glucosa deshidrogenasa que regenera el cofactor NADPH necesario en la reacción.

La enzima (*R*)-aminoácido deshidrogenasa fue preparada mediante la modificación genética de la bacteria *Bacillus sphaericus*. Posteriormente ese gen fue clonado y expresado por la bacteria *Escherichia coli*. La reacción requiere del NADPH como cofactor, para la regeneración de este cofactor se utilizó la enzima glucosa deshidrogenasa, preparada mediante la modificación genética de la bacteria *Glucanobacter oxidans* y después clonada y expresada por la bacteria *Escherichia coli*.<sup>[14,15]</sup>



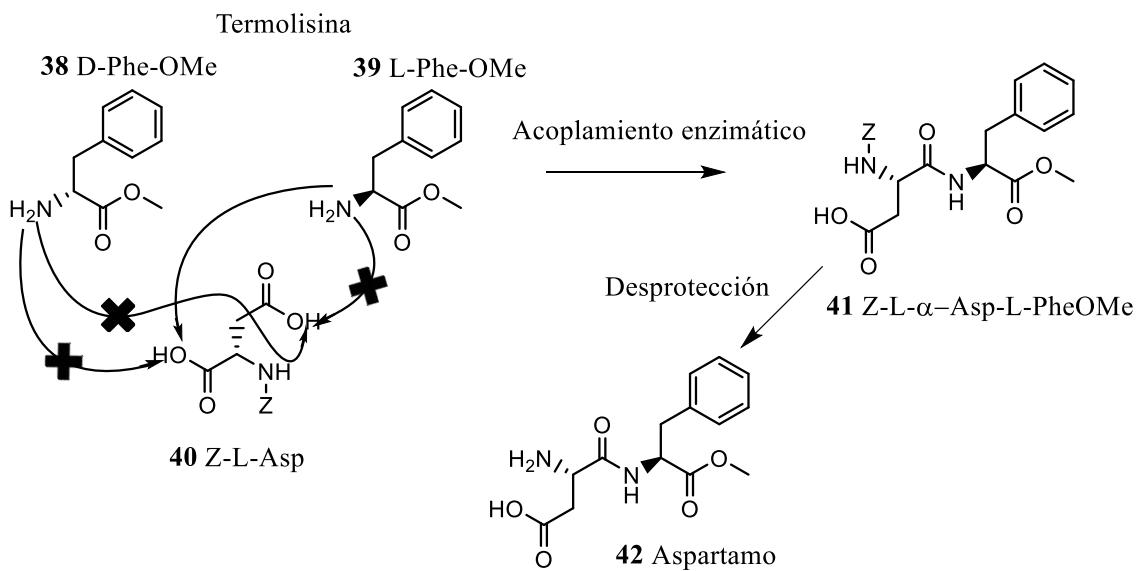
Esquema 9

La mezcla de reacción en 1L de agua contiene 267 g de NH<sub>4</sub>Cl, 62,5 g de glucosa, 50 g de cetoácido, 382 mg de NADP<sup>+</sup>, 1250 unidades de (*R*)-aminoácido deshidrogenasa y 7500 de glucosa deshidrogenasa a pH 9.0, y tras 22 horas de reacción, el aminoácido **35** fue obtenido con un rendimiento del 88,5% y un exceso enantiomérico del 98,9%. Este proceso ha sido escalado para preparar 50 kg del intermedio sintético. [16,17]

## 4.2 Aspartamo

El aspartamo es un edulcorante no calórico de alta intensidad, 200 veces más dulce que la sacarosa. Fue sintetizado por primera vez por una compañía farmacéutica en 1965, la cual fue comprada por Monsanto que lo empezó a comercializar en 1985. Tras la expiración de la patente tanto europea como estadounidense la cuota de mercado se disputa entre compañías como Ajinomoto, Merisant, The Holland Sweetener Company y Monsanto. Todas estas empresas han desarrollado rutas de síntesis eficientes para acceder a Aspartamo. <sup>[18,19]</sup>

La ruta mostrada a continuación es utilizada por Holland Sweetener Company con la que producen varios miles de toneladas de Aspartamo al año.



### *Esquema 10*

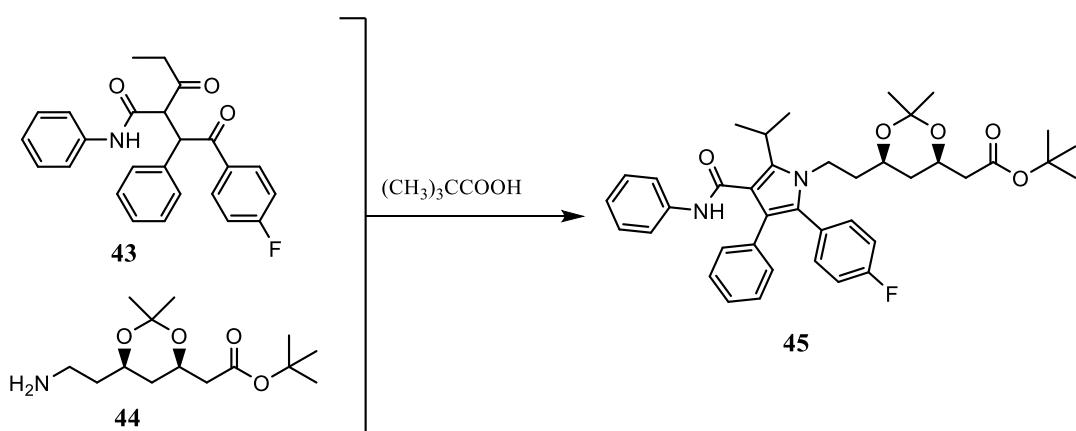
La importancia de esta enzima (Termolisina) es doble ya que permite el acoplamiento del isómero L de Ph-OMe en la reacción, pero además al reaccionar L-Ph-OMe con Z-L-Asp solo se observa el acoplamiento por el grupo carboxilo en alfa. [20,21]

#### 4.3 Atorvastatina y derivados

Es bien conocido que el alto nivel de colesterol en sangre es un factor de riesgo para las enfermedades del sistema cardiovascular, un tercio de estas son atribuibles a un alto nivel de colesterol y de acuerdo a la organización mundial de la salud suponen alrededor del 4,5% de las muertes mundiales (2,6 millones)

Las estatinas son la principal familia de fármacos que son utilizados para el tratamiento del colesterol, medicamentos que desde su descubrimiento han ido aumentando su importancia y mejorando la calidad de vida de las personas. Y de esta familia de medicamentos el más representativo es la Atorvastatina. Que se comercializó bajo el nombre de Lipitor, patentado por Pfizer, siendo uno de los medicamentos más vendidos del mundo. <sup>[22,23]</sup>

La síntesis de este compuesto consiste en hacer condensar el compuesto 1,4-dicarbonílico **43** con la amina quiral **44** para formar un anillo de pirrol; tal y como se muestra en el esquema 13:

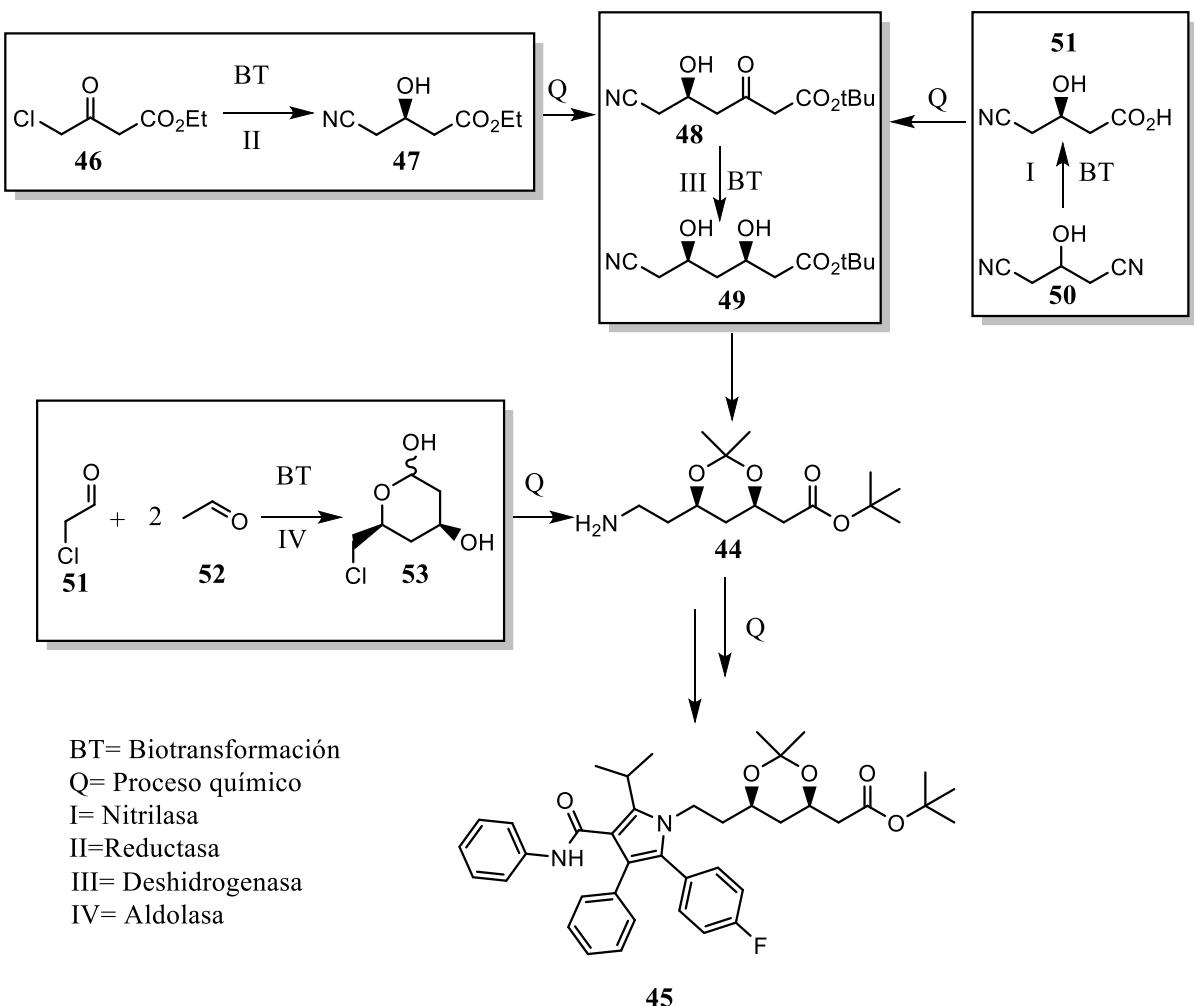


Siendo la cadena lateral hidrocarbonada de la amina la parte en la que se introduce la quiralidad del compuesto. Es en la síntesis de esta cadena donde nos centraremos.

Existen diversas rutas para la síntesis química de esta molécula sin embargo, constan de muchos pasos y tienen una eficiencia bastante baja; por lo que se ha realizado un trabajo de investigación muy exhaustivo para desarrollar nuevas rutas de síntesis que ha llevado al descubrimiento de procedimientos biocatalíticos muy competitivos.

Desde la caída de la patente de la empresa Pfizer en 2011 para producir estos medicamentos, nuevas compañías como Ciba, Diversa/Downpharma y Daicel se han puesto a investigar en nuevas rutas de síntesis y todas lo han hecho en el campo de la

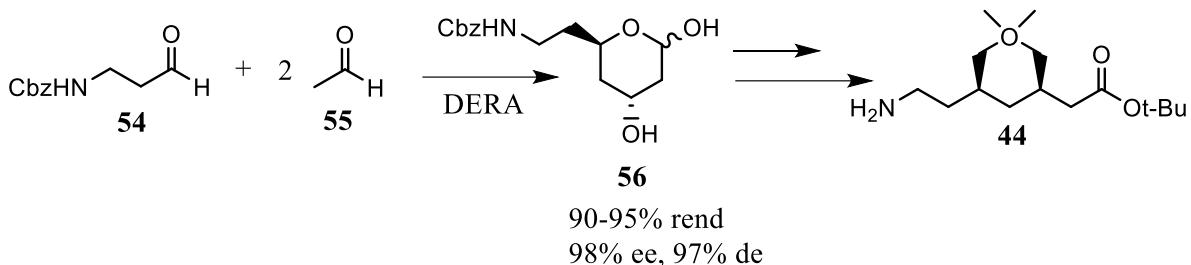
biocatálisis. Diversas enzimas han sido estudiadas como muestra la bibliografía: lipasas, nitrilasas, deshidrogenasas dando lugar a distintas rutas de síntesis. A continuación, se muestran algunos de los ejemplos: <sup>[24]</sup>



*Esquema 12*

Las reacciones alcanzan valores de rendimiento cercanos al 96% en la producción del compuesto **44** con un exceso enantiomérico del 95%. Además, estos procesos biocatalíticos son escalables a diferentes niveles de producción. Estas biotransformaciones no solo son importantes por sus elevados rendimientos y excesos enantioméricos sino que también lo son a nivel medioambiental, ya que se estima una reducción anual de cientos de toneladas de residuos y materias primas.

Una de las rutas biocatalíticas más estudiada y que mejores resultados ha dado a la hora de realizar su escalado es la que utiliza como enzima la 2-desoxiribosa-5-fosfato aldolasa (DERA) mediante la cual se lleva a cabo la siguiente reacción en escala de kg: <sup>[24,25,26,27]</sup>

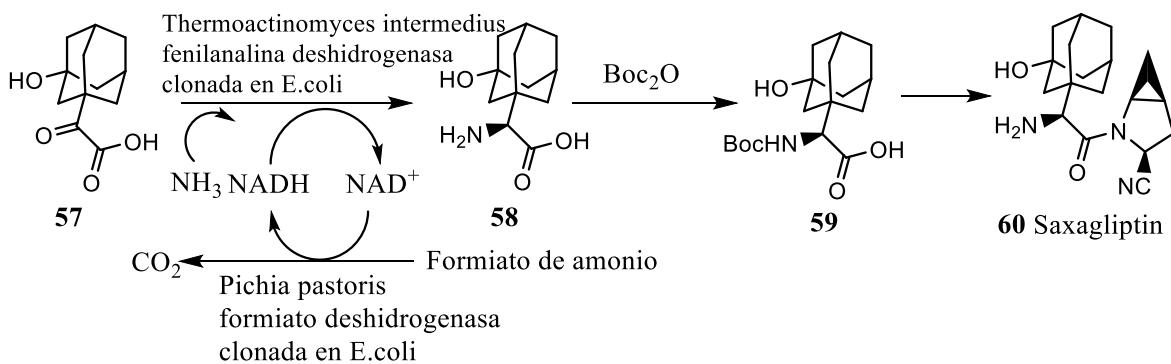


*Esquema 13*

#### 4.4 Saxagliptina

El Saxagliptina es un medicamento utilizado para disminuir los niveles de azúcar en sangre de las personas que padecen de diabetes de tipo 2. Pertenece a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). Actúa aumentando la cantidad de insulina que produce el cuerpo después de las comidas cuando la concentración de azúcar en la sangre es alta. [28,14]

Para la producción de este compuesto se requiere de la utilización de un intermediario llamado (*S*)-N-Boc-3-hidroxiadamantilglicina. Sintetizado por Bristol-Meyers Squibb de la siguiente manera:



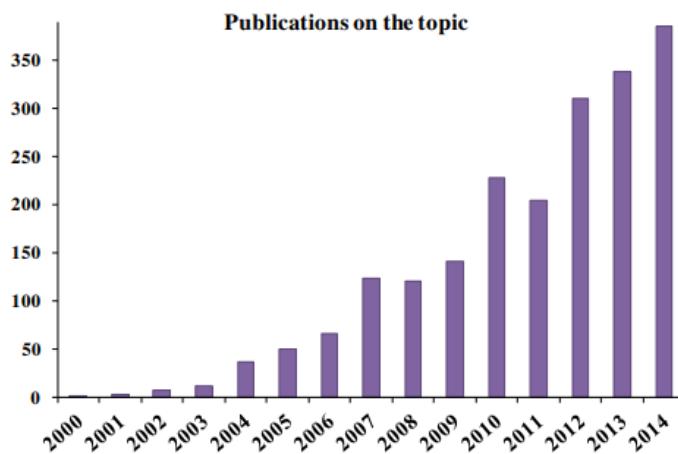
*Esquema 14*

Mediante un proceso enzimático de aminación reductora se convierte el cetoácido **57** en el aminoácido quiral correspondiente **58** utilizando una enzima llamada (*S*)-aminoácido deshidrogenasa la cual necesita de amoníaco como fuente de nitrógeno y el cofactor NADH que se regenera a través de otra reacción enzimática que usa formiato deshidrogenasa como reductor generando CO<sub>2</sub>. Los resultados en la obtención de **58** dependen de las condiciones de reacción, y se llegan a alcanzar valores cercanos al 100% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 99%. Este proceso ha sido utilizado para preparar este compuesto en la escala de los 100 kg. Posteriormente este compuesto es utilizado para la síntesis del Saxagliptina. Existen otras rutas para la síntesis de

Saxagliptina a partir de otros intermedios; tal y como se muestra en la bibliografía, pero esta ruta es la más utilizada. <sup>[14,26,24]</sup>.

## 5. Organocatálisis

La palabra “organocatálisis” fue introducida por primera vez en la comunidad científica por MacMillan en el año 2000. La organocatálisis se refiere a la utilización de moléculas orgánicas para catalizar las reacciones orgánicas. A pesar de ser una tecnología bastante reciente se ha convertido en una tecnología muy prometedora en lo que a catálisis asimétrica se refiere. La evolución de esta tecnología se puede observar con el número de publicaciones que se han producido cada año tal y como muestra el siguiente gráfico:



**Ilustración 1**

En él se representan el número de publicaciones que se obtiene al buscar la palabra “organocatálisis” en SciFinder hasta el año 2014, siendo las publicaciones de los años siguientes hasta 2019: 387 (2015), 470 (2016), 423 (2017), 411 (2018) y 424 (2019).

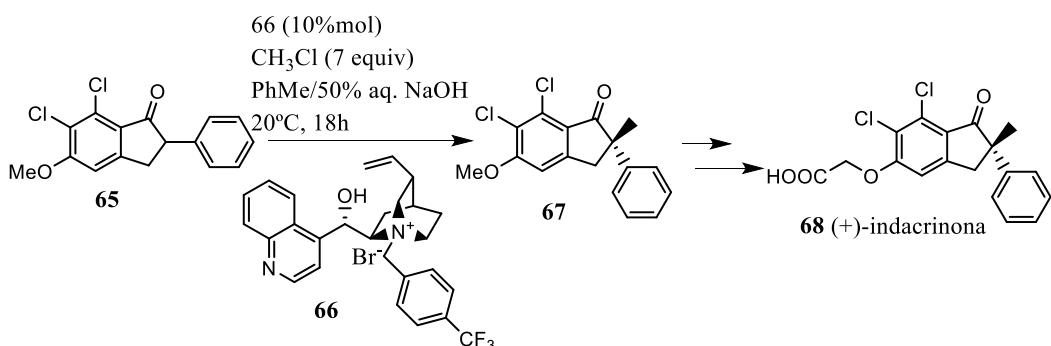
Esta evolución se debe principalmente a la facilidad de operación y manejo que se requiere para llevar a cabo las reacciones mediante esta tecnología. Comparada con la catálisis metálica, que es en muchos casos cara, tóxica y muy sensible a las condiciones de reacción. La mayoría de moléculas orgánicas son relativamente baratas, inocuas para la salud, disponibles en forma enantiomérica y asimilables por el medio ambiente. Por otro lado, sus limitaciones son el uso de altas cargas de catalizador, elevados tiempos de reacción (debido a que la reacción en muchos casos se suele dar entre dos fases inmiscibles lo que limita la transferencia de materia) y baja especificidad. A pesar de esto

la organocatálisis sigue siendo un campo de investigación de interés y desarrollo crecientes. <sup>[29]</sup>

### 5.1 (+)-Indacrinona

Uno de los primeros ejemplos del uso de la organocatalisis se desarrolló en 1984 por la compañía Merck, al sintetizar la (+)-indacrinona, un diurético.

La molécula **65** se puede metilar asimétricamente con un rendimiento del 95% y exceso enantiomérico del 92% en una mezcla bifásica compuesta por 50% tolueno y 50% de disolución acuosa de NaOH a 20°C utilizando 10 mol% de una sal de amonio que deriva de la cinchonidina **66** que actua como organocatalizador de transferencia de fase.



Esquema 15

Esta metilación transcurre con un rdto del 95% y un e.e del 92%. El rendimiento global de la síntesis desciende al 63% si se tiene en cuenta la transformación del intermedio quiral **67** en (+)-indacrinona **68**. Esta ruta fue ensayada por Merck a escala de 3,7 gramos; a pesar de los buenos resultados obtenidos nunca se llevó a planta piloto. Aunque dos décadas después este es uno de los métodos que se utiliza para la síntesis de derivados quirales de la indacrinona. <sup>[29,30,31]</sup>

### 5.2 Sustancias con actividad hormonal

Los compuestos **69** y **70** fueron descubiertos por investigadores de Merck y son utilizadas en tratamientos hormonales.

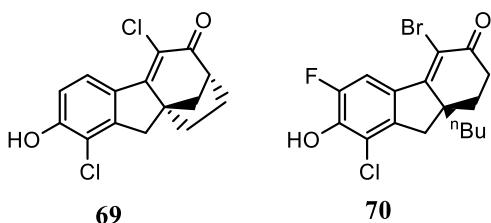
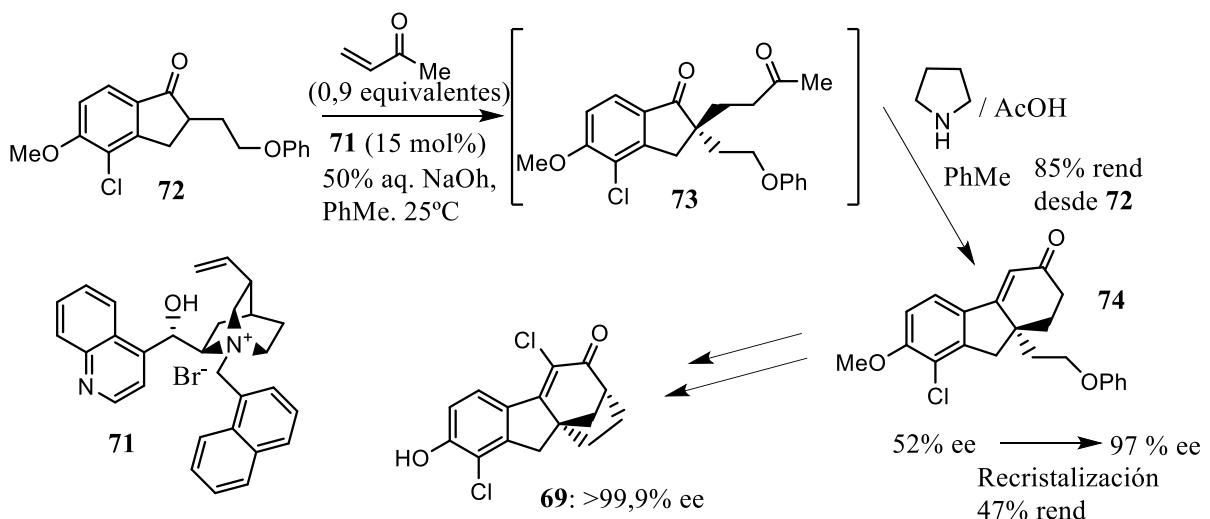


Figura 3

La primera síntesis química de la molécula numero **69** utilizaba una cetona tricíclica en su forma racémica y su posterior resolución enantiomérica mediante HPLC lo que da lugar a rendimientos del 35%. Esta ruta de síntesis permitía la producción de esta molécula en la escala de gramos pero no era viable su escalado, por lo que los ensayos y estudios clínicos difícilmente se podrían haber realizado. En consecuencia, se diseñó una ruta de síntesis enantioselectiva utilizando la organocatálisis asimétrica, tal y como se muestra en el siguiente esquema:

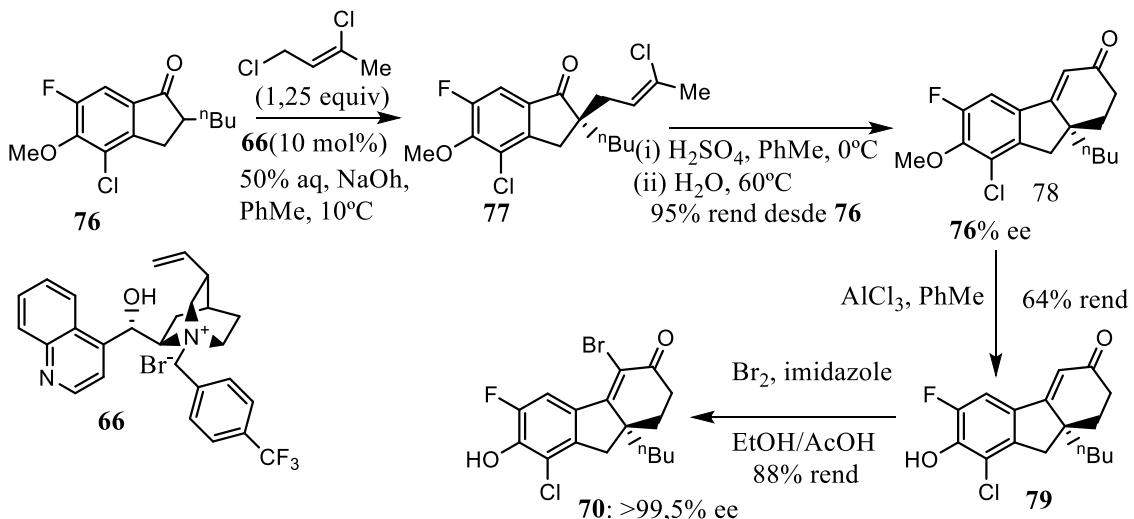


Esquema 16

Para realizar la reacción de Michael enantioselectiva se ensayaron como catalizadores diversas sales de amonio derivadas de cinchonidina siendo seleccionada la **71**, mostrada en el esquema anterior ya que da lugar a los mejores resultados.

Una vez optimizados los parámetros se lograron procesar 14 kg de la molécula **72** en una sola carga. Obteniéndose la molécula **74**, con un 52% de exceso enantiomérico y un rendimiento del 85%. Este bajo valor de exceso enantiomérico hizo necesario recurrir a una recristalización con acetato de etilo para purificar el enantiómero mayoritario, que se obtuvo con un 97% de ee y un rendimiento del 47%. Al final del proceso se acabó obteniendo 6,7 kg de la molécula **69** con un 99,9% de exceso enantiomérico y una pureza del 99%. [29,30]

Un proceso análogo de organocatálisis por transferencia de fase es el seguido para la síntesis de la molécula **70** tal y como se aprecia en el siguiente esquema de síntesis, en el que se efectúa una alquilación enantioselectiva en posición alfa de la cetona:

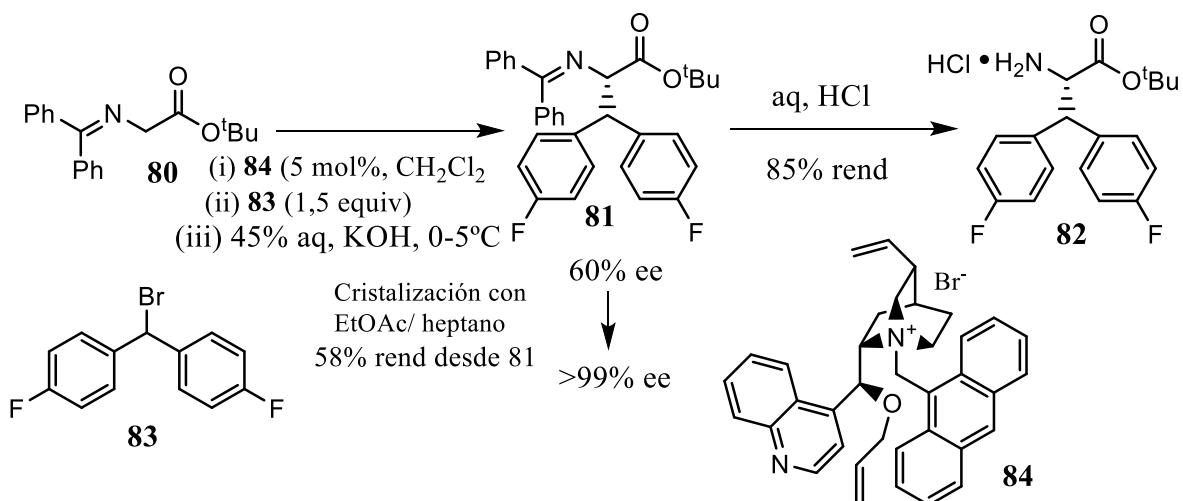


Esquema 17

### 5.3 $\alpha$ -Aminoácidos no proteinogénicos

Para la síntesis de alfa-aminoácidos no proteinogénicos (que han sido utilizados por la industria farmacéutica como intermedios en la síntesis de nuevos fármacos) con diversidad en lo que a cadenas laterales se refiere se han hecho numerosas investigaciones en el ámbito de la organocatalisis asimétrica debido a la capacidad de esta para la formación de enlaces C-C. De entre los métodos estudiados la alquilación asimétrica mediante la catálisis de transferencia de fase es una de las más prometedoras para la producción industrial de estos compuestos, debido a su simplicidad operacional.

Un ejemplo se muestra en el siguiente esquema:



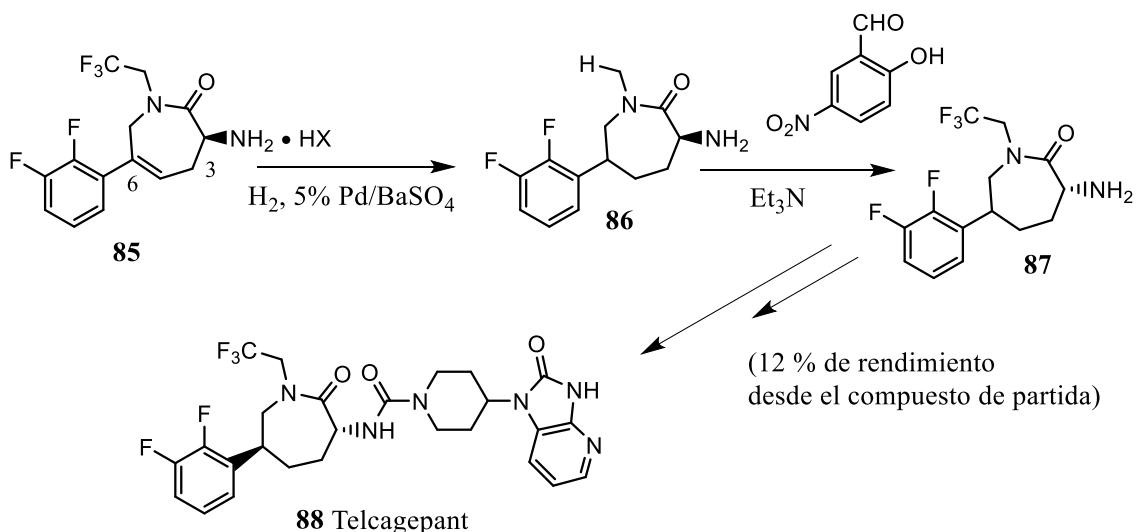
Esquema 18

Esta reacción es llevada a cabo a escala de kg; pero presenta un inconveniente, la economía atómica, ya que en la desprotección de la molécula **81** se pierde casi la mitad de su peso molecular. A pesar de este inconveniente el método es efectivo y muy directo para la síntesis asimétrica de derivados de aminoácidos no proteinogénicos. [29,30]

#### 5.4 Telcagepant

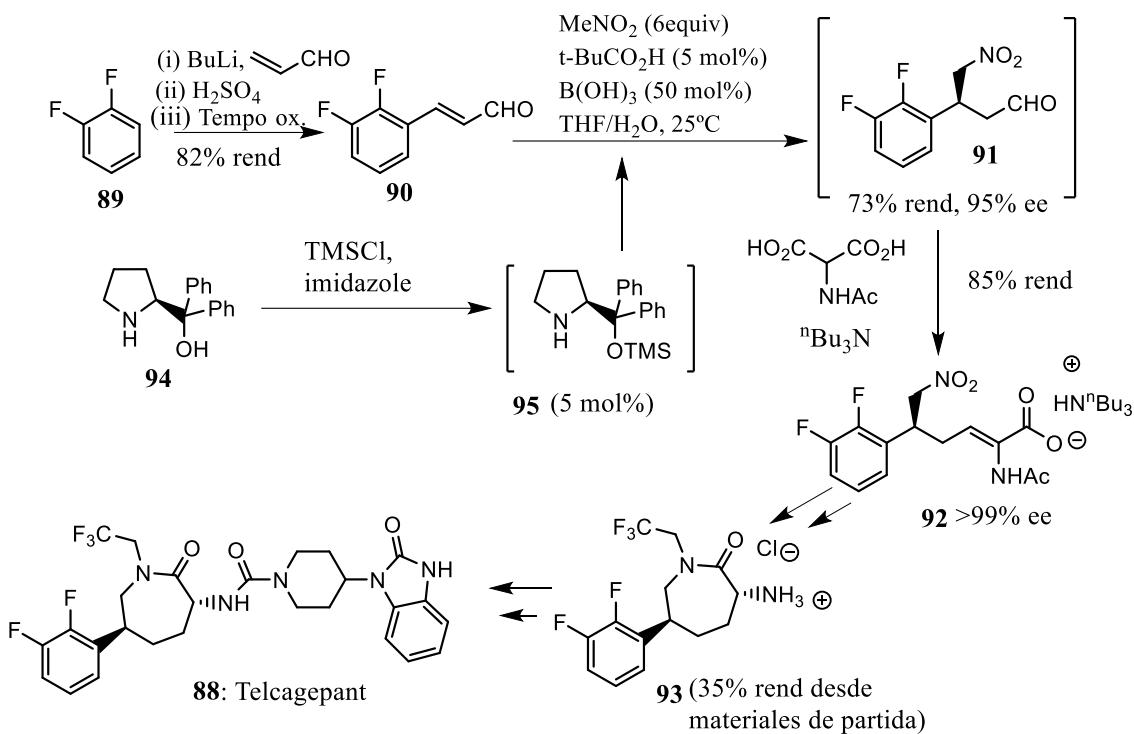
La síntesis de Telcagepant **88**, un medicamento utilizado para el tratamiento de las migrañas agudas, es la primera aplicación a gran escala de la organocatálisis a través de iones iminio.

La primera ruta sintética de esta sustancia farmacéutica activa (API) se esquematiza a continuación:



*Esquema 19*

El estereocentro número 6 se introduce mediante una hidrogenación diastereoselectiva utilizando Pd como catalizador, posteriormente, se produce la epimerización del esterocentro número 3 en medio básico a través de una imina intermedia. Aunque esta ruta permite la producción de cantidades mayores a 500kg del compuesto de interés, presenta un rendimiento del 12%. Para mejorar este rendimiento se desarrolló la siguiente ruta (esquema 23) que utiliza un organocatalizador derivado de L-difenilprolinol **95** para promover la reacción de tipo nitromichael enantioselectiva a partir del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado **90**.



Esquema 20

En esta reacción organocatalizada se introduce la quiralidad apropiada, obteniéndose los estereocentros de configuración adecuada de manera directa, lo que mejora la economía atómica del proceso. Además el rendimiento global de esta ruta sintética es del 35% casi tres veces mayor que el de la comentada anteriormente. [29,30,31]

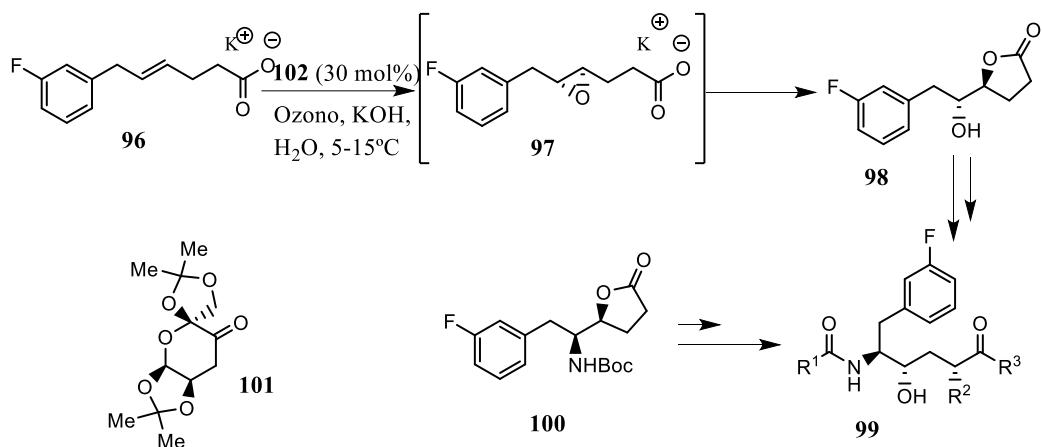
### 5.5 Intermedio para la síntesis de inhibidores del virus del sida (VIH)

La epoxidación de alquenos es una reacción muy utilizada en síntesis asimétrica. La importancia de esta reacción radica en las transformaciones que puede sufrir el epóxido formado más que en la utilidad directa de este. Son diversas las reacciones de epoxidación que se desarrollan bajo la catálisis metálica pero también existen reacciones de epoxidación regidas por la organocatálisis.

El compuesto **99** es utilizado para el tratamiento del VIH y puede ser sintetizado a partir de la lactona **100** según Pfizer. Como alternativa los investigadores de DSM han desarrollado una ruta distinta para la síntesis de un precursor de **100**, el compuesto **98**, basada en la epoxidación de un alqueno quirial, en la cual generan 2 estereocentros en un solo paso mediante organocatálisis catalizada por un derivado de fructosa **101** obteniendo **97** que bajo condiciones básicas se cicla espontáneamente dando lugar a **98**. Un total de más de 100 kg de la lactona **98** se pueden producir en la planta piloto. La molécula **98** es

posteriormente transformada en la molécula de interés **99** por procedimiento previamente establecidos.

Mediante esta estrategia sintética se obtiene el intermedio **98** con un rendimiento del 63% desde el compuesto de partida **96** con un exceso enantiomérico del 88%. [30,31,32]



Esquema 21

## 6. Conclusiones

La colección de ejemplos expuestos y bibliografía consultada confirma que la catálisis asimétrica no es solo un campo de estudio y aplicación del ámbito académico, sino que también puede competir a nivel industrial con la clásica visión estequiométrica. Se han descrito procesos utilizados industrialmente a distintos niveles y regidos por las 3 tecnologías de síntesis asimétrica más importantes.

La catálisis metálica destaca por su eficiencia, por el rango de condiciones de trabajo que permite utilizar el catalizador, por la gran variedad de ligandos que se pueden utilizar en la formación de los complejos catalíticos y que dan lugar a nuevas rutas y mecanismos de reacción. Presentando limitaciones como el alto coste de los catalizadores, la toxicidad de estos y la baja especificidad dando lugar a reacciones laterales no deseadas.

Esta catálisis permite llevar a cabo las reacciones en distintos medios de reacción, siendo las reacciones más extendidas a nivel industrial las hidrogenaciones asimétricas principalmente de grupos CO, CN y dobles enlaces. También se llevan a cabo algunas reacciones de oxidación y de formación de enlaces C-C y C-N, pero son minoritarias.

La biocatálisis en cambio es mucho más específica, las enzimas utilizadas como catalizadores suelen tener bajo coste y suelen ser inocuas para la salud humana y medioambiental siendo uno de las mayores ventajas la modificación genética que se

puede llevar a cabo de las enzimas para su adaptación a cada proceso que nos interese. Esta tecnología presenta algunas limitaciones, como las condiciones de reacción que han de ser muy moderadas, los medios de reacción suelen ser generalmente acuosos limitando las reacciones que se pueden llevar a cabo.

La organocatálisis a pesar de ser la tecnología más reciente es muy prometedora, debido principalmente a la disponibilidad de las moléculas orgánicas en su forma enantiomérica que son utilizadas como catalizador a un precio relativamente barato y con una actividad prácticamente nula sobre la salud humana y medioambiental. Es la tecnología más prometedora para llevar a cabo reacciones de formación de enlaces C-C, C-N y C-O a nivel industrial, también existen ejemplos de reacciones de oxidación y de reducción de grupos CO. Presentando algunos inconvenientes siendo el más importante el uso de altas cargas de catalizador.

Las 3 tecnologías van a convivir a nivel industrial, ya que presentan ventajas e inconvenientes distintos unos de otros lo que hace que ninguna se imponga de forma global sobre las otras, si que serán utilizadas en distintos campos, por ejemplo, la biocatálisis y organocatálisis serán utilizados en el campo de la química farmacéutica debido a su especificidad y baja toxicidad, mientras que la catálisis metálica será utilizada en otros procesos de síntesis de la industria agroquímica.

## 7. Bibliografía

1. Blaser, H.-U.; Hanreich, R.; Schneider, H.-U.; Spindler, F.; Steinacher, B. The Chiral Switch of Metolachlor: The Development of a Large-Scale Enantioselective Catalytic Process. In *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*. Blaser, H.-U.; Schmidt, E. 1st ed.; John Wiley & Sons. 2004, 55-63.
2. Blaser, H.-U. The Chiral Switch of (S)-Metolachlor: A Personal Account of an Industrial Odyssey in Asymmetric Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17.
3. Blaser, H.-U.; Spindler, F.; Studer, M. Enantioselective Catalysis in Fine Chemicals Production. *Applied Catalysis A: General*. **2001**, 221, 119-143.
4. Blaser, H.-U. Industrial Asymmetric Catalysis: Approaches and Results. *Rend. Fis. Acc. Lincei*. **2007**, 18, 281-304.
5. Komiya, S., Shimizu, H., Nagasaki, I. 9.5 Industrial Application of the Asymmetric Reduction of C=O and C=N Bonds, including Enamides and Enamines. In *Comprehensive Chirality*, 1st ed; Carreira, E. Yamamoto, H.; Elsevier; 2012; 9, 83–103
6. Blaser, H.-U. Industrial Asymmetric Hydrogenation. In *Applications of Transition Metal Catalysis in Drug Discovery and Development*, 1st ed; Crawley, M.; Trost, B.; John Wiley & Sons, 2012; 315–342.
7. Bonrath, W.; Karge, R.; Netscher, T.; Roessler, F.; Spindler, F. Biotin-The Chiral Challenge. *CHIMIA*. **2009**, 63(5), 265-269.
8. Bonrath, W.; Karge, R.; Netscher, T.; Roessler, F.; Spindler, F. Chiral Lactones by Asymmetric Hydrogenation- a Step Forward in (+)-Biotina Production. In *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2nd edition; Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. John Wiley & Sons, 2010; 27-38.
9. Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825-1864.
10. Birk, R.; Karpf, M.; Püntener, K.; Scalzone, M.; Schwindt, M.; Zutter, U. With Asymmetric Hydrogenation Towards a New, Enantioselective Synthesis of Olistat. *CHIMIA*. **2006**, 60(9), 561-565.
11. Liu, X.; Wang, Y.; O'Doherty, G. A. The Asymmetric Synthesis of Tetrahydrolipstatin. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4(10), 994 – 1009.
12. Fleming, P. M.; Han, Y.-K.; Hodges, L. M.; Johnston, D. A.; Micheli, R. P.; Püntener, K.; Roberts, C. R.; Scalzone, M.; Schwindt, M. A.; Snyder, R.; Topping,

- R. J. Enantioselective Synthesis of a Key Intermediate in a New Process for Orlistat Using Asymmetric Hydrogenation and a Grignard Reagent Promoted Lactone Cyclation. *Organic Process Research & Development*. **2007**, 11(3), 524–533.
13. Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F. Asymmetric Hydrogenation. In *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*. Beller, M.; Blaser, H.-U. Springer, 2012; 65-103.
14. Patel, R. N. Bristol-Myers Squibb: Preparation of Chiral Intermediates for the Development of Drugs and APIs. In *Biocatalysis An Industrial Perspective*. De Gonzalo, G.; Domínguez de María, P. The Royal Society of Chemistry, 2018; 127-161.
15. Hanson, R. L.; Johnston, R. M.; Goldberg, S. L.; Parker, W. L.; Goswani, A. Enzymatic Preparation of an R-Amino Acid Intermediate for a  $\gamma$ -Secretase Inhibitor. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17(4), 693–700.
16. Xue, Y.-P.; Cao, C.-H.; Zheng, Y.-G. Enzymatic Asymmetric Synthesis of Chiral Amino Acids. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47(4), 1516-1561.
17. Patel, R. N. Biocatalysis for Synthesis of Pharmaceuticals. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2018**, 26(7), 1252–1274.
18. Schoemaker, H.; Sonke, T. Industrial Production of Aspartame. In *Mastercourse “Sweeteners”*. DSM congress, Amsterdam Jan-18, 2006.
19. Chakraborty, P.; Kumar, M.; Shukla, R. Biocatalysis- A Greener Alternative in Synthetic Chemistry. In *Biocatalysis an Industrial Perspective*. De Gonzalo, G.; Domínguez de María, P. The Royal Society of Chemistry, 2018; 44-77.
20. Cheetham, P. Case Studies In The Application of Biocatalysts for the Production of (Bio)Chemicals. In *Applied Biocatalysis*. Adlercreutz, P.; Straathof, A. Harwood academic publishers. 2005, 103-173.
21. Schürmann, M. Industrial Biocatalysis: Considerations and Practical Requirements for The Introduction of an Industrial Biocatalytic Process. In *Biocatalysis as a Key Enabling Technology*. Joint Summer School, Siena Oct-3, 2017.
22. Hoyos, P.; Pace, V.; Alcántara, A. Biocatalyzed Synthesis of Statins: A Sustainable Strategy for the Preparation of Valuable Drugs. *Catalysts*. **2019**, 9(3), 260.

23. Tao, J.; Xu, J.-H. Biocatalysis in Development of Green Pharmaceutical Processes. *Current Opinion in Chemical Biology*. **2009**, 13(1), 43–50.
24. Alcántara, A.; Hoyos, P.; Pace, V. Chiral Building Blocks for Drugs Synthesis via Biotransformations. In *Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural Products*. Nag, A. CRC Press. 2018, 345-449.
25. Burk, M. J.; Chen, P.; Greenberg, W.; Hanson, S. R.; Huang, H.; Varvak, A.; Wong, K. Development of an Efficient, Scalable, Aldolase-Catalyzed Process for Enantioselective Synthesis of Statin Intermediates. *PNAS*. **2004**, 101(16), 5788-5793.
26. Patel, R. N. Pharmaceutical Intermediates by Biocatalysis: From Fundamental Science to Industrial Applications. In *Applied Biocatalysis*. Antranikian, G.; Hiltherhaus, L.; Ketling, U.; Liese, A. John Wiley & Sons. 2016, 367-395.
27. Chen, Z.; Liu, J.; Tao, J. Some Recent Examples in Developing Biocatalytic Pharmaceutical Processes. In *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2nd edition; Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. John Wiley & Sons, 2010; 1-11.
28. Gröger, H.; Hummer, W. Reductive Amination of Keto Acids. In *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*. Drauz, K.; Gröger, H.; May, O. John Wiley & Sons. 2012. 1165-1200.
29. Guidotti, M.; Palumbo, C. Organocatalysts for Enantioselective of Fine Chemicals: Definitios, Trends and Developments. *ScienceOpen Research*. **2015**, 1-14.
30. Bulger, PG. Industrial Applications of Organocatalysis. In *Comprehensive Chirality*, 1st ed; Carreira, E. Yamamoto, H.; Elsevier; 2012; 9, 228-250.
31. Xu, F. Organocatalysis for Asymmetric Synthesis: From Lab To Factory. In *Sustainable Catalysis: Challenges and Practices for the Pharmaceutical and Fine Chemical Industries*, 1st Edition. Peter J. Dunn, K. K. (Mimi) Hii, Michael J. Krische, and Michael T. Williams. John Wiley & Sons. 2013. 317-337.
32. Tan, J.; Yasuda, N. Contemporary Asymmetric Phase Transfer Catalysis: Large-Scale Industrial Applications. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, 19, 1731-1746