

ESTEREOQUÍMICA

IMPORTANCIA DE LA CONFIGURACIÓN SOBRE LA
ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE MOLÉCULAS QUIRALES

SÍNTESIS ASIMÉTRICA



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



FÓRMULA DE UN COMPUESTO QUÍMICO



LOS ASPECTOS MÁS GENERALES QUE
DEFINEN LA ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA
DE UN COMPUESTO ORGÁNICO SON
CUATRO:

- 1) Constitución
- 2) Conectividad
- 3) Configuración
- 4) Conformación



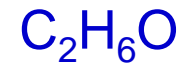
1. Constitución

Establece que tipo de átomos y en que cantidad se encuentran dentro de la molécula.

Esto se puede determinar en función de 5 parámetros:

- A. Análisis químico cualitativo
- B. Análisis químico cuantitativo
- C. Su masa molecular
- D. Su fórmula empírica
- E. Su fórmula molecular

Por ejemplo, al analizar el etanol, se determinó la siguiente fórmula molecular:

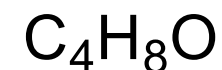
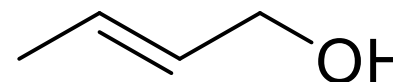
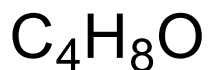
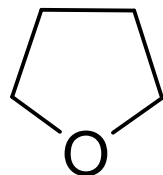
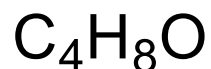
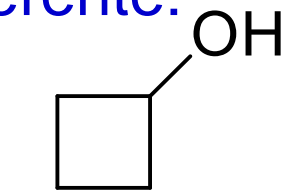


Esta fórmula establece que una molécula de etanol esta constituida por dos átomos de carbono, seis de hidrógeno y un átomo de oxígeno.



2. Conectividad

Describe como están unidos los átomos entre sí. No obstante que las moléculas del (*E*)-2-butenol, ciclobutanol y el tetrahidrofurano tienen la misma constitución (mismo tipo de átomos y en la misma cantidad). La manera en que están unidos (o conectados) los átomos entre sí es diferente:



TODAS ESTAS MOLÉCULAS TIENEN LA MISMA FÓRMULA MOLECULAR,
PERO PRESENTAN DIFERENTE CONECTIVIDAD

ISÓMEROS ESTRUCTURALES



- Misma fórmula molecular: C_6H_{14}
- Diferente conectividad (secuencia de enlaces):
isómeros constitucionales



2-metilpentano



3-metilpentano



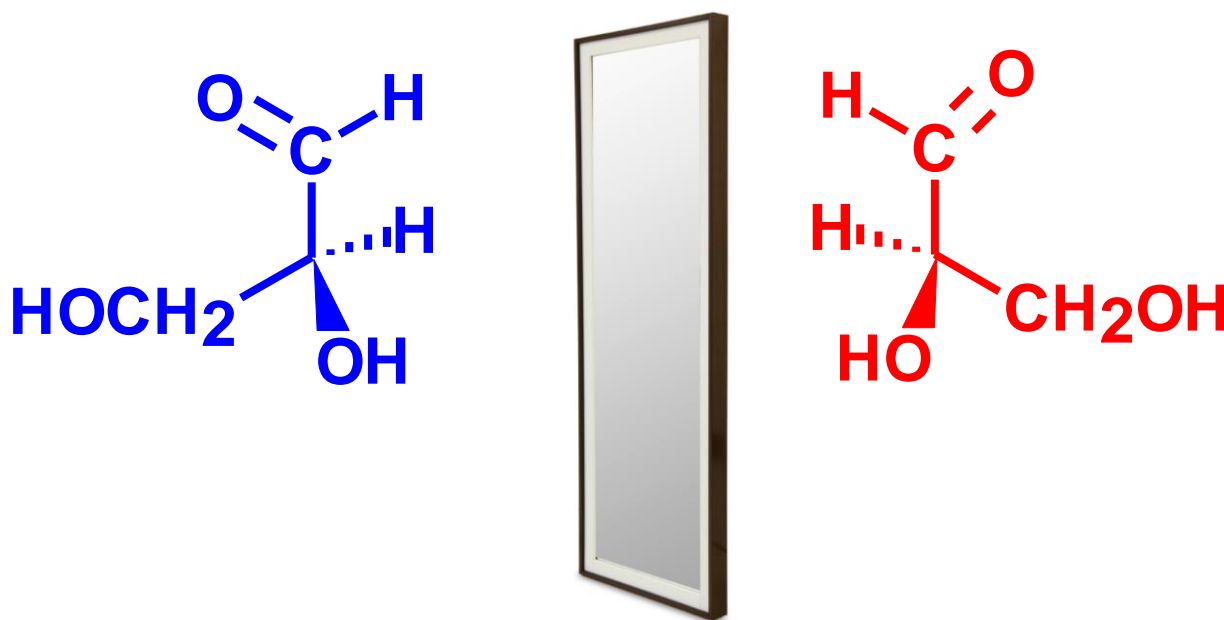
hexano

Los estereoisómeros son isómeros con la misma fórmula molecular y la misma conectividad entre los átomos, pero con un diferente arreglo de los átomos en el espacio



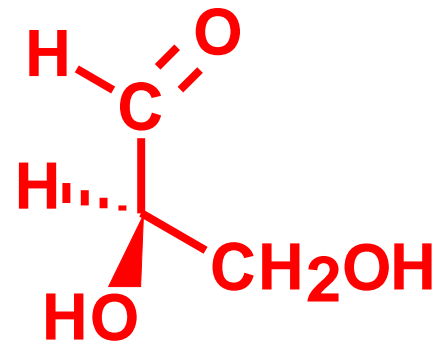
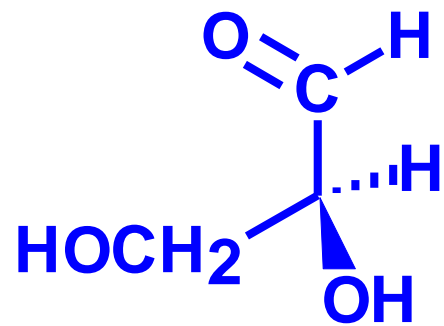
3. Configuración

Una vez que se conocen la constitución y la conectividad en una molécula, la configuración se refiere al arreglo en el espacio que tienen sus átomos y/o grupos funcionales

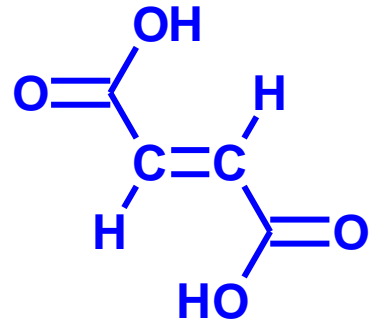


ESTEREOISÓMEROS

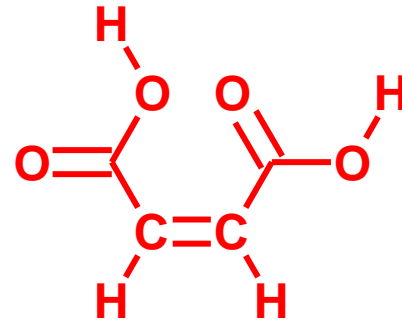




Otro tipo de estereoisómeros



ÁCIDO FUMÁRICO

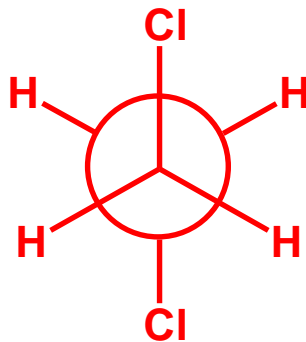


ÁCIDO MALEÍCO

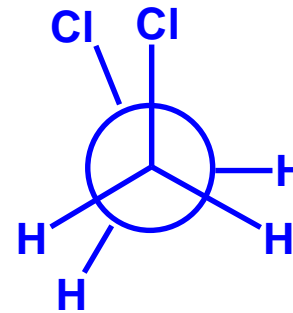
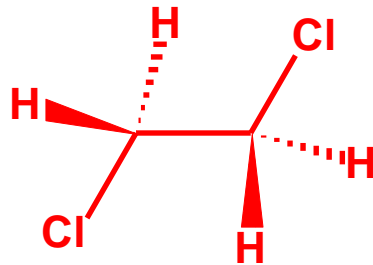


4. Conformación

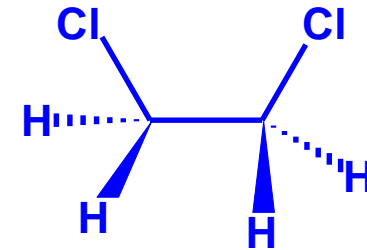
Se refiere a diferentes arreglos que se obtienen cuando se efectúan giros alrededor de enlaces sencillos carbono-carbono



CONFORMACIÓN ANTIPERIPLANAR

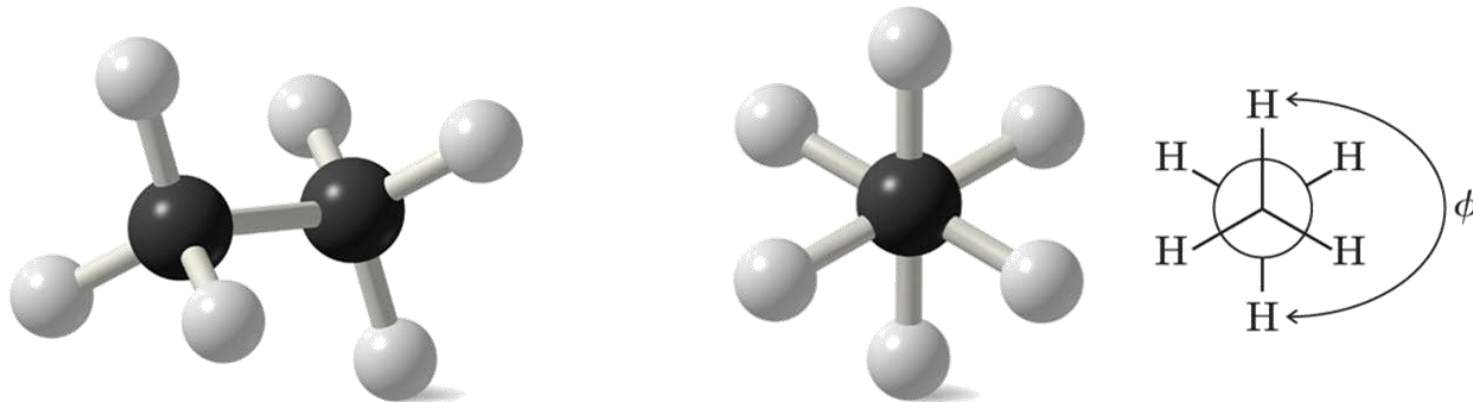


CONFORMACIÓN ECLIPSADA



Etano.

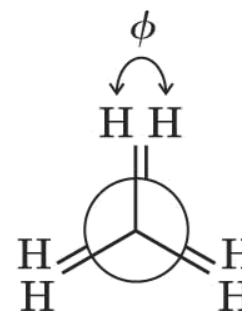
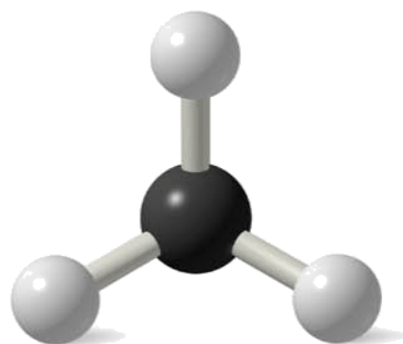
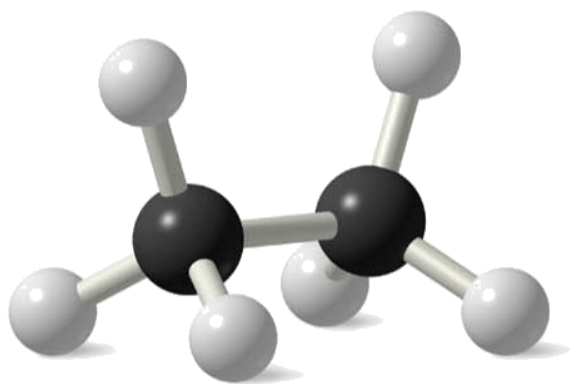
Conformación alternada: los enlaces C-H en carbonos adyacentes están lo más alejados entre sí, tanto como es posible. El dibujo a la derecha se llama una proyección de Newman



El ángulo dihedro (ϕ) entre estos hidrógenos es de 180°



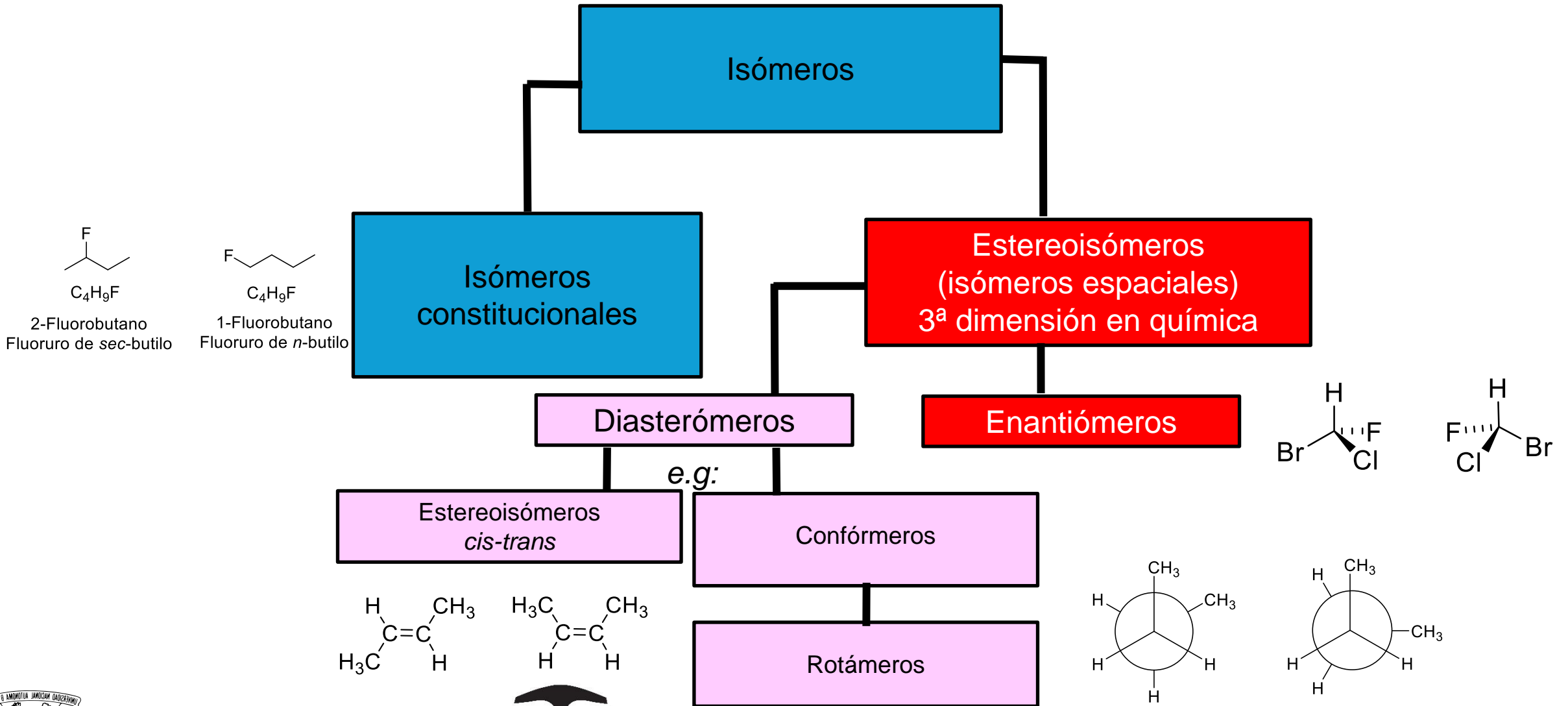
Conformación eclipsada: todos los enlaces C-H en los carbonos adyacentes están directamente en lo alto de los dos carbonos



El ángulo dihedro (ϕ) entre estos hidrógenos es de 0°



• Retomando definiciones importantes de isómeros



- **Importancia de la quiralidad en nuestra vida diaria**



- Importancia de la quiralidad en extremidades quirales

Los reactivos simétricos no diferencian entre los miembros de un par de enantiómeros por la misma razón por la que un calcetín ordinario se ajusta igualmente bien al pie derecho que al pie izquierdo.

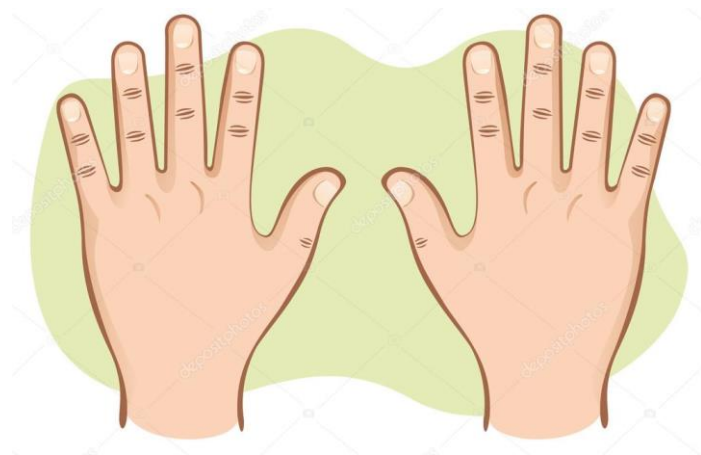


Sin embargo, los reactivos asimétricos o quirales pueden diferenciar entre enantiómeros, especialmente por tener al menos alguna diferencia en la reactividad hacia ellos.

Una buena analogía es la comparación entre la facilidad de poner un zapato izquierdo en un pie izquierdo y un zapato izquierdo en un pie derecho



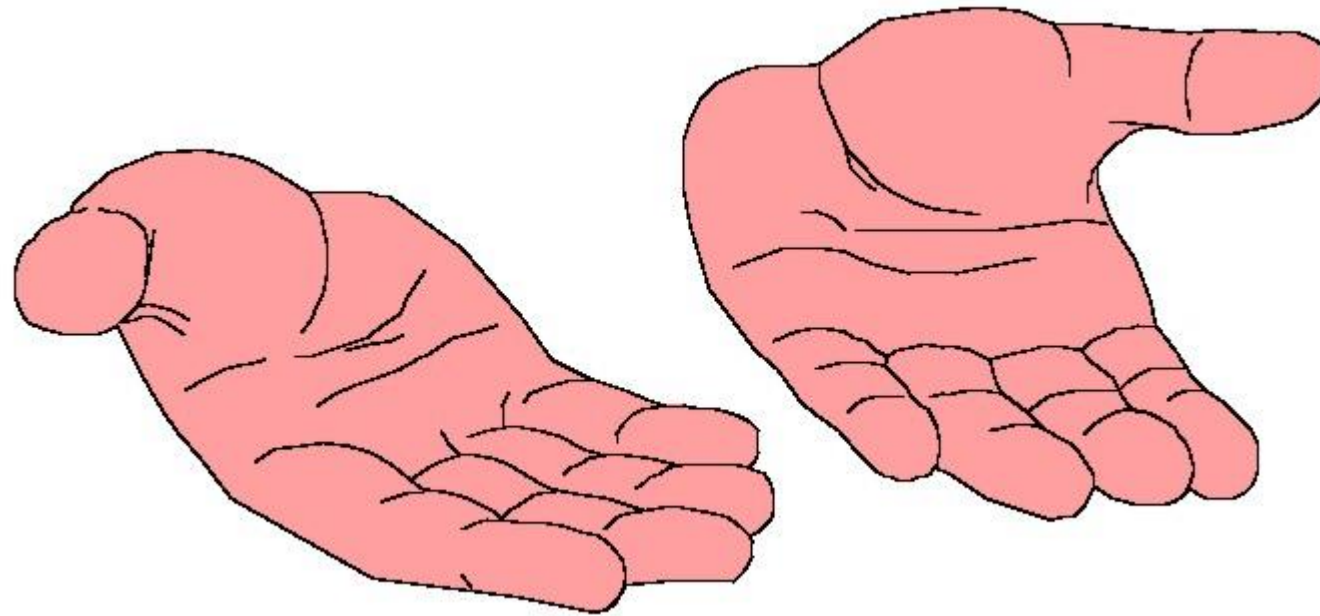
Lo mismo ocurre para las manos y los guantes



QUIRALIDAD

QUIRAL = QUIROS = MANOS

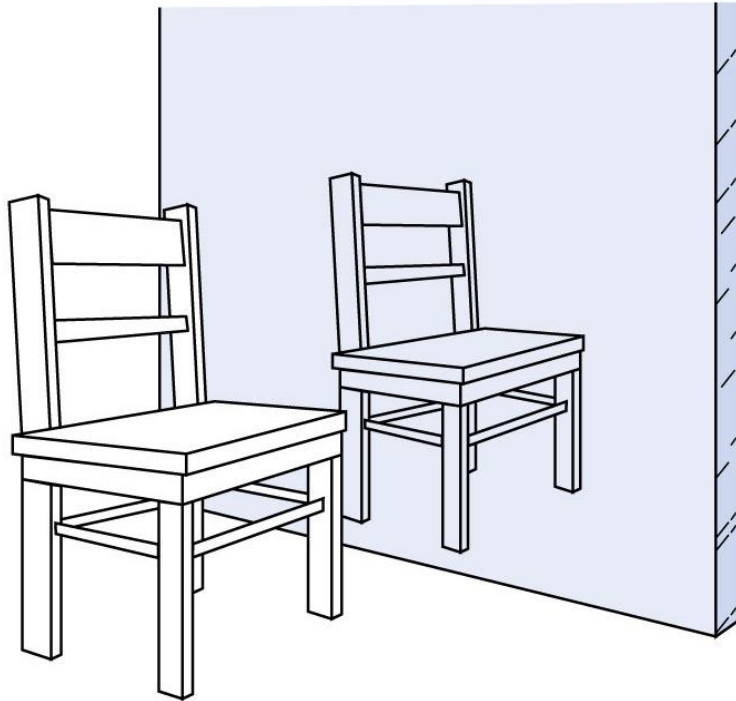
Griego $\chi\epsilon\iota\rho$ (*kheir*)



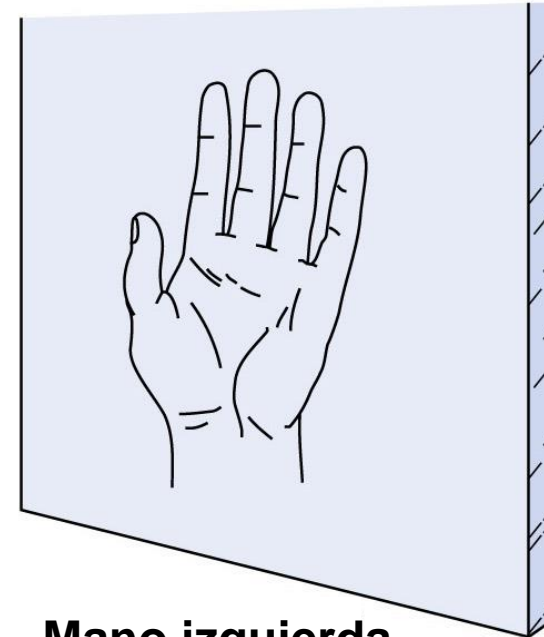
Quiralidad

- Nuestras manos son quirales, es por esta razón que necesitamos dos tipos diferentes de manoplas, hay una que solo se ajusta a la mano derecha y otra que se ajusta a la mano izquierda





Mano derecha



Mano izquierda



Letras del alfabeto aquirales

A C D E H I M O T U V W X Y
A C D E H I W O ⊥ ∩ ∧ M X λ

Letras del alfabeto quirales

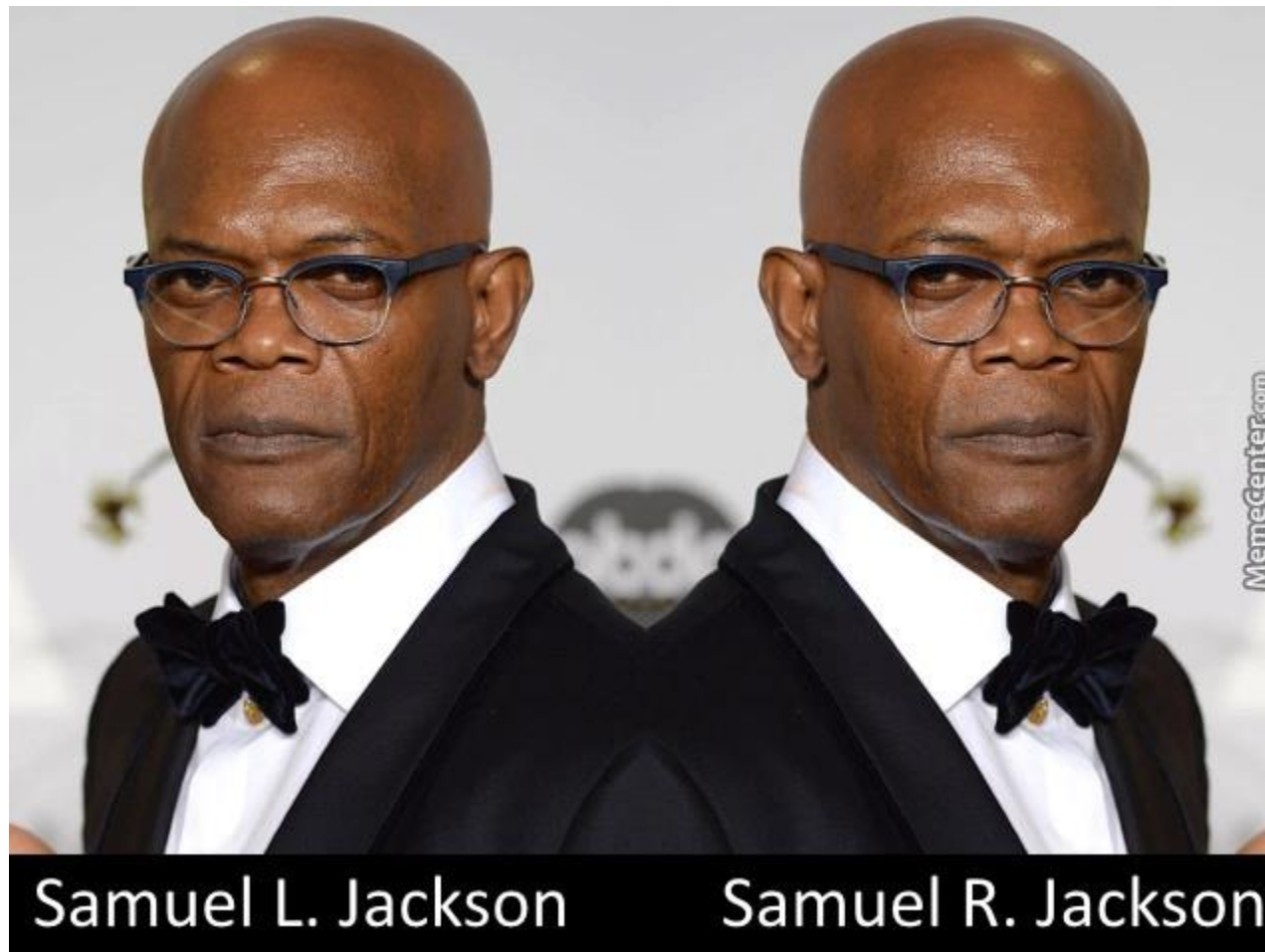
B F G J K L N P Q R S Z
B E G 7 K Γ ∩ Ъ Ø В 2 Σ





Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño





Letras del alfabeto aquirales

A C D E H I M O T U V W X Y
A C D E H I W O ⊥ ∩ Λ M X λ

Letras del alfabeto quirales

B F G J K L N P Q R S Z
B E G 7 K Г И Ъ Ø В 2 Σ



Columnatas, Museo del Louvre, Paris, Francia



Emblema, Louis XIV



Columnatas, Museo del Louvre, Paris, Francia





Luis XIV, también conocido como Luis el Grande o el Rey Sol, fue rey de Francia desde el 14 de mayo de 1643 hasta su muerte en 1715. Su reinado de 72 años y 110 días es el más largo registrado de cualquier monarca de un país soberano en la historia. La Francia de Luis XIV fue emblemática de la época del absolutismo en Europa



Luis XIV de Francia Jardines de Versalles París Bosquet de la Colonnade Burgas, París, Francia, oro





Palacio de Versailles,
la joya del Rey Sol



Emblema de Luis XIV (pared este del Palacio de Louvre, Paris, Francia)



© CanStockPhoto.com



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Emblema de Luis XIV



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Adornos quirales en el Palacio de Louvre, Paris, Francia



Detalle de adorno quiral en el Palacio de Louvre, Paris, Francia



“El mundo es quiral y clinal, disfrute de la simetría en donde quiera que usted la encuentre”

La Real Academia Sueca de Ciencias ha decidido otorgar el Premio Nobel de Química de 1975 con la mitad al profesor **John Warcup Cornforth**, Inglaterra, por su trabajo sobre la estereoquímica de las reacciones catalizadas por enzimas y la otra mitad al profesor **Vladimir Prelog**, Suiza, por su investigación sobre la estereoquímica de moléculas y reacciones orgánicas.



Vladimir Prelog
(1906-1998)
Premio Nobel en Química, 1975



Monument Valley Arizona Utah USA



Ubicado en la frontera entre Utah y Arizona, Monument Valley es parte de la meseta de Colorado. No es oficialmente un Parque Nacional ya que se encuentra dentro de la Reserva de la Nación Navajo. La mayor parte del área que visitan los turistas se llama Monument Valley Navajo Tribal Park.

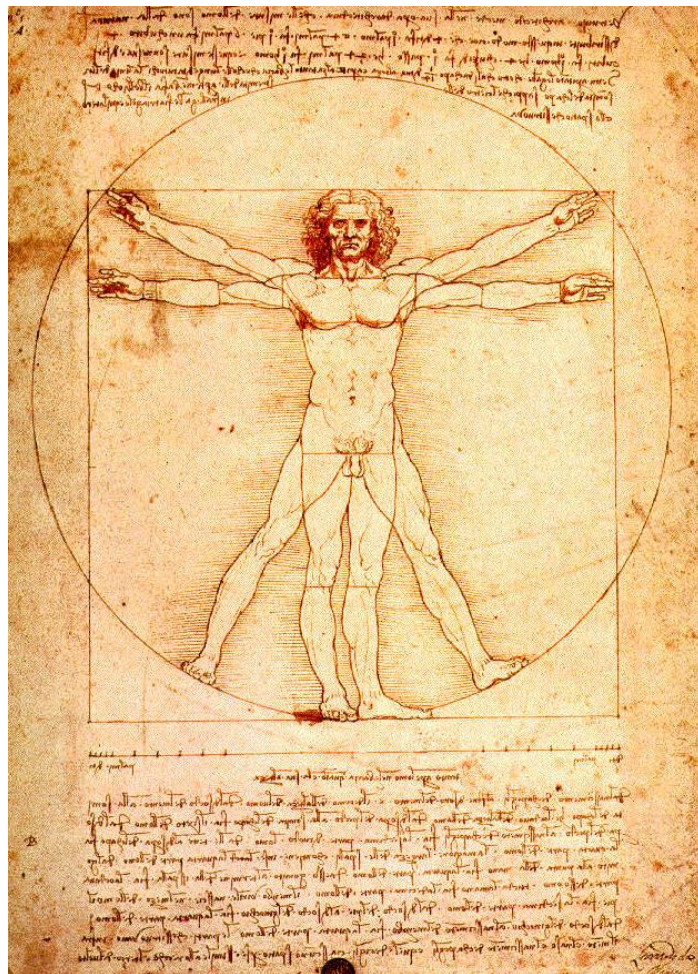


17,544,500 acres



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño





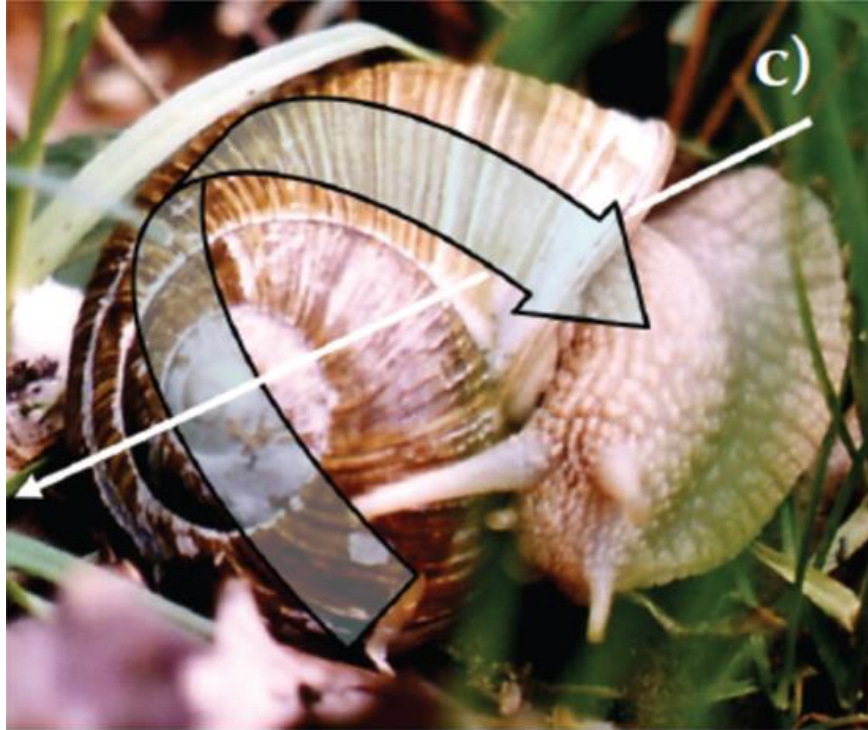
Leonardo da Vinci

El hombre de *Vitrubio*



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



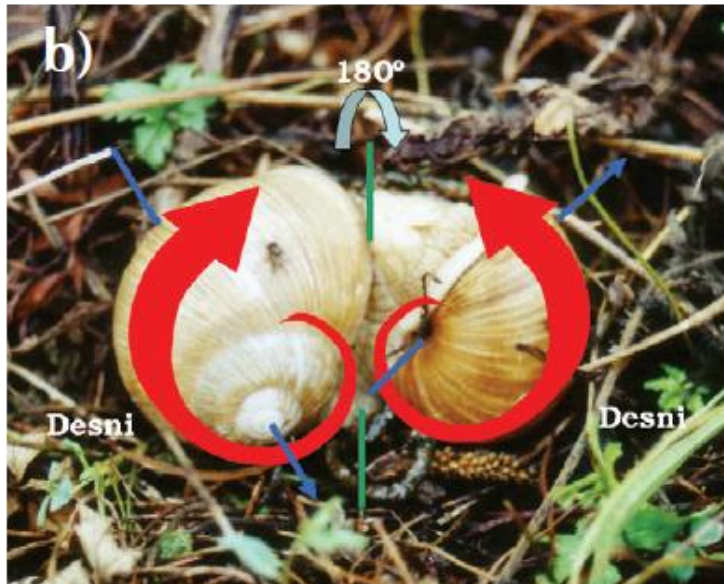


Definición de diestro en la concha de un caracol
Rotación horario





Caracol frente a un espejo: conchas de caracoles (izquierda) y sus espejos las imágenes (derecha) forman un par de enantiómeros



Un par de caracoles romanos (*Helix pomatia*) en un acto de procreación: aunque sus conchas rotan mutuamente 180 °, ambos son diestros (rotación horario)



Joaquín Salvador Lavado Tejón (Quino)



1932 - 2020

**¡ADIÓS
MAESTRO!**

© Joaquín S. Lavado (Quino) / www.quino.com



Dibujante argentino



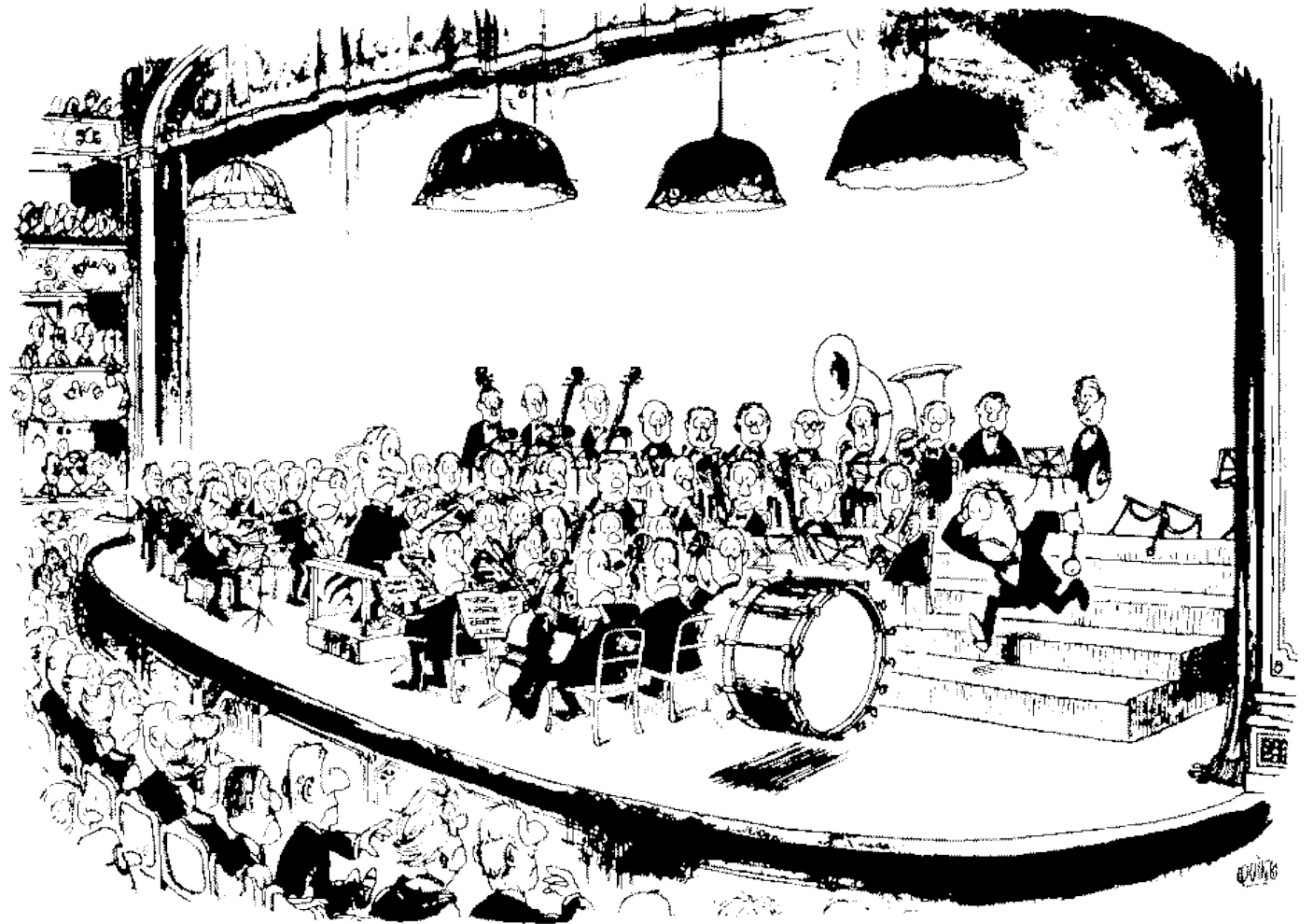
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño



Su obra más renombrada es la tira cómica Mafalda, publicada originalmente entre 1964 y 1973

En 2014 recibió el Premio Príncipe de Asturias en Comunicación y Humanidades. Fue el primer dibujante en recibirlo.

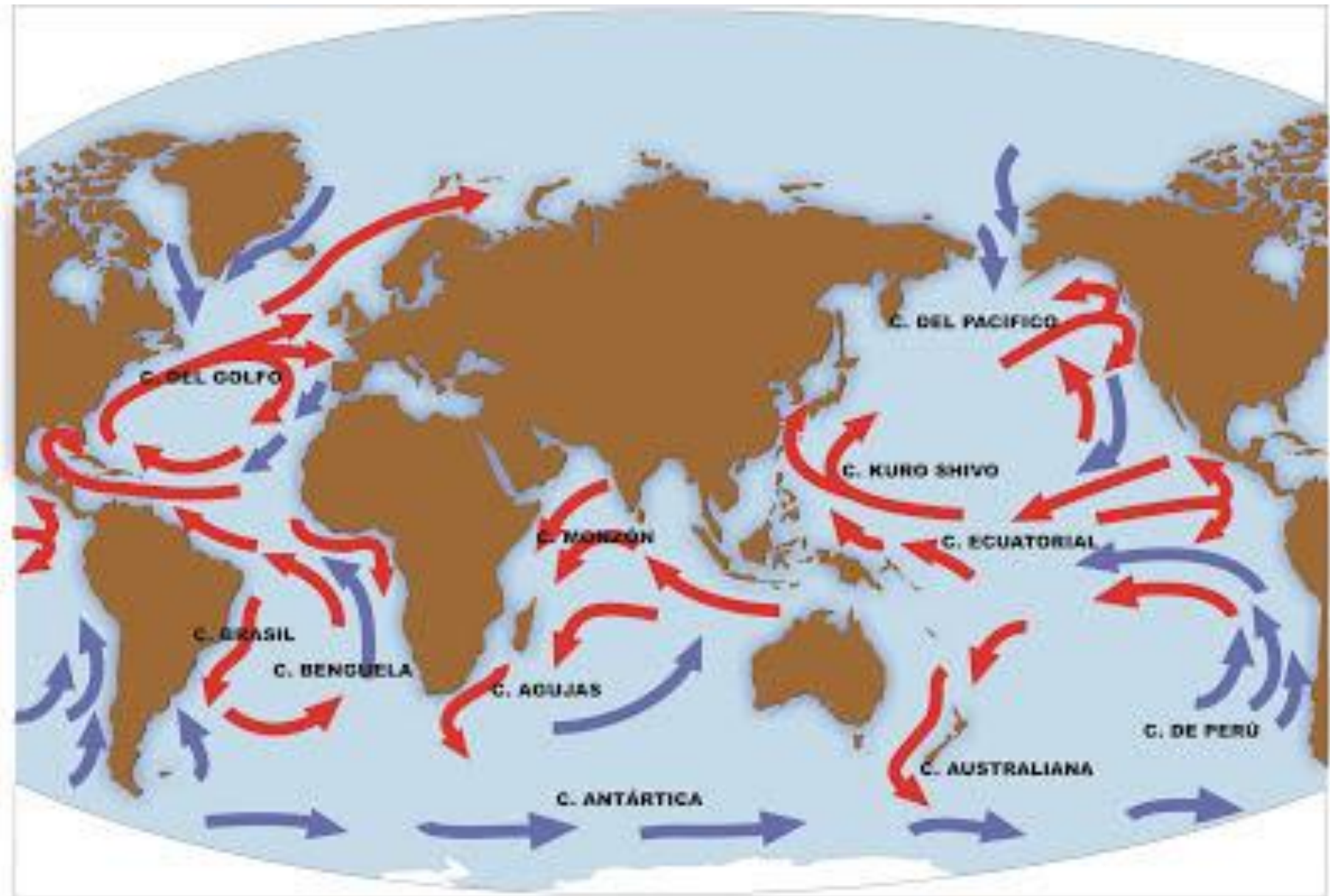
imágenes de humor musical





Corrientes Marinas

Grandes masas de agua dentro de los Océanos que se desplazan siempre en el mismo sentido y dirección. Hay corrientes frías que van desde los polos hacia el Ecuador y corrientes cálidas desde el Ecuador hacia los polos.



<https://sites.google.com/site/micssociales/corrientes>





Busycon perversum espiral (enrollado) inverso (antihorario) (Linnaeus, 1758)

Buccino relámpago. Espécimen enrollado inverso (a la izquierda, antihorario) (71 mm.) y espécimen normalmente enrollado a la derecha (horario) (83 mm.)

Ejemplares enterrados en una barra de arena

Marea baja

Little Talbot Island, Florida, USA

Sinistrofulgur perversum, el buccino del relámpago

Es una especie comestible de caracol marino o buccino depredador muy grande, un molusco gasterópodo marino de la familia *Busyconidae*, el *buccino buccino*. Esta especie tiene un caparazón zurdo o sinistral. Se alimenta principalmente de bivalvos.





Busycon perversum Espiral
enrollado normal
(horario)

Busycon perversum Espiral
enrollado inverso
(antihorario)

Golfo de México, Can Cun



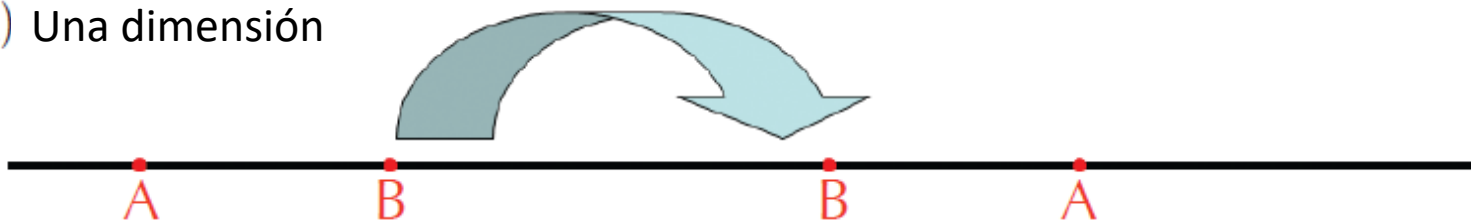


K. MOLČANOV: Stereokemija na drugi način: puževi, zrcala, koordinatni sustavi, Kem. Ind. 68 (1-2) (2019) 41–47

Stereochemistry in another way: snails, mirrors, coordinate systems Chem. Ind.

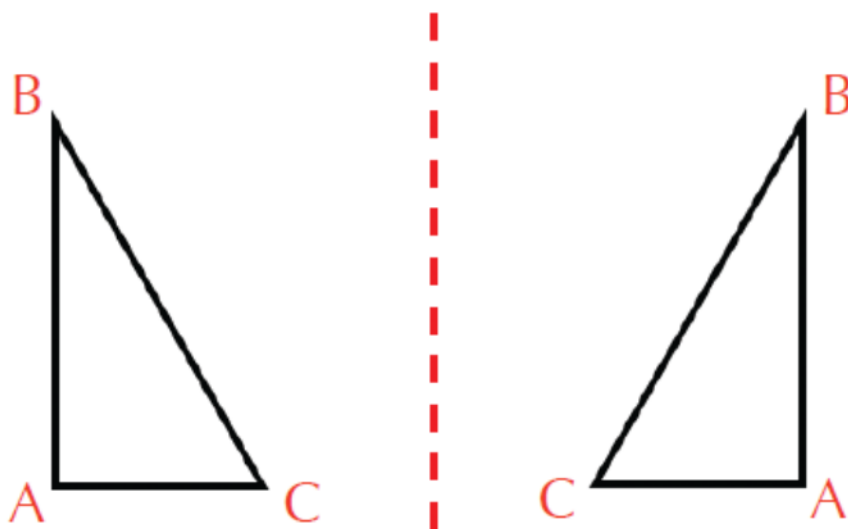


a) Una dimensión



El objeto quiral más simple en
a) un espacio unidimensional es una longitud
(definida por dos puntos)

b) Dos dimensiones



b) en dos dimensiones espacio es un triángulo
(definido por tres puntos)

K. MOLČANOV: Stereokemija na drugi način: puževi, zrcala, koordinatni sustavi, Kem. Ind. 68 (1-2) (2019) 41–47

DOI: 10.15255/KUI.2018.040

Stereochemistry in another way: snails, mirrors, coordinate systems

Chem. Ind.

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

Dr. Fernando León Cedeño

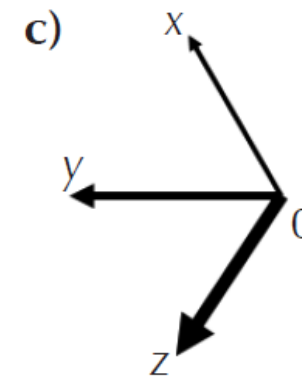
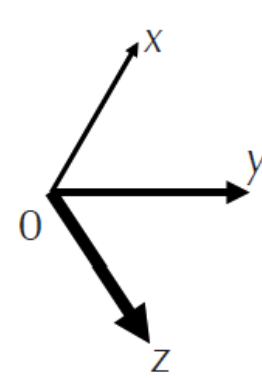
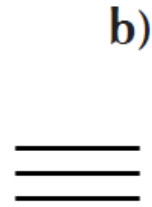
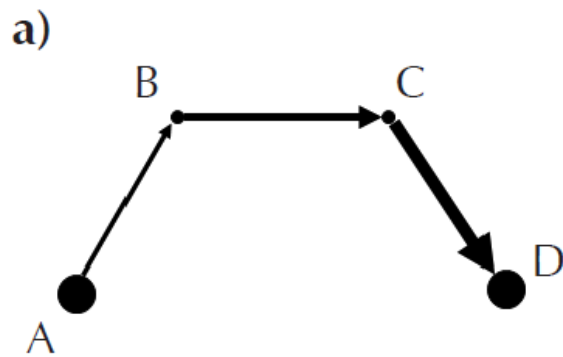


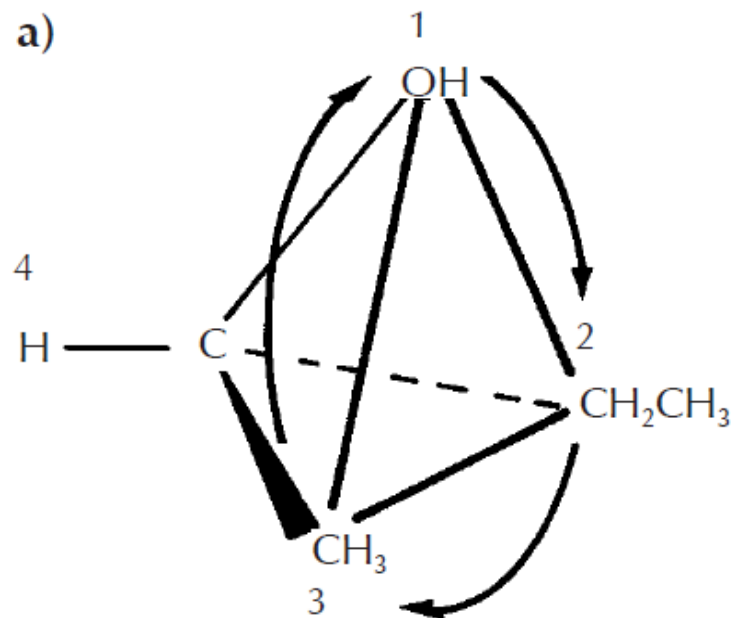
c) En tres dimensiones

El objeto quiral más simple en el espacio 3D está definido por cuatro puntos.

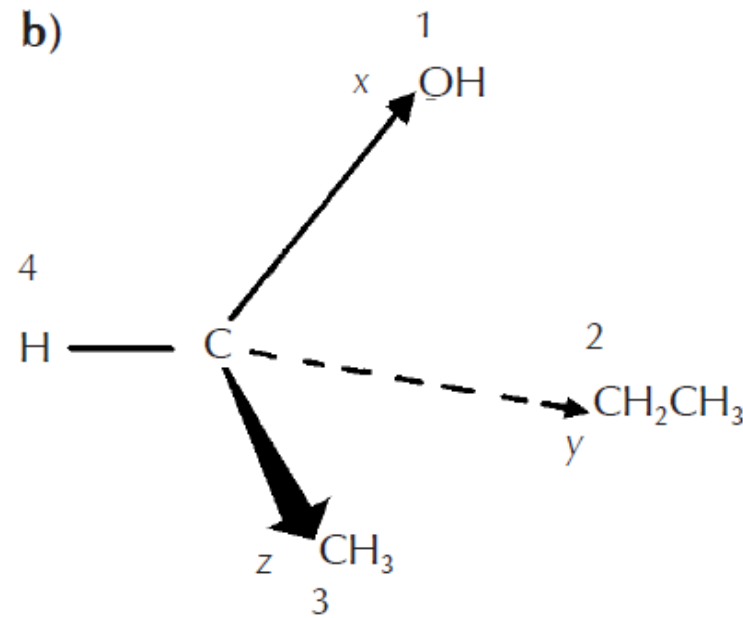
a) Puntos A, B, C y D están conectados por tres vectores que abarcan un sistema de coordenadas.

b) Zurdo El sistema de coordenadas es una imagen especular del sistema de coordenadas de la mano derecha.



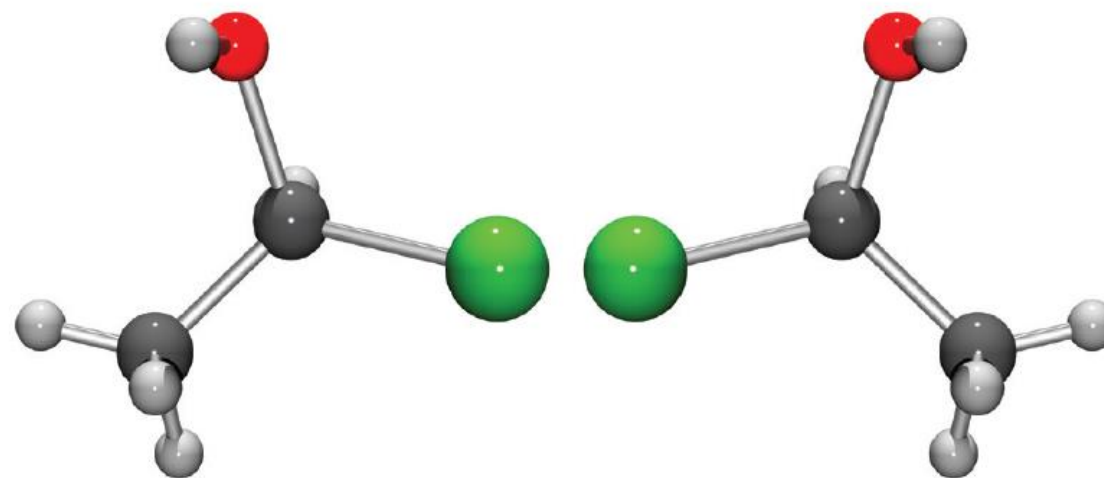


a) Convención de Cahn-Ingold-Prelog (CIP) para definir configuraciones absolutas de átomos coordinados tetraédricamente.



b) Tres sustituyentes en el átomo tetraédrico definen un sistema de coordenadas de mano izquierda (zurdo) o derecha (diestro).





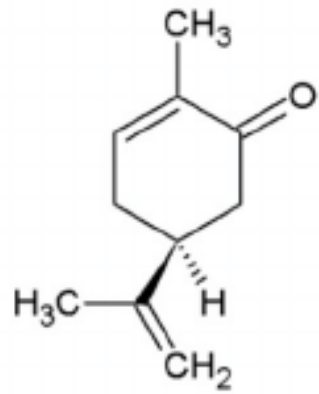
(*S*)-cloroetanol

(*R*)-cloroetanol

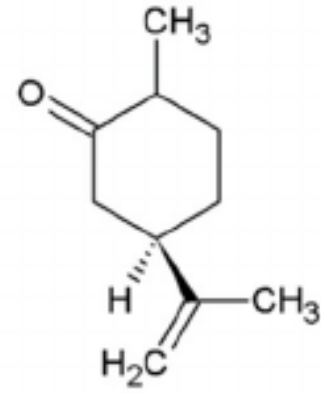
Enantiómeros del cloroetanol



ESPEJO



(S)-(+)- Carvona

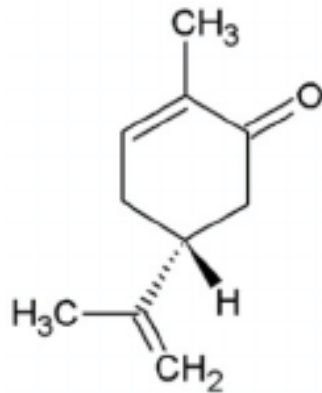


(R)-(-)- Carvona

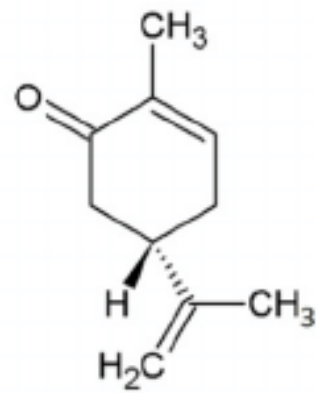
=



ESPEJO



(R)-(-)- Carvona



(S)-(+)- Carvona

=



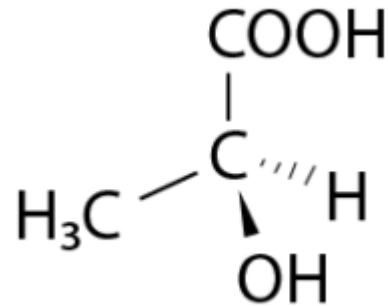
CARVONA QUIRAL

QUIRAL = QUIROS = MANOS

Griego χειρ (*kheir*)

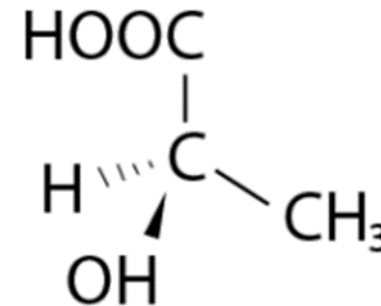


Dos enantiómeros del ácido láctico



Enantiómero Ácido L-Láctico
Ácido (S)-Láctico
Ácid (+)-Láctico

Producido durante el metabolismo y ejercicio
de los animales
(respiración anaerobia)



Enantiómero Ácido D-Láctico
Ácido (R)-Láctico
Ácido (-)-Láctico

Producido durante el metabolismo
de las bacterias
(fermentación de la leche)

<https://byjus.com/chemistry/examples-of-enantiomers/>



Una prueba de ácido láctico es un análisis de sangre que mide el nivel de ácido láctico producido en el cuerpo. **La mayor parte está producida por tejido muscular y glóbulos rojos.** Cuando el nivel de oxígeno en el cuerpo es normal, los carbohidratos se descomponen en agua y dióxido de carbono. Cuando el nivel de oxígeno es bajo, los carbohidratos se descomponen para obtener energía y producen ácido láctico.

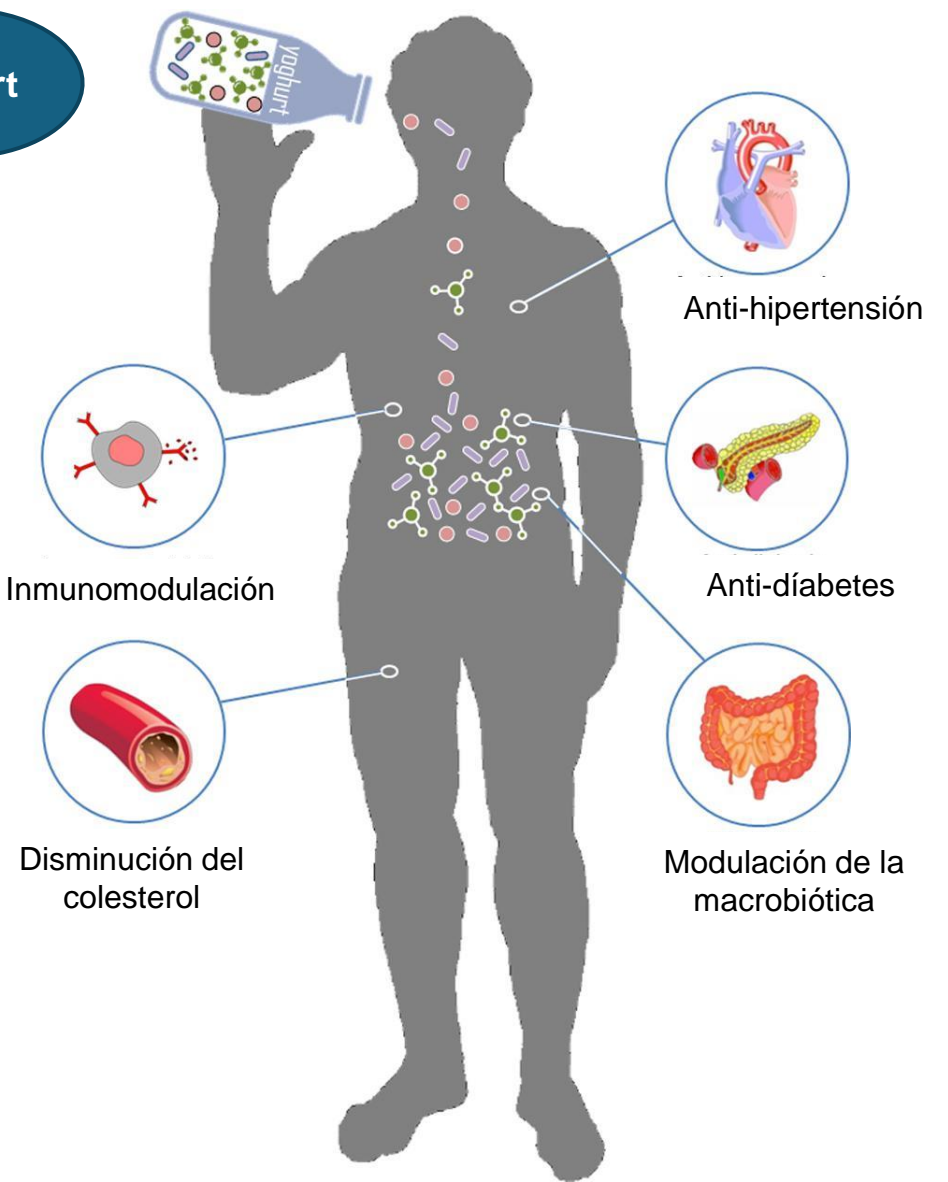
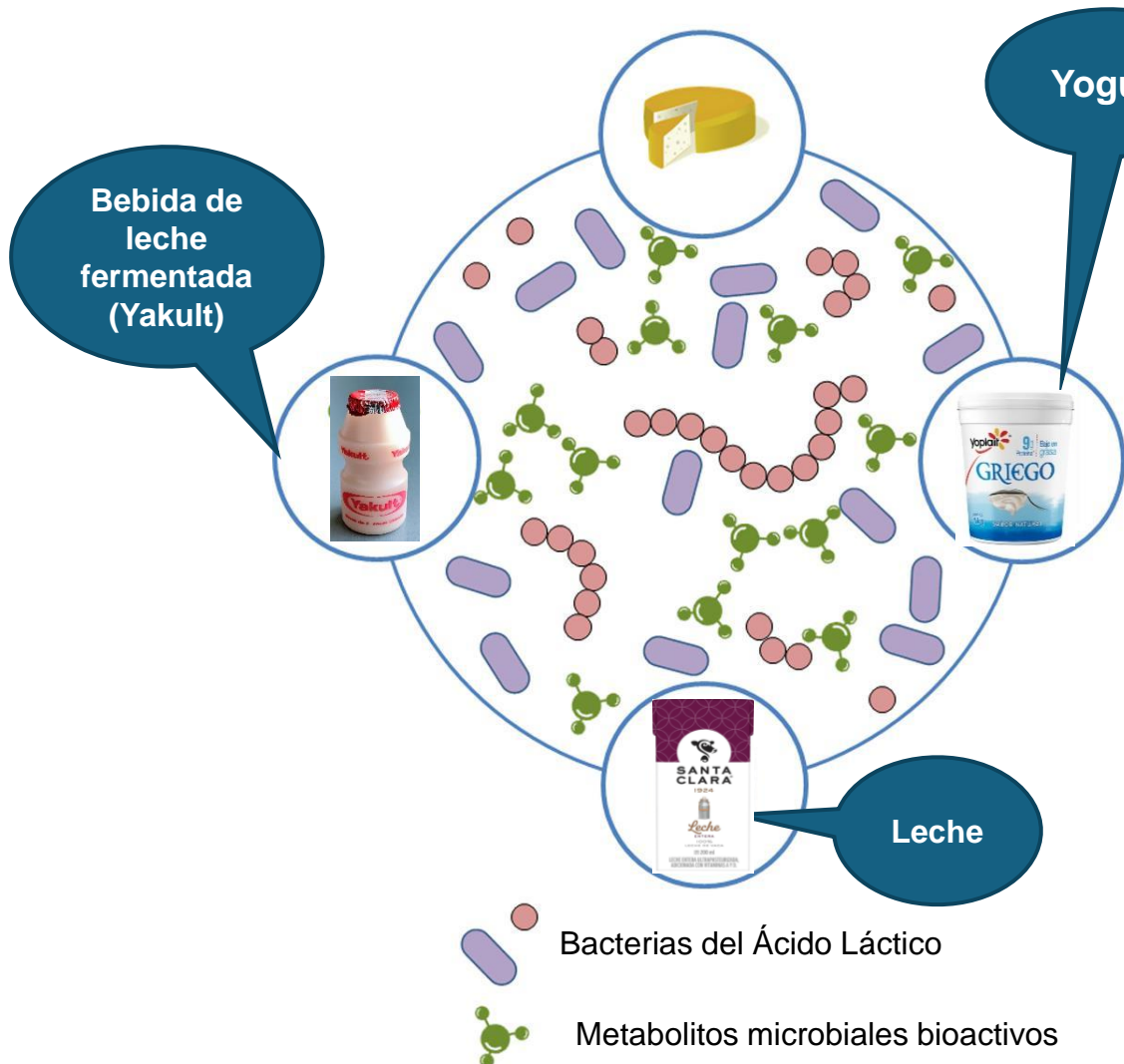
Los niveles de ácido láctico **aumentan cuando el ejercicio intenso u otras afecciones**, como insuficiencia cardíaca, una infección grave (sepsis) o shock, disminuyen el flujo de sangre y oxígeno por todo el cuerpo. Los niveles de ácido láctico también pueden aumentar cuando el hígado está gravemente dañado o enfermo, porque el hígado normalmente descompone el ácido láctico.

Los niveles muy altos de ácido láctico causan una afección grave, a veces potencialmente **mortal, llamada acidosis láctica.** La acidosis láctica también puede ocurrir en una persona que toma metformina (Glucophage) para controlar la diabetes cuando también hay insuficiencia cardíaca o renal o una infección grave.

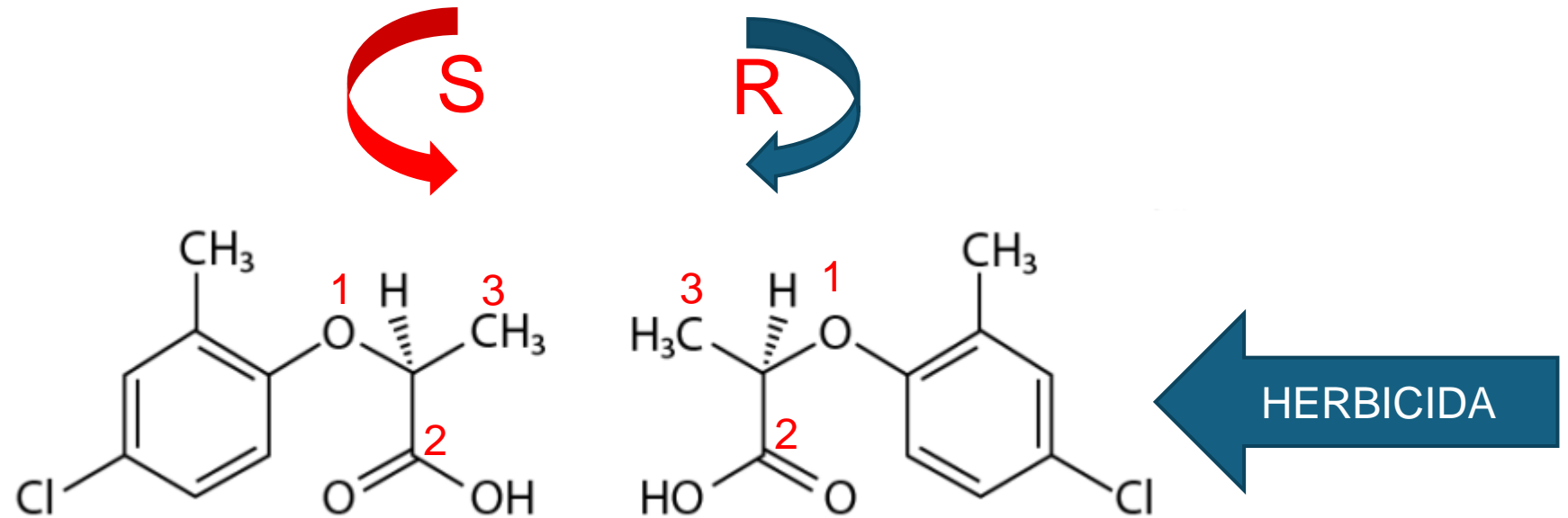


<https://www.uofmhealth.org/health-library/hw7871>





Los nombres de estos isómeros son ácido S- y R- metilclorofenoxipropiónico (a menudo abreviado como MCPP y denominado mecoprop).



Se sabe que este compuesto es una mezcla de enantiómeros S y R, de los cuales el **enantiómero R** posee propiedades herbicidas



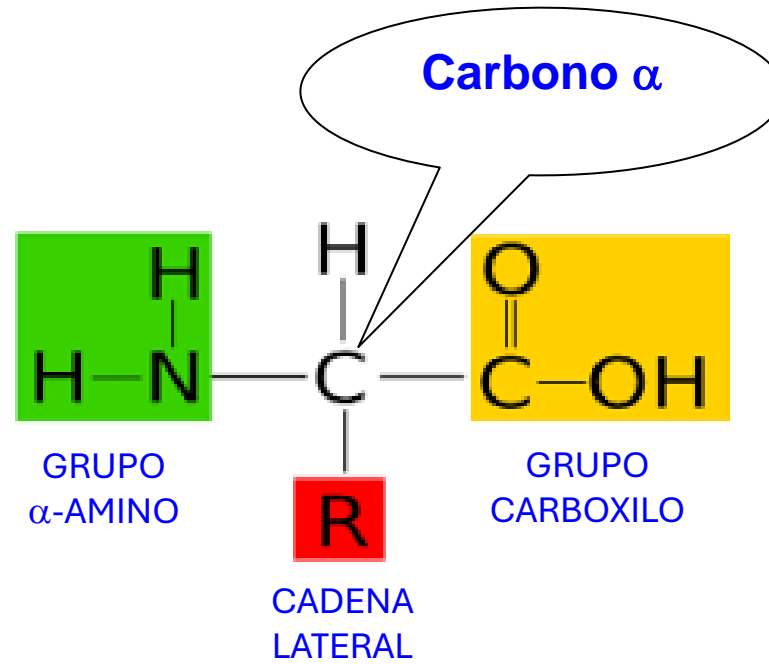
- **Quiralidad en biomoléculas**
 - **Aminoácidos y proteínas**
 - **Carbohidratos. Monosacáridos y polisacáridos**
 - **Terpenos**



- **Aminoácidos y proteínas**

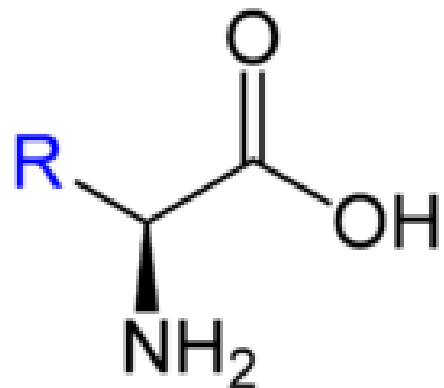


Un α -aminoácido



<https://qph.ec.quoracdn.net/main-qimg-9586d3bdd2382e95e40dfb29e78b5bd9>

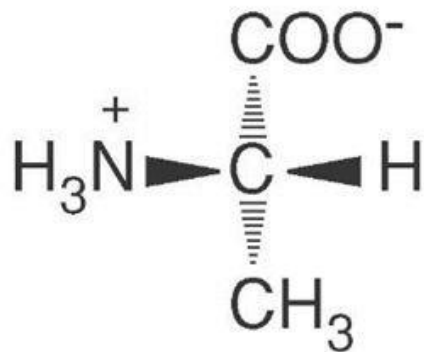
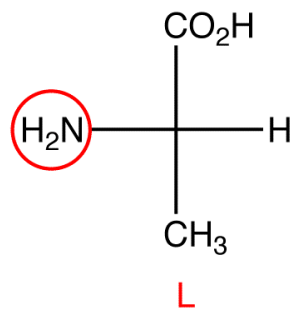
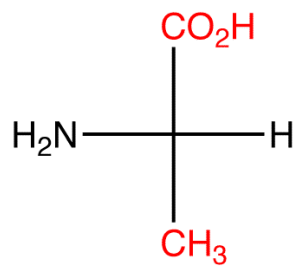




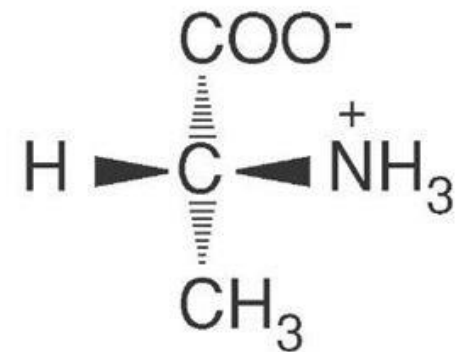
D-alanina

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/a/ac/Alpha-Amino_Acids_V.1.png/320px-Alpha-Amino_Acids_V.1.png



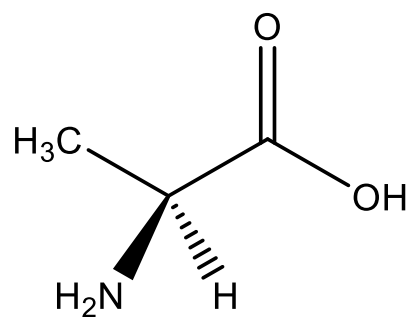


L-alanina

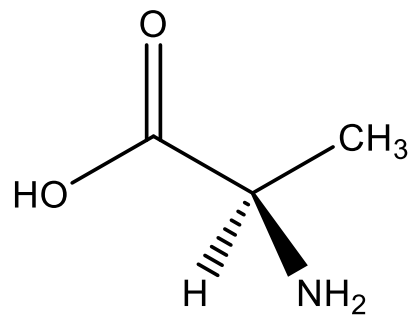


D-alanina

Espejo

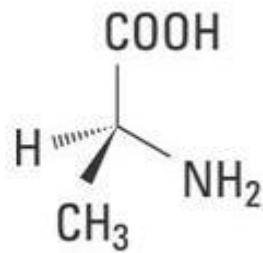


L-alanina

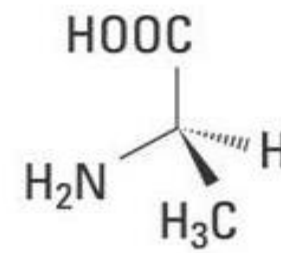


D-alanina

Espejo



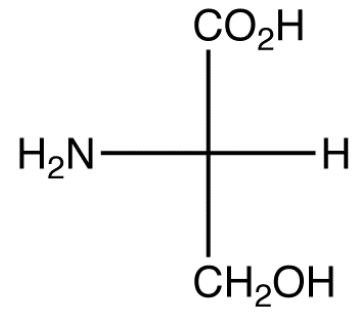
(S)-alanina



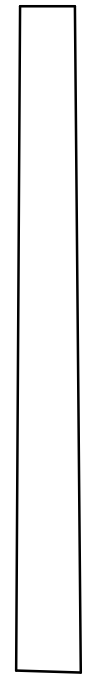
(R)-alanina

Espejo

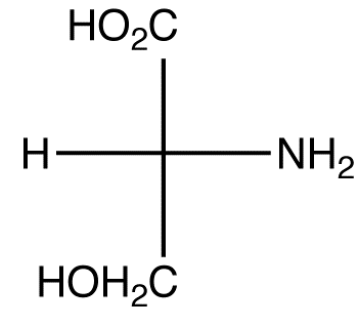




L-Serina



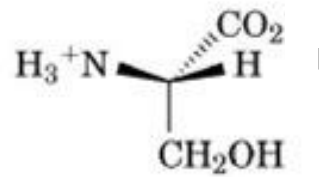
Espejo



D-Serina

EN LA
NATURALEZA, EN
CUANTO A LOS
AMINOÁCIDOS, ES
COMÚN LA
CONFIGURACIÓN

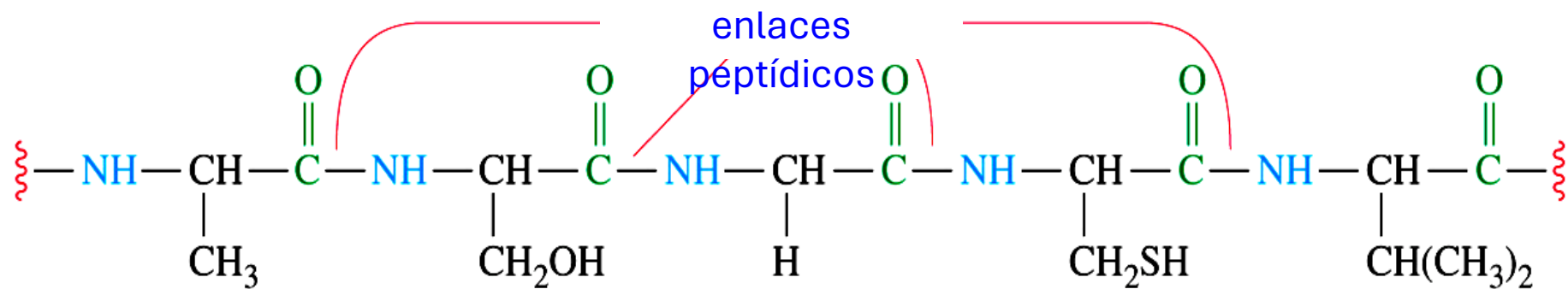
L



L-Serina



Enlaces peptídicos



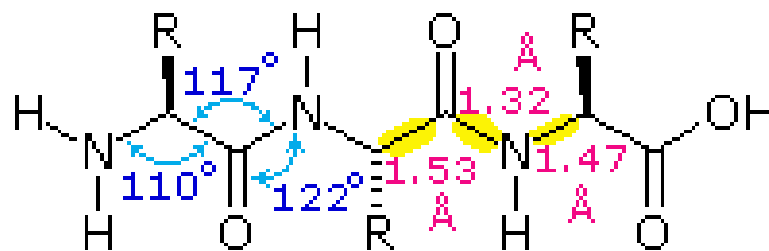
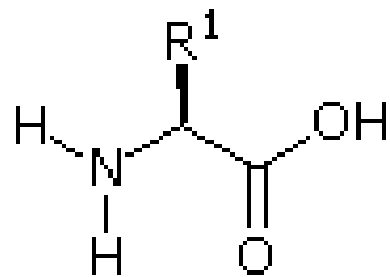
una sección corta de una proteína



ENLACE PEPTÍDICO

ESTRUCTURA PRIMARIA





BRADIQUININA

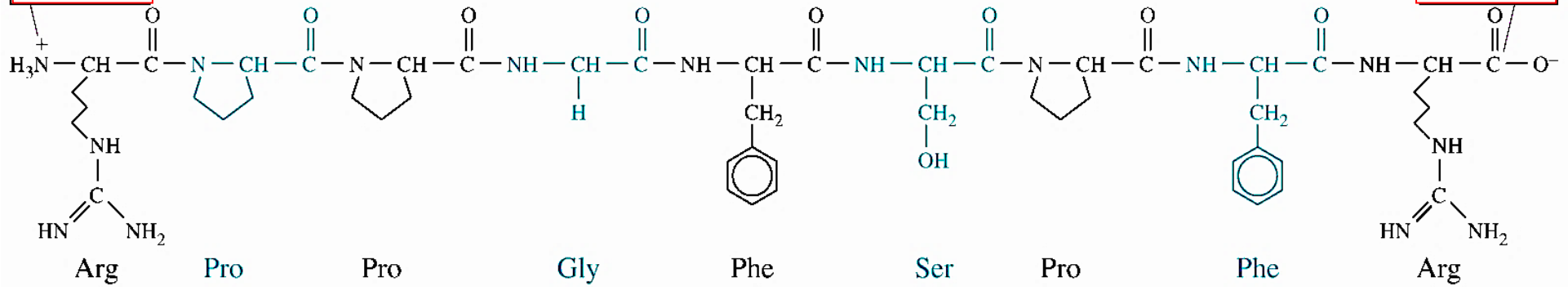
HORMONA HUMANA QUE CONTROLA LA PRESIÓN SANGUÍNEA

EXTREMO

IZQUIERDA



N terminal



EXTREMO

DERECHA

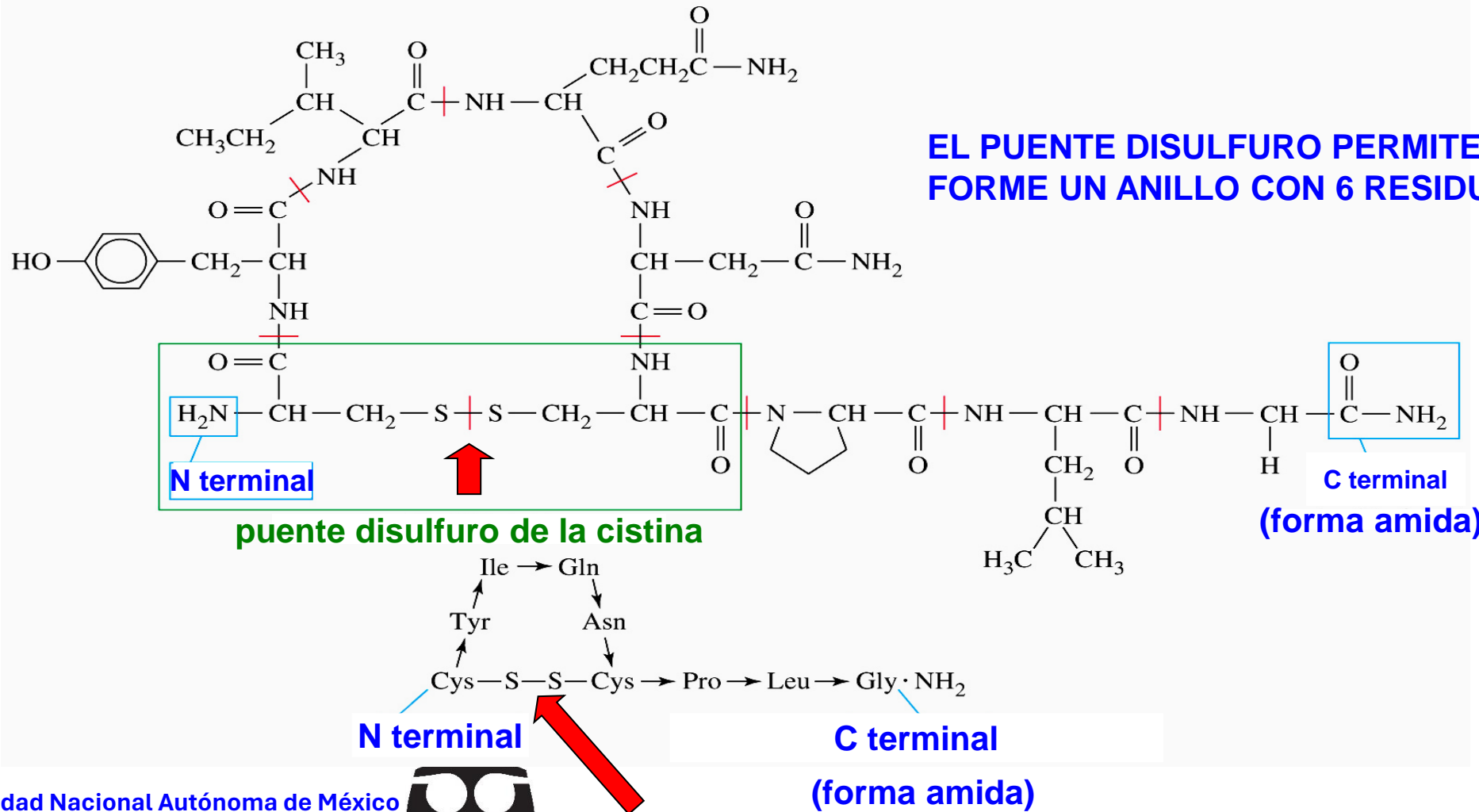


C terminal

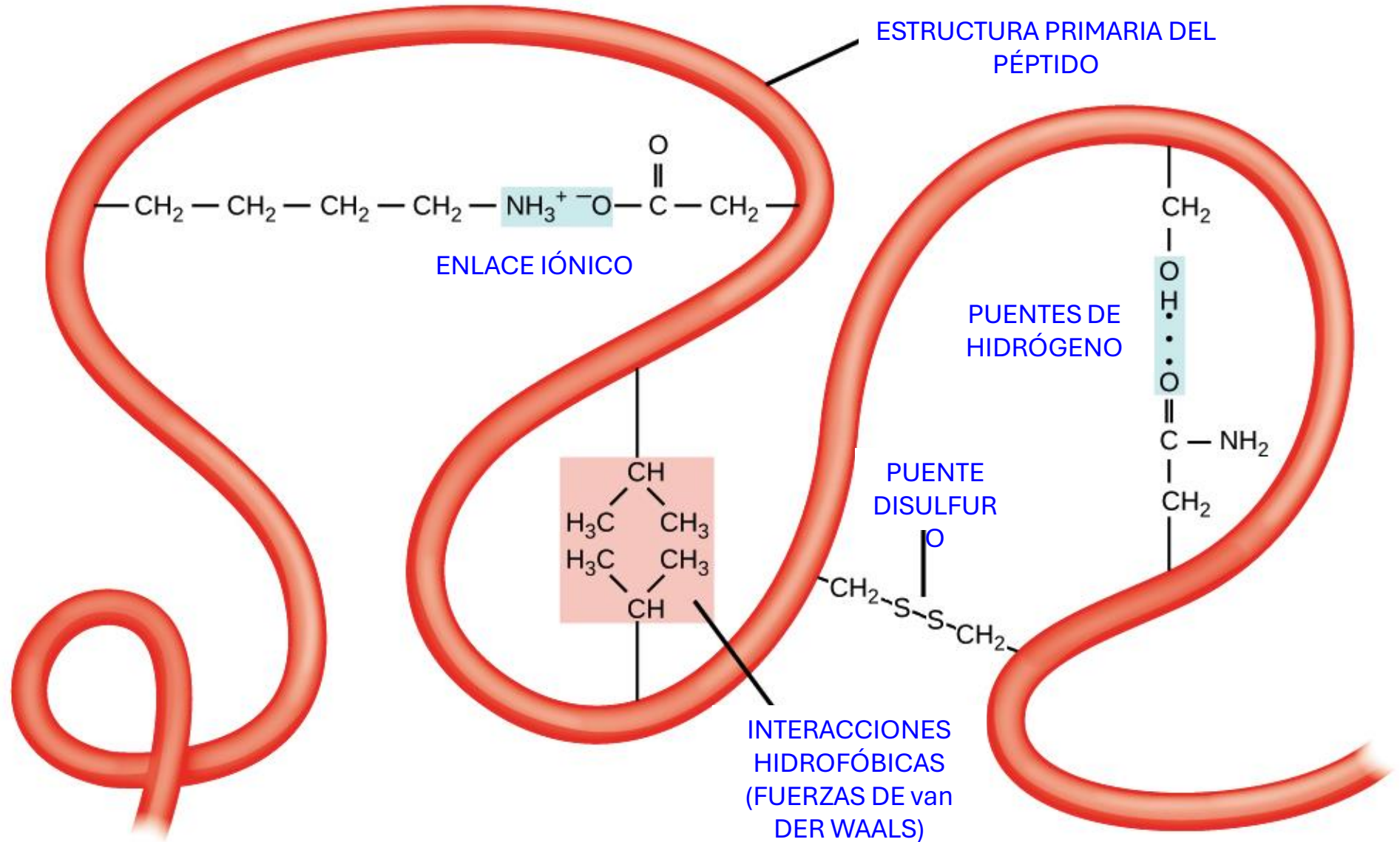


OXITOCINA HUMANA

HORMONA PEPTÍDICA QUE PRODUCE CONTRACCIONES EN EL MÚSCULO UTERINO LISO, LO QUE INDUCE EL PARTO

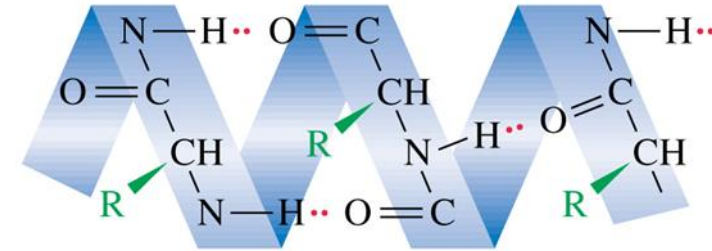
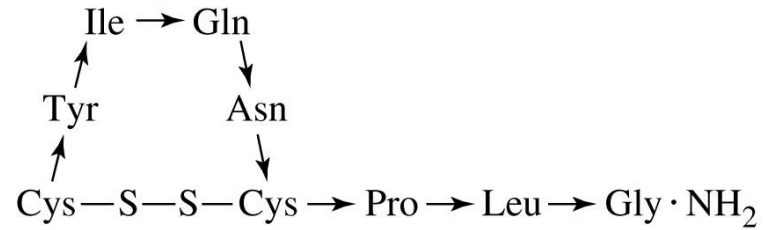


TIPO DE INTERACCIONES QUE EXPLICAN EL ENROLLAMIENTO EN LAS ESTRUCTURAS DE LAS PROTEÍNAS

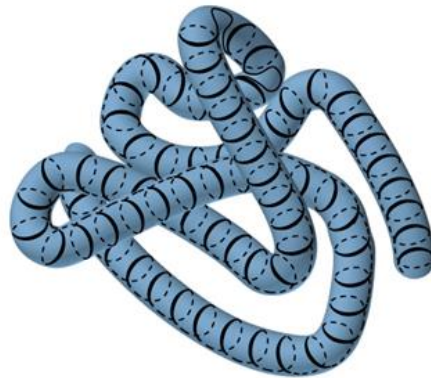


ESTRUCTURAS DE UNA PROTEÍNA

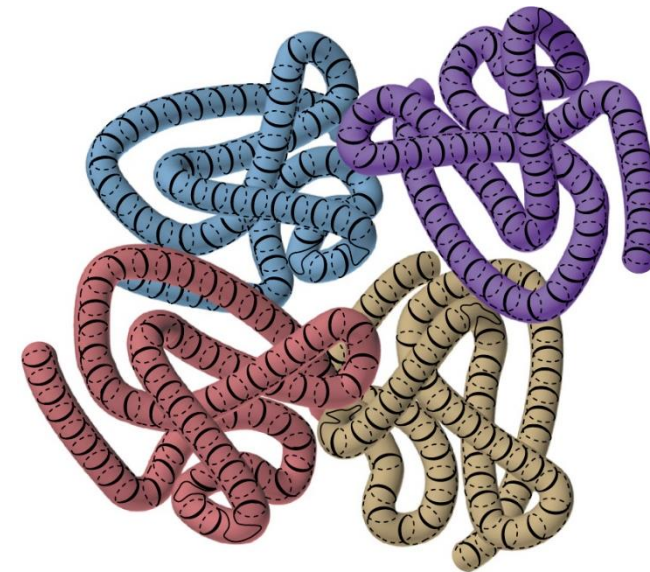
**Estructura primaria:
Secuencia de aminoácidos**



**Estructura secundaria
Plegamiento local**



**Estructura terciaria
Plegamiento global**



**Estructura cuaternaria
Organización multimérica de
varias cadenas**



- **Quiralidad en biomoléculas**
Carbohidratos. Monosacáridos y polisacáridos

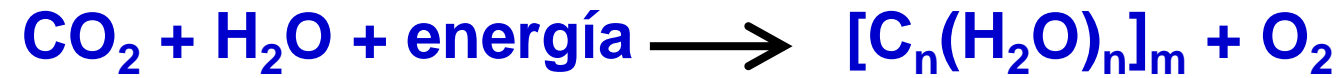


CARBOHIDRATOS
HIDRATOS DE CARBONO
 $C_n(H_2O)_n$

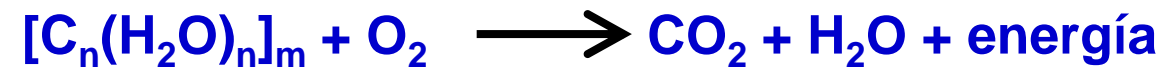


CARBOHIDRATOS

Fotosíntesis:



Metabolismo:



CLASIFICACIÓN

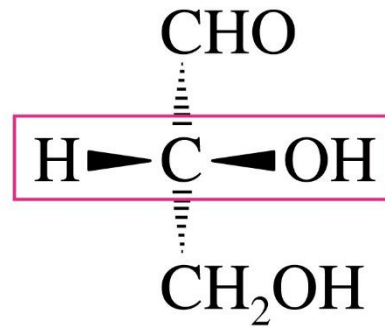
Carbohidratos

Simple: monosacáridos
(azúcares)

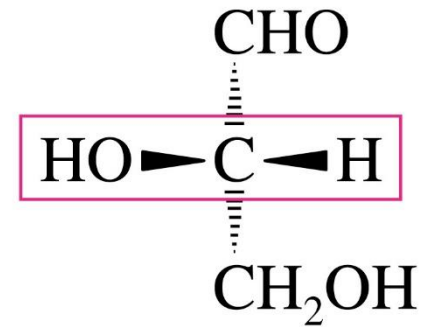
Complejos
disacáridos, oligosacáridos
y polisacáridos



SERIES D Y L DE AZÚCARES CONFIGURACIÓN RELATIVA



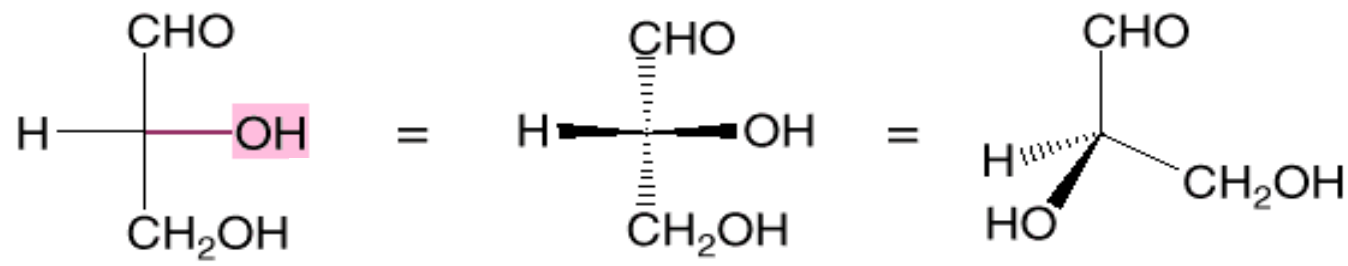
(+)-Gliceraldehído
Serie D de azúcares



(-)-Gliceraldehído
Serie L de azúcares



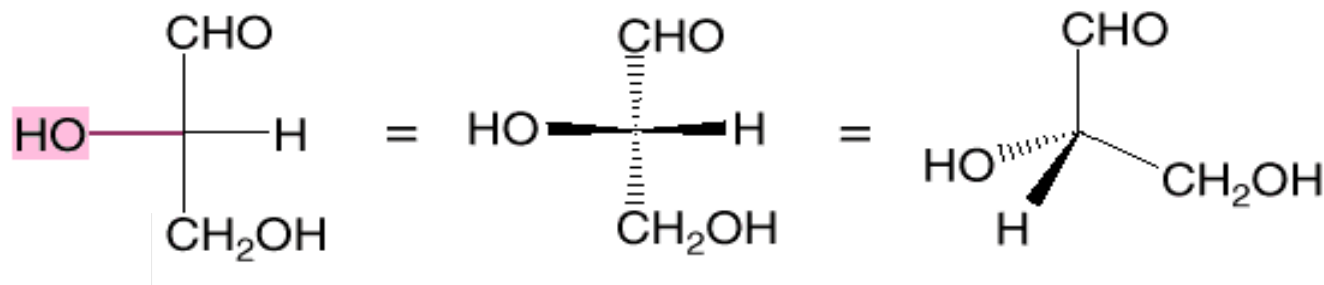
CONFIGURACIÓN RELATIVA Y CONFIGURACIÓN ABSOLUTA



D-Gliceraldehído

=

(*R*)-Gliceraldehído



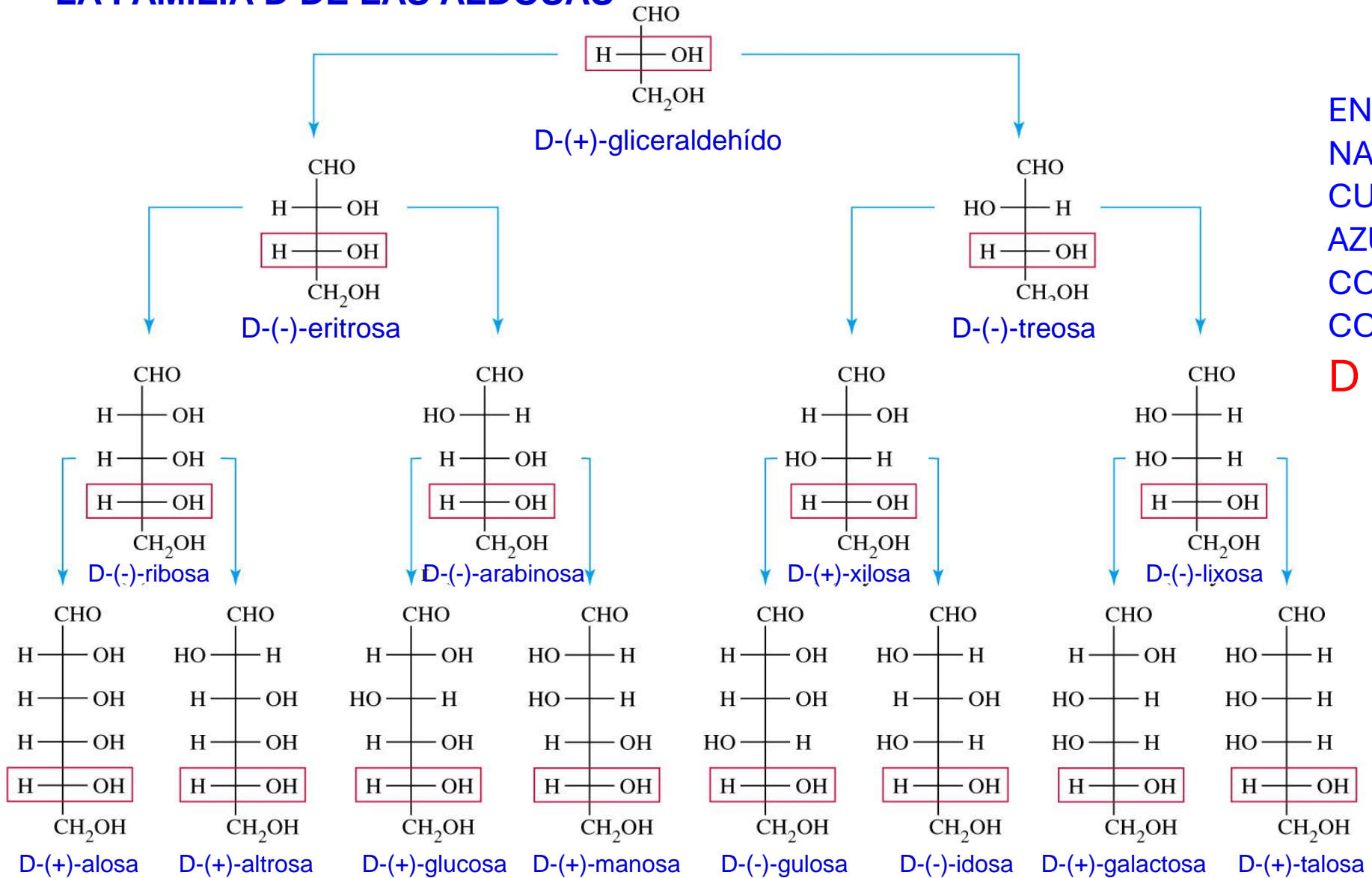
L-Gliceraldehído

=

(*S*)-Gliceraldehído



LA FAMILIA D DE LAS ALDOSAS

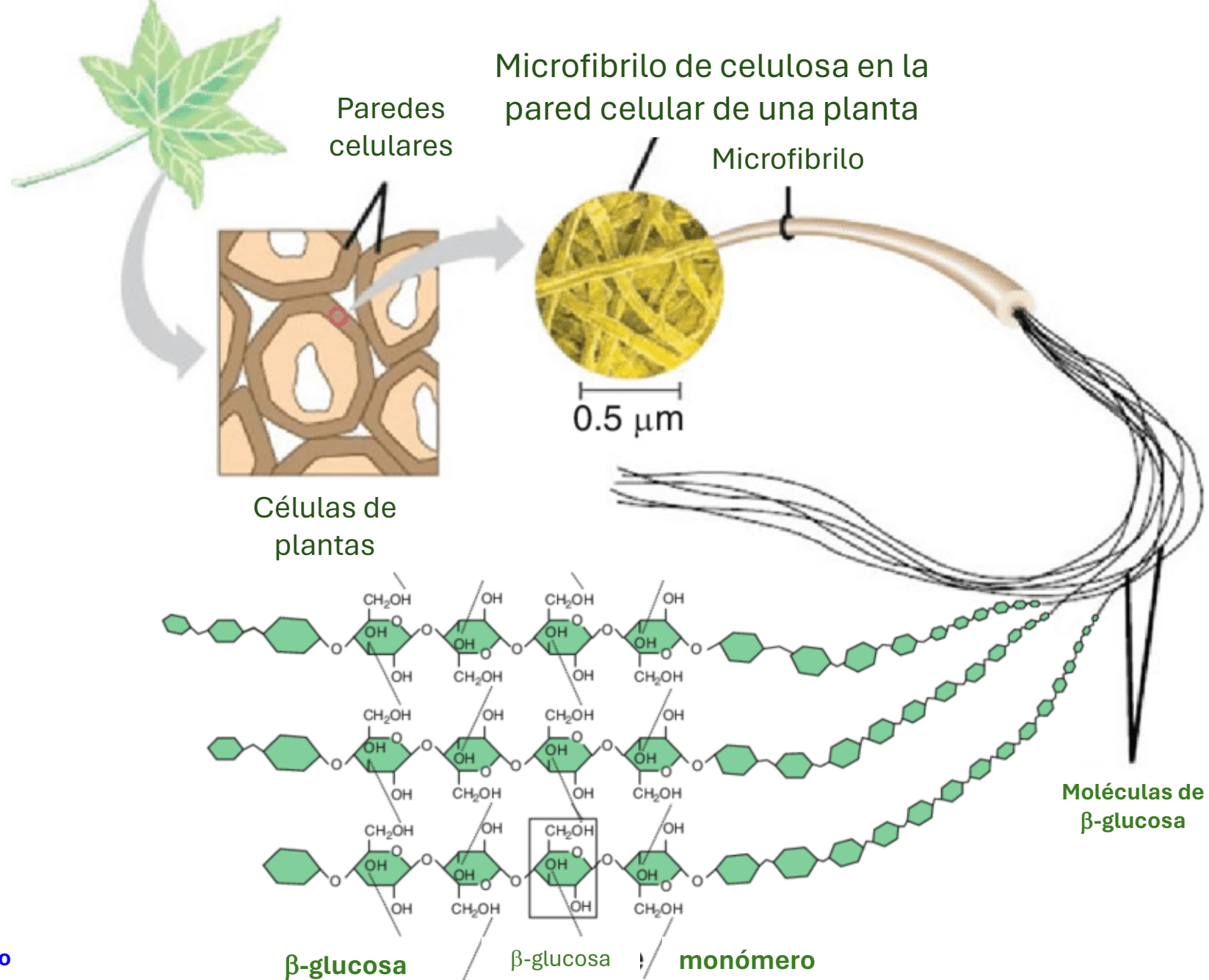


EN LA NATURALEZA, EN CUANTO A LOS AZÚCARES, ES COMÚN LA CONFIGURACIÓN **D**



CELULOSA

La celulosa es una excelente fibra. La madera, el algodón y la cuerda de cáñamo están constituidas de celulosa fibrosa. La celulosa está formada por unidades repetidas del monómero glucosa.



- Quiralidad en biomoléculas
- Terpenos



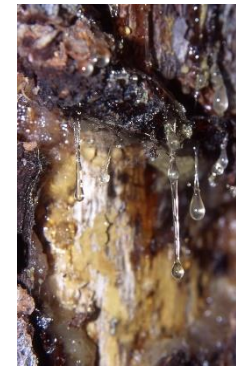
TERPENOS



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño

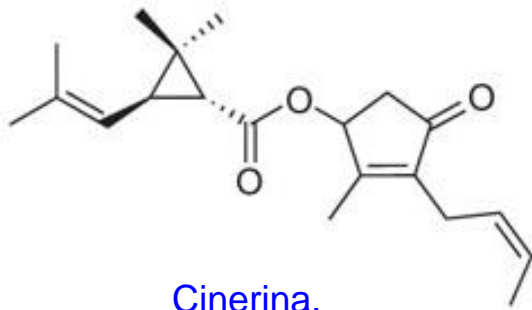


Los terpenos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, principalmente en las plantas como constituyentes de los aceites esenciales.

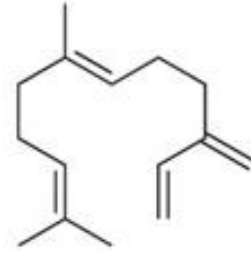


Muchos terpenos son derivados de las resinas de coníferas, como este pino

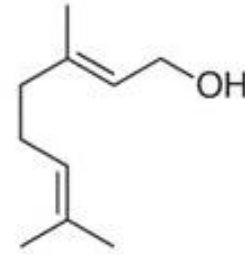




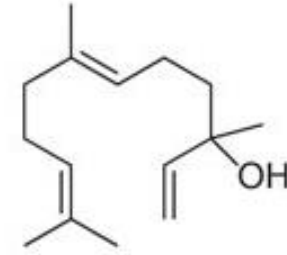
Cinerina,
un piretroide



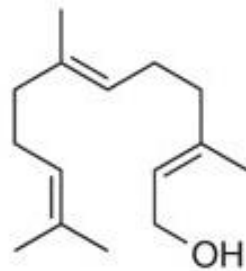
(*E*)- β -Farneseno
un sesquiterpeno



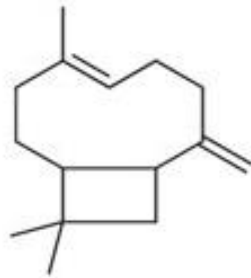
Geraniol,
un monoterpene



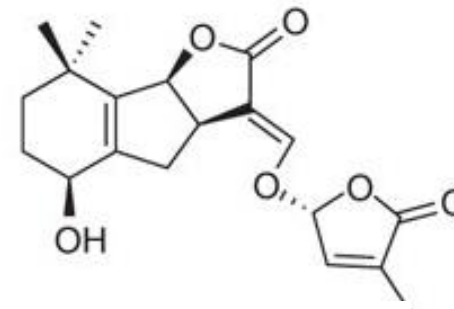
(*E*)-Nerolidol,
un sesquiterpeno



(*E,E*)-farnesol,
un sesquiterpeno



(*E*)- β -Cariofileno,
un sesquiterpeno



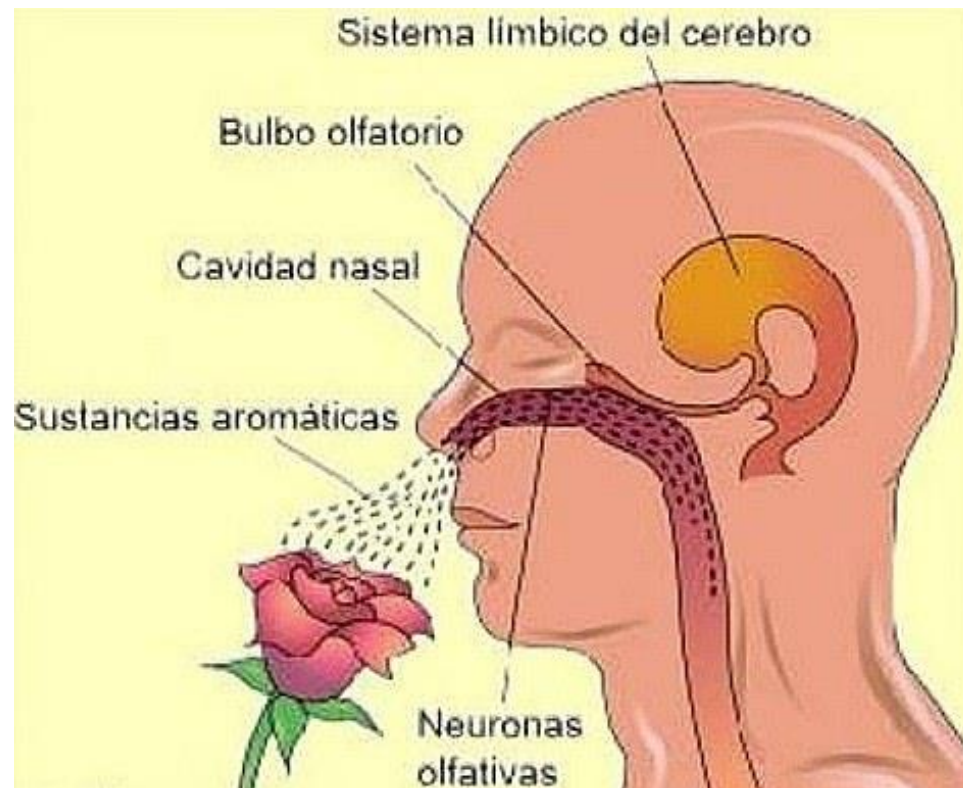
(+)-Estrigol,
un apocarotenoide



- **Estereoespecificidad. Importancia en sistemas biológicos**



La diferencia puede no ser muy pronunciada para compuestos simples con solo uno o dos centros quirales, pero generalmente cuanto más grande y complejo se vuelve el reactivo quiral, mayor es su selectividad o poder para discriminar también entre enantiómeros y diastereómeros.



La propiedad de poder discriminar entre diastereómeros se denomina estereoespecificidad, y esta es una característica especialmente importante de los sistemas biológicos.



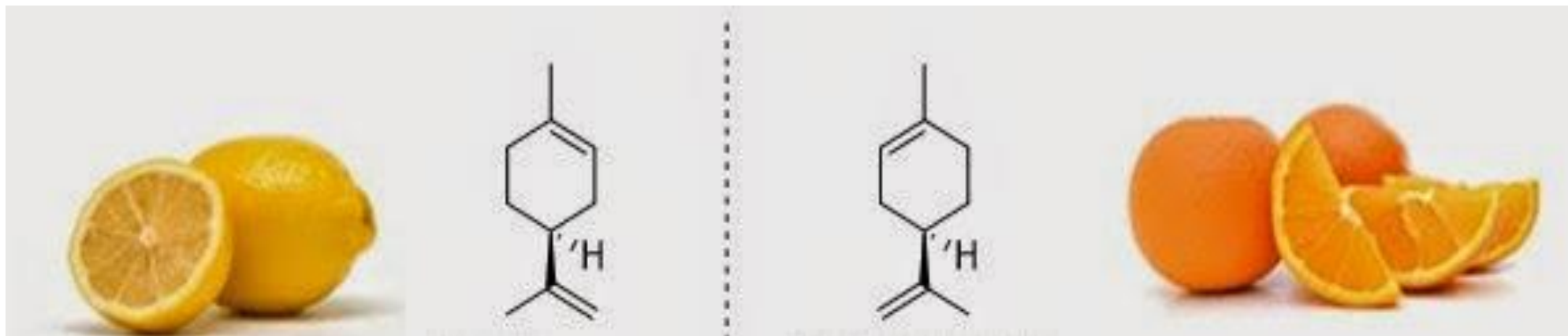
Por ejemplo, nuestra capacidad para saborear y oler está regulada por moléculas quirales en la boca y la nariz que actúan como receptores para "sentir" (detectar) sustancias extrañas.



Podemos anticipar, entonces, que los enantiómeros pueden interactuar de manera diferente con las moléculas receptoras e inducir diferentes sensaciones.



Independientemente de su origen (natural o artificial), las moléculas quirales (es decir, sus enantiómeros) pueden tener una actividad biológica diferente. Esto se puede ilustrar mediante los siguientes ejemplos: Los enantiómeros del limoneno, ambos formados naturalmente, huelen de manera diferente. Uno de los enantiómeros (*S*)-limoneno huele a limón, mientras que su compuesto de imagen especular (*R*)-limoneno huele a naranjas.



(*S*)-(-)-LIMONENO

(*R*)-(+)-LIMONENO

huele a limón

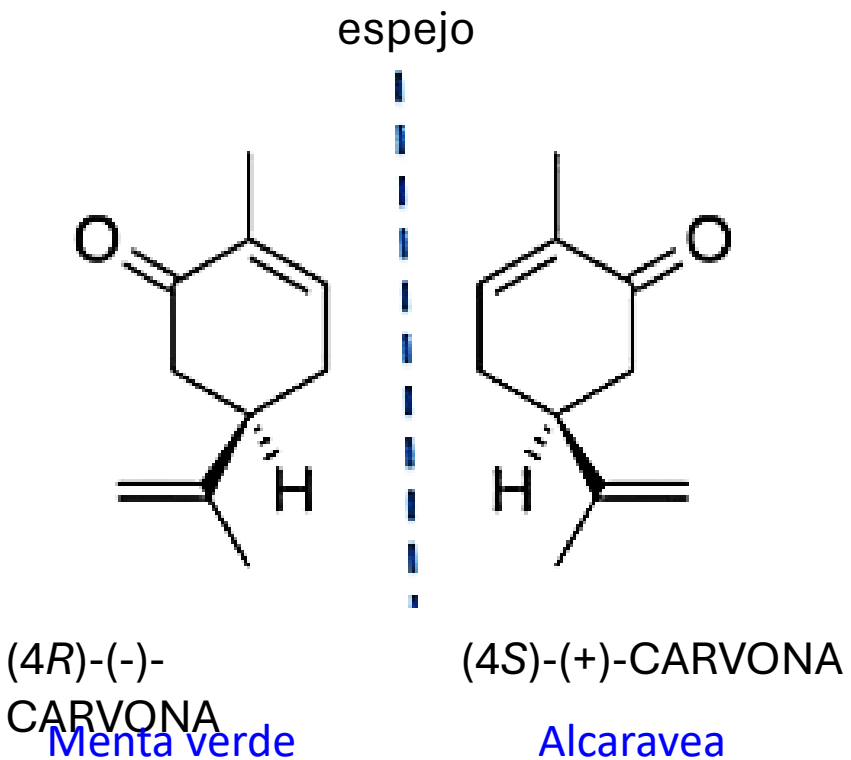
huele a naranja

Los seres humanos somos capaces de distinguir entre estos dos enantiómeros, porque nuestros receptores nasales también están formados por moléculas quirales que reconocen la diferencia.



La quiralidad también juega un papel en los olores de la Carvona.

- La (4S)-(+)-carvona, tiene un olor distintivo de alcaravea
- La (4R)-(-)-carvona que tiene un olor característicamente dulce de menta verde.



PROPIEDADES DE LA ALCARAVEA

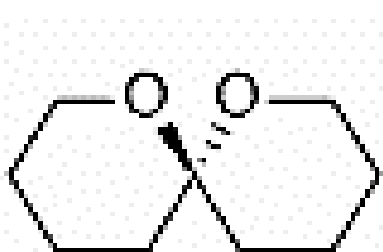
- *Planta carminativa, para eliminar el exceso de gases, vientre hinchado y flatulencia*
- *Rica en aceites esenciales con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.*
- *Rica en fibra, potasio, calcio*



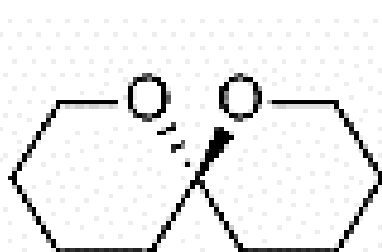
Nuevamente nuestros receptores nasales nos permiten distinguir la diferencia en el olfato



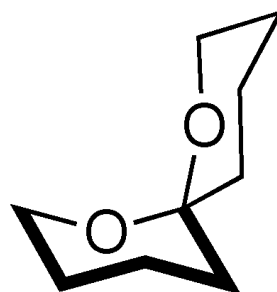
Los insectos usan mensajeros químicos quirales (llamados feromonas) como atrayentes sexuales. De manera similar a los olores, en el caso de las feromonas de insectos, la quiralidad puede influir en el grado de atractivo del insecto. (S)-Olean es la feromona sexual que atrae a las hembras de la mosca del olivo (*Bactrocera oleae* Gmelin). Por otro lado, el enantiómero (R) atrae a los machos de la especie.



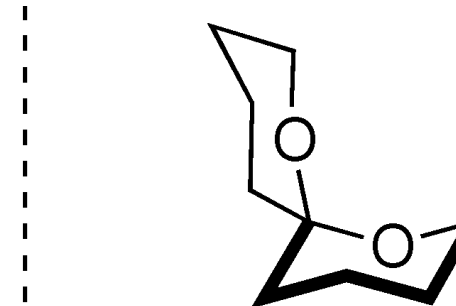
(S)-OLEAN



(R)-OLEAN



(R)-OLEAN



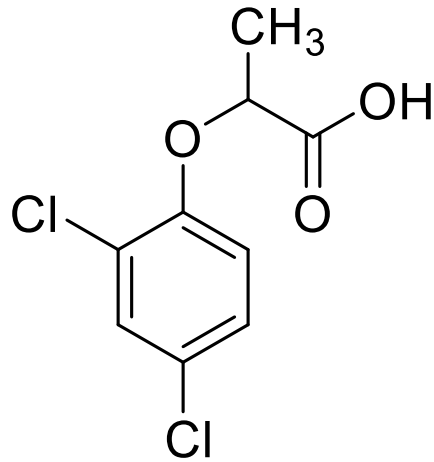
(S)-OLEAN



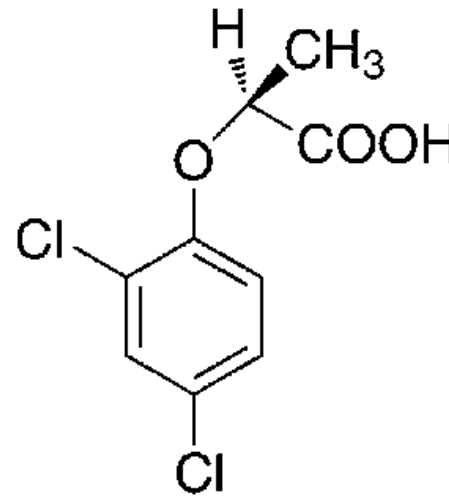
CETAL DE LA MOSCA DE LA OLIVA



Los mismos principios son importantes para herbicidas y pesticidas que contienen moléculas quirales. Por ejemplo, del herbicida diclorprop, el enantiómero (R)-(+)-diclorprop es el enantiómero activo para matar las malas hierbas, mientras que el enantiómero (S) - (-) -, es inactivo como herbicida.

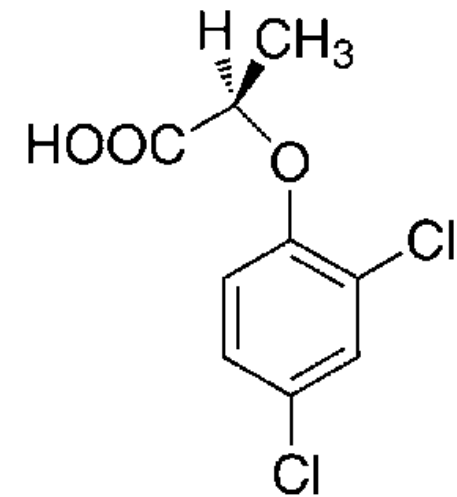


Ácido (R,S)-2-(2,4-diclorofenoxi)propiónico



(S)-(-)-diclorprop

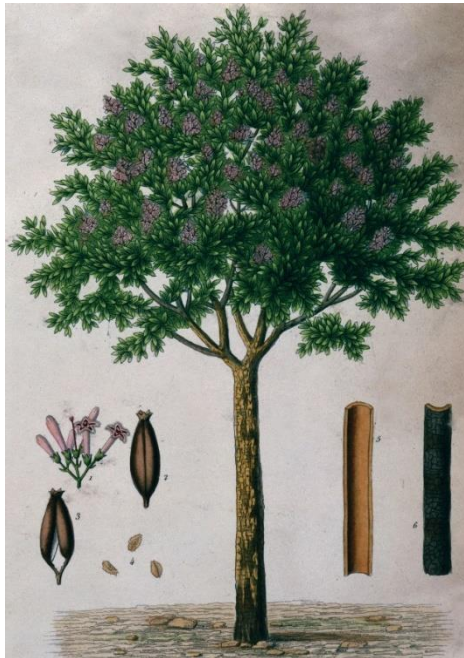
espejo



(R)-(+)-diclorprop
Herbicida

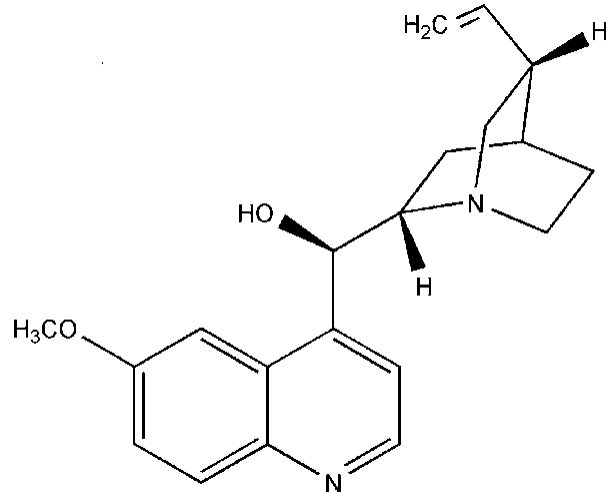


Por tanto, la biología es muy sensible a la quiralidad y la actividad de los productos farmacéuticos depende del enantiómero que se utilice. La mayoría de los fármacos constan de moléculas quirales. Y dado que un fármaco debe coincidir con el receptor en la célula, a menudo es sólo uno de los enantiómeros el que interesa.



Árbol de la cincona

<https://www.pinterest.com.mx/pin/90916486206101766/>



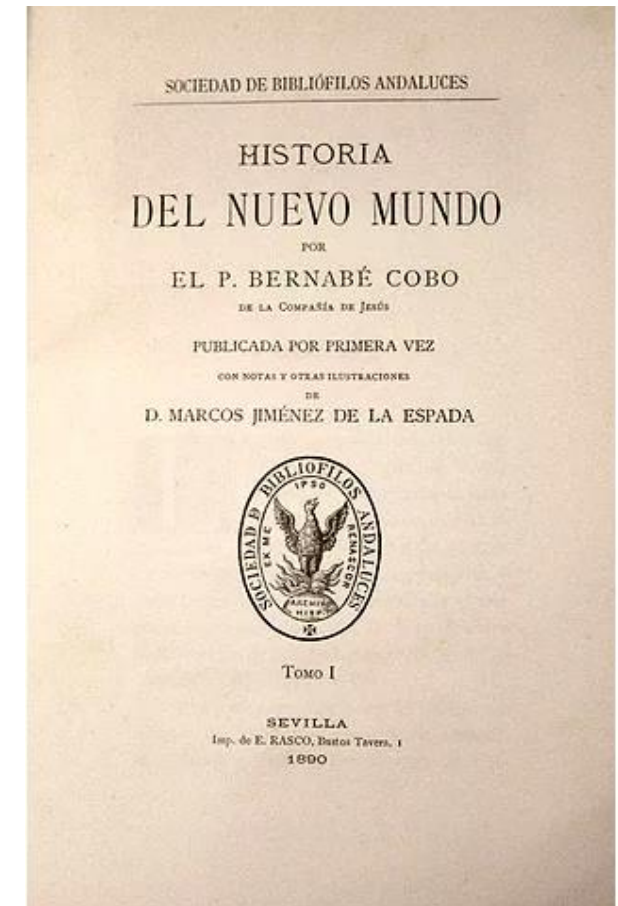
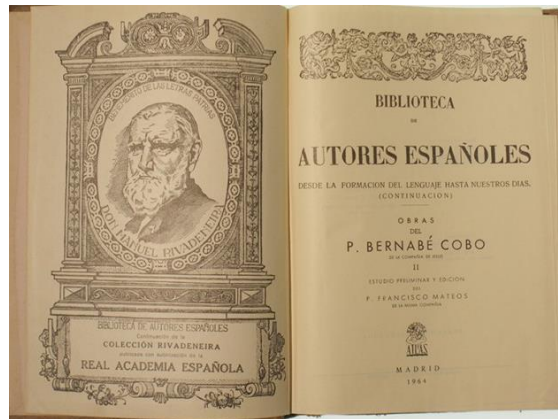
https://es.wikipedia.org/wiki/Quinina#/media/Archivo:Quinine_structure.svg

Uno de los primeros usos conocidos de un compuesto quiral para curar una enfermedad, es el caso de la quinina (y otros alcaloides de la cinchona). Estos compuestos poseen propiedades antipalúdicas y se utilizaron como medicamento desde el siglo XVII.

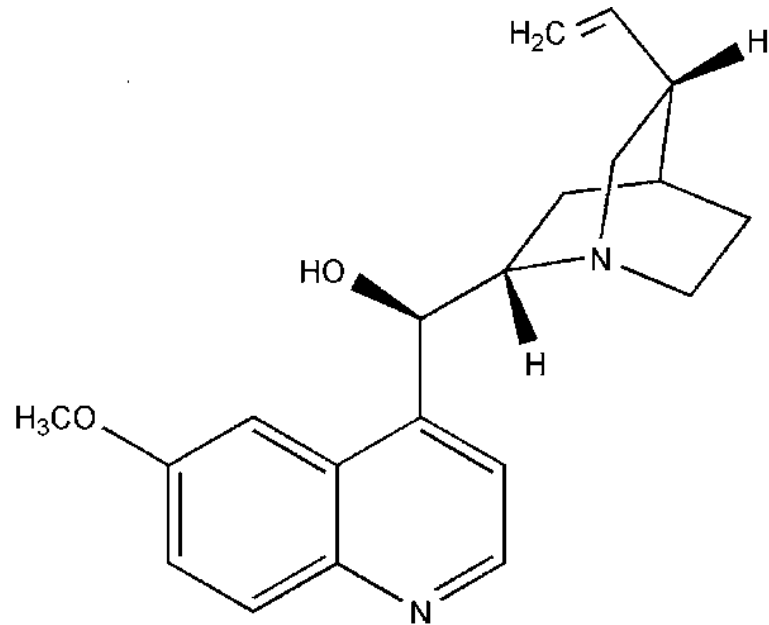


Polvo de los jesuitas

Sin embargo, dado que la corteza se conoció más tarde como “cascarilla de los jesuitas”, parece más probable que fuesen los jesuitas españoles, y no la condesa, quienes llevaran la cinchona a Europa. Los misioneros jesuitas se enteraron del poder curativo de la cinchona cuando fundaron misiones en América Latina en el siglo XVI. En 1635 el jesuita Bernabé Cobo publicó su “Historia del Nuevo Mundo”, en la que escribió: «En los términos de la ciudad de Loja, diócesis de Quito, nace cierta casta de árboles grandes que tienen la corteza como de canela, un poco más gruesa, y muy amarga, la cual, molida en polvo, se da a los que tienen calenturas y con sólo este remedio se quitan».



Los extractos de quina y quinina también se utilizan en aguas tónicas, que se popularizaron en las colonias británicas tanto como profiláctico contra la malaria como para disfrutarlo en forma de “Gin & Tonic”. El agua tónica es ahora uno de los usos industriales más importantes de la quinina.



Quinina

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño

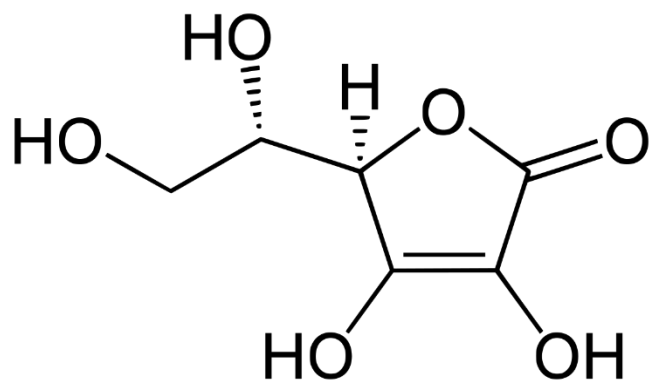


De la malaria al Gin Tonic



<https://www.orbitalesmoleculares.com/wp-content/uploads/2015/04/gin-and-tonic.jpg>

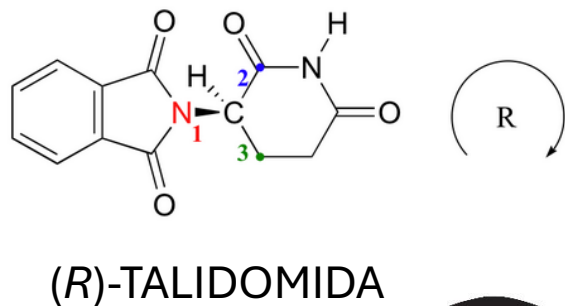
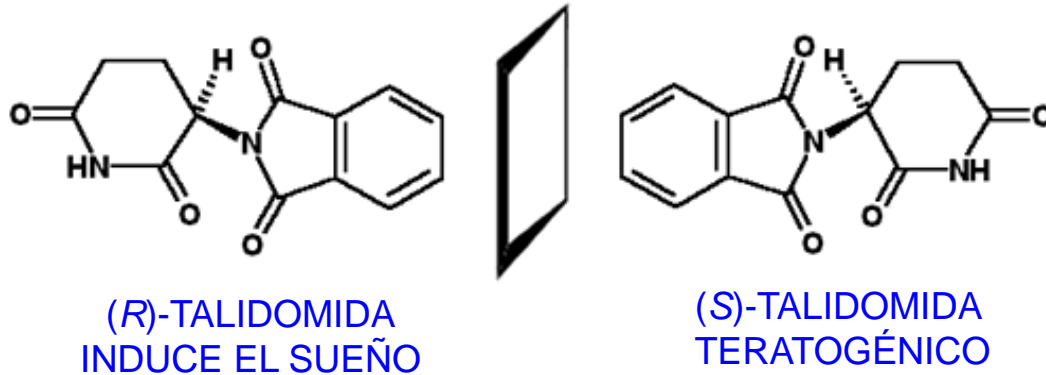
Otro ejemplo de uso de un compuesto quiral para curar una enfermedad es el caso de la vitamina C (aunque esta se encuentra y se puede aislar de alimentos). La vitamina C natural (denominada químicamente (+)-ácido ascórbico) tiene actividad anti-escorbuto y muestra fuertes propiedades antioxidantes.



Ácido ascórbico

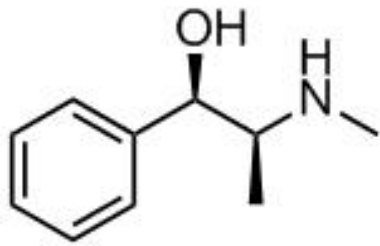


En ciertos casos, uno de los enantiómeros puede incluso ser perjudicial. Este fue el caso, por ejemplo, del medicamento talidomida, que se vendió en la década de 1960 a mujeres embarazadas.

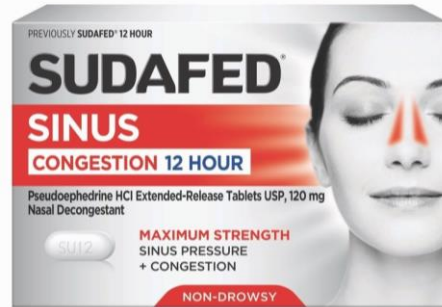


Uno de los enantiómeros de la talidomida ayudó contra los síntomas del embarazo, náuseas.
El otro enantiómero causa daño fetal.





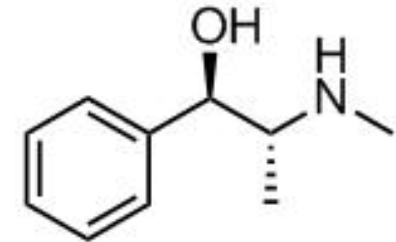
EFEDRINA



(+)-seudoefedrina
Medicina para el resfriado

Enantiómeros
a.k.a.

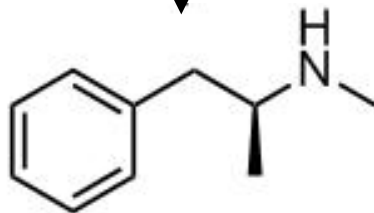
imágenes especulares no superponibles



(-)-seudoefedrina
No se encuentra en el mercado
¿Pfizer tiene la patente?

La metanfetamina es un potente estimulante del sistema nervioso central que se utiliza principalmente como droga recreativa y con menos frecuencia como tratamiento de segunda línea para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la obesidad.

Reducción



D-metanfetamina

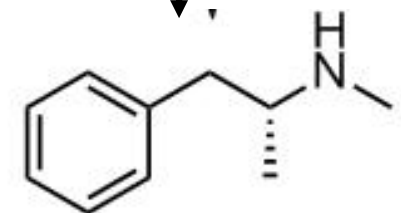
La "Met" hace que uno de vuelva loco, lo fuerza a que usted beba Mountain Dew en grandes cantidades

Enantiómeros
a.k.a.

imágenes especulares no superponibles



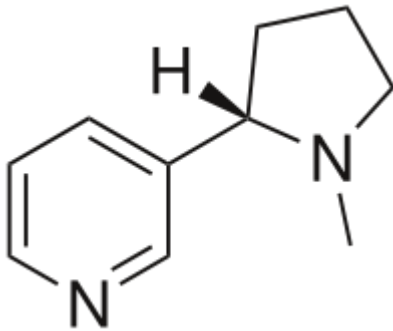
Reducción



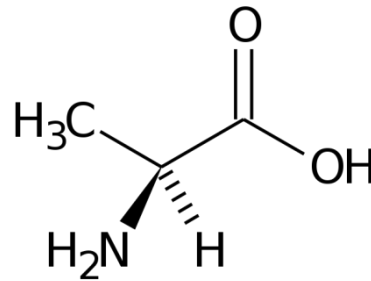
L-metanfetamina

No presenta actividad sobre el CNS. Lo que hace este enantiómero es que usted beba Merlot en lugar de Mountain Dew

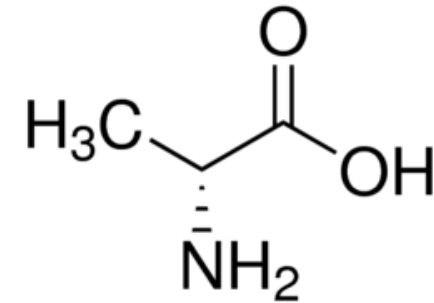
La Naturaleza produce una enorme variedad de compuestos quirales.
A menudo cada enantiómero tiene muy diferentes efectos, propiedades y usos.
Se debe controlar la estereoquímica



Nicotina
Toxina / estimulante



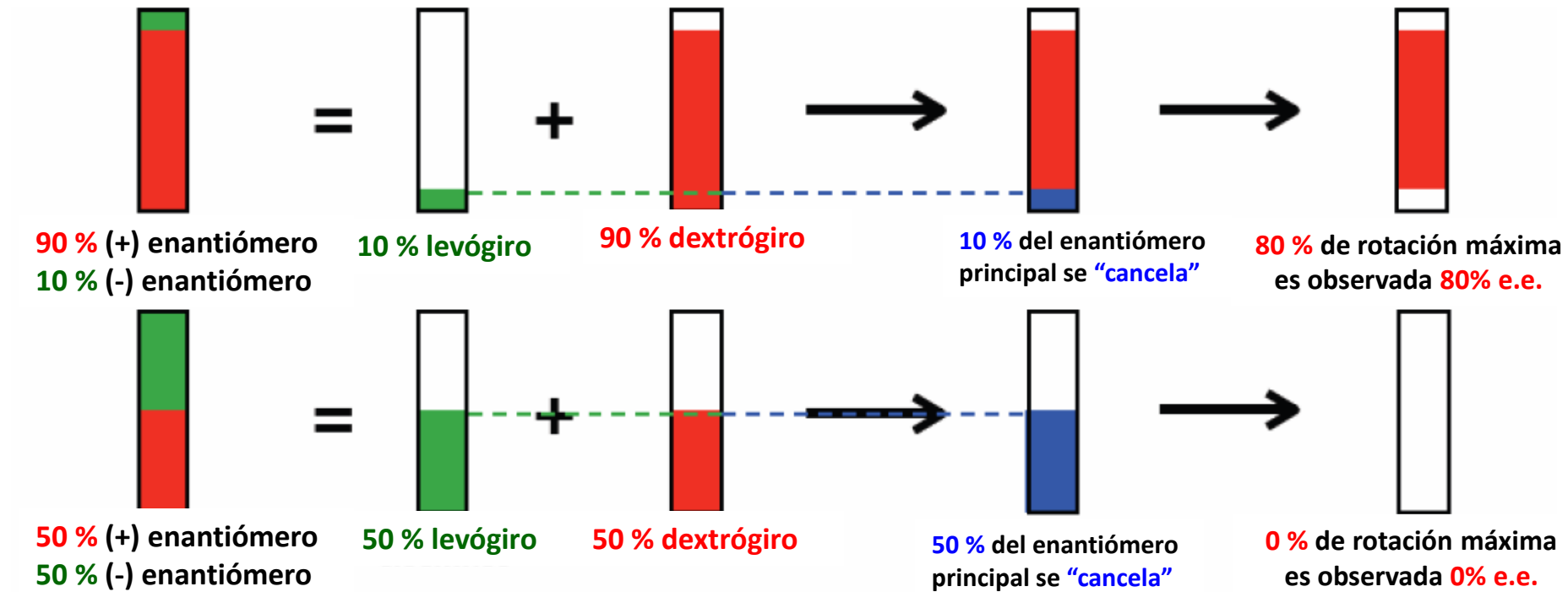
L-alanina
Aminoácido esencial en mamíferos



D-alanina
Aminoácido pared celular de bacterias



Exceso enantiomérico



Racemato (mezcla racémica) - mezcla 1 a 1 de enantiómeros (50 % de cada uno)

racemización - la conversión de 1 enantiómero de una mezcla 1: 1 de enantiómeros

Polarímetro mide diferencia en la cantidad de cada enantiómero.

Nuevos métodos más fiables y pureza medidos en términos de exceso enantiomérico (e.e.)

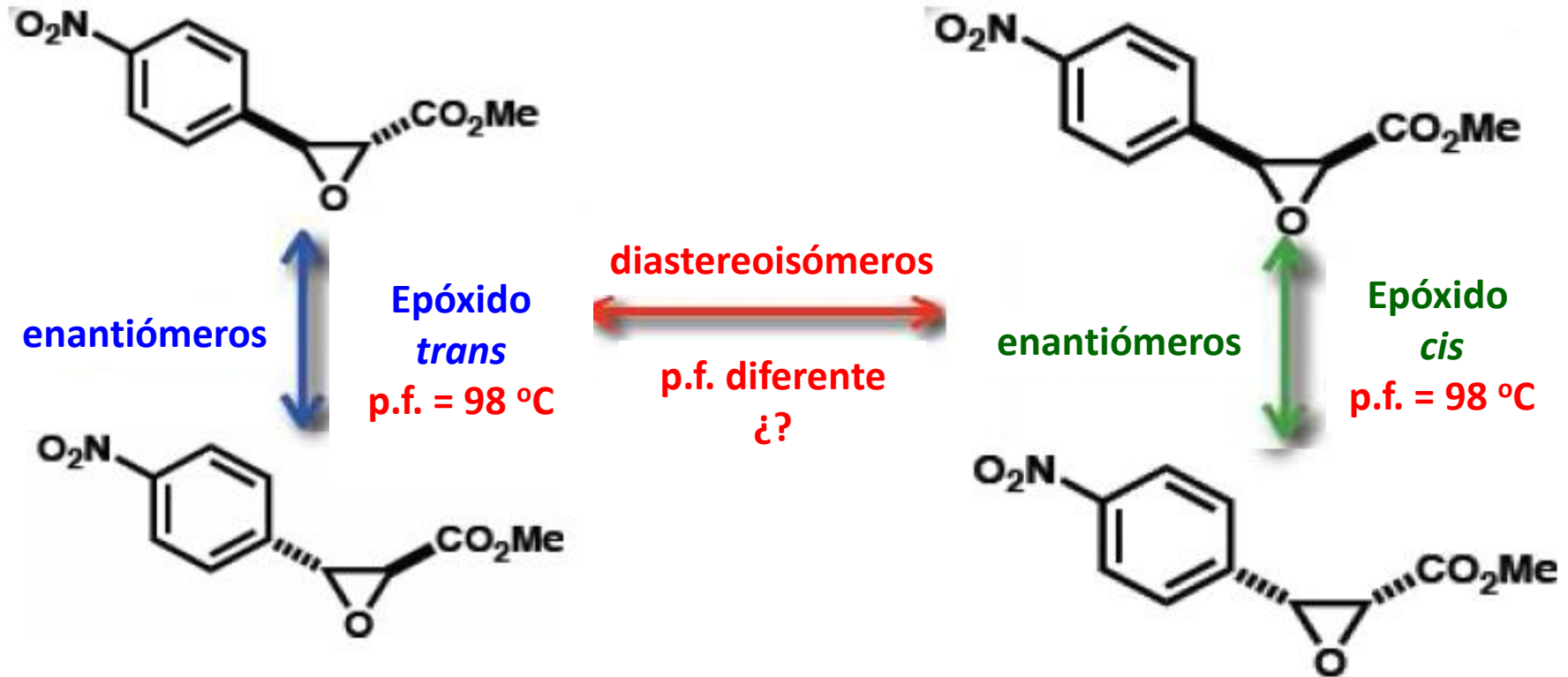
$$\text{Exceso enantiomérico (\% ee)} = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} = \%R - \%S$$

COMPUESTOS CON DOS CENTROS ESTEREOGÉNICOS



Compuestos con dos centros estereogénicos

Una molécula con 1 centro estereogénico existe como 2 estereoisómeros o enantiómeros (Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas en un entorno aquiral)



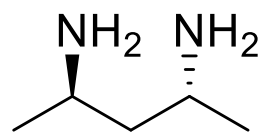
Una molécula con 2 o más centros estereogénicos puede existir como 4 o 2^n estereoisómeros. Los enantiómeros (imágenes especulares) todavía tienen propiedades físicas idénticas. Los diastereoisómeros (imágenes no-especulares) tienen propiedades diferentes.



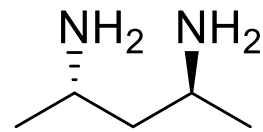
COMPUESTOS CON DOS CENTROS ESTEREOGÉNICOS

Los **enantiómeros** difieren sólo por su estereoquímica absoluta (R o S etc) y los **diastereoisómeros** difieren en su estereoquímica relativa.

Estereoquímica relativa - define la configuración con respecto a cualquier otro elemento estereogénico dentro de la molécula, pero no diferencia enantiómeros.

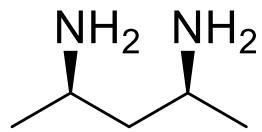


2 HCl

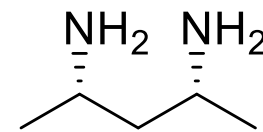


2 HCl

Quiral
Solubilidad 0.1 g/100 mL EtOH



2 HCl



2 HCl

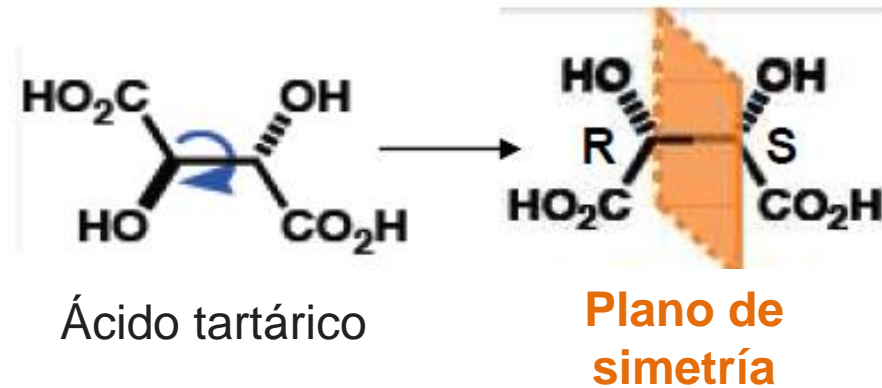
meso
Solubilidad 3.3 g/100 mL EtOH

Una molécula sólo puede tener un enantiómero pero cualquier número de diastereoisómeros. Las propiedades físicas diferentes de los diastereoisómeros permiten purificarlos



Compuestos *meso*

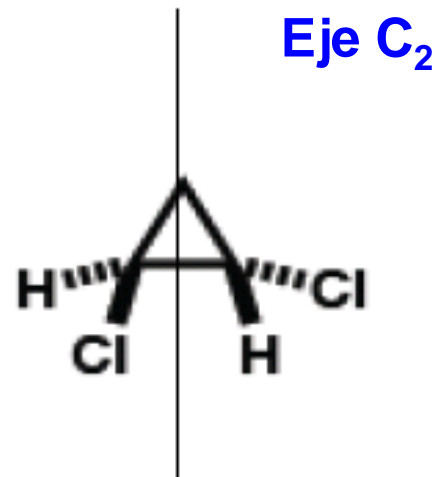
La regla 2ⁿ da el número máximo de estereoisómeros pero en el caso especial de los compuestos *meso*, el número de posibles estereoisómeros es menor



Un **compuesto *meso*** es una estructura aquiral de una serie de diastereoisómeros que también incluye al menos un miembro quiral. En forma simplificada se puede decir que es una molécula que contiene al menos un centro estereogénico pero que tiene un elemento de simetría de segundo orden (plano de simetría) por lo que es aquiral



Los **compuestos meso** tienen un plano de simetría que divide la molécula en dos subunidades (cada una con estereocentros) que cada una es la imagen especular de la otra, una con configuración (R) en un lado y la otra con configuración (S) en el otro lado



Quiral

No hay plano de simetría
Forma imágenes especulares no
superponibles pero debido a la
presencia del eje de simetría C_2
es una molécula asimétrica



Aquiral

hay plano de simetría
forma imágenes
especulares
superponibles:
compuesto meso

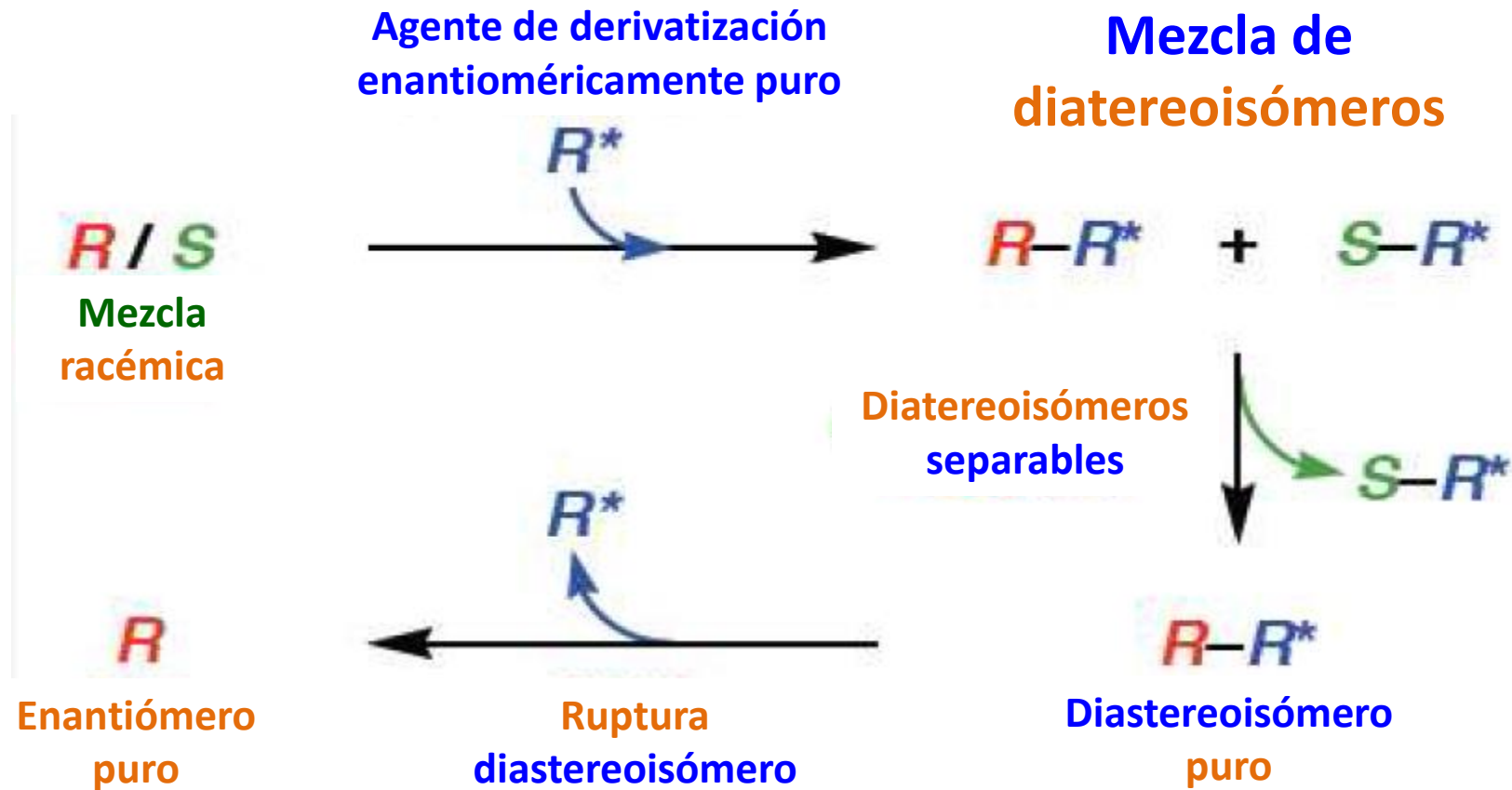


La diferencia en los diastereómeros permite que los agentes de derivatización quirales puedan resolver enantiómeros.

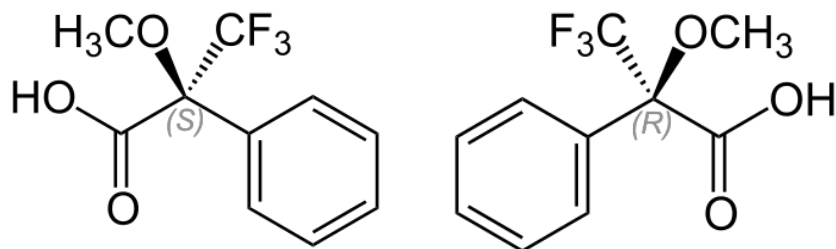
Recuerde que un buen agente quiral de derivatización deberá:

- Ser enantioméricamente puro (o no tendrá sentido usarlo, será inútil)
- La reacción de acoplamiento de ambos enantiómeros debe alcanzar el 100% (si está midiendo ee)
- Las condiciones de acoplamiento no deben epimerizar los centros estereogénicos Los enantiómeros deben tener un punto de unión

La lista anterior es probable que este influenciada dependiendo de si usted está midiendo % ee o separando los enantiómeros a escala preparativa



Los agentes de derivatización más usados para alcoholes y aminas son el ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético (APT) o ácido de Mosher



ácido α -metoxi- α -trifluorometilfenilacético (MPTA) (ácido de Mosher)

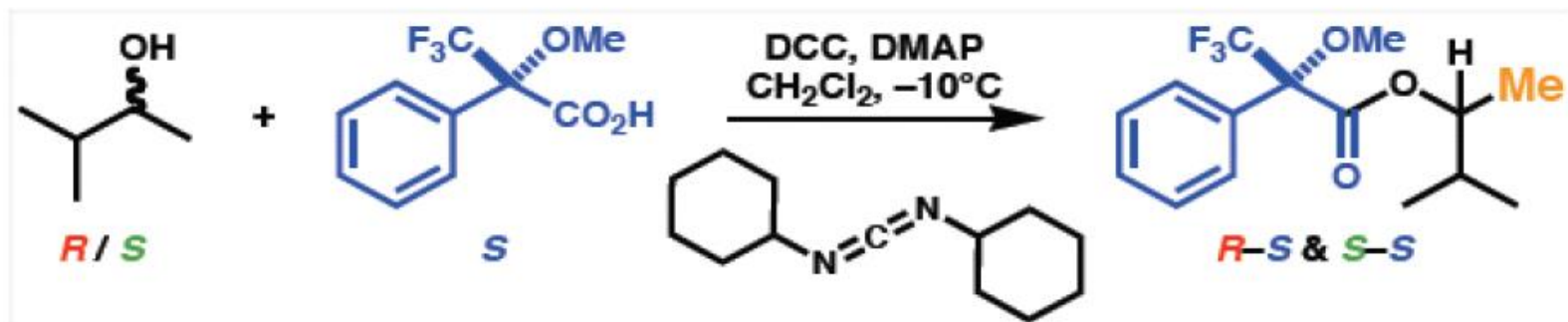
Una diferencia típica en los desplazamientos químicos de RMN- ^1H 0.15 ppm y RMN- ^{19}F da una señal para cada diastereoisómero

No poseen α -hidrógenos, de modo que tienen una configuración estable

Los diastereoisómeros se pueden separar con frecuencia

En muchos casos el uso de ambos enantiómeros de MPTA se puede utilizar para determinar la configuración absoluta de un estereocentro





DCC = DICICLOHEXILCARBODIIMIDA

Diferencia en las señales de RMN entre los diastereoisómeros:

RMN-¹H $\Delta\delta = 0.08$ (CH₃)

RMN-¹⁹F $\Delta\delta = 0.17$ (CF₃)

(JACS, 1973 , 512 , JOC 1973 , 2143 y JACS 1991 , 4092)



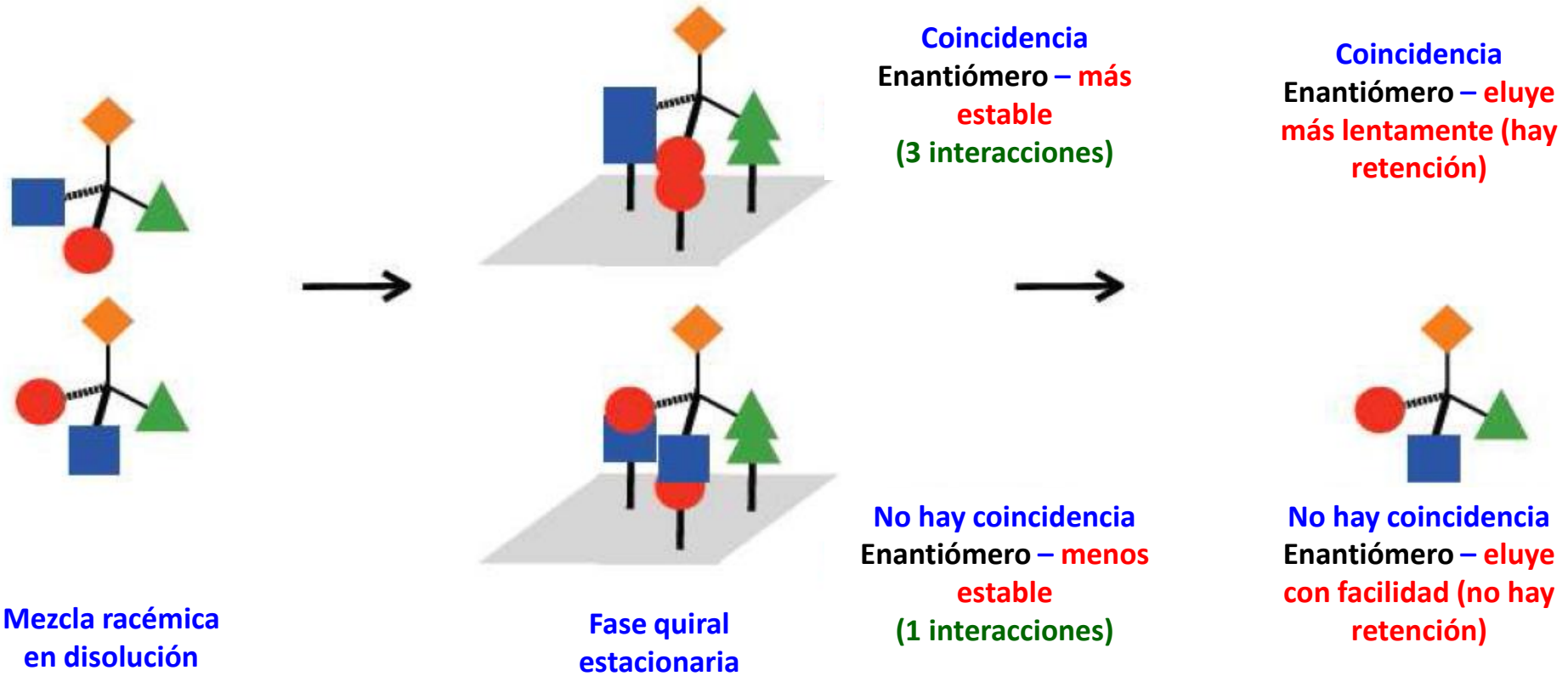
Resolución de enantiómeros: cromatografía sobre columna quiral

Resolución - la separación de enantiómeros de una mezcla cualquiera racémica o mezcla enantioméricamente enriquecida

Cromatografía quiral - Normalmente HPLC o GC Una solución racémica se hace pasar sobre una fase estacionaria quiral

Compuesto tiene una interacción diastereotópica, rápida y reversible, con la fase estacionaria

Se espera que cada complejo tiene una estabilidad diferente que permite la separación



Resolución de enantiómeros: cromatografía sobre columna quiral

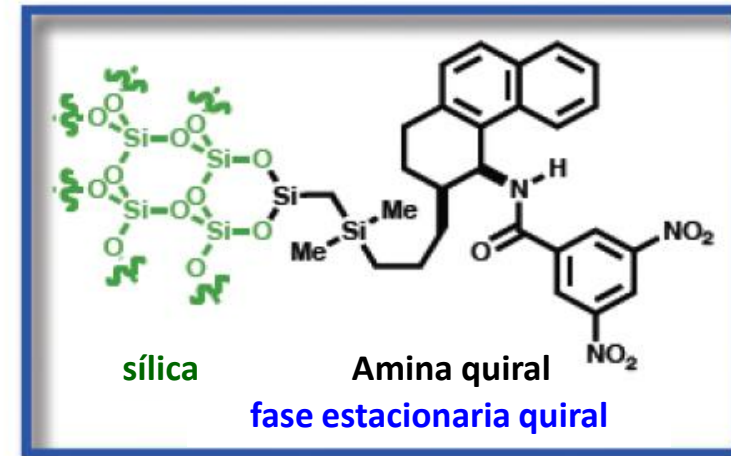
Las mediciones de ee por HPLC o GC son rápidas y precisas ($\pm 0,05\%$) Fase estacionaria quiral sólo puede trabajar un tipo limitado de compuestos Las columnas son caras ($> \text{€ } 1500$) Se necesitan los dos enantiómeros para configurar un método preciso



Se introduce la Mezcla racémica en disolución a la columna



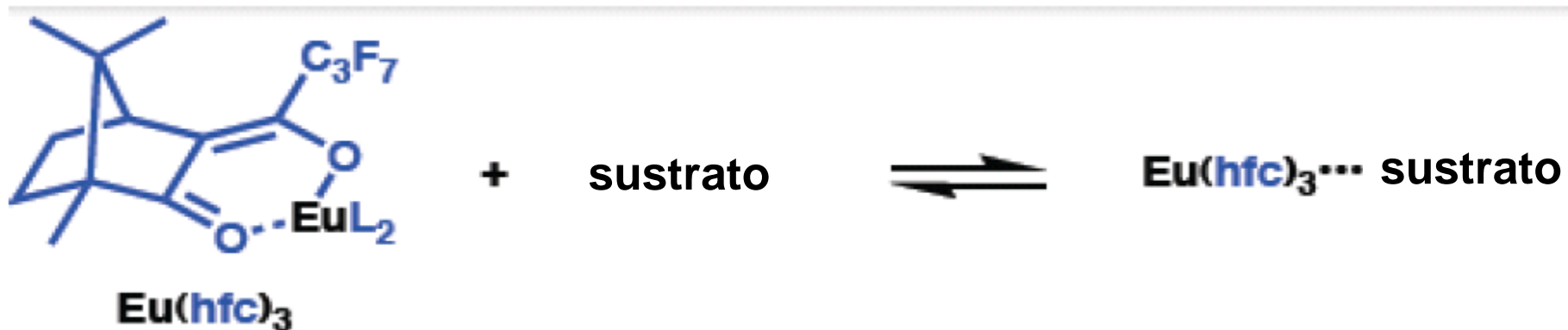
Columna quiral preparada a partir de una fase estacionaria quiral apropiada (hay de varios tipos diferentes)



Espectroscopía de RMN: reactivos de desplazamiento quiral

Complejos de lantánidos paramagnéticos quirales pueden unirse reversiblemente a ciertas moléculas quirales través del centro metálico. El compuesto debe tener una base de Lewis con un par de electrones libre (OH, NH₂, C=O, CO₂H, etc). El proceso de coordinación debe ser más rápido que escala de tiempo de la RMN, es normal observar un desplazamiento a campo bajo (δ ppm alto) Dos complejos diastereoméricos se forman en la coordinación; éstos pueden tener diferente señal en RMN.

PROBLEMAS - como complejos son paramagnéticos, se observa un ensanchamiento de la línea (sobre todo en equipos de campo alto). La precisión es de sólo $\pm 2\%$



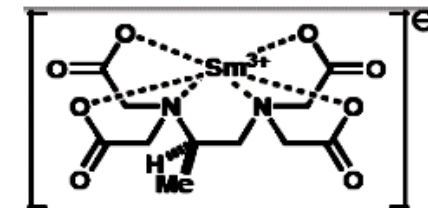
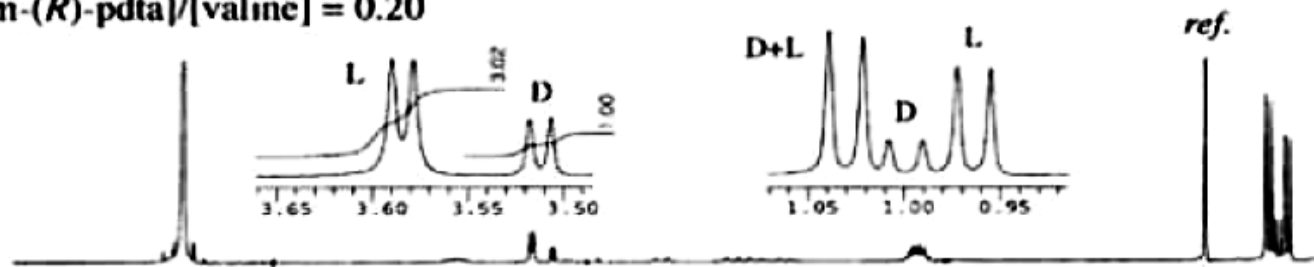
Se están desarrollando nuevos reactivos los cuales pueden superar algunos de estos problemas

Los espectros de RMN ^1H (400 MHz) de valina (0,06 M , [D]/[L] = 1/2.85) en D_2O a pH 9.4 y en el presencia de complejos de samario.

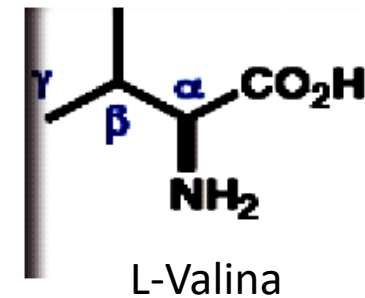
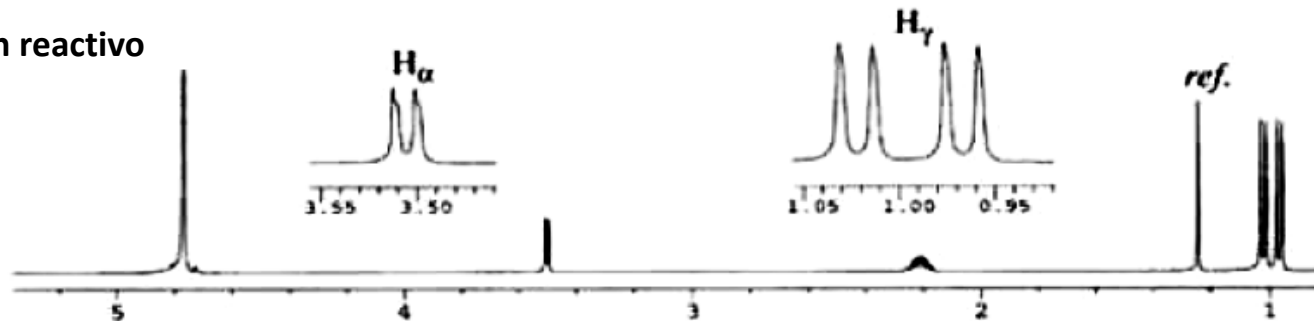
La señal no muestra un ensanchamiento paramagnético.

Relación experimental estimada D/L: 1/3.02 vs 1/2.85

[Sm-(R)-pdta]/[valine] = 0.20



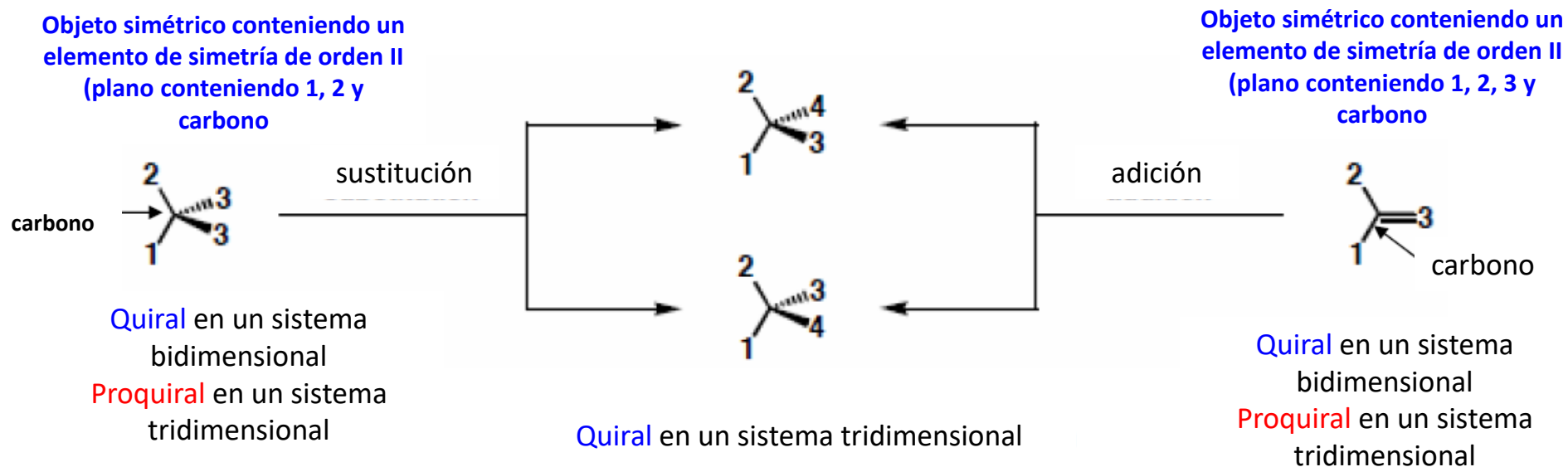
Sin reactivo



Desimetrización: proceso que transforma un objeto simétrico o proquiral en uno no simétrico o bien en uno quiral

Desde un punto de vista sintético, la introducción de nuevos centros estereogénicos en una OM (TGT) es normal conseguirla por medio de dos procesos fundamentalmente distintos:

- 1) Es más común a través de la adición a una u otra de las caras estereoheterotópicas de un doble enlace (enantio- o diastereotópicos)
- 2) También por la modificación selectiva o la sustitución de ligandos estereoheterotópicos



Sustrato: estereocontrol debido a una característica estereoquímica del sustrato

El resultado estereoquímico de una amplia gama de reacciones no esta controlado por cuestiones mecanísticas. Por el contrario, **depende de la estructura del sustrato o reactivo**. La generación de un nuevo estereocentro puede ser controlado por el factor estérico de estereocentros preexistentes. Este tipo de estereocontrol es frecuente en las estructuras cíclicas, conformacionalmente no flexibles.

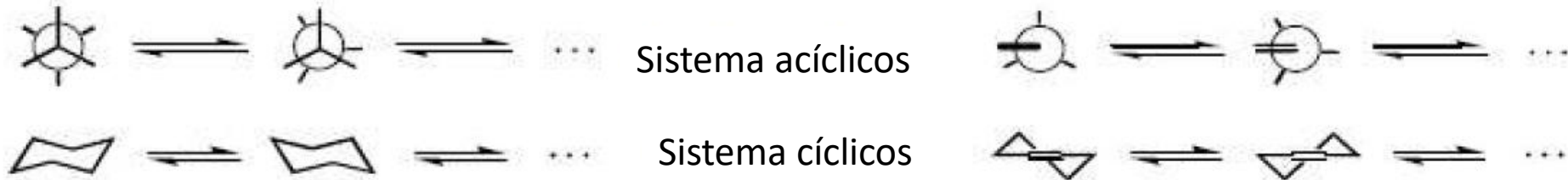
En sistemas acíclicos, la situación es mucho más complicada, teniendo en cuenta que los nuevos estereocentros suelen ser creados por la adición a un carbono sp^2 , se puede lograr un estereocontrol alto si la molécula adopta una conformación reactiva definida en la que una de los dos diastereocaros está protegida de una manera eficiente por efectos estéricos de los sustituyentes:

- 1) En forma pasiva por protección estérico de una o las dos caras diastereotópicas en el centro reactivo.
- 2) En forma activa mediante la unión del reactivo en forma de interacciones no covalentes y dirigiéndolo hacia una de las caras diastereotópicas

Los efectos estérico y estereoelectrónicos juegan un papel crucial para diseñar un potente análisis retrosintético.



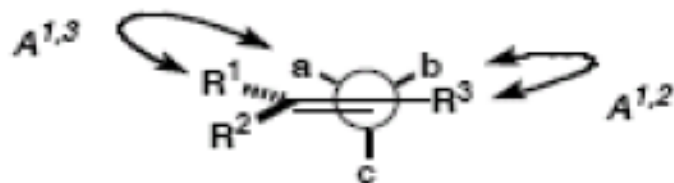
Aspectos conformacionales que deben ser considerados



¿Cuál es la conformación más estable?
¿Cuál conformación es la más reactiva?



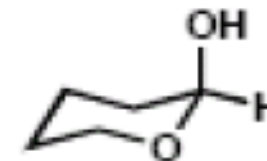
Interacciones *syn*-pentano
Se deben evitar



Tensión Alílica
Se deben evaluar



Efectos anoméricos
Son recompensados

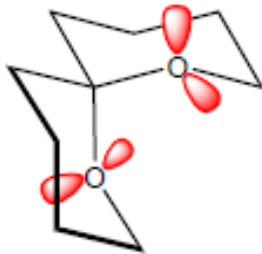
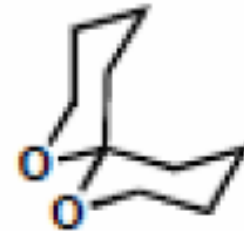
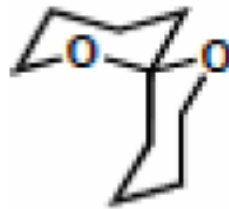
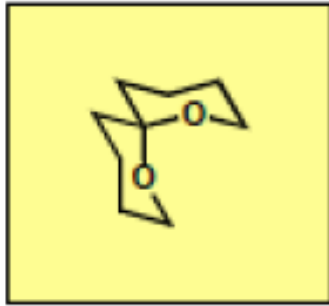


También se deben de considerar:
interacciones ácido – base de Lewis, coordinación (quelación), puentes de hidrógeno

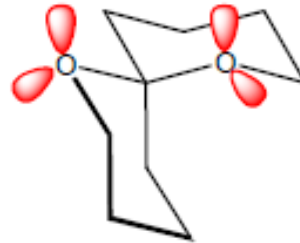
Efecto estereoeléctrico: es cualquier efecto que determina las propiedades o la reactividad de una especie que depende de la orientación de los orbitales electrónicos (llenos o vacíos) en el espacio.

Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*

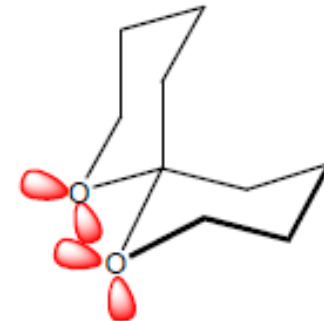




Repulsión débil
pares de electrones
Más estable



Repulsión media pares
de electrones



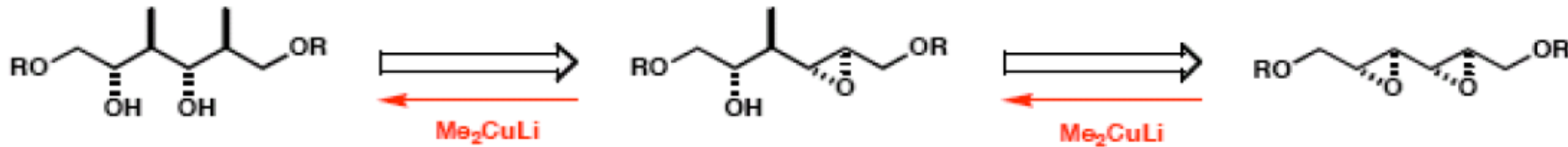
Repulsión fuerte pares
de electrones
Menos estable



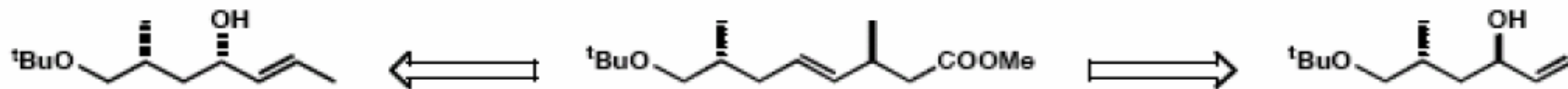
Mecanismo: transformadas intrínsecamente estereocontroladas

Hay reacciones que muestran estereoselectividad principalmente a causa de mecanismo: procesos S_N2 , hidroboración, epoxidación, OsO_4 en la oxidación de alquenos etc ...

Son especialmente importantes las desconexiones que involucran enlaces C-C



Mulzer, J. *ACIEE* 1990, 1476



Ireland, R. E. *JOC* 1991, 4031

La estereoquímica de bis-epóxido controla el resultado final en cuanto a la estereoquímica



SÍNTESIS ASIMÉTRICA



SÍNTESIS ASIMÉTRICA

La síntesis asimétrica es un método para la preparación de compuestos químicos que tiene como objetivo sesgar la síntesis a favor de producir un estereoisómero sobre otro estereoisómero.

La síntesis enantioselectiva, también se conoce como síntesis asimétrica, es una forma de síntesis química.

La IUPAC la define como:

una reacción química en la que se forman uno o más elementos nuevos de quiralidad en una molécula de sustrato y que produce los productos estereoisoméricos en cantidades desiguales.

International Union of Pure and Applied Chemistry



ESTRATEGIAS BASADAS EN LA ESTEREOQUÍMICA

Por razones prácticas y estéticas, ahora es práctica común planificar la síntesis de tal manera con el fin de producir una OM (TGT) enantioméricamente pura (o enriquecida). Esto se ha convertido en una necesidad virtual en los laboratorios de investigación farmacéutica, en donde la estereoquímica es el denominador común entre la química y la biología.

Hanessian, S. *Pure & Appl. Chem.* **1993**, 1189.



Alrededor del 80% de los compuestos activos que las empresas farmacéuticas tienen en proyecto son quirales, y se estima que esta fracción se incrementará ya que el desarrollo de compuestos activos sigue mejorando.

Las autoridades competentes para el registro de nuevos compuestos activos demandan cada vez síntesis selectivas de un estereoisómero.

También se están utilizando, cada vez más, compuestos enantioméricamente puros en los productos en la industria agroquímica.

La síntesis específica del enantiómero activo puede mejorar la economía del proceso y conducir a la reducción de las cantidades solicitadas y por lo tanto a una reducción del impacto ambiental.

Hauer, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 788



Hay básicamente tres estrategias principales para adoptar cuando se considera la síntesis de un enantiómero puro de una molécula:

- 1) Resolución de un compuesto final racémico o bien un intermedio racémico
- 2) Uso de un material de partida, enantioméricamente puro, que se puede obtener por resolución, o por un proceso asimétrico o bien haciendo uso de la “librería quiral”
- 3) A través de una síntesis asimétrica



2) Uso de un material de partida enantioméricamente puro, que se puede obtener por resolución, o por un proceso asimétrico o bien haciendo uso de la “librería quiral”

Método	Ventajas	Desventajas	Ejemplos
Resolución	Disponibles ambos enantiómeros	Rendimiento máximo 50 %	Síntesis de (-)-propranolol
Síntesis asimétrica (librería quiral) (chiral pool)	Se garantiza un 100% ee	Con frecuencia solo está disponible un enantiómero	Síntesis de (R)-sulcatol
Auxiliar quiral	Con frecuencia excelentes ee Se basa en el agente de resolución	Se necesitan pasos extra para introducir y remover al auxiliar quiral	Oxazolidinonas
Reactivo quiral	Con frecuencia excelentes ee La estereoselectividad puede ser independiente del control en el sustrato	Solo unos pocos reactivos son exitosos y con frecuencia lo mismo pasa con solo unos pocos sustratos	Alpino-borano, reactivos de alilación de Brown
Catalizador quiral	Económica, solo pequeñas cantidades de material usado son reciclables	En realidad solo unas pocas reacciones son exitosas; con frecuencia a una falta de generalidad del sustrato	Hidrogenación asimétrica; epoxidación de Sharpless

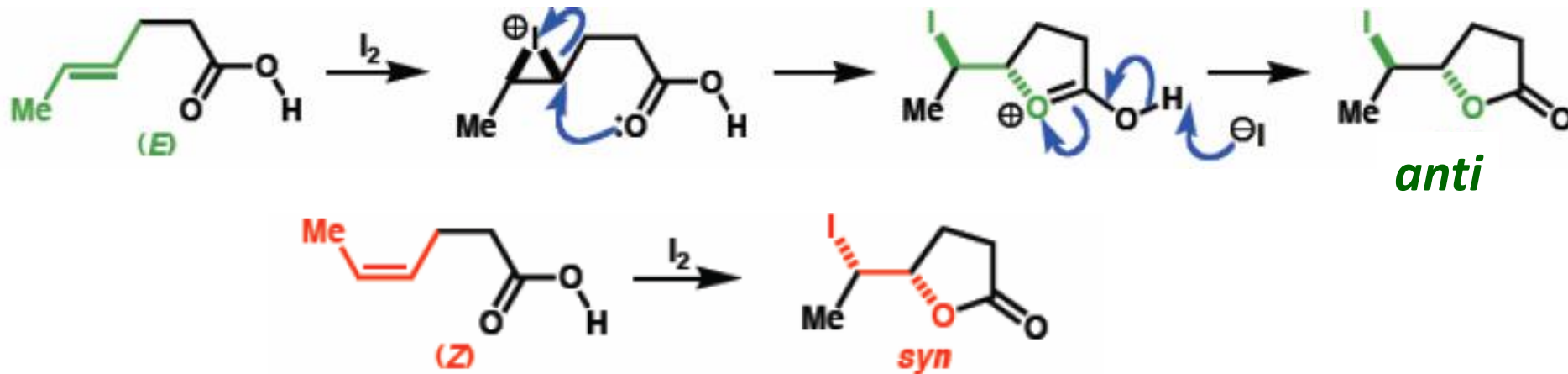
Librería quiral (chiral pool)

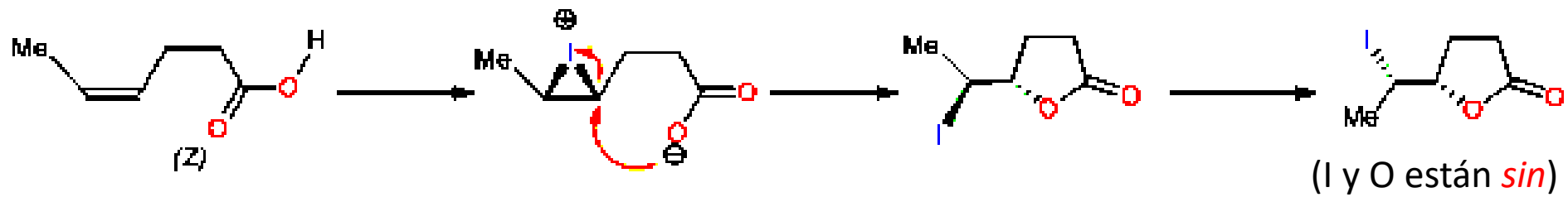
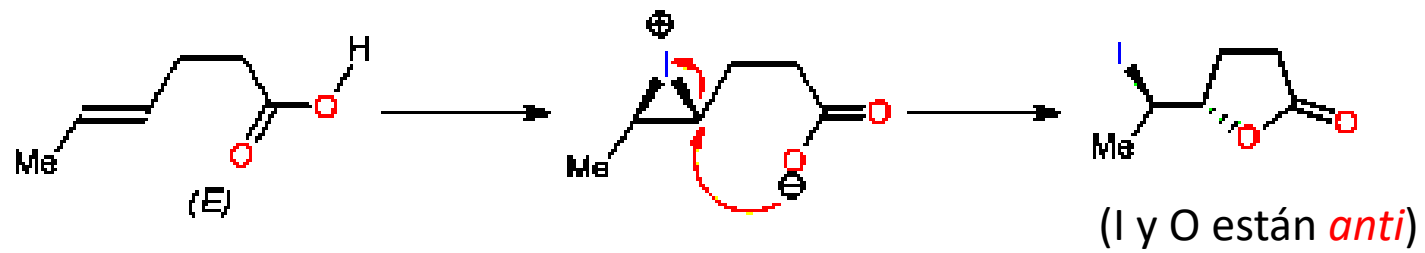
AMINOÁCIDOS	HIDROXIÁCIDOS	CARBOHIDRATOS	TERPENOS	ALCALOIDES
L-alanina	Ácido L-láctico	D-arabinosa	l-borneol	Cincodina
L-arginina	Ácido D-láctico	Ácido L-ascórbico	Endo-3-Bromo-d-alcanfor	Cinconina
D-asparagina	Ácido (S)-málico	Ácido D-ascórbico	d-canfeno	D-(+)-efedrina
L-asparagina	Ácido 3(R)-hidroxibutírico	a-cloralosa	d-alcanfor	l-nicotina
Ácido L-aspártico	Ácido L-tartárico	Diacetona-a-glucosa	Ácido d-canfórico	Quinidina
L-cisteína	Ácido D-tartárico	D-fructosa	Ácido d-10-canforsulfónico	Quinina
Ácido L-glutámico	D-treonina	Ácido	d-3-careno	D-(+)-seudoefedrina
L-isoileucina	L-treonina	D-galactónico	l-carvona	L-(-)-seudoefedrina
L-glutamina		g-lactona	d-citronelal	
L-leucina		D-galactosa	d-fencona	
L-lisina		Ácido D-glucoheptónico	d-isomentol	
L-metionina		Ácido a-D-glucoheptónico	d-limoneno	
L-omitina		Ácido D-glucónico	l-limoneno	
L-fenilalanina		Ácido L-glucónico	l-mentol	
D-fenilglicina		D-glucosamina	d-mentol	
L-prolina		D-glucosa	l-mentona	
Ácido L-piroglutárico		D-glucorona	Nopol	
L-serina		Ácido D-glucónico	(-)-a-felandreno	
L-triptofano		L-glutamina	(-)-a-pineno	
L-tirosina		Ácido D-quínico	(+)-a-pineno	
L-valina		D-manitol	(-)-b-pineno	
		D-manosa	(R)-(+)-pulegona	
		D-ribolactona		

Estereoselectividad en síntesis orgánica

Reacción estereoespecífica - una reacción donde el mecanismo y la estereoquímica del material de partida determinan la estereoquímica del producto; no hay otra opción. Por ejemplo: reacciones S_N2

Reacción diastereoespecífica – permite que solo se forme un diastereoisómero, control estereoquímico relativo no absoluto. Por ejemplo, la reacción de **yodolactonización** transcurre a través de una especie cíclica yodonio, seguida de una reacción de apertura de anillo intramolecular. La geometría del alqueno controla la estereoquímica relativa. Si hay un **centro estereogénico** pre-existente, entonces la reacción puede ser **estereoselectiva**. En tales reacciones se podrían formar dos diastereoisómeros, pero **solo uno se ve favorecido**



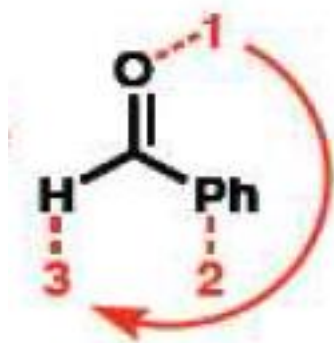


Reacciones estereoselectivas

Adición nucleofílica a C = O y Nomenclatura proquirales

Los carbonos trigonales que no son unidades estereogénicas pero pueden transformarse en ellas, se llaman **proquiral**, a cada cara del carbonilo se le asigna la etiqueta **Si** o **Re** basado en las reglas de CIP.

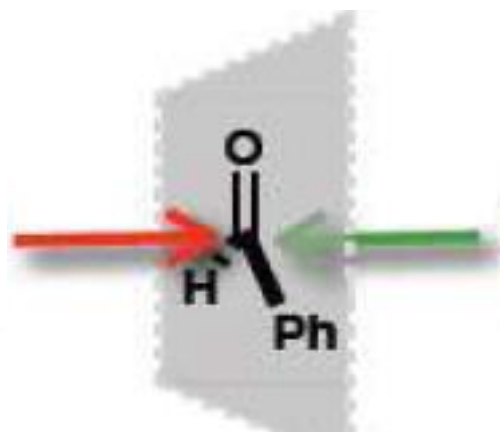
Si la función carbonilo está en una molécula quiral se llama unidad **prostereogénica** y las caras se dice que son **diastereotópicas**.



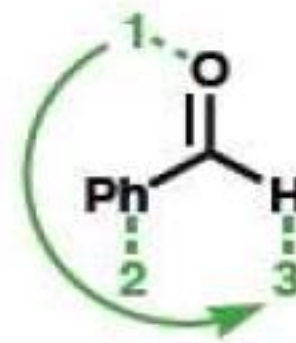
Sentido del giro de las manecillas

Cara *Re*

Observar desde esta cara



Observar desde esta cara



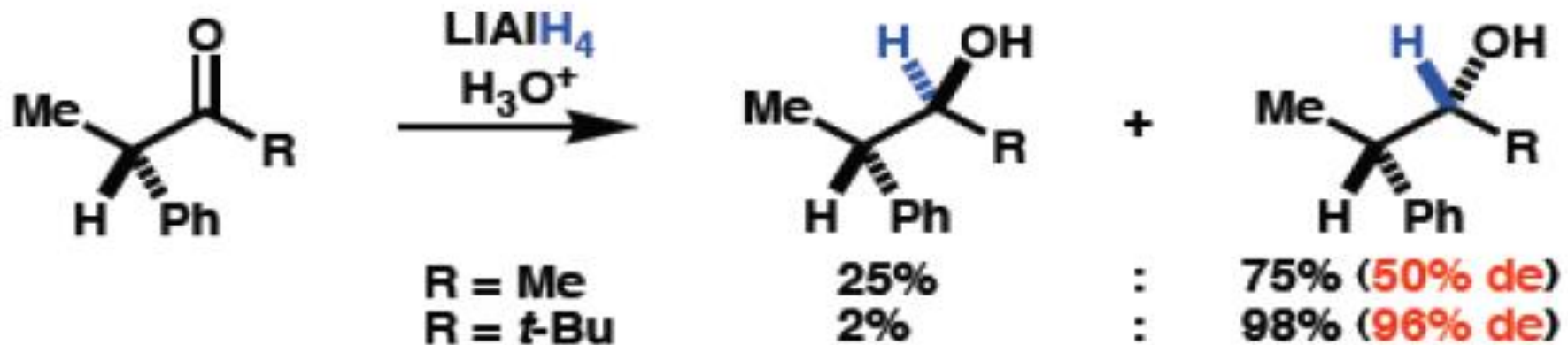
Sentido contrario al giro de las manecillas

Cara *Si*



En el caso de moléculas aquirales las caras de carbonilo se nombran **enantiotópicas** y la adición de nucleófilos a la función carbonilo puede ocurrir con **enantioselección** o la reacción es **enantioselectiva** si una cara proquiral se une preferentemente sobre la otra.

La reacción de un nucleófilo con un carbonilo en un sustrato donde otros están presentes otros estereocentros, da dos posibles diastereoisómeros. La reacción es estereoselectiva si un diastereoisómero predomina sobre el otro



$$\% \text{ de} = \text{exceso diastereoisomérico} = \frac{[\text{mayor}] - [\text{menor}]}{[\text{mayor}] + [\text{menor}]} = \% \text{ mayor} - \% \text{ menor}$$



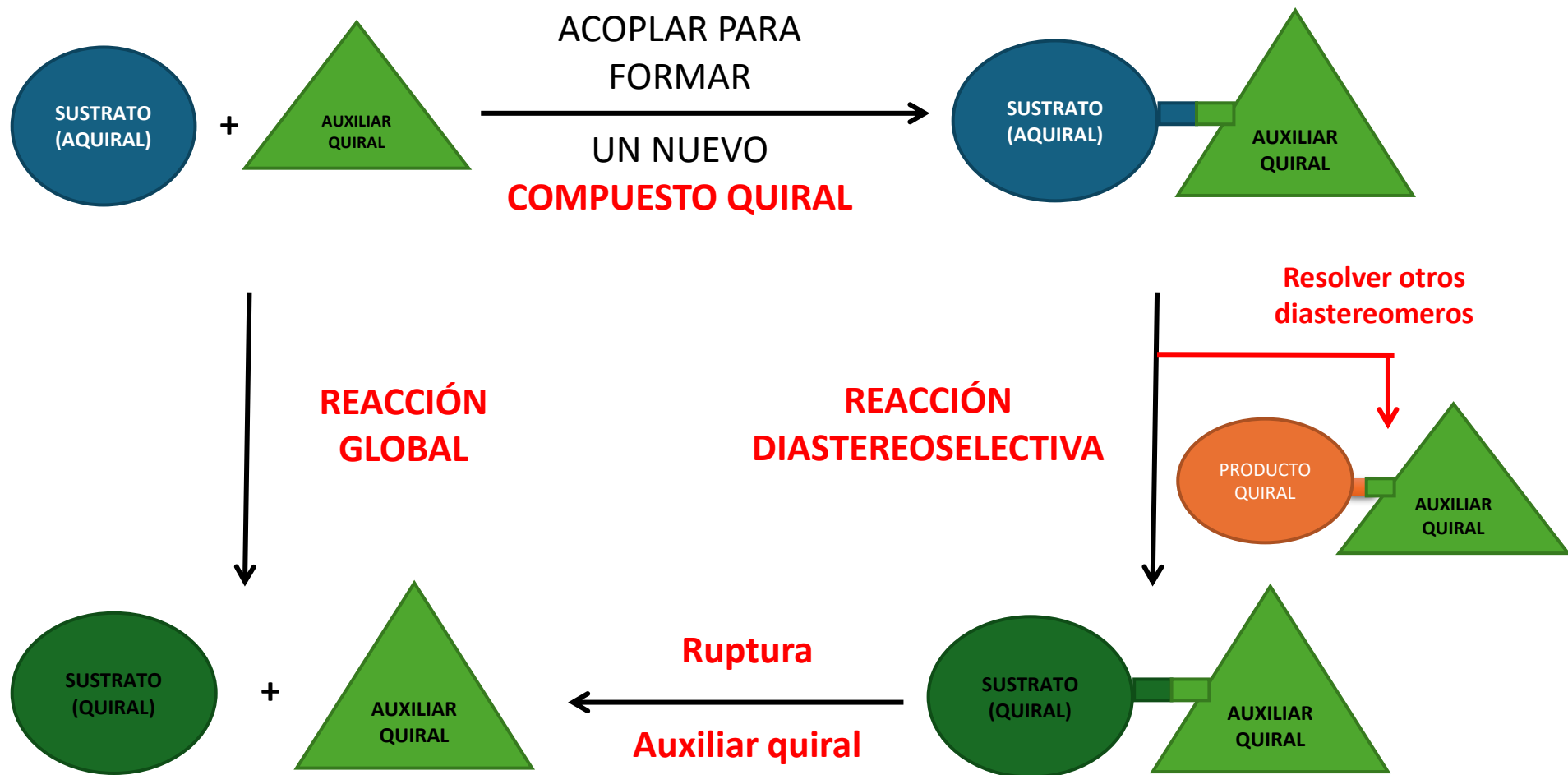
SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA; AUXILIAR QUIRAL

Quiral auxiliar - permite la síntesis enantioselectiva mediante una reacción diastereoselectiva. Se adiciona una unidad quiral al sustrato para controlar la reacción estereoselectiva. Puede actuar como un sistema incorporado como un agente de resolución (si reacción no es diastereoselectiva).

Problemas:

- Se necesita un punto de unión
- Se agregan pasos adicionales (economía atómica)
- Las condiciones de ruptura no deben dañar al producto





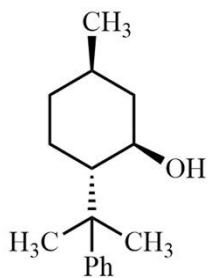
Un auxiliar quiral ideal tiene que cumplir varios criterios:

Seebach, D. *Helvetica Chimica Acta* **1998**, 81, 2093

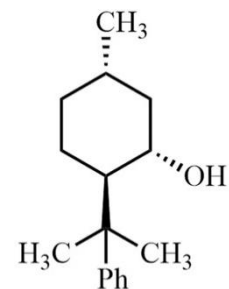


Auxiliar quiral y la adición al grupo carbonilo

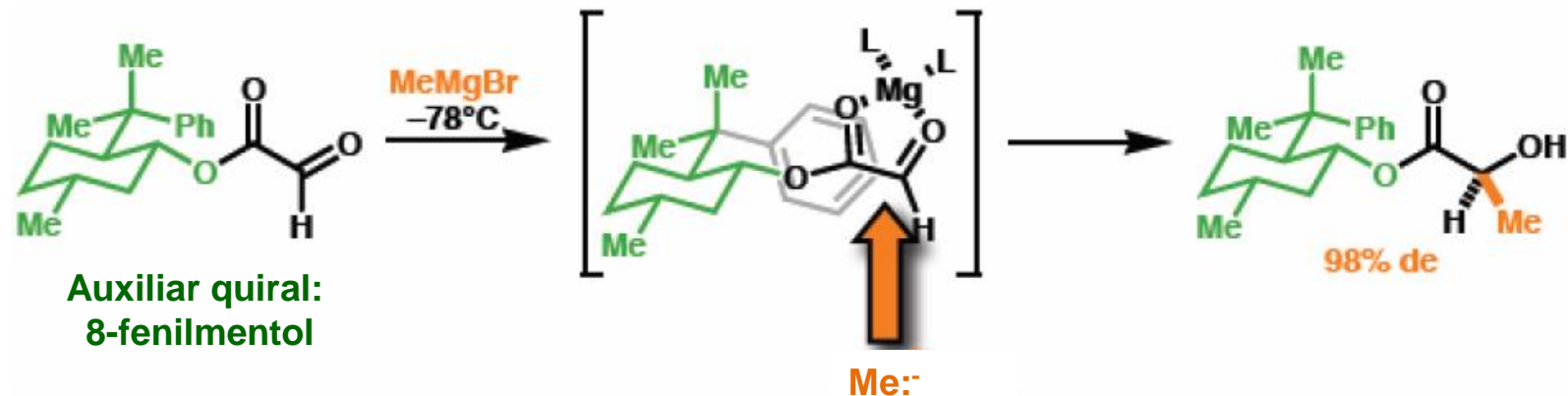
Hay descritos muchos ejemplos de control del sustrato en adición nucleofílica al grupo (Felkin - Ahn y control por formación de quelato). Si la molécula no contiene un centro estereogénico entonces se puede utilizar un auxiliar quiral. El auxiliar quiral se puede retirar en un paso posterior



(-)-8-Fenilmentol



(+)-8-Fenilmentol

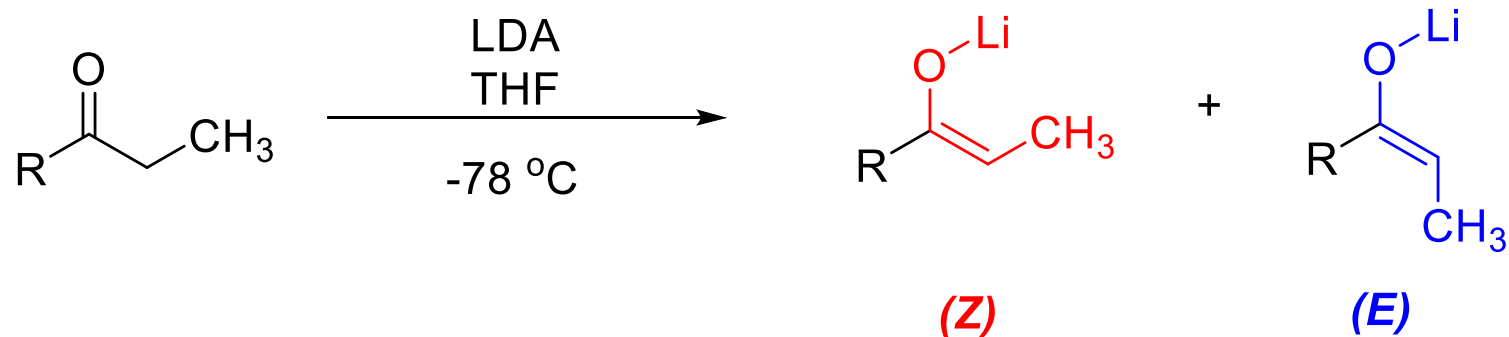


Diastereoisómero opuesto se puede obtener a partir de la reducción de la cetona con una menor diastereoselectividad ... 'H' es mas pequeño



Formación de enolato y geometría

La interacción estérica de R_1 y R_2 da como resultado la formación del enolato *cis*, el cual normalmente es el predominante, pero la estereoselectividad está influenciada por el tamaño de R



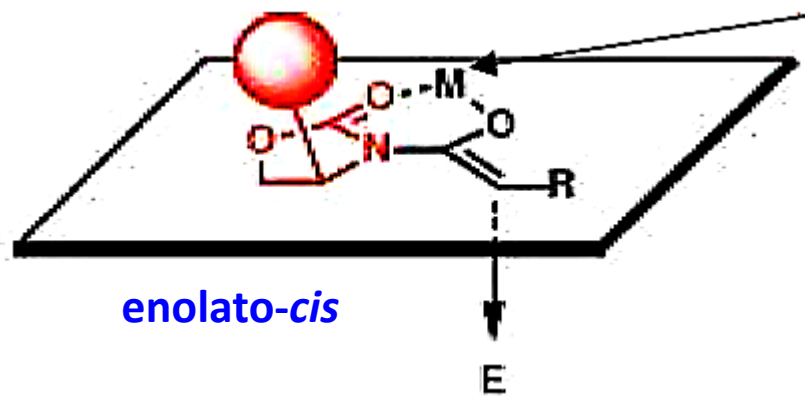
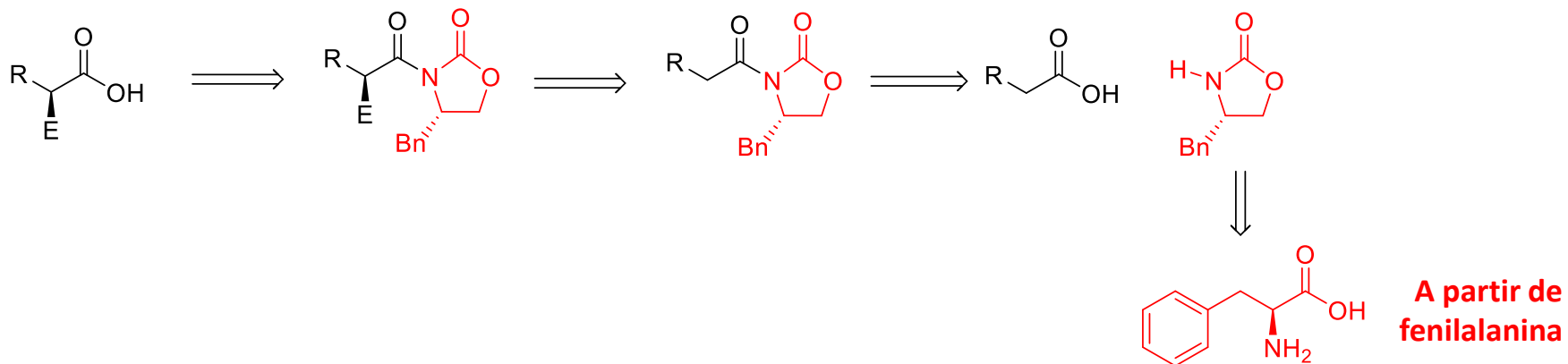
R = Et	30	70
<i>i</i> -Pr	60	40
<i>t</i> -Bu	> 98	< 2
O-CH ₃	5	95
NEt ₂	> 97	< 3



Alquilación estereoselectiva (diastereoselectiva) de enolatos proquirales

La alquilación de los enolatos proquirales de un ácido, está normalmente preformada con el uso de derivados quirales tales como amidas quirales (la aproximación de Meyer, aminoalcohol enantiopuro) o imidas (la aproximación de Evans de oxazolidinonas enantiopuras)

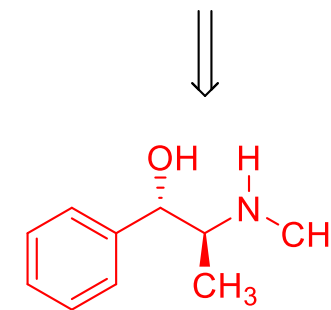
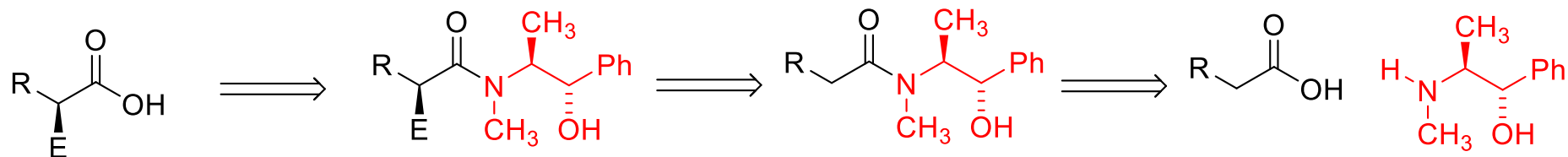
Aproximación de Evans



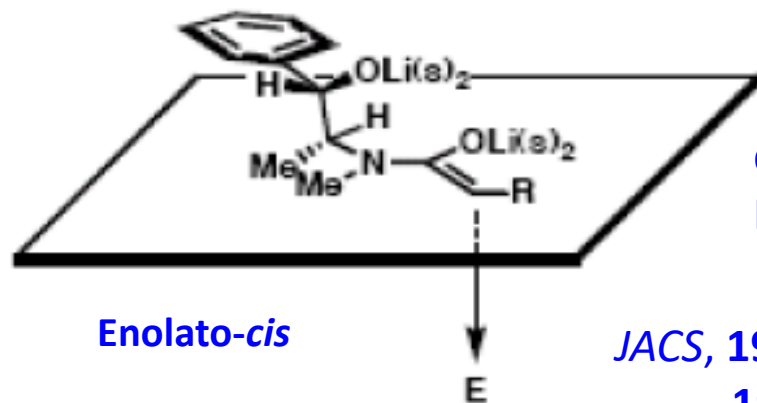
La formación del quelato es importante para la geometría del enolato y para la aproximación del electrófilo, M = Li
(JACS, 1990, 112,8215) d.e. > 95 % a 100 %.
Después de eliminar el auxiliar quiral, el ácido final se obtiene con un alto e.e.



Aproximación de Myers



**A partir de
seudoefedrina**

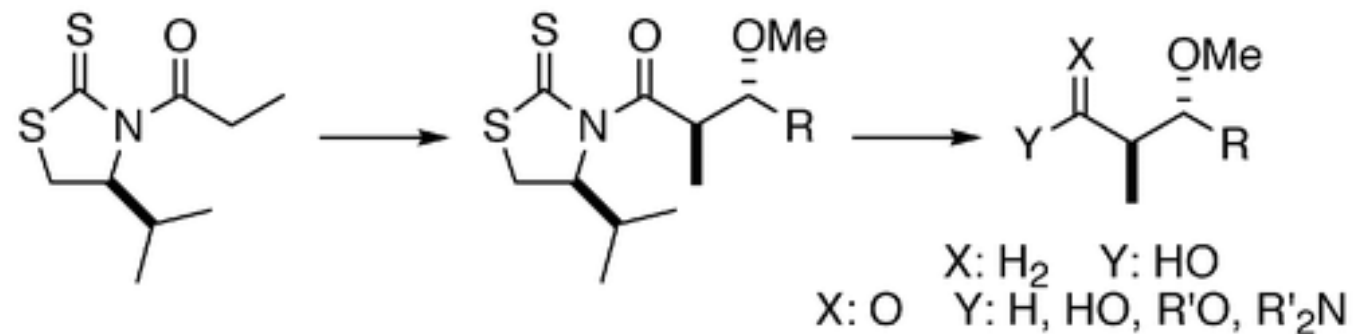


Enolato-cis

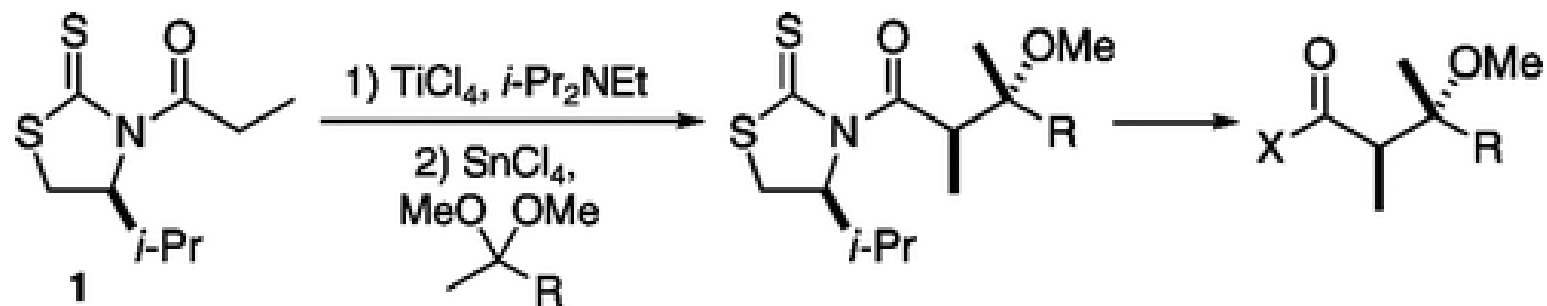
d.e. > 94 %
Rendimientos > 80 %

JACS, **1994**, *116*, 9361
1995, *117*, 8488

Enantioselective Addition of a Chiral Thiazolidinethione-Derived Titanium Enolate to Acetals
 Annabel Cosp Pedro Romea Pere Talavera Fèlix Urpí Jaume Vilarrasa Mercè Font-Bardia Xavier Solans
Org. Lett., 2001, 3 (4), pp 615–617



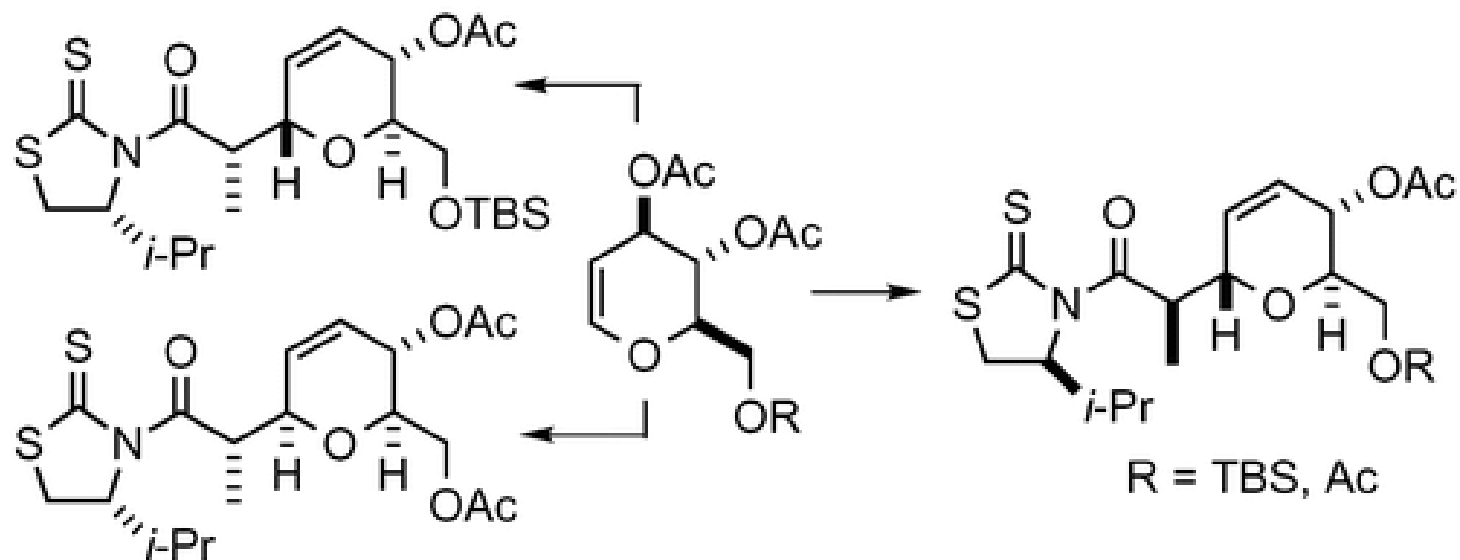
New Approach to the Stereoselective Synthesis of Tertiary Methyl Ethers
 Begoña Checa, Erik Gálvez, Ricard Parelló, Miriam Sau, Pedro Romea, Fèlix Urpí, Mercè Font-Bardia and Xavier Solans
Org. Lett., 2009, 11 (10), pp 2193–2196



Unprecedented Highly Stereoselective α - and β -C-Glycosidation with Chiral Titanium Enolates

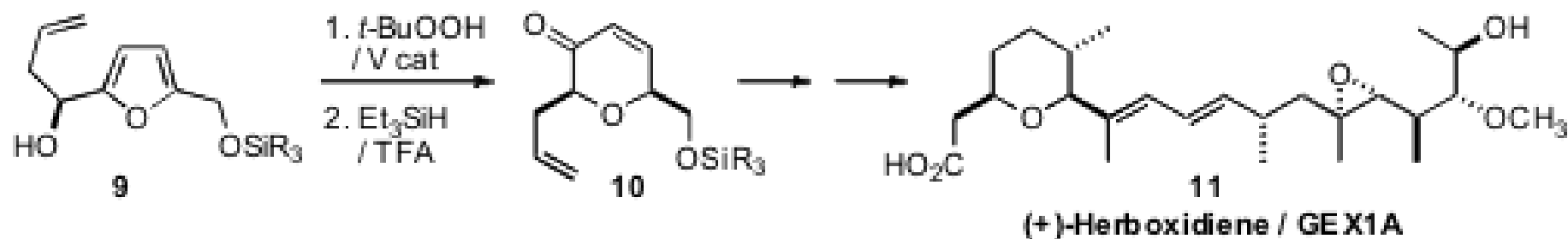
Igor Larrosa, Pedro Romea, Félix Urpí, Daniel Balsells, Jaume Vilarrasa, Mercè Font-Bardia, Xavier Solans

Org. Lett., 2002, 4 (26), pp 4651–4654

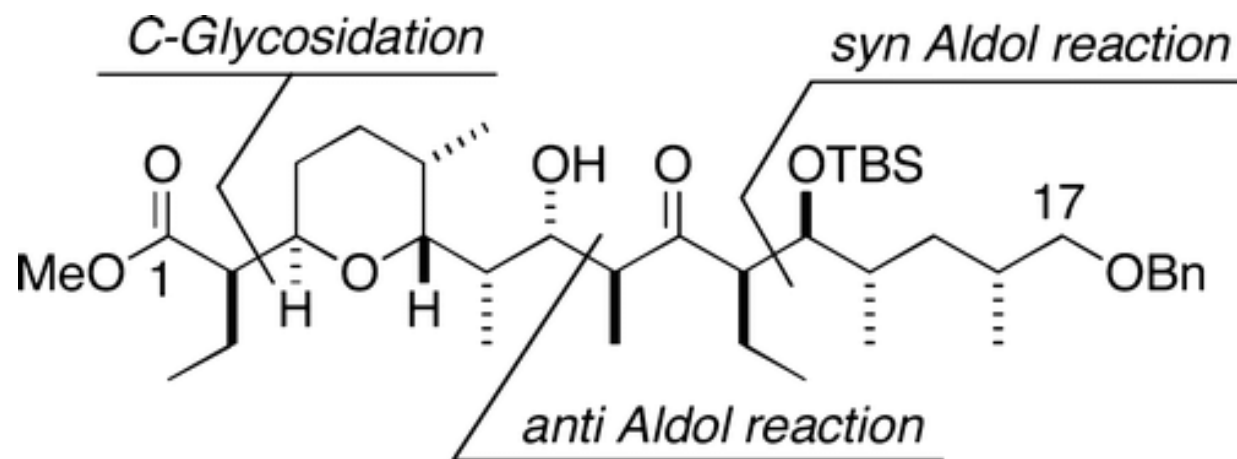


Arun K. Ghosh; *Org. Lett.* 2011, 13, 66.

Oxidative ring expansion of the enantiomerically-pure furan **9** to give, after reduction, the enone **10**. This established the tetrahydropyran of (+)-Herboxidiene (**11**), also known as GEX1A.



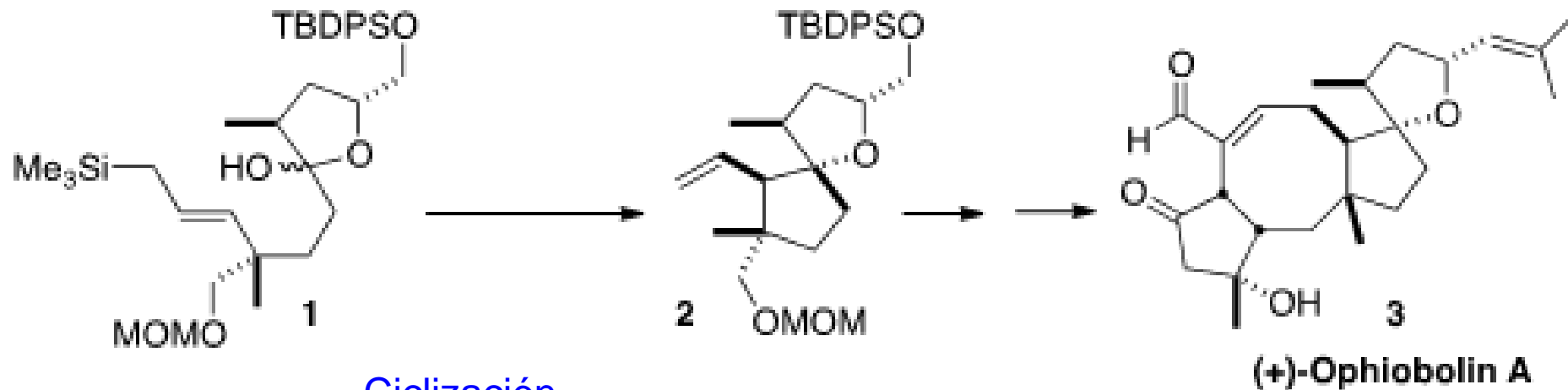
Stereoselective Synthesis of the Western Hemisphere of SalinomycinIgor
Larrosa Pedro Romea Fèlix Urpí
Org. Lett., 2006, 8 (3), 527–530



Síntesis de Masahisa Nakada de la Ophiobolin A

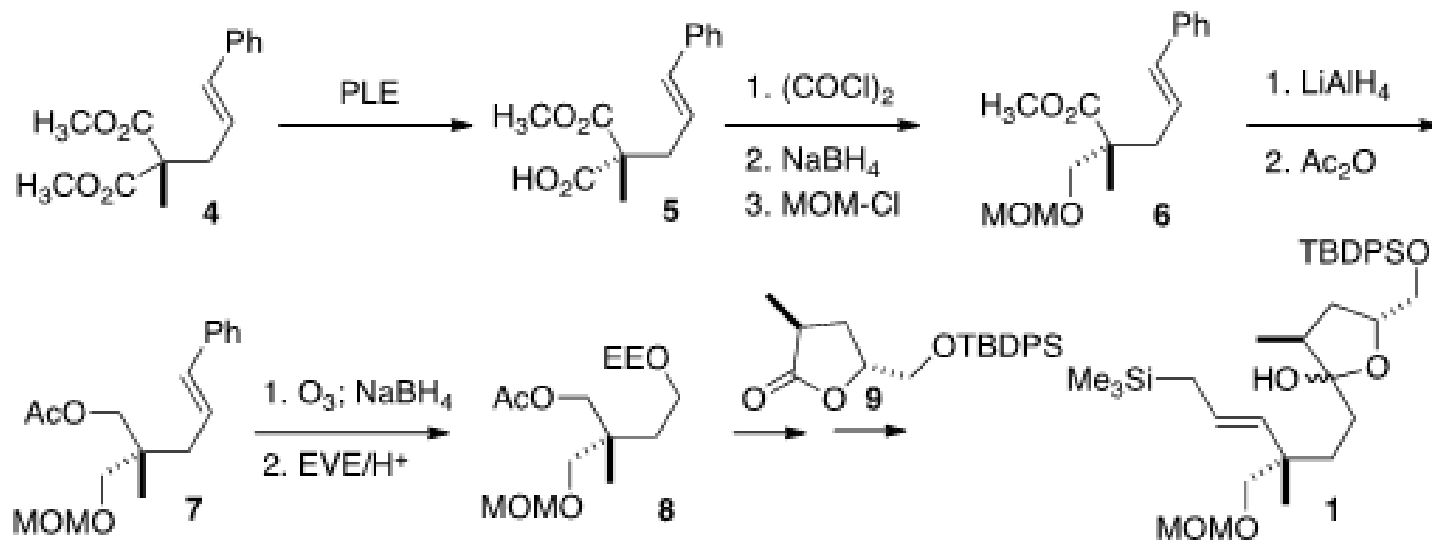


Ophiobolin A (**3**) presenta una toxicidad nanomolar hacia una amplia gama de líneas celulares de cáncer. Una característica central de este sesterterpene, aislado del hongo del arroz *Ophiobolus miyabeanus* , es el anillo de ocho miembros altamente sustituido. Se describe un paso clave en la síntesis de **3**

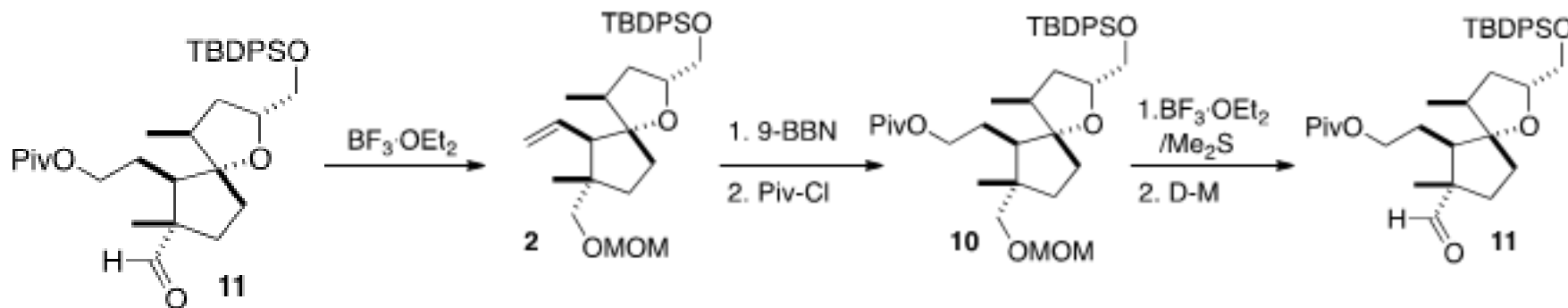


Ciclización
de **1** a **2**
empleando
catalisis ácida

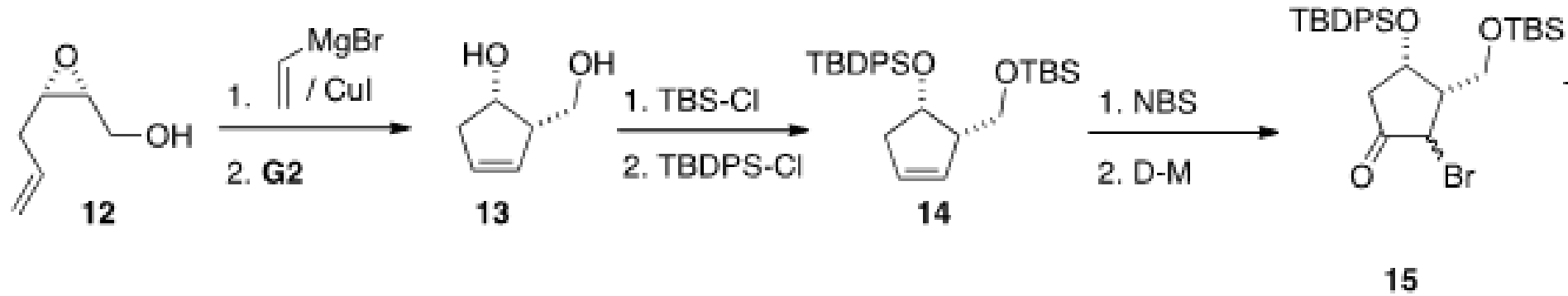
La preparación de **1** comenzó con la hidrólisis enantioselectiva de **4** al monoéster **5**. La reducción selectiva seguida de una protección dio **6**, el cual se llevó hasta **8**. el grupo etoxietil fue removido en forma selectiva, y el alcohol se transformó al yoduro (no mostrado) el cual se hizo reaccionar con la lactona **9** para dar **1**



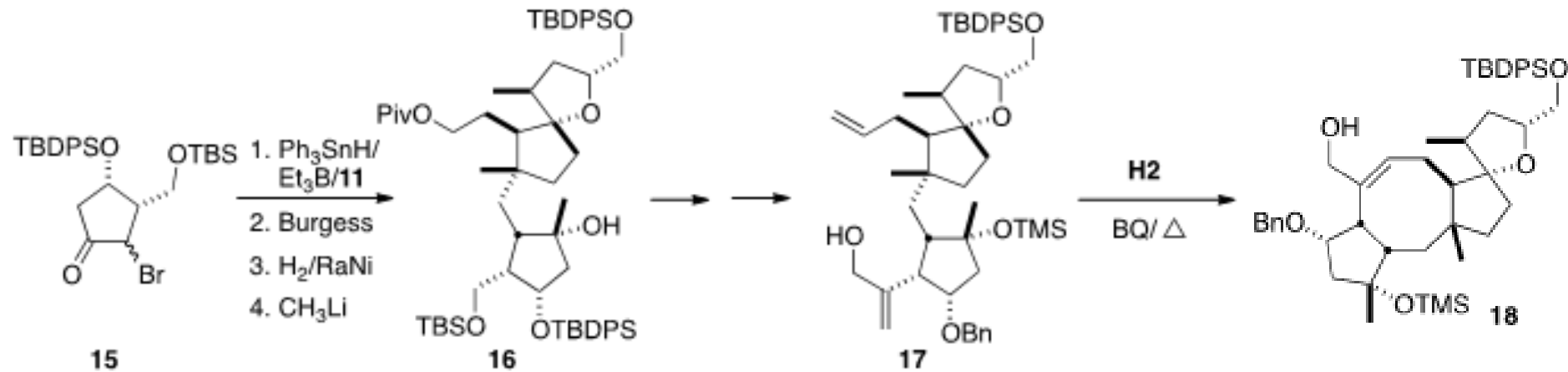
La ciclización de **1** podría poner en peligro el centro estereogénico adyacente al carbonilo enmascarado, por lo que se podrían formar ocho diastereómeros. La optimización cuidadosa permitió obtener el producto deseado **2** con un rendimiento útil. La hidrobromación dio **10**, el cual se transformó en aldehído **11**



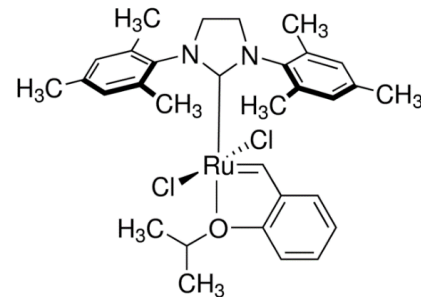
La ciclopentanona **15** se preparó a partir del epóxido **12**, enriquecido enantioméricamente. La apertura con bromuro de vinilmagnesio seguida de un tratamiento con el catalizador de 2ª. Generación de Grubs permitió obtener el diol **13**, el cual fue protegido en forma selectiva para obtener **14**. La bromohidrina derivada fue una mezcla de regioisómeros y diasterómeros, de los cuales, después de una oxidación, predominó **15**.



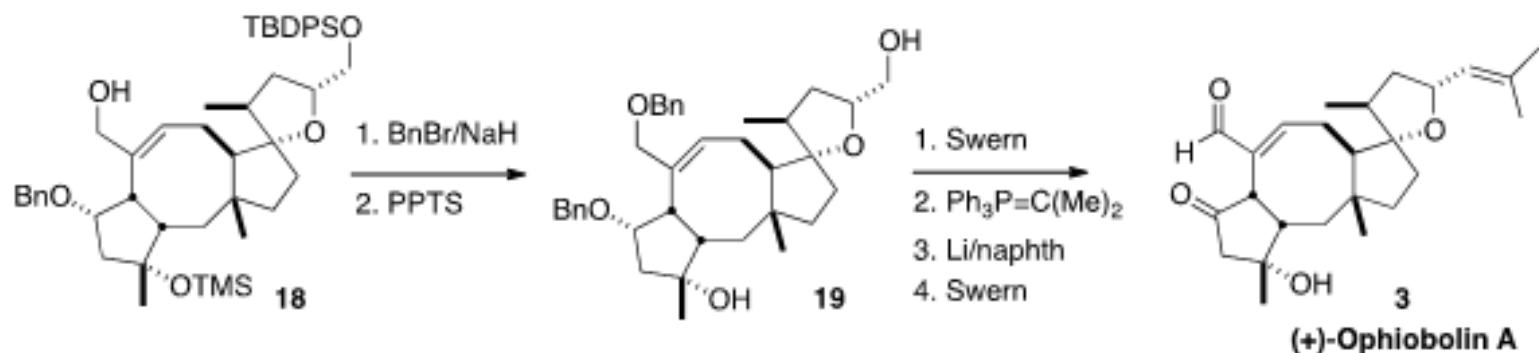
La generación del enolato de boro a partir de **15**, en presencia de **11** dio el producto aldólico, que podría ser deshidratado con el reactivo de Burgess. La reducción con Ni-Raney permitió establecer el centro estereogénico adyacente a la cetona.



La metátesis para cerrar el anillo de ocho miembros no fue trivial. Al final se encontró que **17** podría ser inducida a ciclizar, a temperatura elevada, utilizando el catalizador Hoveyda de segunda generación.



La manipulación rutinaria del grupo funcional permitió completar la síntesis de (+)-Ofiobolina (**3**).

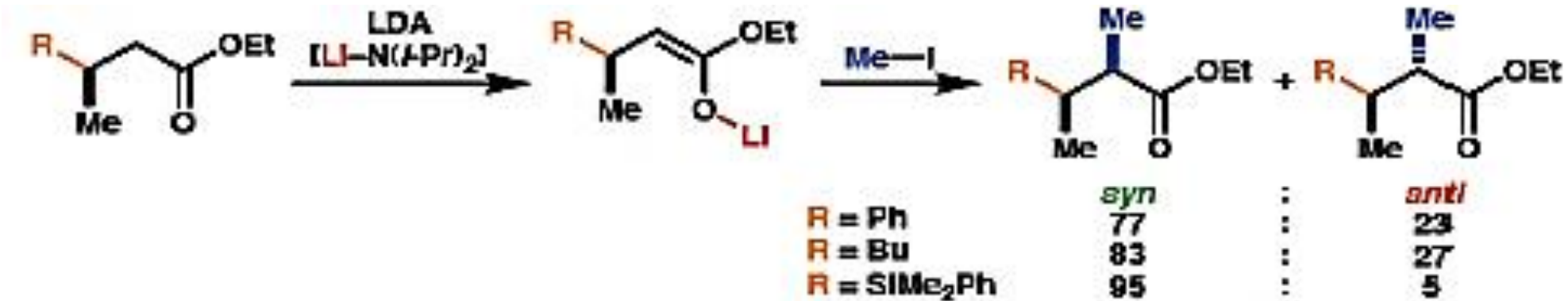


Anteriormente Neil E. Schore de la Universidad de California, en Davis, mostró (Tetrahedron Lett 1994, 35, 1153. DOI: 10.1016 / 0040-4039 (94) 88010-7) que la apertura de epóxidos obtenidos a través de la metodología de Sharpless, como **12** con nucleófilos de vinilo fue inesperadamente flexible. Una serie de condiciones dio la inversión esperada, pero las condiciones alternas condujeron a la apertura con una retención limpia (o doble inversión) de la configuración absoluta



ALQUILACIÓN ESTEREOSELECTIVA (DIASTEREOSELECTIVA) DE ENOLATOS QUIRALES

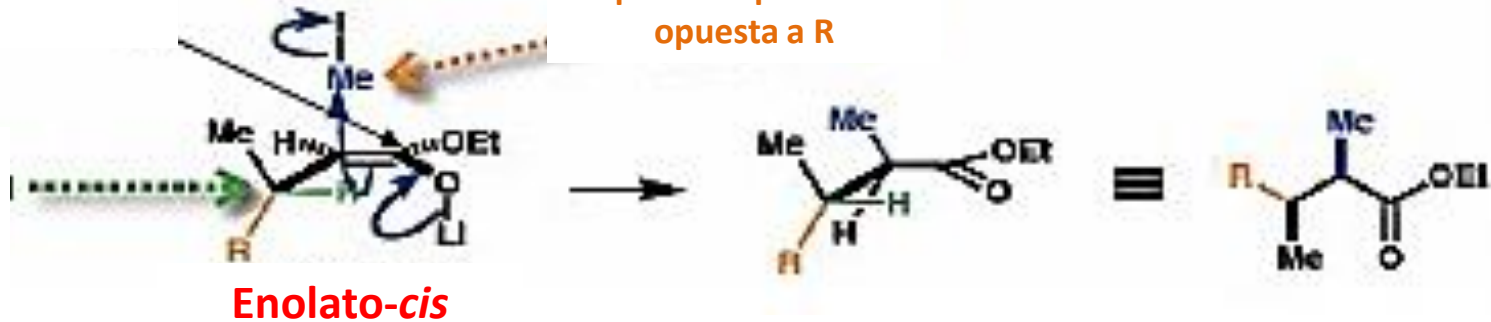
La alquilación simple de un enolato quiral ocurre generalmente con muy alta diastereoselectividad. Dado que el enolato-*cis* se forma normalmente con conformero reactivo dando una alta diastereoselectividad, el teniendo en cuenta la tensión en el alqueno A(1,3) (A = Alílica)



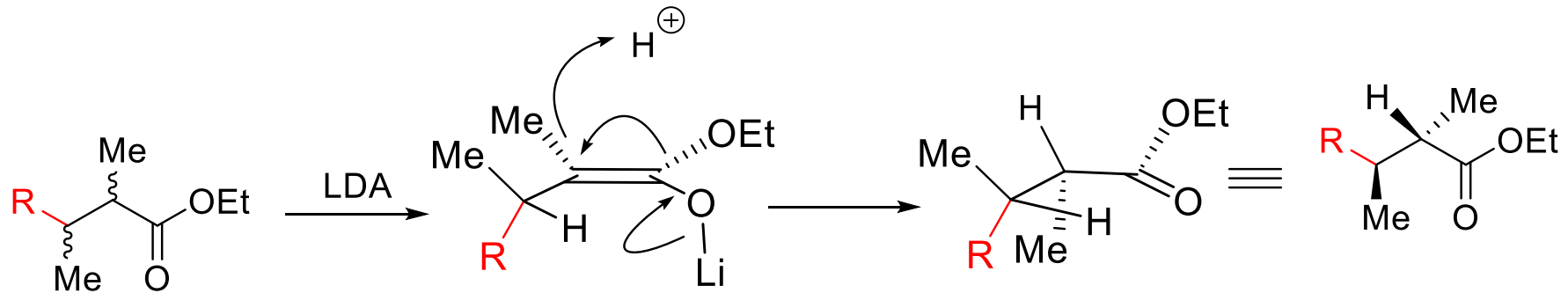
La geometría del enolato no es importante

Alquilación por la cara opuesta a R

Conformación más estable:
C-H paralelo con el enlace C=C

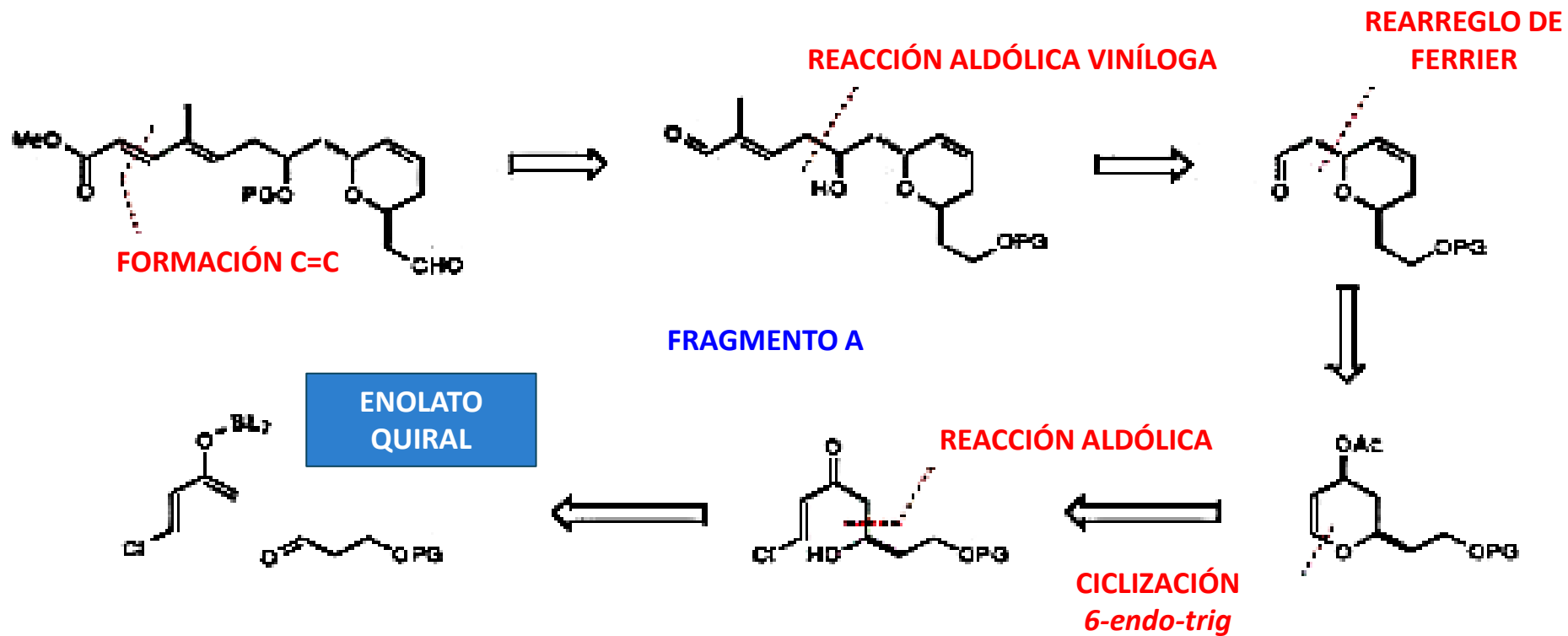


Con los sustituyentes más grandes, R-, la selectividad es mayor
Es probable que el diastereoisómero minoritario se forma por la aproximación del electrófilo por la posición en donde está el grupo R y no reacciona con el enolato-*trans*.

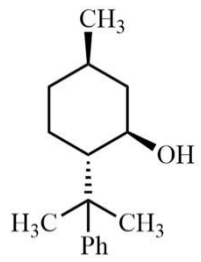


Es posible cambiar la diastereoselectividad usando simplemente el protón como electrófilo en el tratamiento final de la reacción para aislar el enolato alquilado

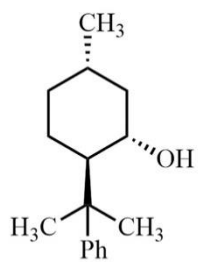




Auxiliar quiral en síntesis

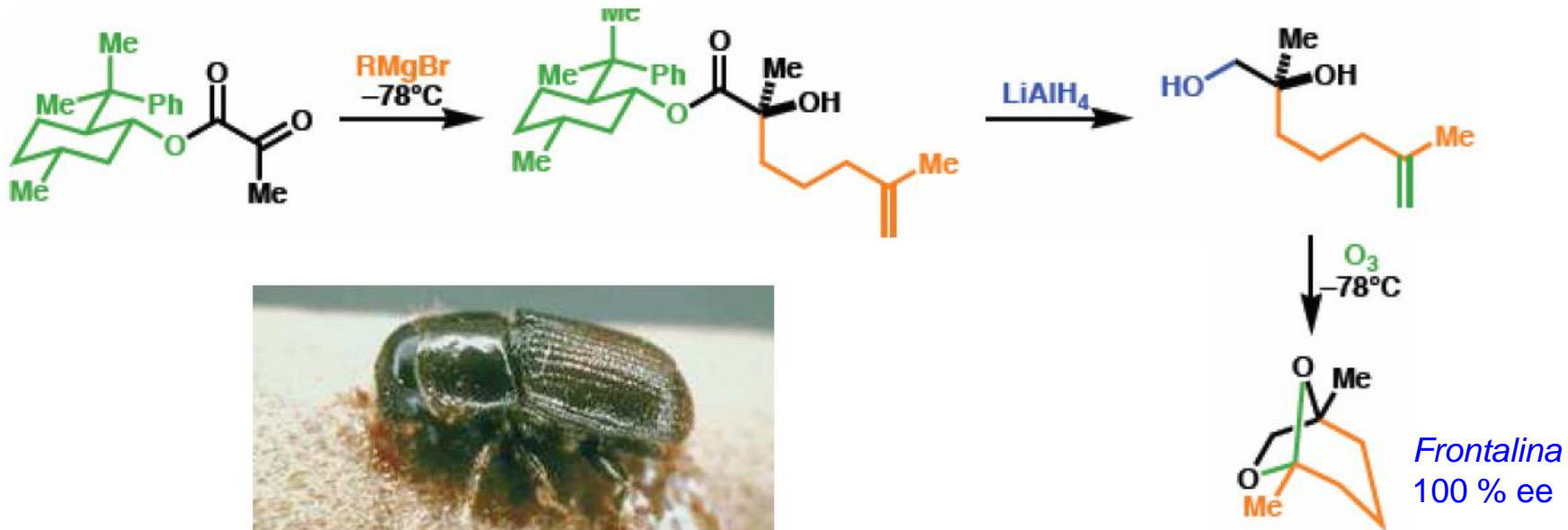


(-)-8-fenilmentol



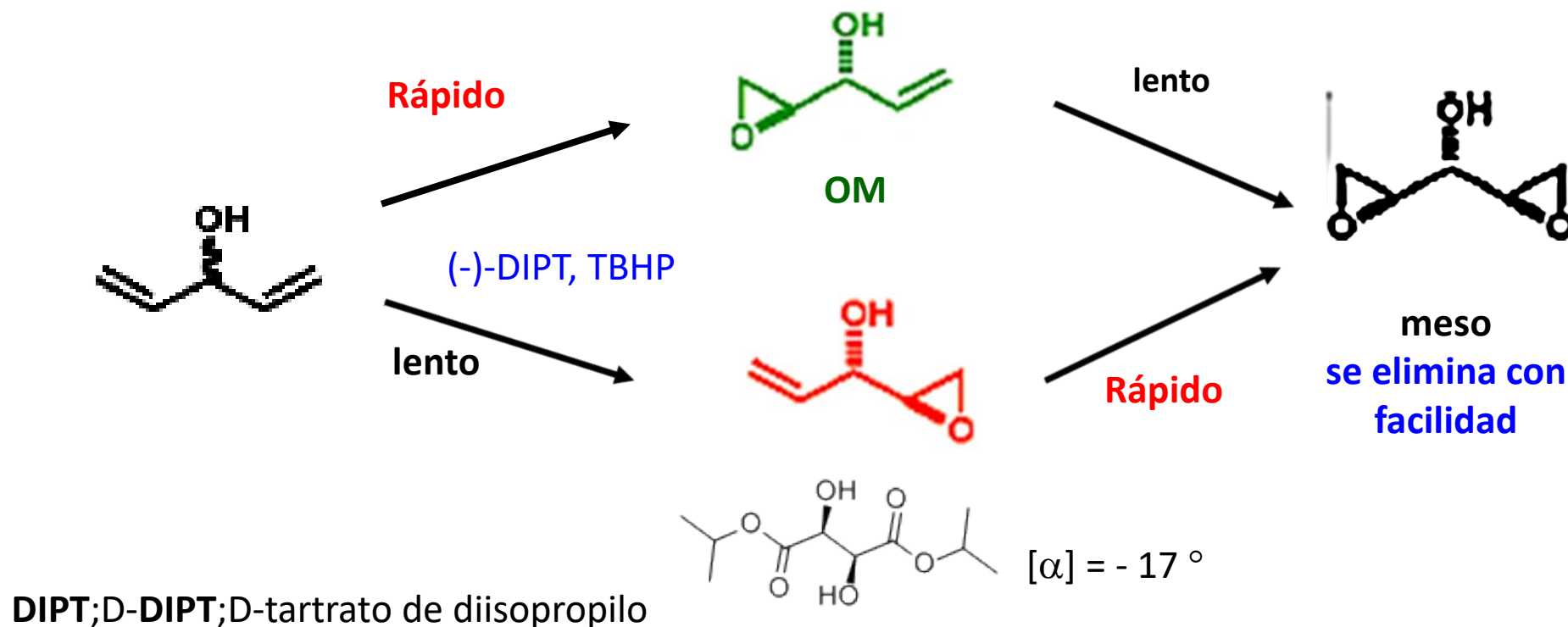
(+)-8-fenilmentol

El auxiliar quiral, 8-fenilmentol, se ha utilizado para formar la feromona *Frontalina*. Es una feromona de agregación del escarabajo del pino del sur - el escarabajo más destructivo para bosques de pino en el sudeste de Estados Unidos



Resolución cinética

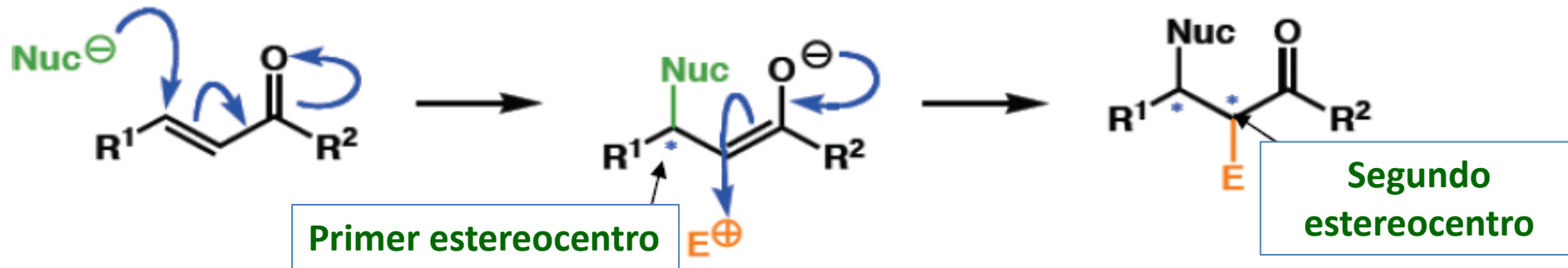
La resolución cinética es normal que funcione de manera eficiente, pero el problema con la resolución cinética es que se puede dar solamente un rendimiento máximo de 50 % en la formación del epóxido. La desimetrización de un compuesto *meso* permite alcanzar un rendimiento del 100 %. Este proceso es el mismo que dos resoluciones cinéticas, en la primera el compuesto se desimetriza y en la segunda se elimina el enantiómero no deseado. Se incrementa el e.e del producto deseado con el tiempo de reacción (84 % e.e 3 h \rightarrow > 97% 140 h)



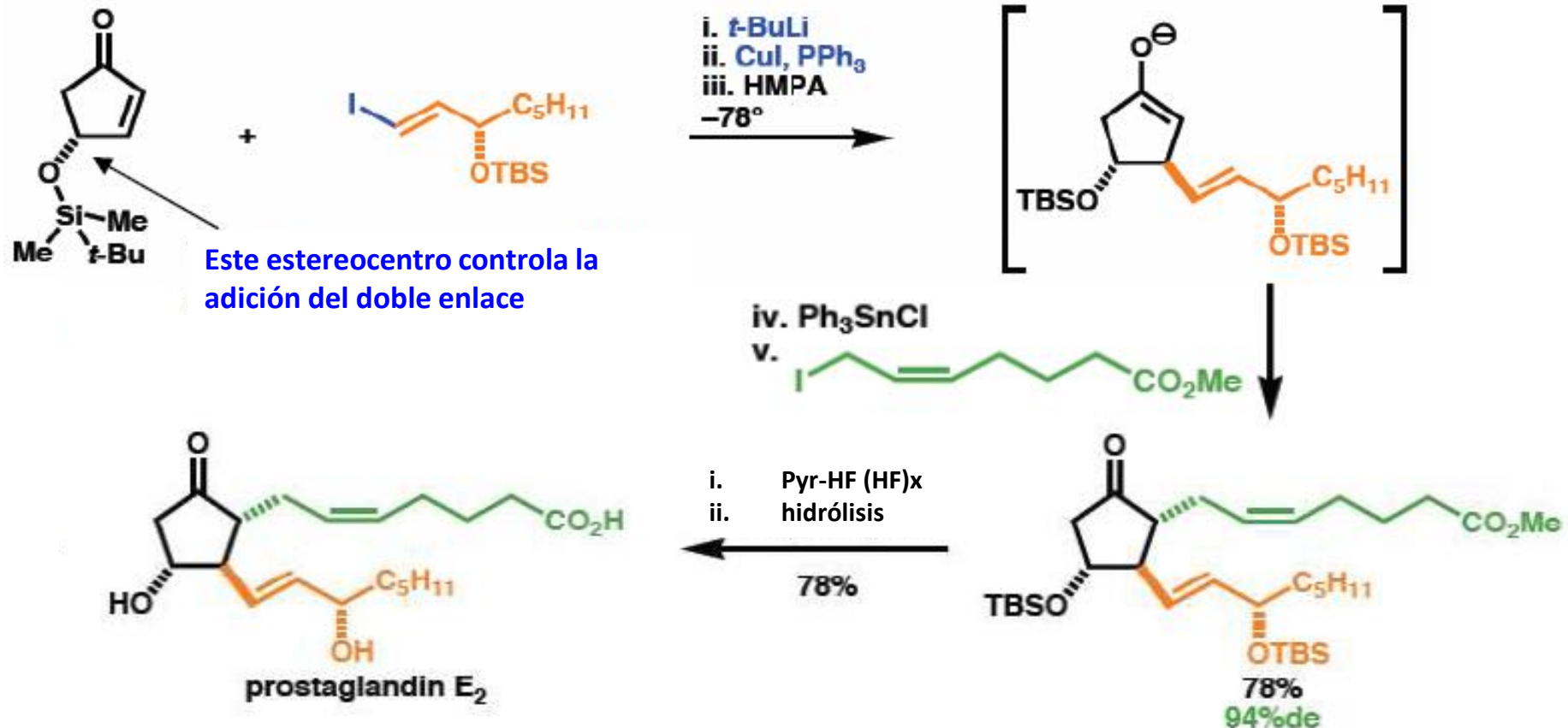
Adición conjugada estereoselectiva (1,4)

El ataque nucleofílico sobre el enlace C=C normalmente requiere de un alqueno deficiente en electrones, como en el caso de derivados de carbonilos α,β -insaturados. La reacción se conoce como adición-1,4 o una adición conjugada de Michael. Después de la adición del nucleófilo, se forma un enolato, con lo que se abre la posibilidad de formar dos centros estereogénicos.

Control de sustrato - la adición inicial del nucleófilo a la cara menos impedida de la enona, la adición del electrófilo normalmente ocurre por la cara opuesta

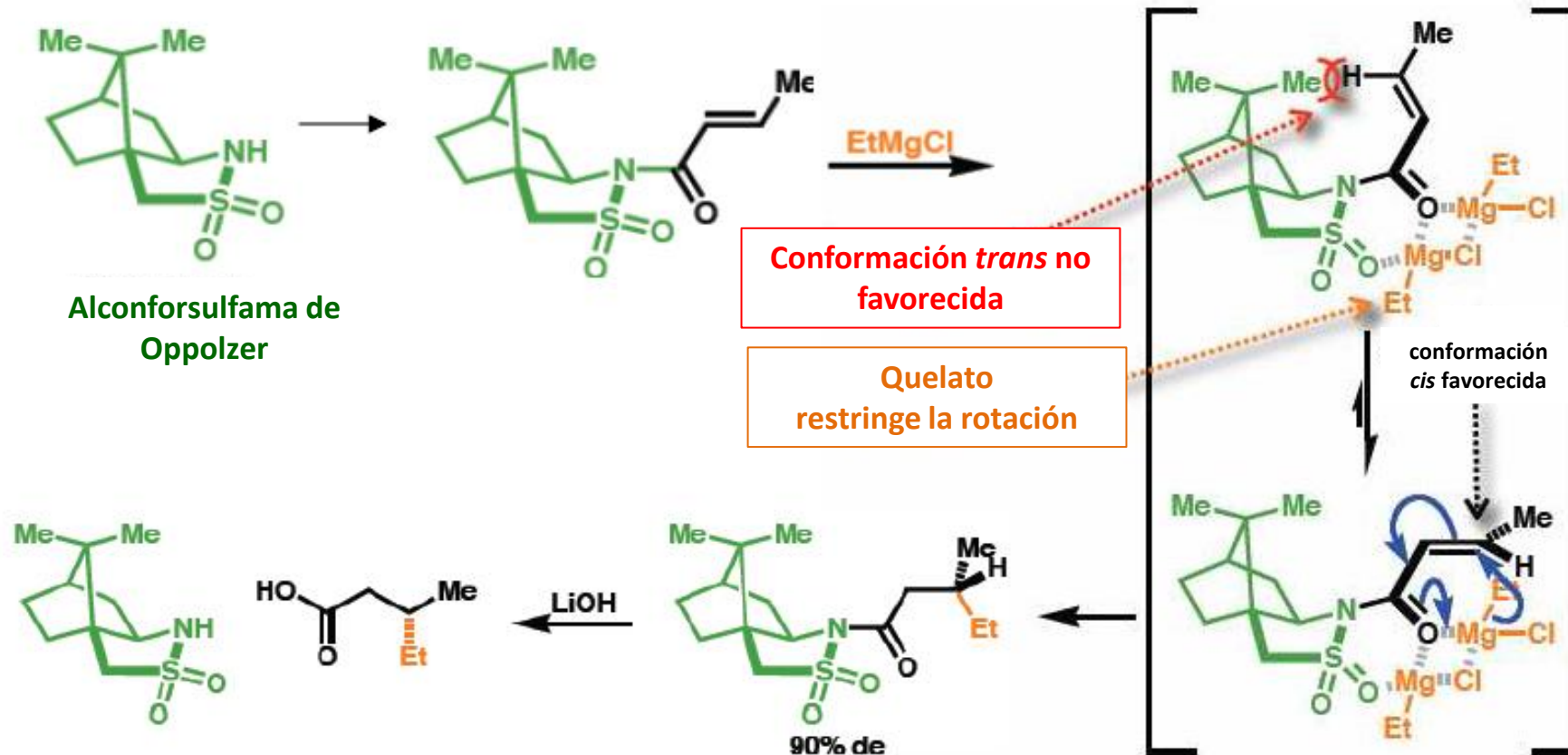


Las prostaglandinas son técnicamente hormonas con efectos fisiológicos muy fuertes. Por ejemplo, han sido utilizadas para prevenir y tratar las úlceras pépticas, como un vasodilatador, para tratar hipertensión pulmonar e inducir el parto ó el aborto



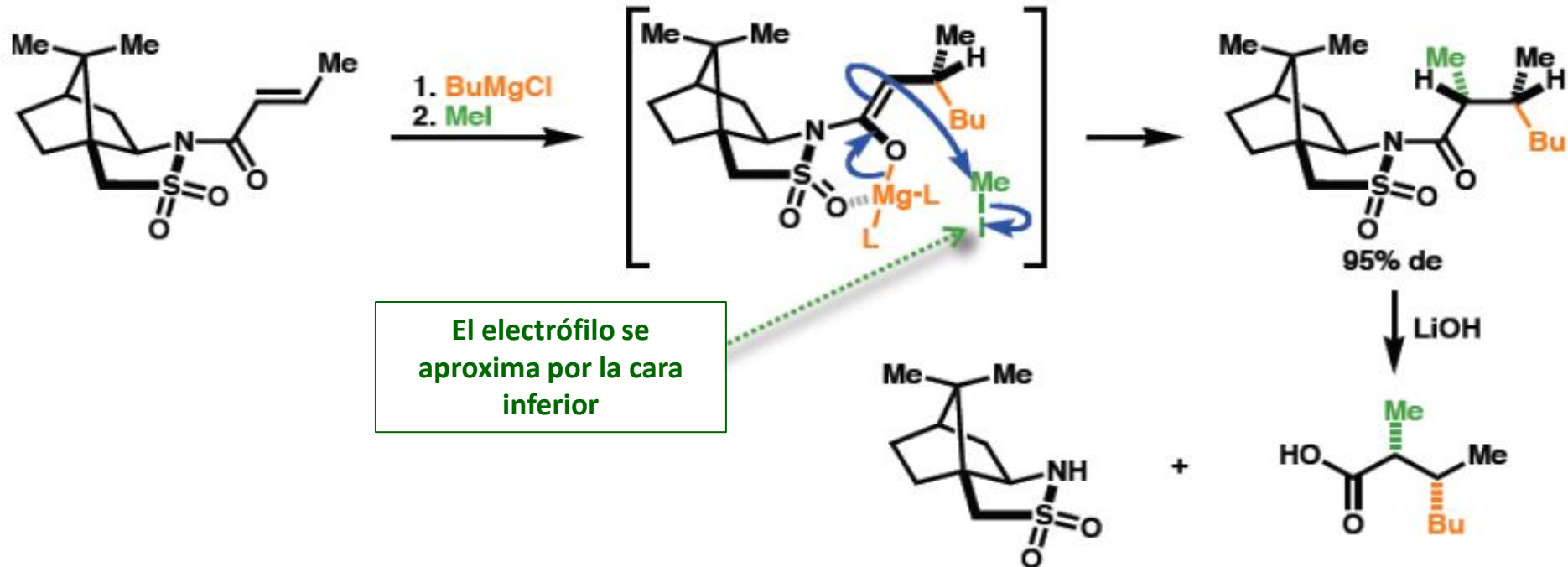
Adiciones conjugadas diastereoselectivas

Es posible utilizar un auxiliar quiral para controlar la adición nucleofílica-1,4. La formación de un quelato por los oxígenos de la sulfama con el Mg, restringe la rotación y favorece la conformación *cis*, la adición del nucleófilo (Et) ocurre por el lado estéricamente más accesible. El auxiliar quiral se rompe con facilidad (y reutilizarse) para dar un compuesto enantioméricamente puro a través de la reacción diastereoselectiva



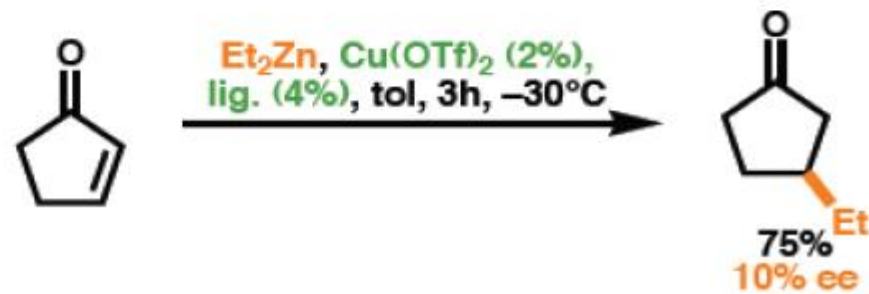
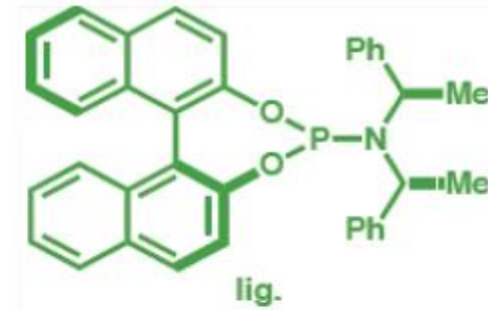
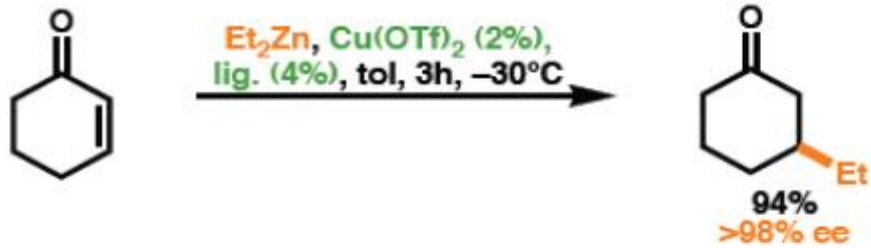
Auxiliar quiral para controlar dos estereocentros

Es posible utilizar la adición-1,4 para introducir dos centros estereogénicos. La primera adición (BuMgBr) se produce como antes, para generar un enolato. El enolato puede entonces ser atrapado por un electrófilo apropiado. Una vez más el auxiliar quiral sulfama controla la cara de la adición (de Me) estrategias



Adición conjugada enantioselectiva catalítica

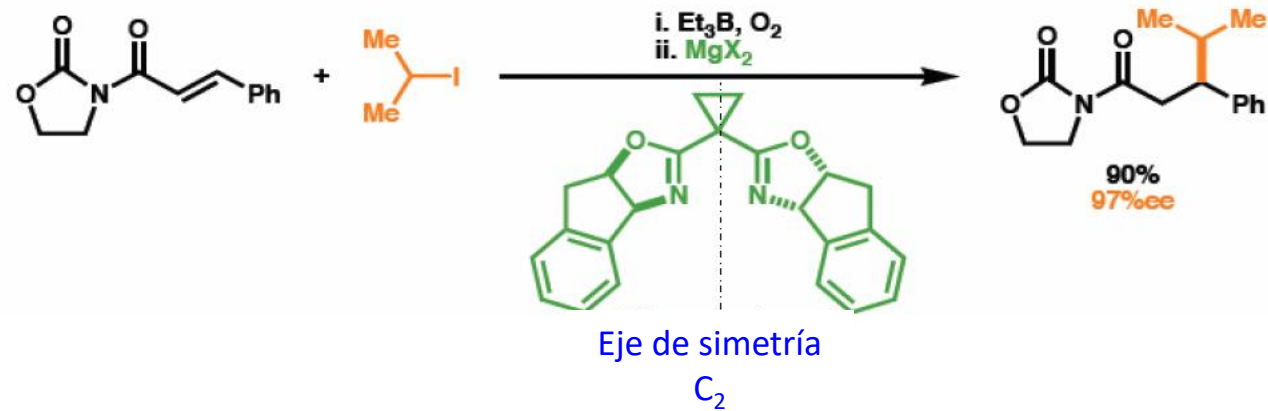
Mucho esfuerzo se ha realizado para tratar de desarrollar catalizadores enantioselectivos para adiciones conjugadas. Mientras muchos de ellos son muy exitosos para ciertos sustratos, pocos son capaces de actuar sobre un amplia variedad de compuestos. El sistema anterior da excelentes enantioselectividades para ciclohexenona, pero no presenta selectividad para ciclopentenona



Adición conjugada enantioselectiva catalítica

Eje de simetría C_2

Una vez que se habían desarrollado adiciones conjugadas estereoselectivas con radicales en presencia de auxiliares, la variante catalítica enantioselectiva se propuso rápidamente. El siguiente ácido de Lewis quiral catalizó la reacción. La mayoría del trabajo en esta área ha sido promovida por Sibi



Transposiciones sigmatrópicas-[3,3]

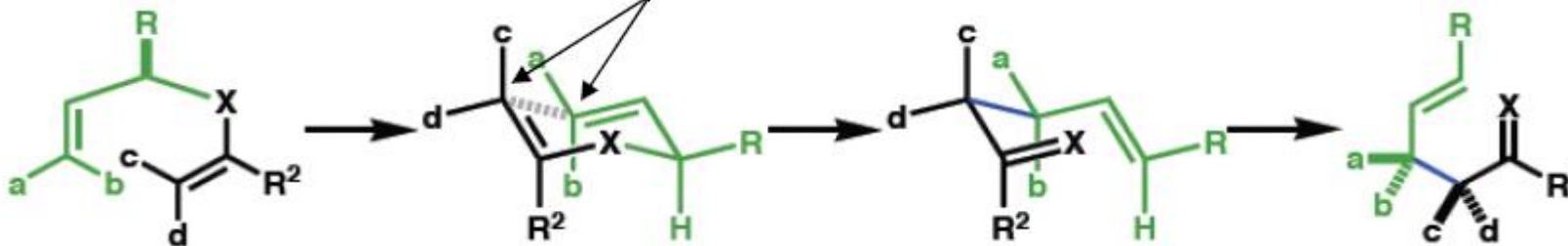
Un tipo de reacciones pericíclicas cuyo resultado estereoquímico se rige por los requerimientos geométricos de un estado de transición cíclico. Las reacciones generalmente proceden a través de estado de transición con una conformación de silla, en el que se minimizan las interacciones 1,3-diaxiales. El tipo de activación (térmica o fotoquímica) y la estereoquímica, con frecuencia se pueden predecir por las reglas de Woodward-Hoffmann las cuales se basan en el número total de electrones (aquellos en el sistema- π + los de un enlace sencillo) que participan en el proceso de transposición: $4n$ electrones, es fotoquímicamente permitido a partir del estado excitado; $4n + 2$ electrones, la migración es térmicamente permitido. Muchas similitudes con la reacción aldólica.

La **estereoquímica absoluta** - controlada por un estereocentro ya existente

Estereoquímica relativa – controlada por la geometría del alqueno/enolato.



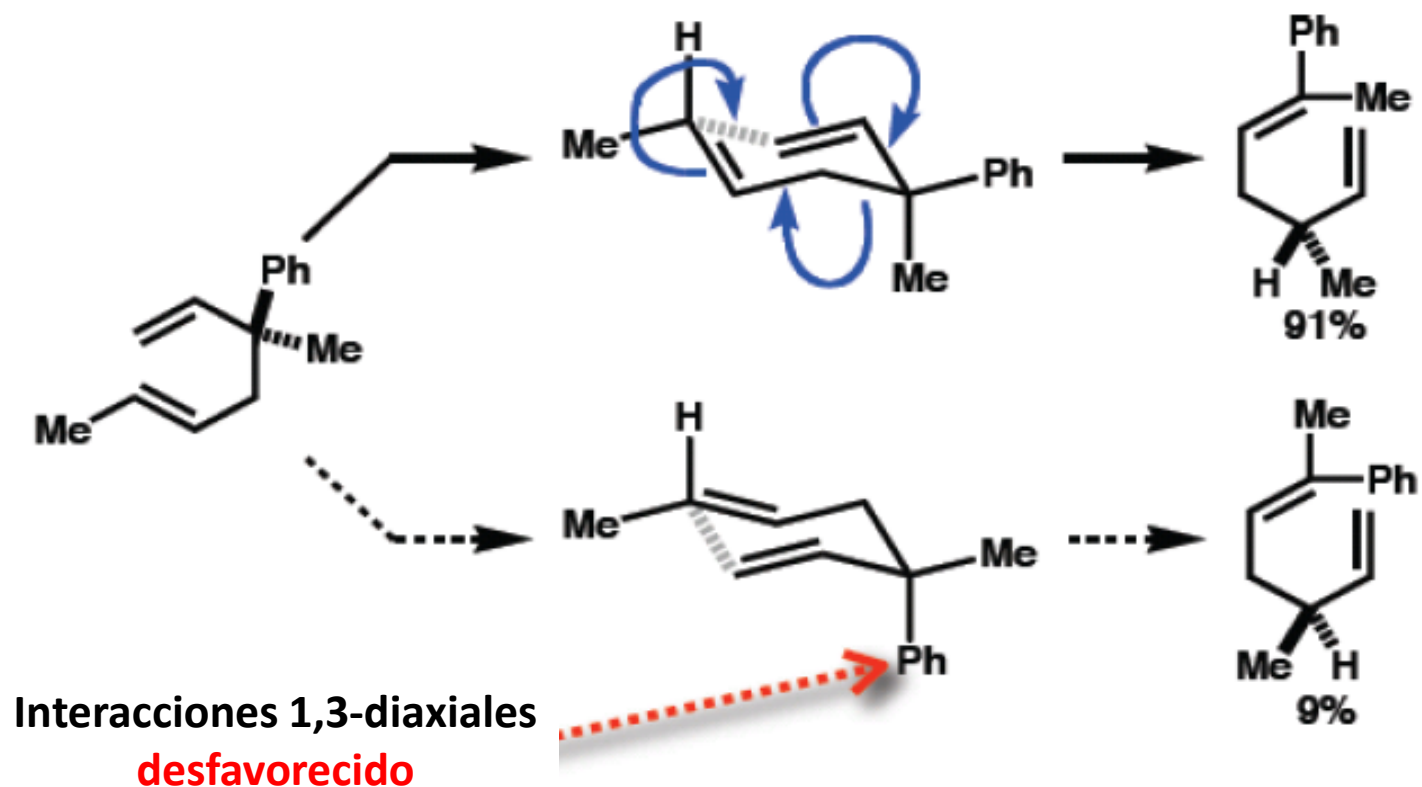
Ambas unidades son estereogénicas o proquirales potenciales, lo cual dependerá de la naturaleza de a, b, c, d



Transposición de Cope

Un ejemplo muy simple de un sustrato controlado por una transposición sigmatrópica-[3,3] es la transposición de Cope. Para minimizar las interacciones 1,3-diaxiales el grupo fenilo es pseudoecuatorial.

Nota: el estereocentro original se destruyó medida que se forma el nuevo centro. Este proceso es denomina "transferencia de quiralidad"



Transposición de Claisen

Uno de las transposiciones sigmatrópicas más útiles es la transposición de Claisen y todas sus variantes . En color azul el nuevo enlace C -C formado.

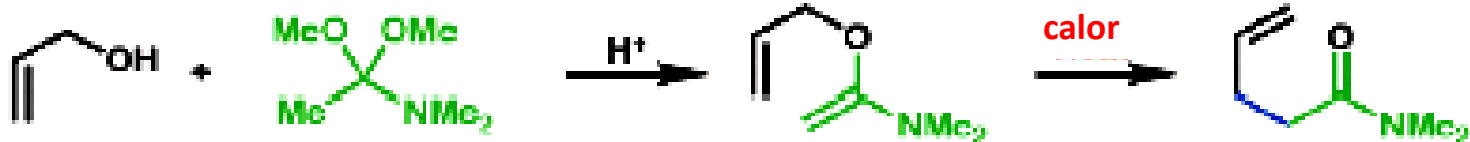
Claisen rearrangement



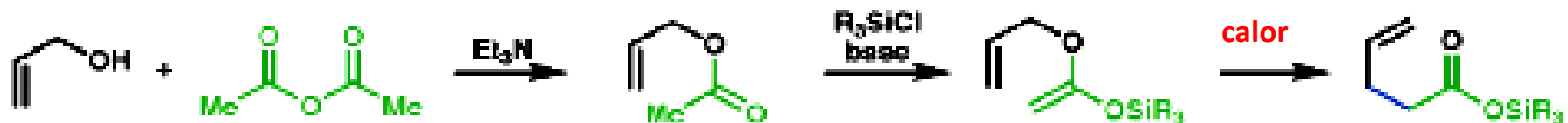
Johnson-Claisen rearrangement



Eschenmoser-Claisen rearrangement

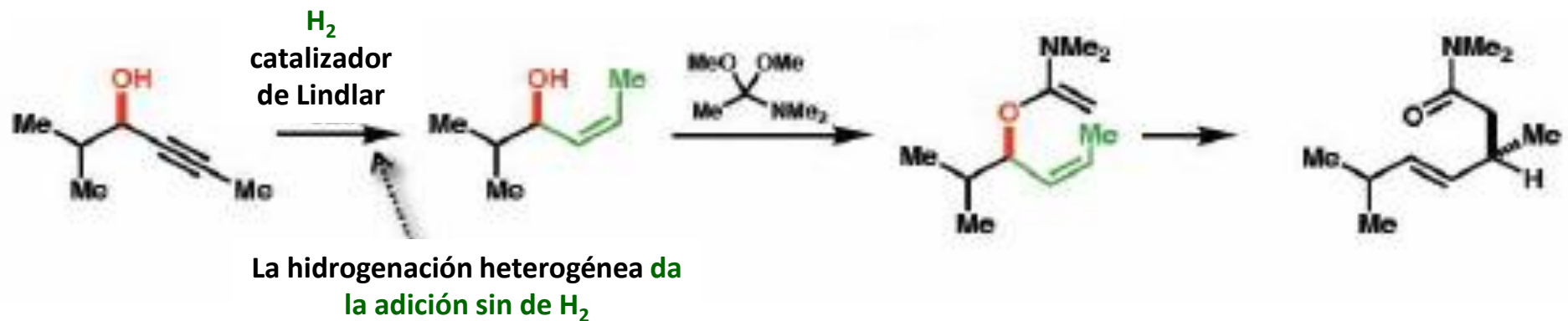
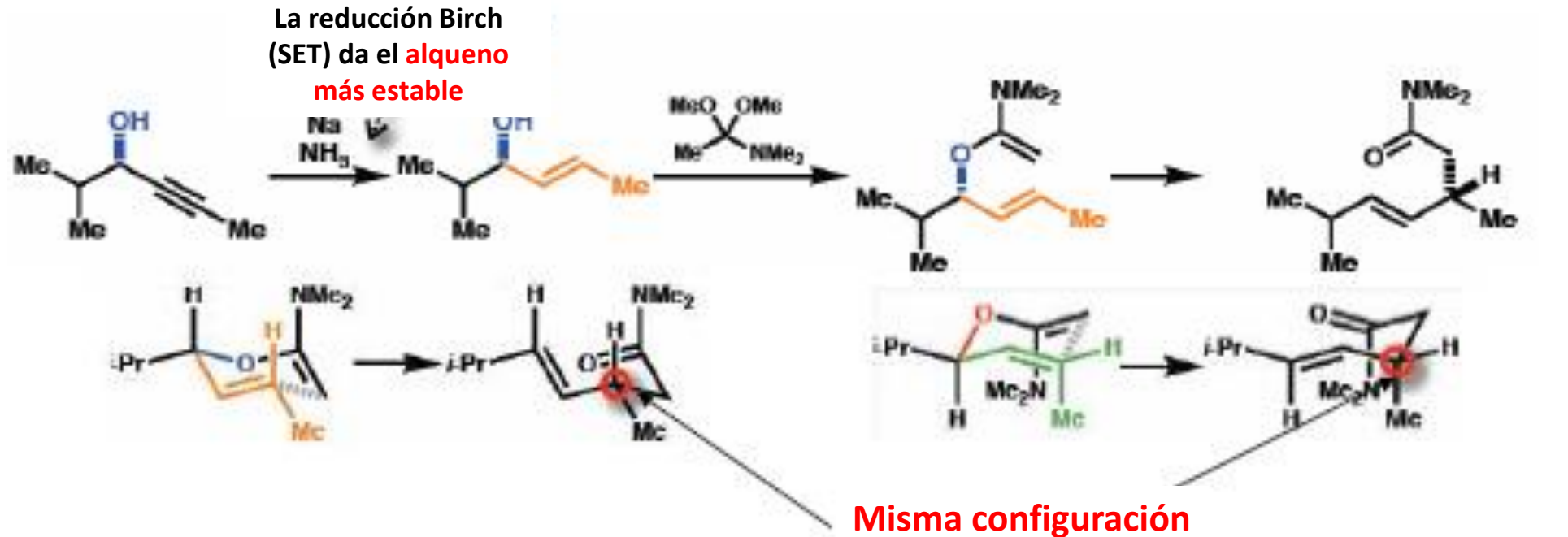


Ireland-Claisen rearrangement



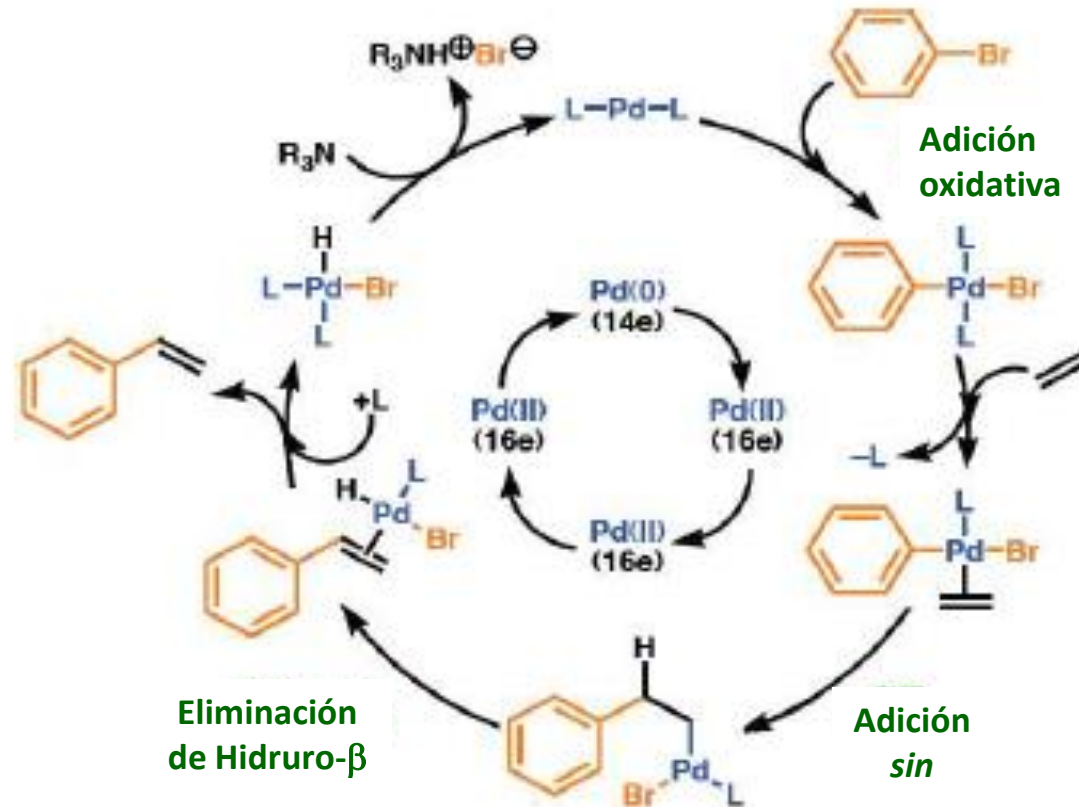
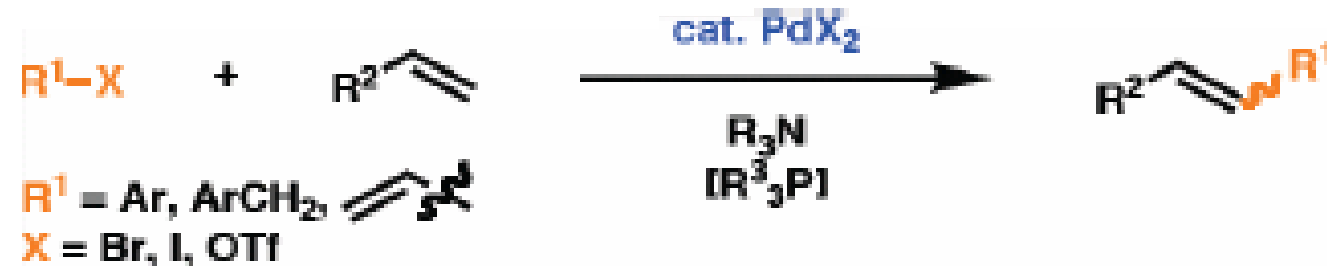
Síntesis Enantioconvergente

Ambos enantiómeros del alcohol inicial se pueden convertir en el mismo enantiómero de producto. Este proceso (Eschenmoser - Claisen) muestra la importancia de la geometría del alqueno en una transposición sigmatrópica [3 + 3]



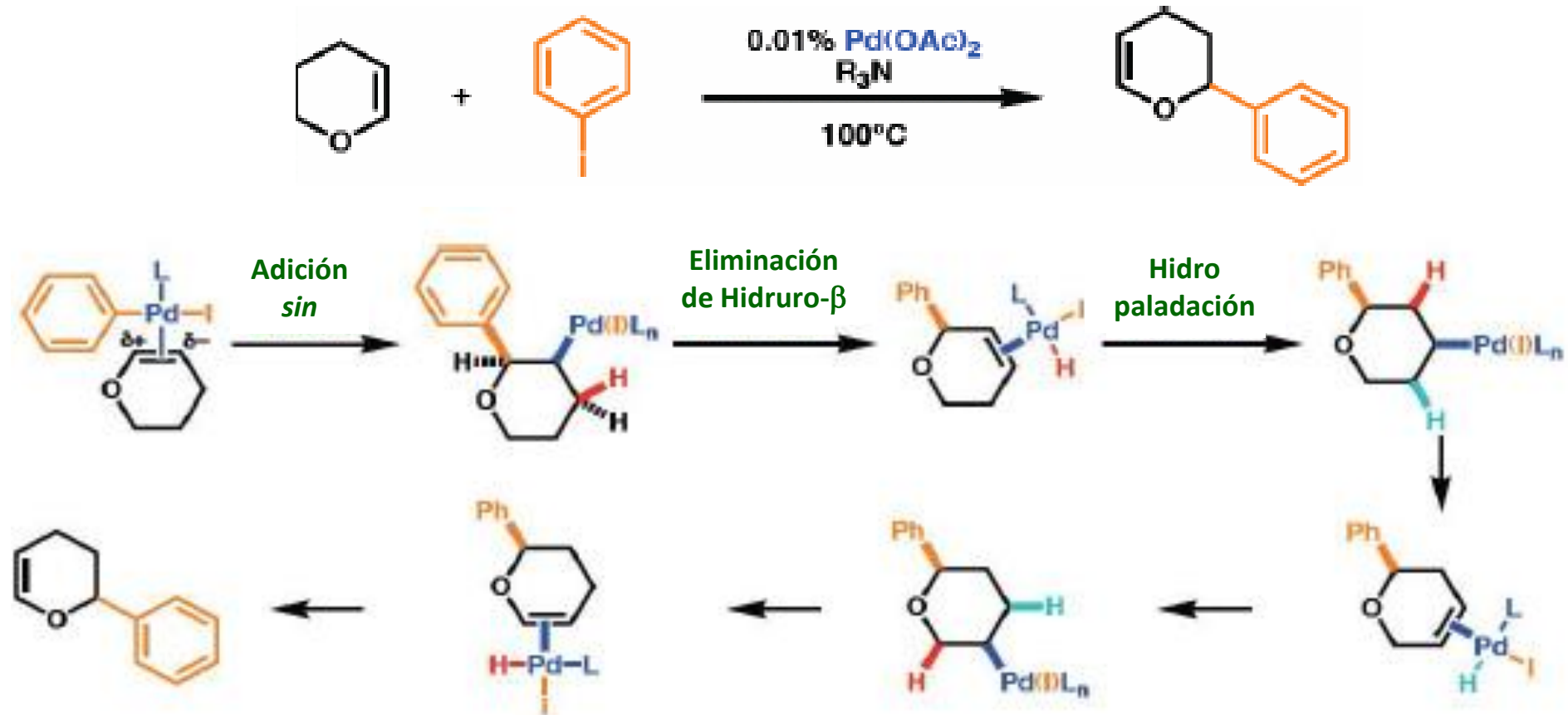
Reacción estereoselectiva mediada con metal

La reacción de Heck es un método versátil para los centros de acoplamiento para carbonos con hibridación sp^2



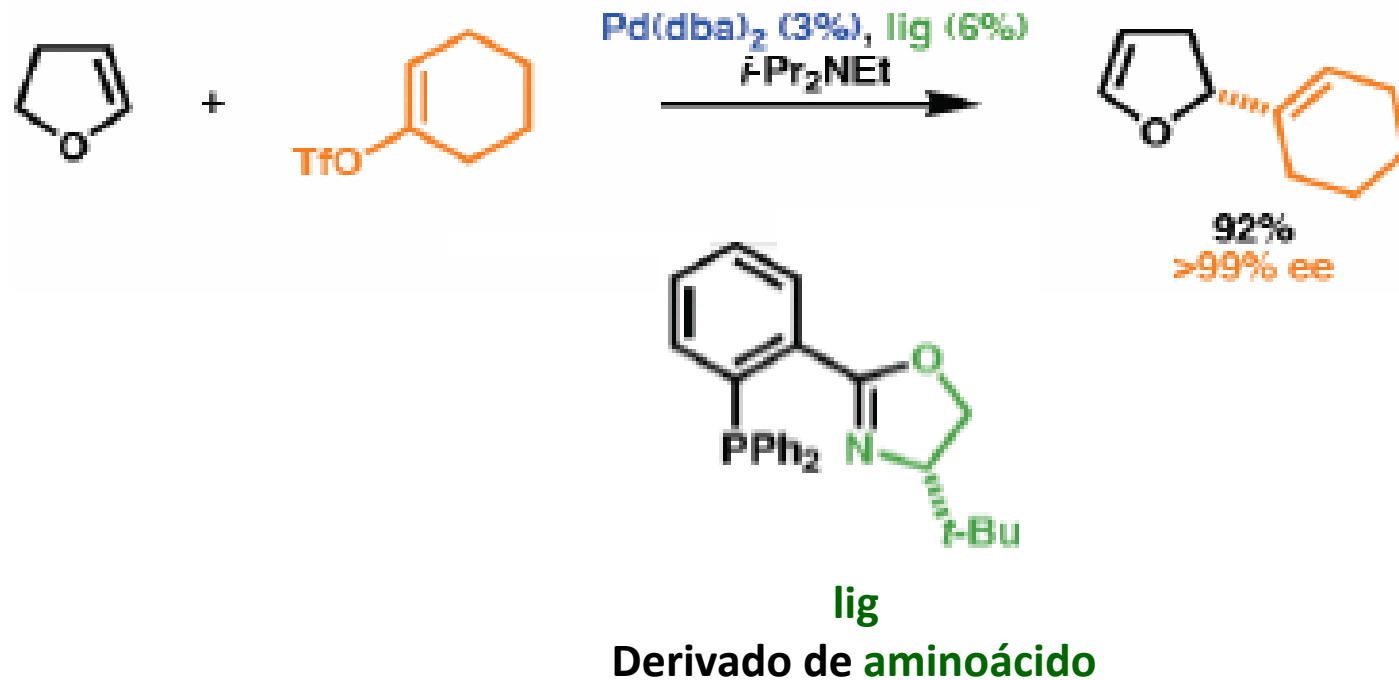
Isomerización de alqueno

El paso de la eliminación del β -hidruro de paladio es reversible, por lo que el doble enlace puede "caminar" o migrar para dar el alqueno más estable. La única restricción es que cada paso debe ser *sin*



Reacción de Heck enantioselectiva

Con el uso de ligandos quirales la reacción de Heck puede ser enantioselectiva. Una modificación intramolecular permite la construcción de sistemas de anillos. La sal de plata acelera la reacción y evita la isomerización del alqueno.

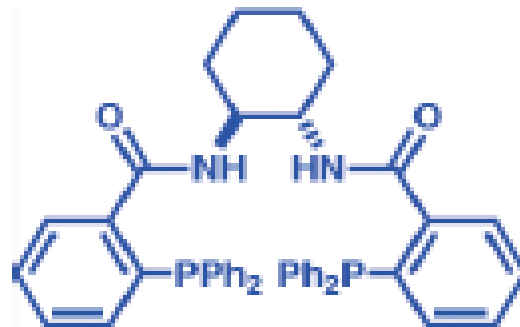


ENANTIOSELECTIVIDAD

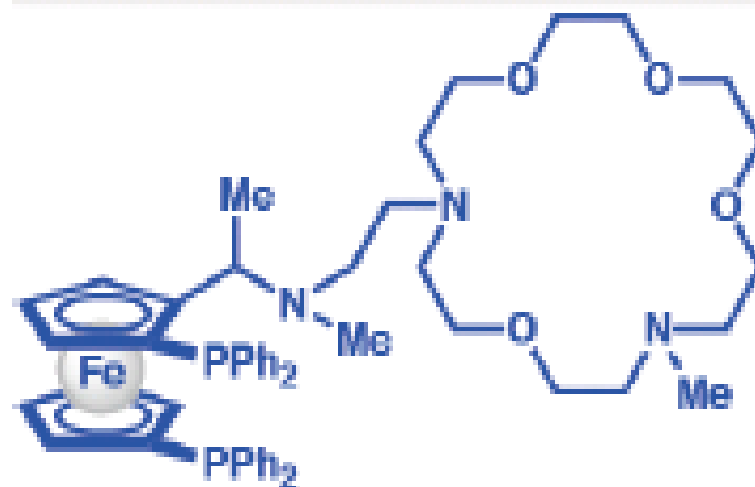
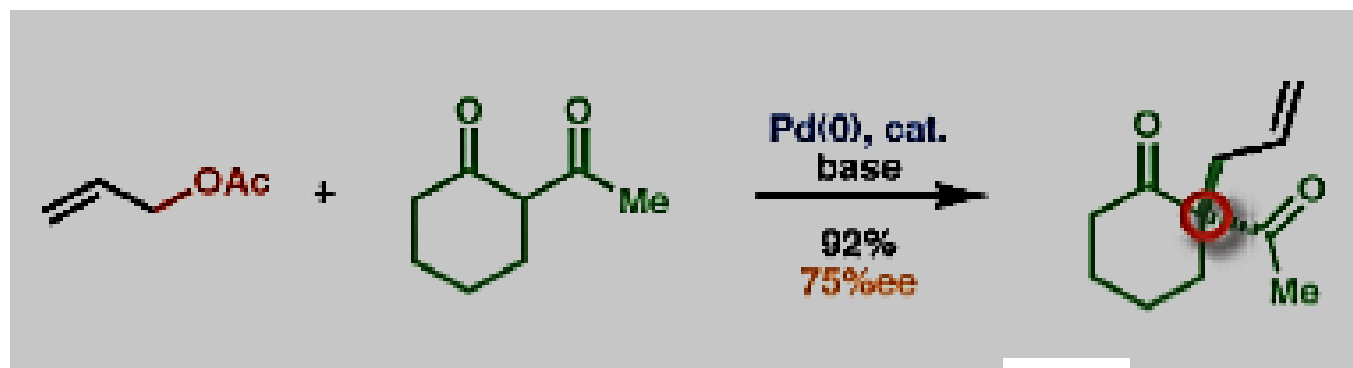
Un problema con la inducción de la selectividad es que el ligando está en el lado opuesto al nucleófilo. Los ligandos voluminosos pueden ayudar a resolver este problema y tener un centro estereogénico en el sustrato o en el nucleófilo.



Estereocentro en el sustrato

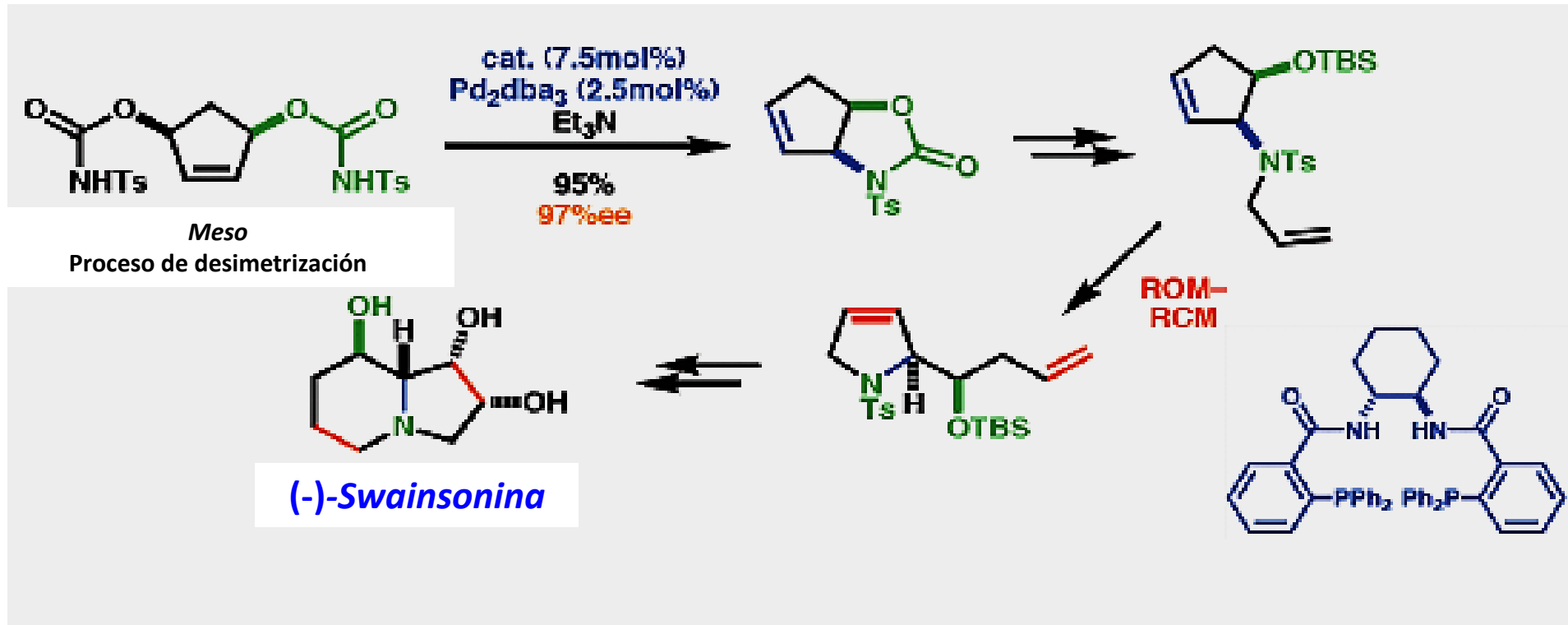


Estereocentro en el nucleófilo



Sustitución alílica en síntesis total

La (-)-Swainsonina se puede aislar de locoweeds; en el ganado causa síntomas similares al de las vacas locas, al consumir plantas enfermas (EEB) y de ahí el nombre de la española por loco. En los seres humanos presenta actividad anti cáncer, antiviral e inmuno-reguladora.

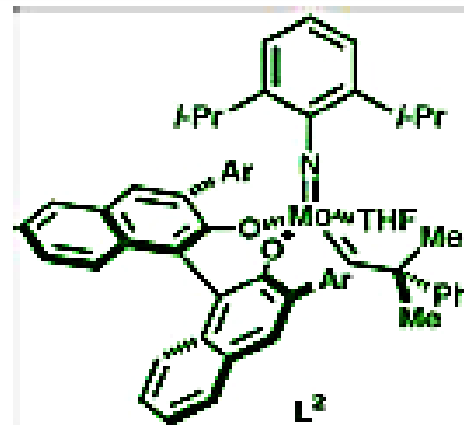
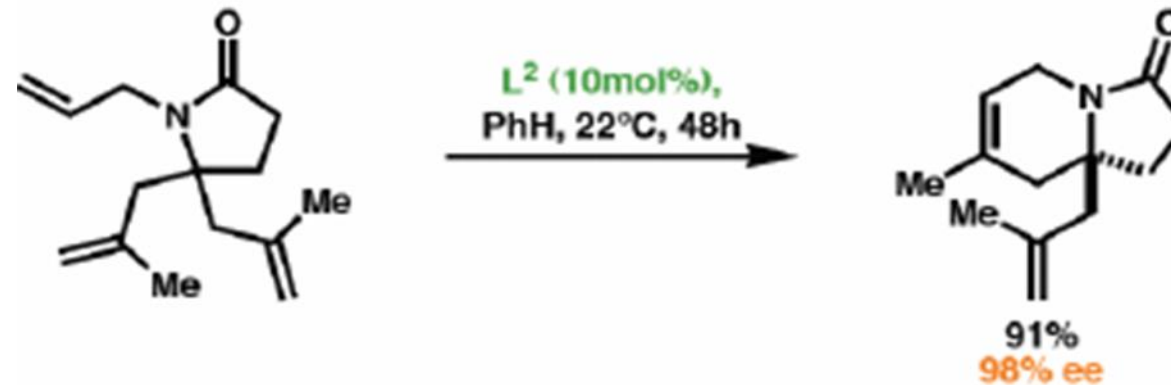


J. Org. Chem., **2002**, *67*, 4325.

Para la desimetrización *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1339

Otras reacciones enantioselectivas catalíticas

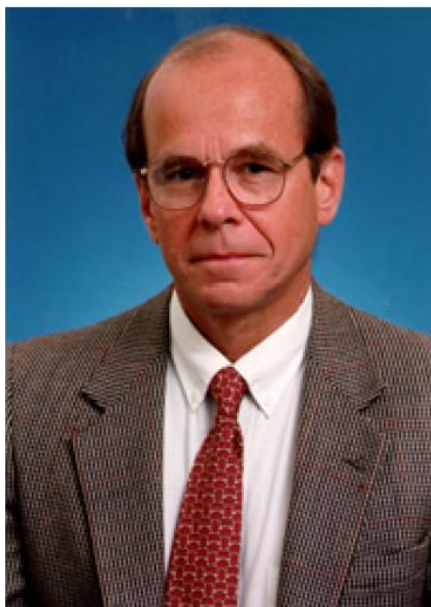
En la actualidad hay un gran número de reacciones enantioselectivas. Es muy poco probable que la investigación en este campo vasto y fascinante disminuirá en un futuro. Debería ser posible el poder desarrollar variaciones enantioselectivas de la mayoría de las reacciones.



Un ejemplo de una variación quiral es empleando el catalizador de Schrock en la reacción de metátesis. La reacción implica una desimetrización por una reacción selectiva en un alqueno disustituido

EPOXIDACIÓN SHARPLESS





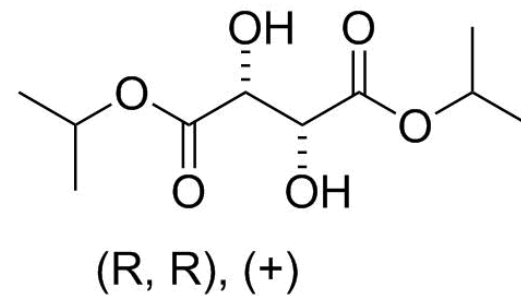
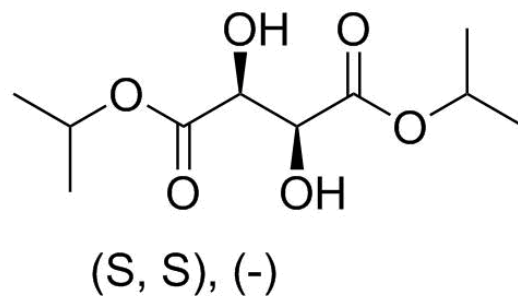
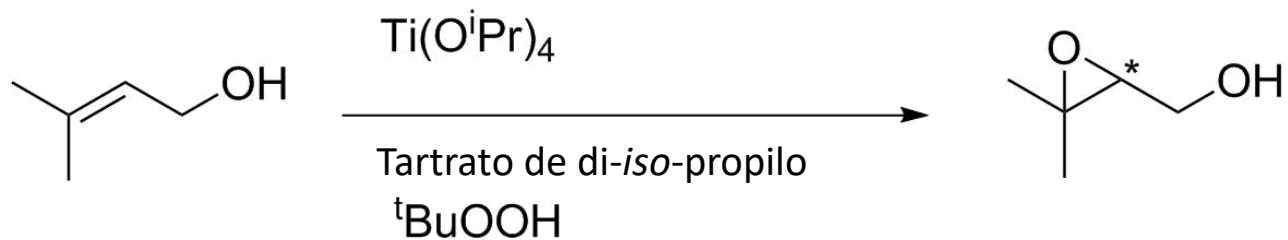
Karl Barry Sharpless

- Nació en Filadelfia en 1941
- Doctorado de Stanford Universidad en 1968
- Postdoctorado en Harvard y en Stanford
- Investigación sobre síntesis quirales y catalizadores en el Instituto Scripps
- Recibió el Premio Nobel en 2001 por su trabajo en reacciones estereoselectivas de oxidación



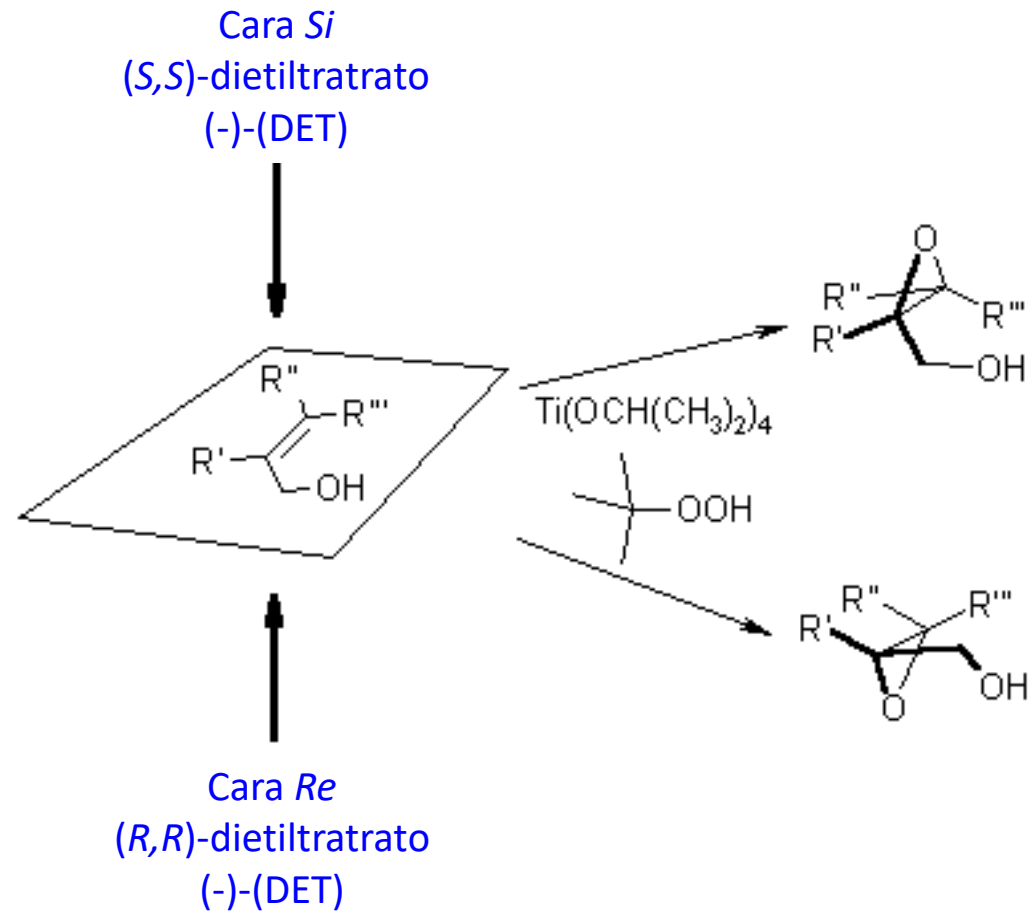
EPOXIDACIÓN SHARPLESS

- Convierte alcoholes alílicos primarios y secundarios en 2,3 epoxialcoholes
- La reacción es enantioselectiva (solo una enantiómero producido)
- El enantiómero formado depende de la estereoquímica de Catalizador



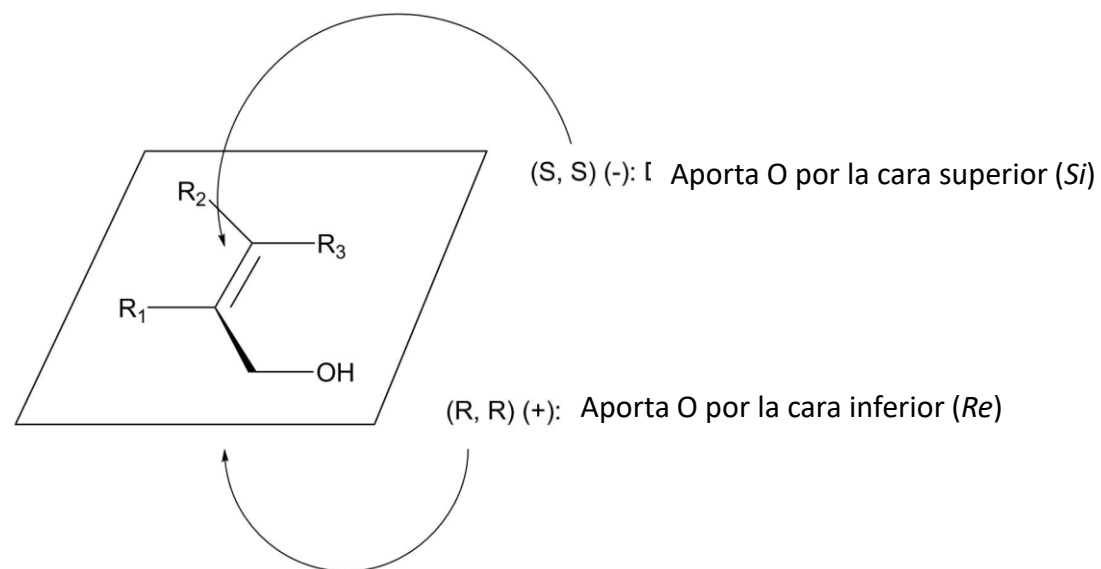
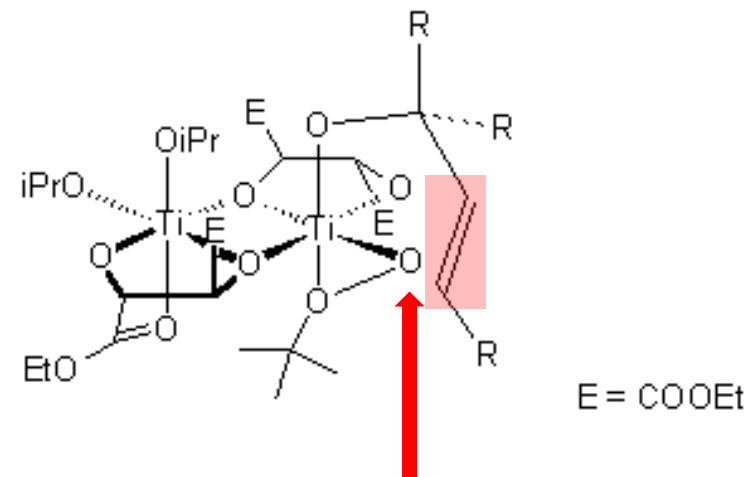
EPOXIDACIÓN SHARPLESS

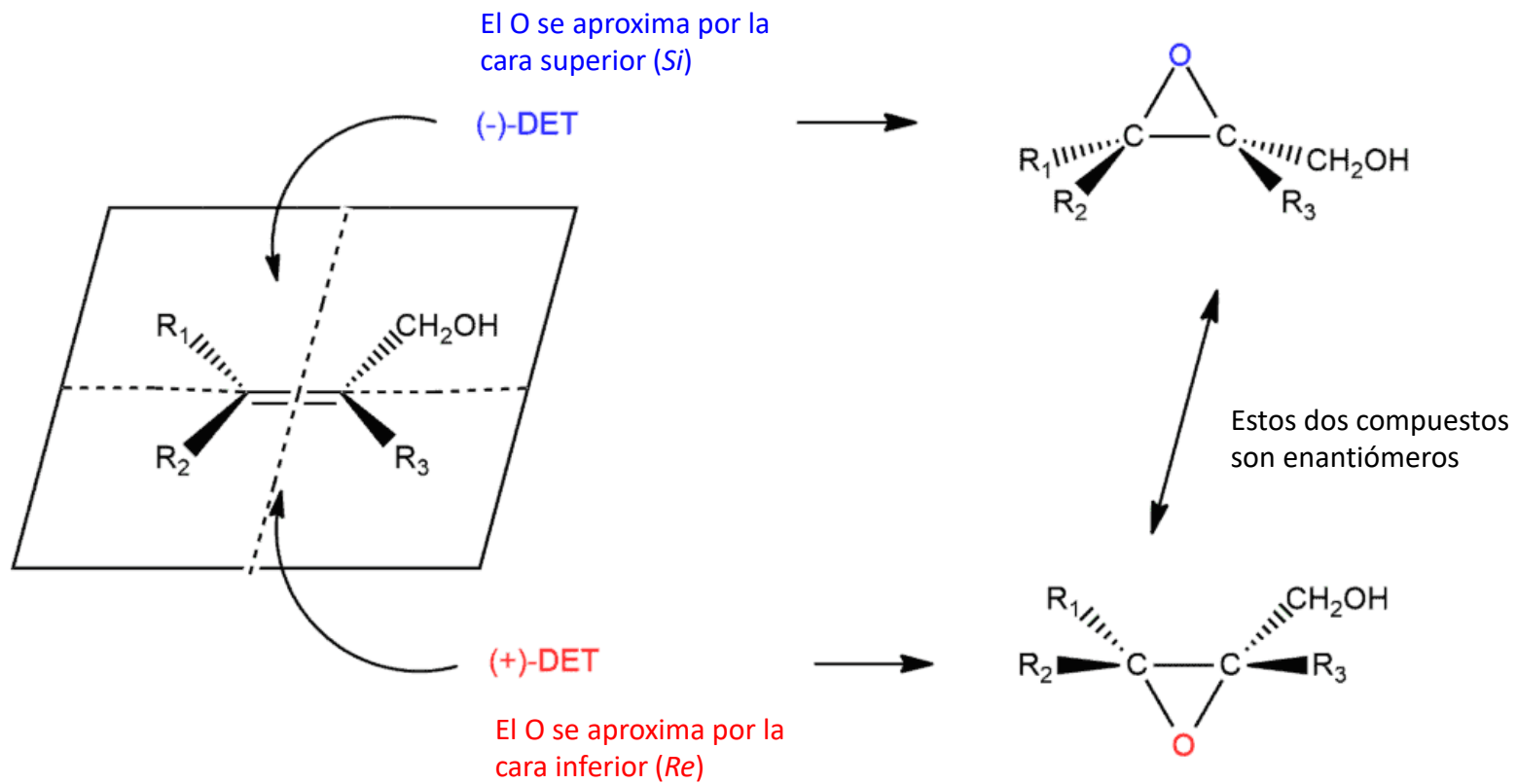
La epoxidación Sharpless permite la epoxidación enantioselectiva de alcoholes alílicos proquirales. La inducción asimétrica se consigue añadiendo un derivado de tartrato enriquecido enantioméricamente.



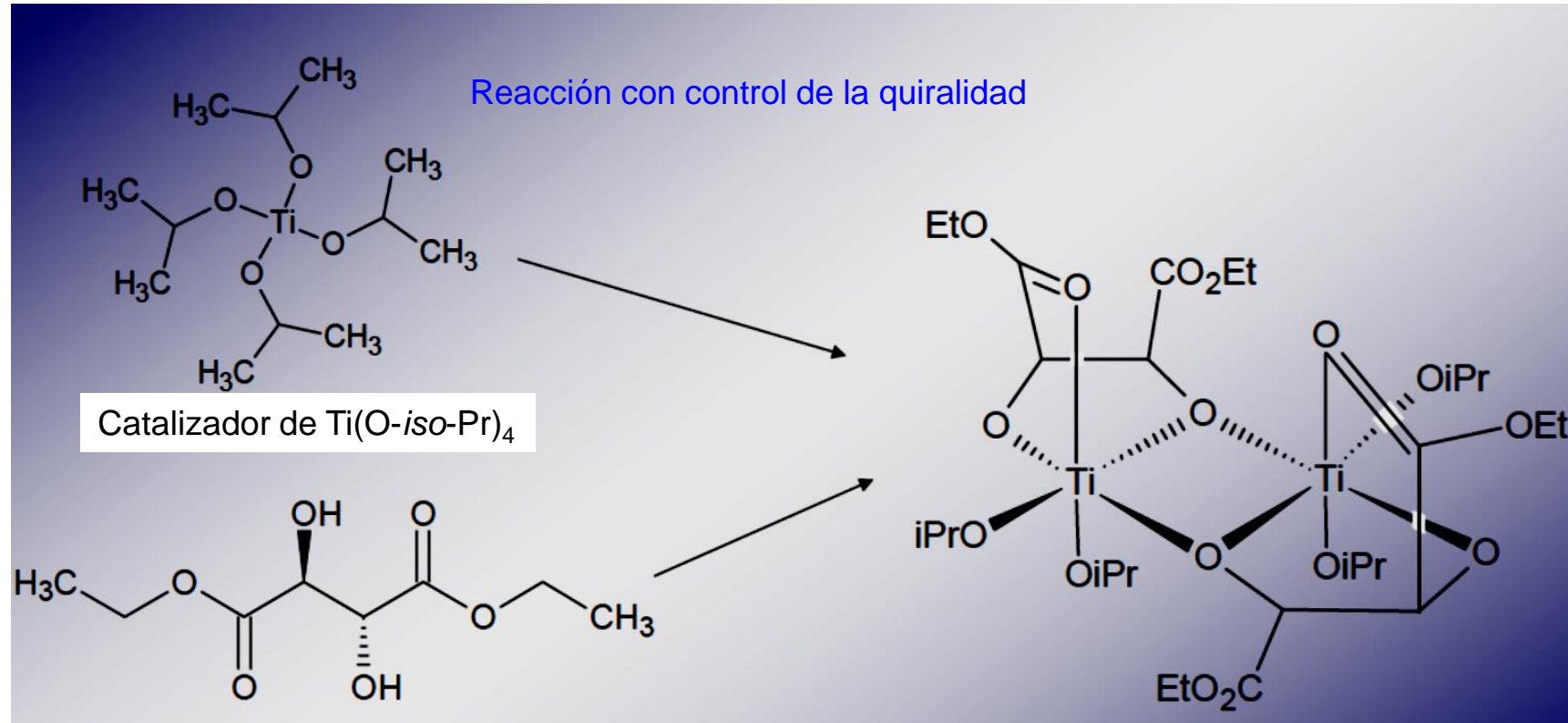
MECANISMO DE LA EPOXIDACIÓN DE SHARPLESS

El oxidante para la epoxidación es hidroperóxido de *ter*-butilo. La reacción es catalizada por $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, que une el hidroperóxido, el grupo alcohol alílico y el ligando tartrato asimétrico a través de átomos de oxígeno (estado de transición putativo representado a continuación).





Mecanismo: formación el catalizador

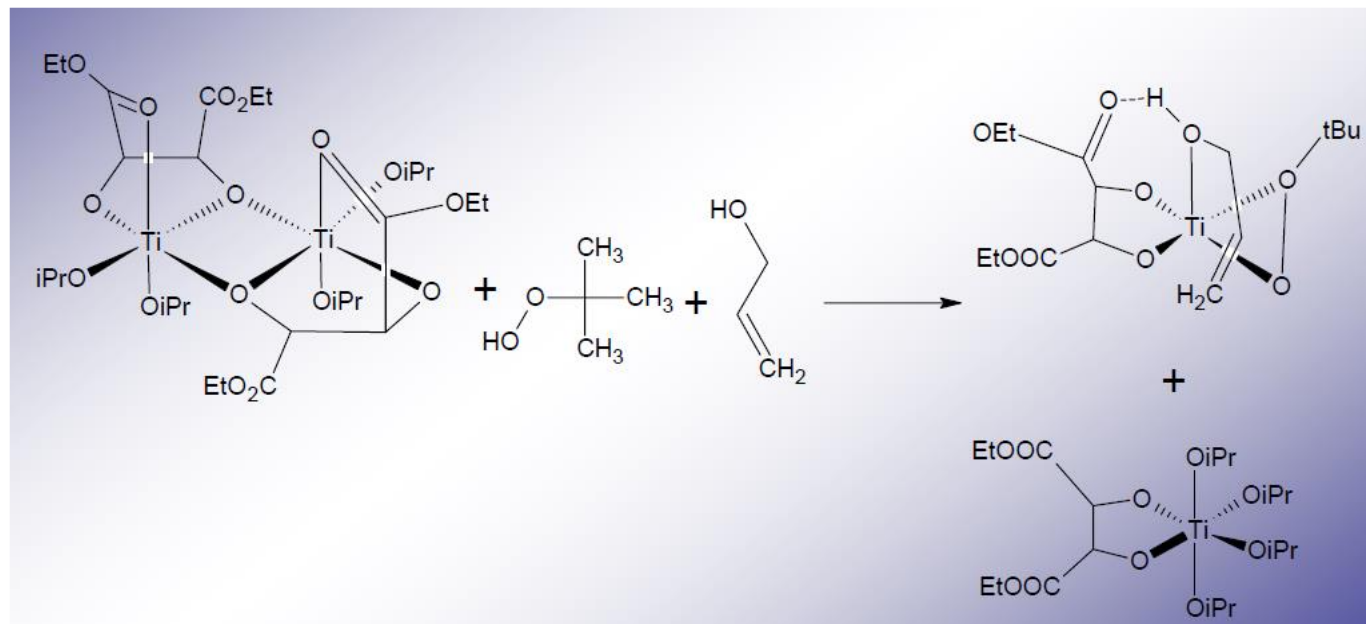


Tartrato de dietilo (DET)

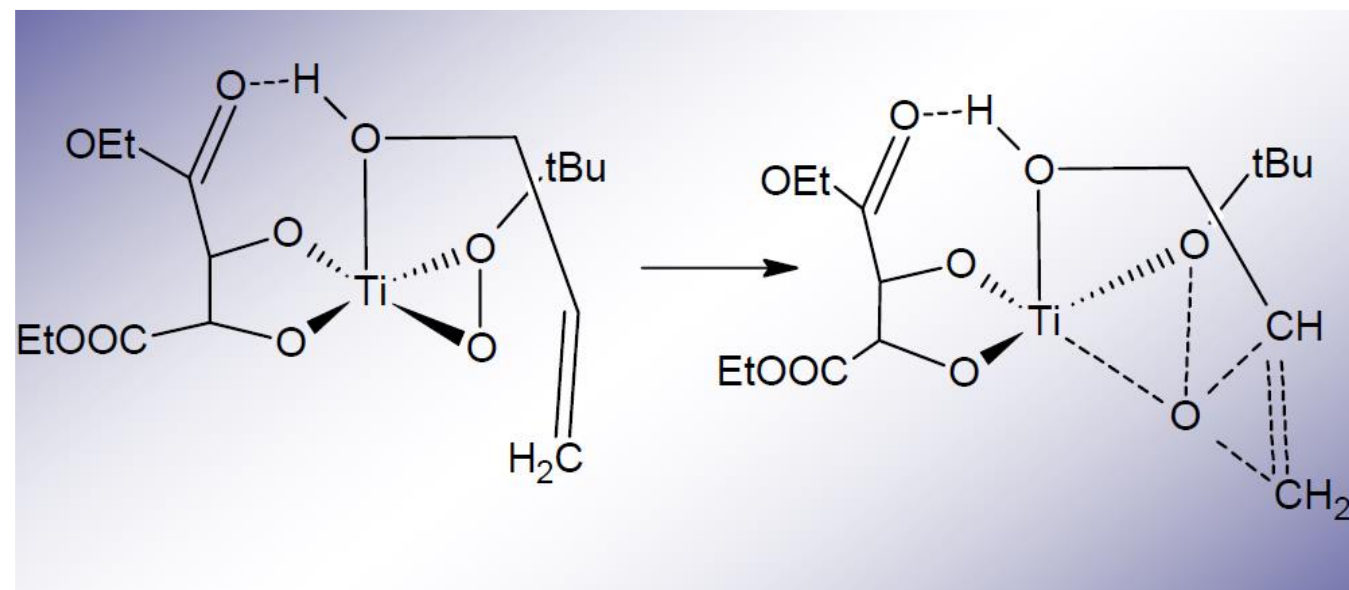
Via rápida de intercambio de ligando de O-iso-Pr y el tartrato de dietilo



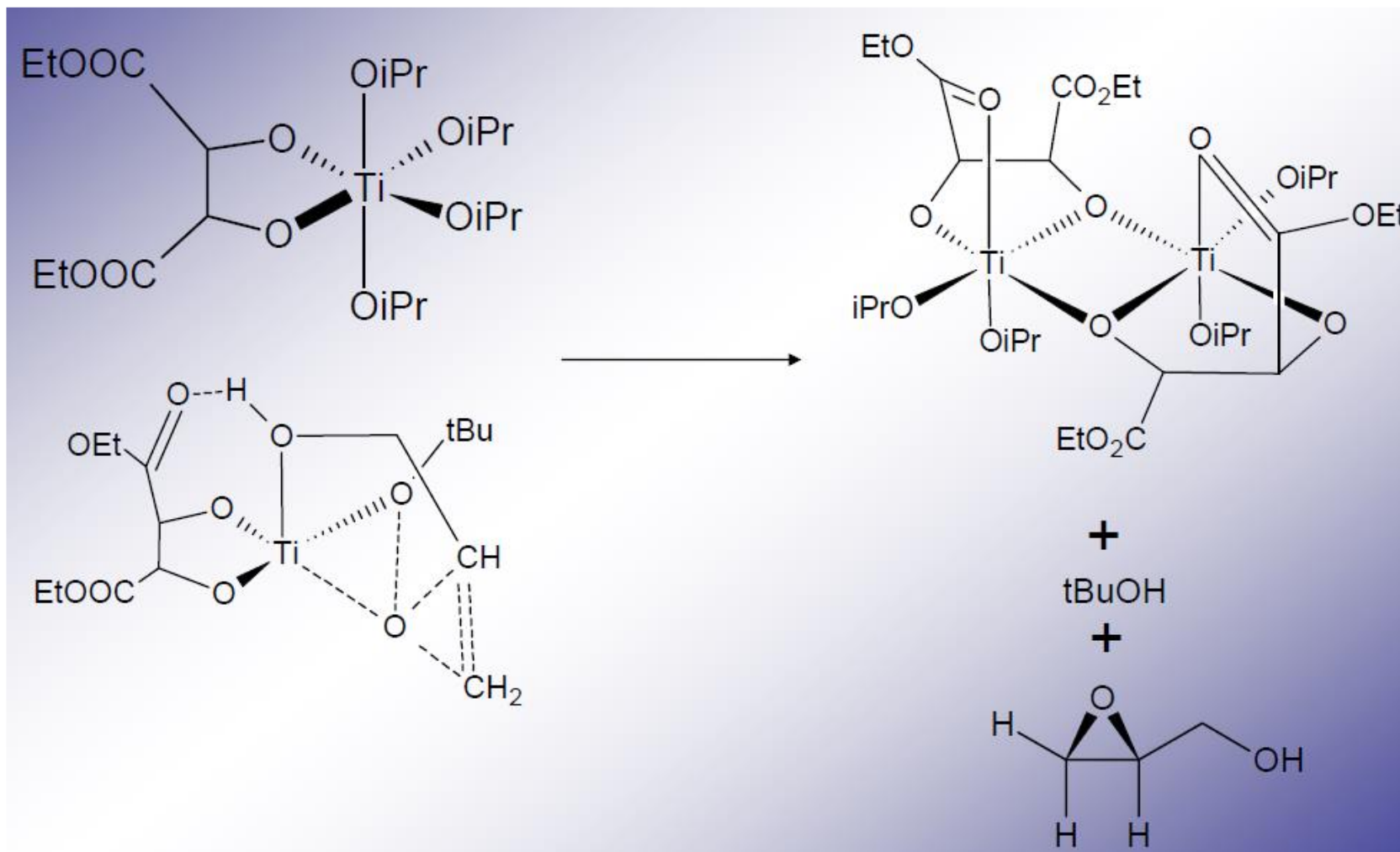
Intercambio de ligando

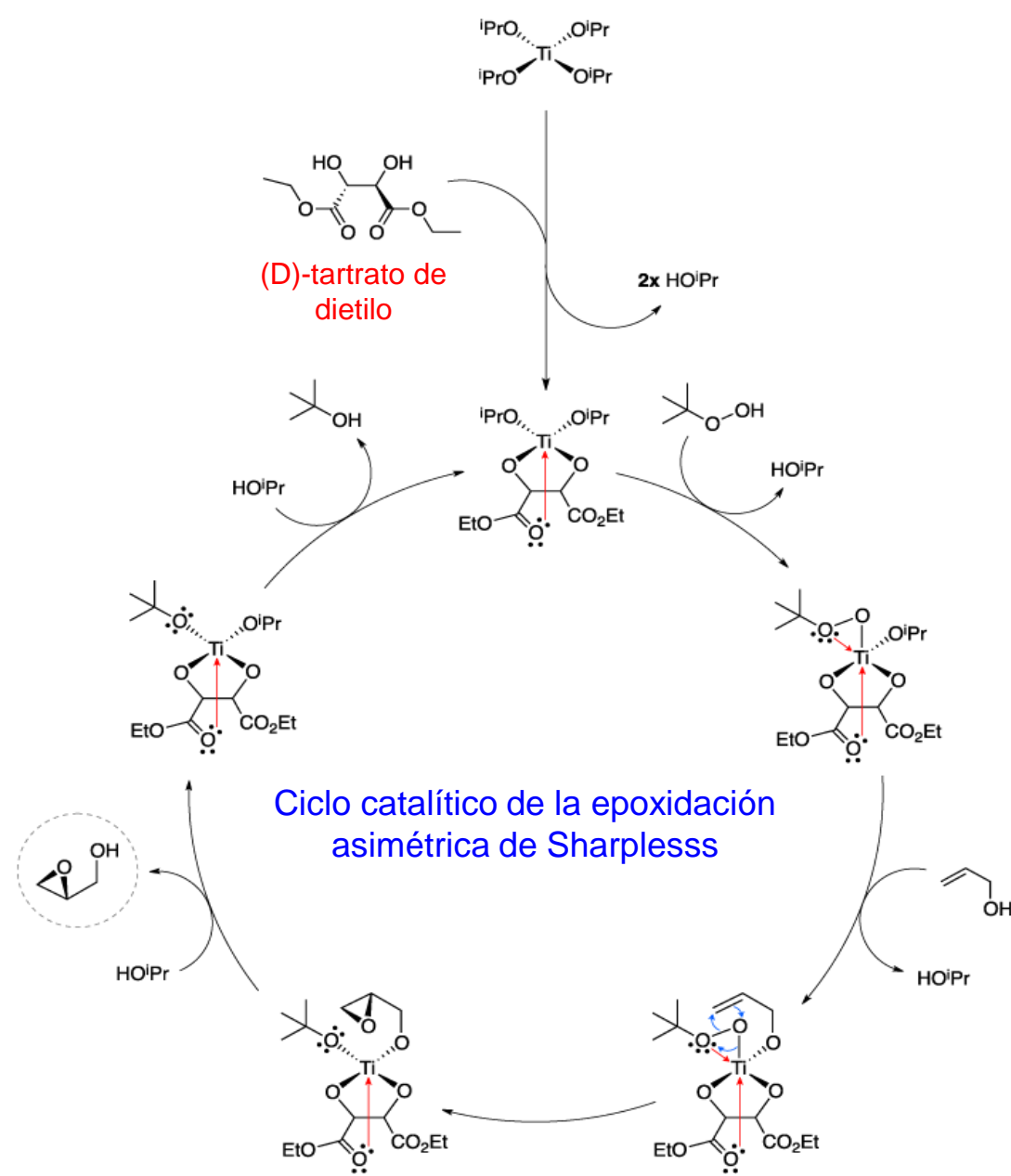


Estado de transición (ET)



Formación de productos





Posibles problemas:

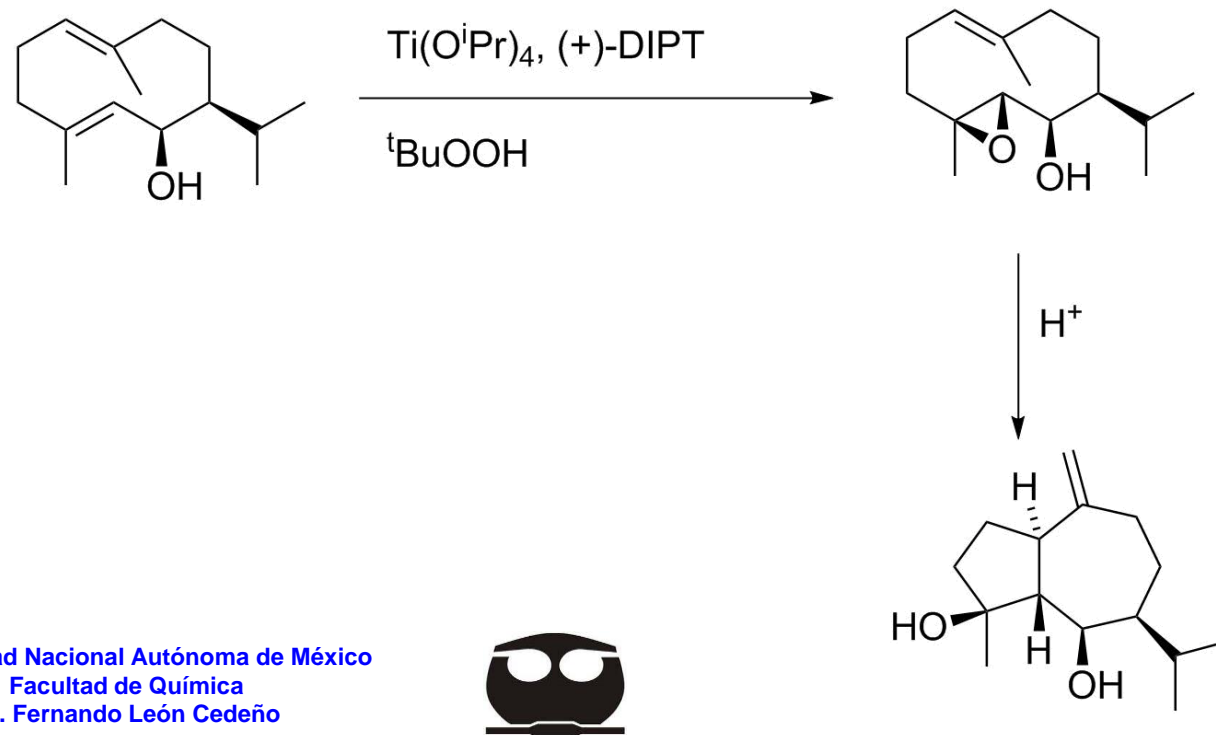
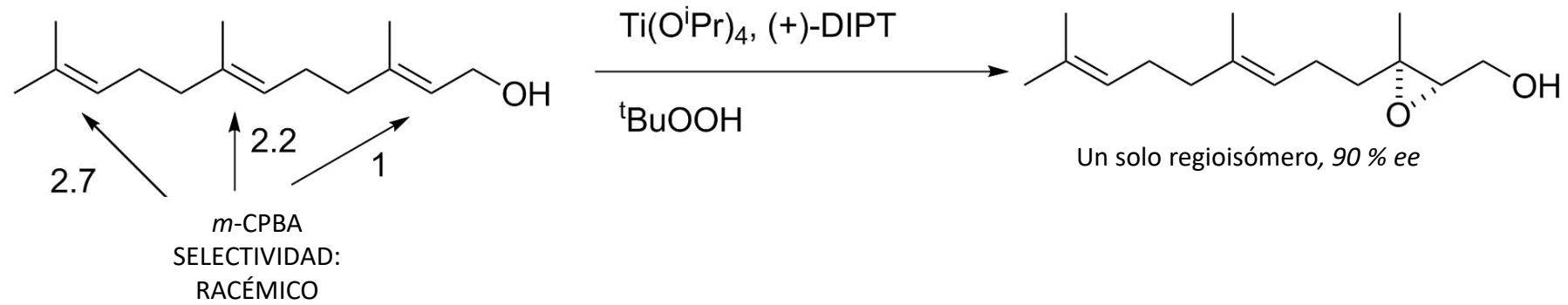
- Cantidad estequiométrica de catalizador requerida
- Sustratos solubles en agua (soporte de polímero) no se puede aislar después de la reacción
- Requisito para bajas temperaturas (alto costo para SAE)
- Algunos sustratos reaccionan muy lentamente –¿Reacción heterogénea?

Uso de tamiz molecular

- Ventajas:
 - a) Economía: se requiere menos catalizador
 - b) Condiciones algo más suaves
 - c) Facilidad de aislamiento
 - d) Mayor rendimiento
 - e) Posible derivatización *in situ*
- Problema:
 - a) el sustrato puede no ser soluble en el disolvente (baja concentración de iones *iso*-propóxido)



Ejemplos



Driving Forces in the Sharpless Epoxidation Reaction: A Coupled AIMD/QTAIM Study

Filipe Teixeira, Ricardo Mosquera, André Melo, Cristina Freire, M. Natália D. S. Cordeiro^{*†}

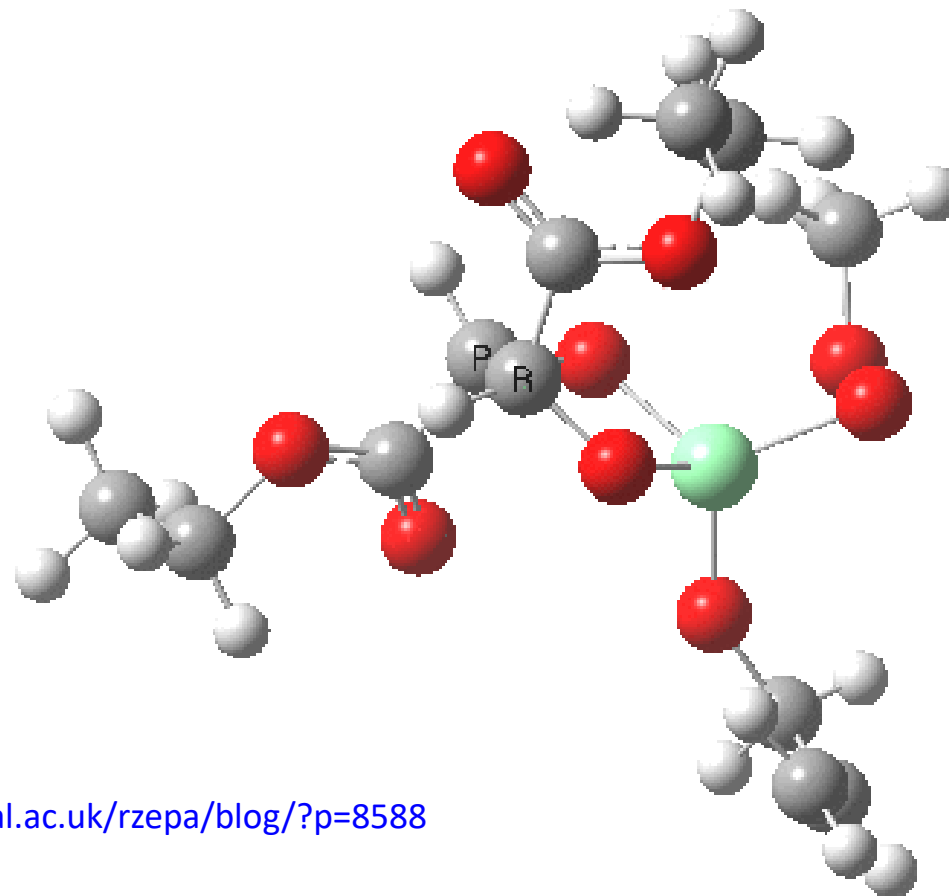
Inorg. Chem. **2017**, 56, 4, 2124–2134

<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b02770>

TEACHING SHARPLESS EPOXIDATION – A NEW APPROACH

Saroj A.; Virendra, P.; Kalsib, P. S.

Int. J. Chem. Sci.: **2011**, 9(1), 1-10



<https://www.ch.imperial.ac.uk/rzepa/blog/?p=8588>



1.J.M. Klunder, S.Y. Ko, and K.B. Sharpless, "Asymmetric epoxidation of allyl alcohol: efficient routes to homochiral .beta.-adrenergic blocking agents", *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 51, pp. 3710-3712, 1986. <http://dx.doi.org/10.1021/jo00369a032>

2.R.M. Hanson, and K.B. Sharpless, "Procedure for the catalytic asymmetric epoxidation of allylic alcohols in the presence of molecular sieves", *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 51, pp. 1922-1925, 1986. <http://dx.doi.org/10.1021/jo00360a058>

3.G. Boche, K. Möbus, K. Harms, and M. Marsch, "[((η^2 -tert-Butylperoxo)titanatrane) $_2$ · 3 Dichloromethane]: X-ray Crystal Structure and Oxidation Reactions", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, pp. 2770-2771, 1996. <http://dx.doi.org/10.1021/ja954308f>

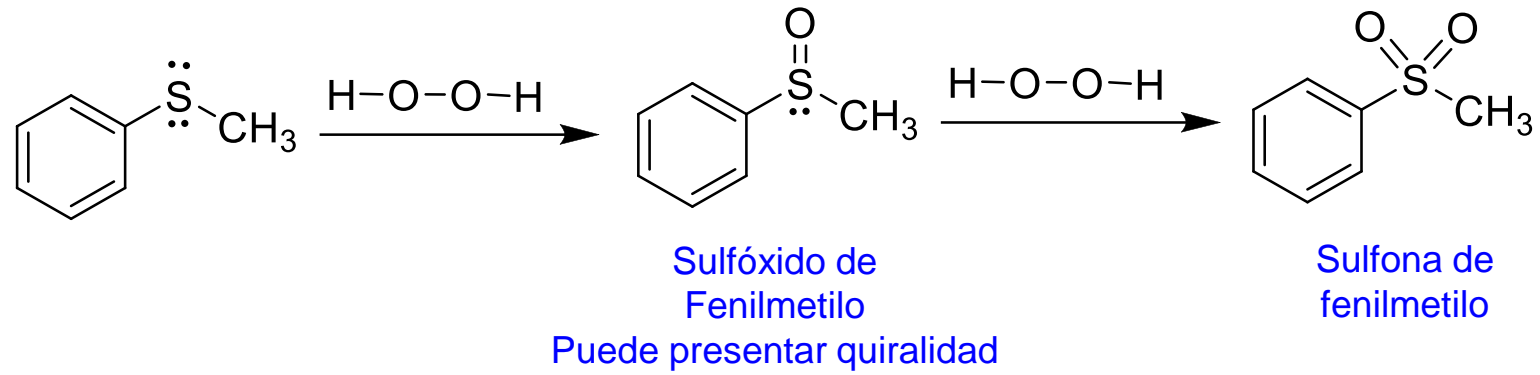
4.J.L. Arbour, H.S. Rzepa, J. Contreras-García, L.A. Adrio, E.M. Barreiro, and K.K.M. Hii, "Silver-Catalysed Enantioselective Addition of OH and NH Bonds to Allenes: A New Model for Stereoselectivity Based on Noncovalent Interactions", *Chemistry - A European Journal*, vol. 18, pp. 11317-11324, 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201200547>

5.A. Buchard, F. Jutz, M.R. Kember, A.J.P. White, H.S. Rzepa, and C.K. Williams, "Experimental and Computational Investigation of the Mechanism of Carbon Dioxide/Cyclohexene Oxide Copolymerization Using a Dizinc Catalyst", *Macromolecules*, vol. 45, pp. 6781-6795, 2012. <http://dx.doi.org/10.1021/ma300803b>

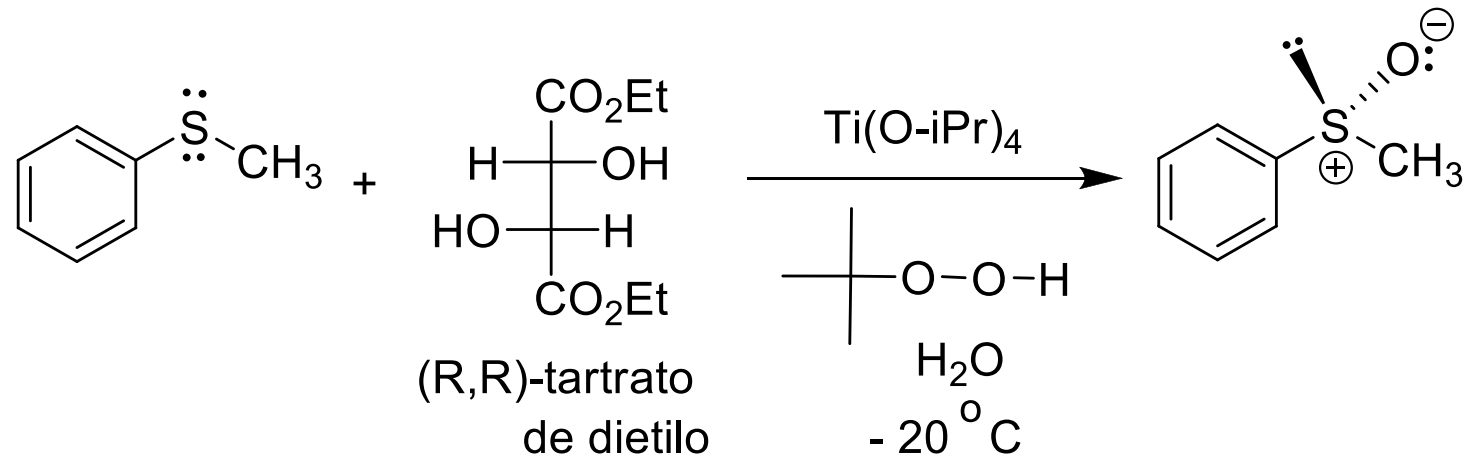
6.W. Uhl, M. Reza Halvagar, and M. Claesener, "Reducing GaH and GaC Bonds in Close Proximity to Oxidizing Peroxo Groups: Conflicting Properties in Single Molecules", *Chemistry - A European Journal*, vol. 15, pp. 11298-11306, 2009. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200900746>

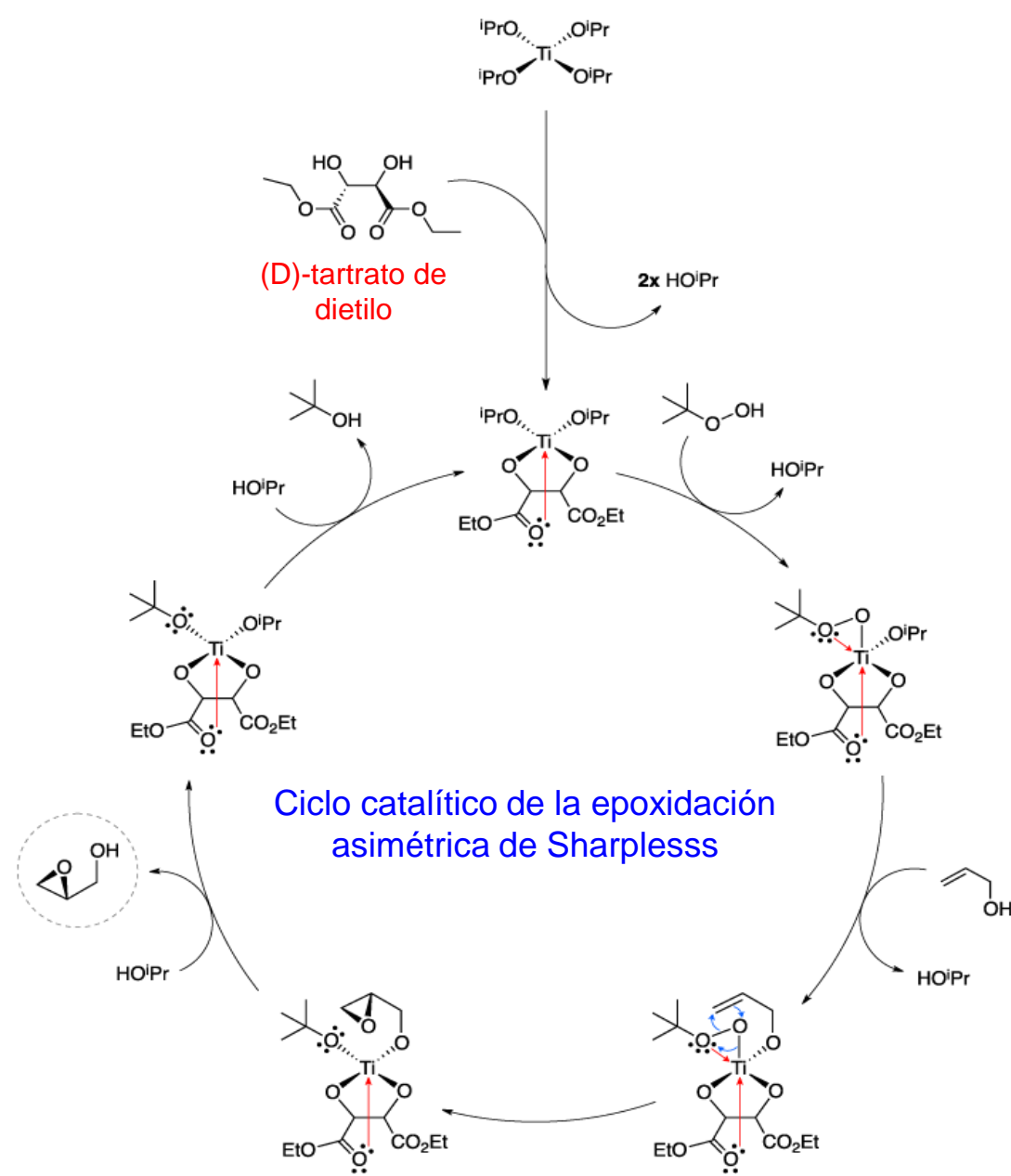


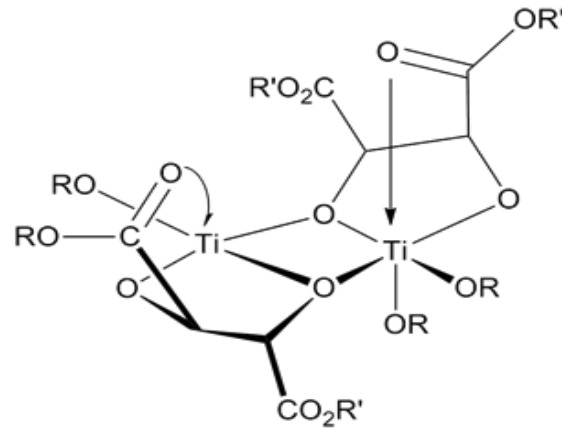
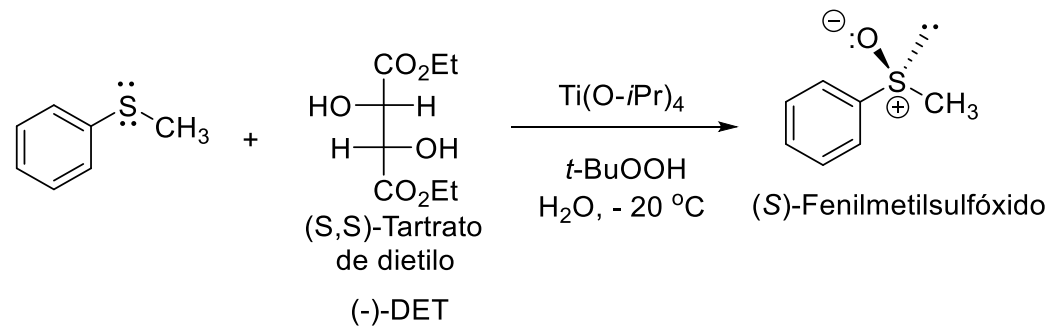
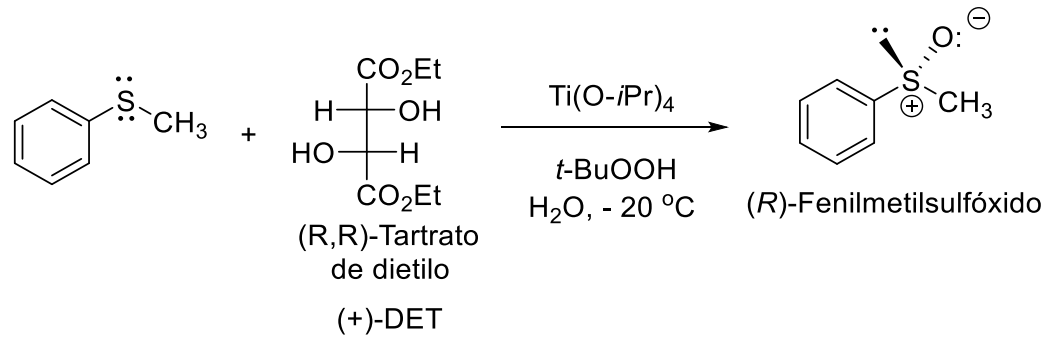
OXIDACIÓN DE SULFUROS

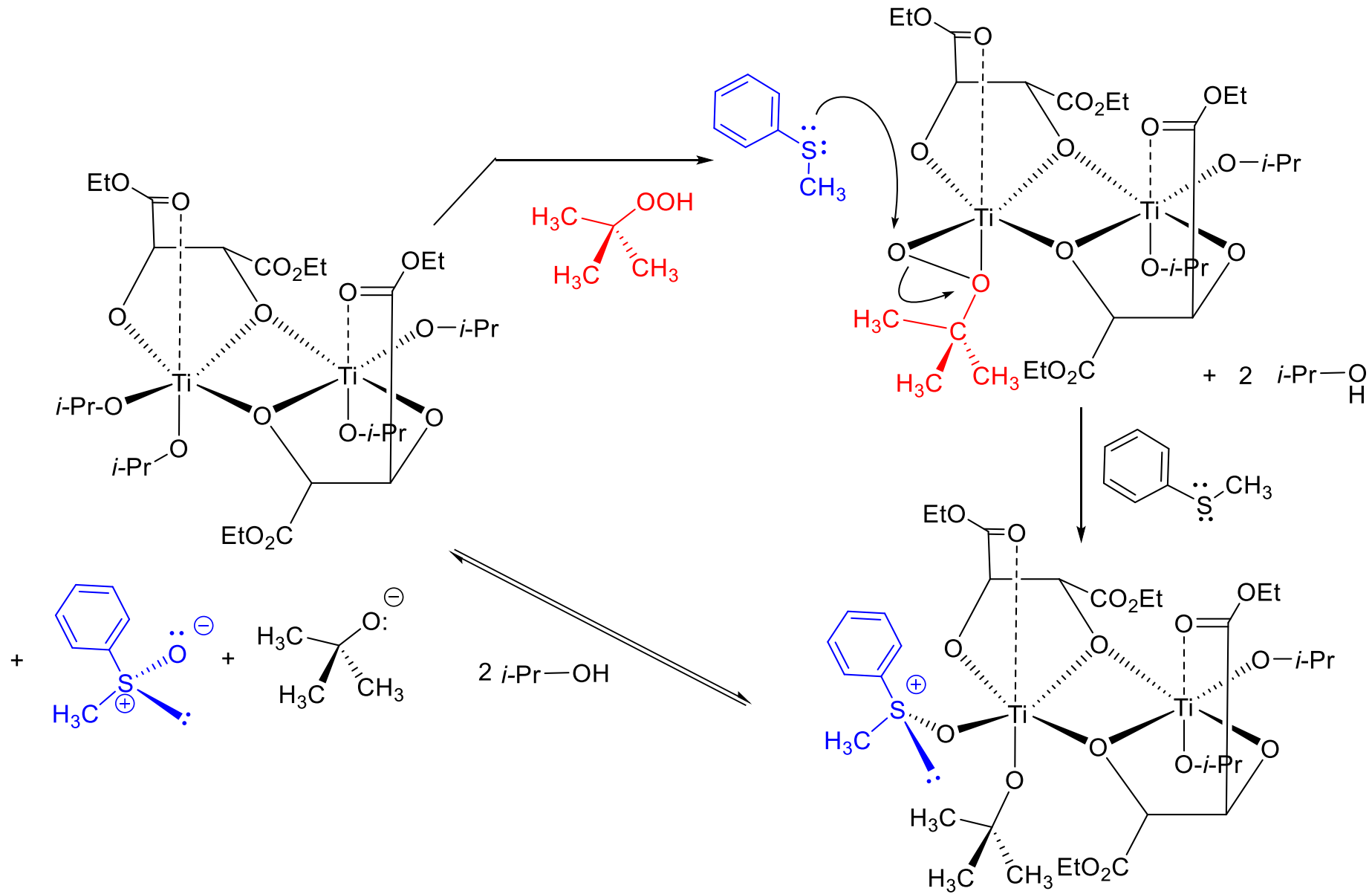


Bajo condiciones de oxidación de Sharpless





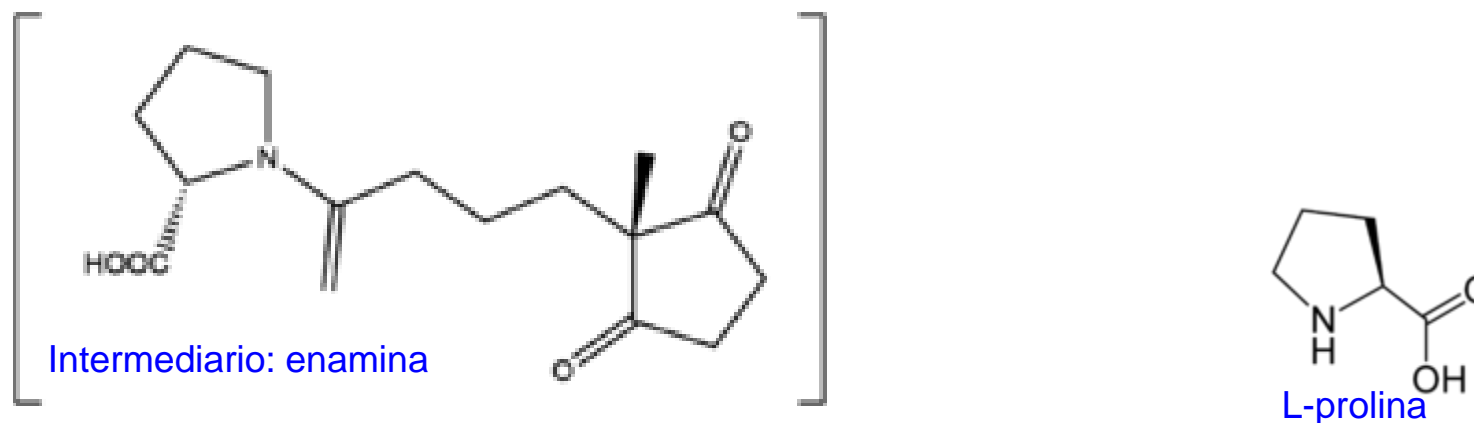
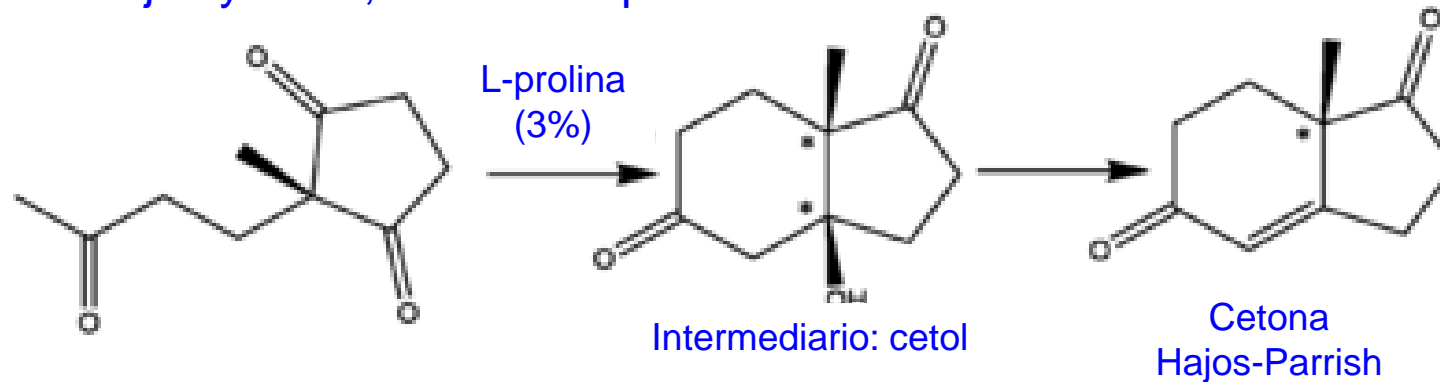




Reacciones de enaminas de cetonas

Reacción Hajos–Parrish–Eder–Sauer–Wiechert

Zoltan Hajos y otros, de las compañías Hoffmann-La Roche and Schering AG.



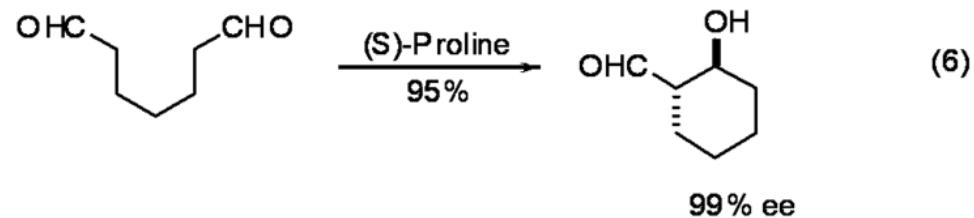
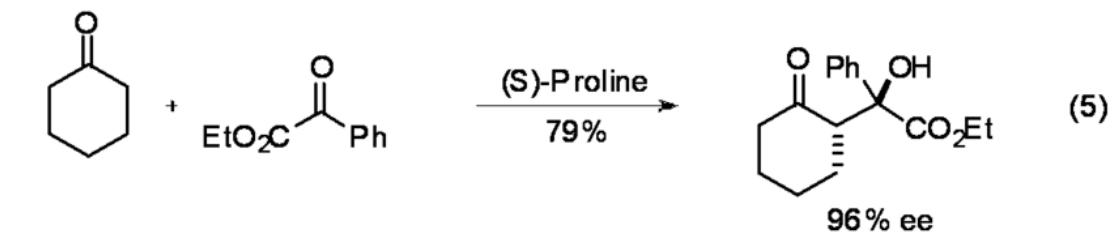
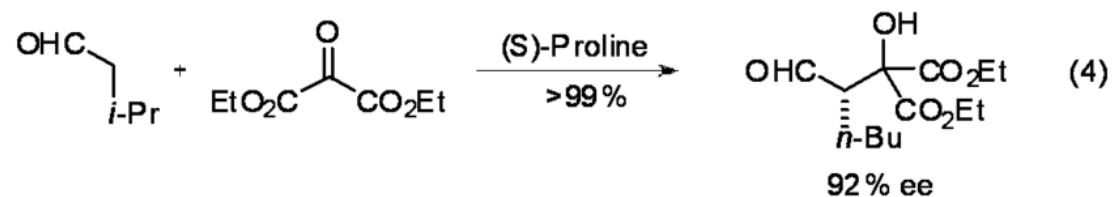
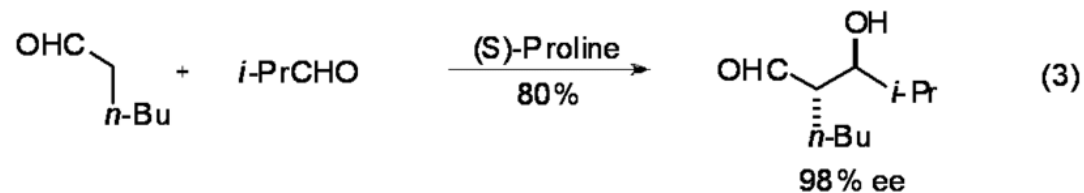
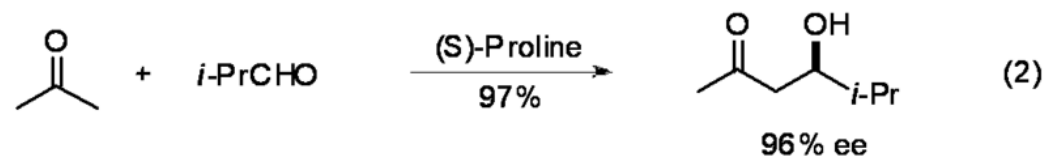
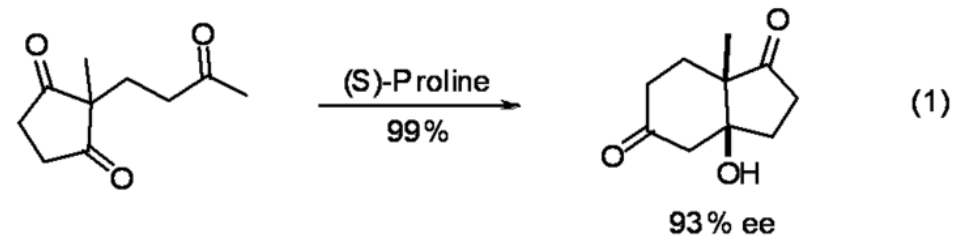
Wang, Zerong (2009). *Comprehensive organic name reactions and reagents*. Hoboken, N.J.: John Wiley.

1. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. German Patent DE 2102623 **1971**

2. Hajos, Zoltan G.; Parrish, D. R. "Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry". *The Journal of Organic Chemistry*. **1974**, 39(12): 1615–1621.

3. Eder, Ulrich "New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures". *Angewandte Chemie International Edition in English*. **1971**, 10 (7): 496–497.

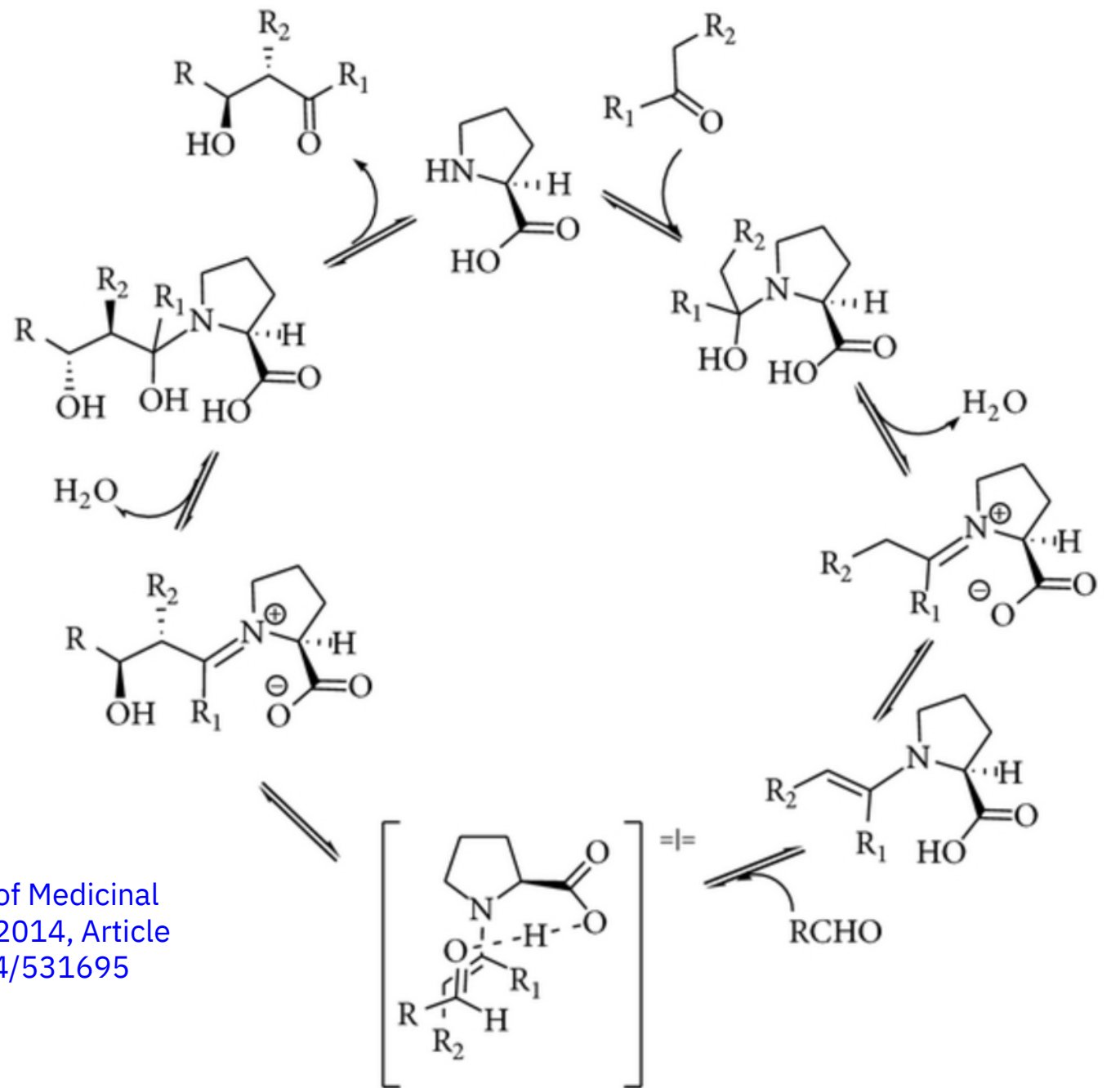




Systems Chemistry, May 26th – 30th, 2008, Bozen, Italy

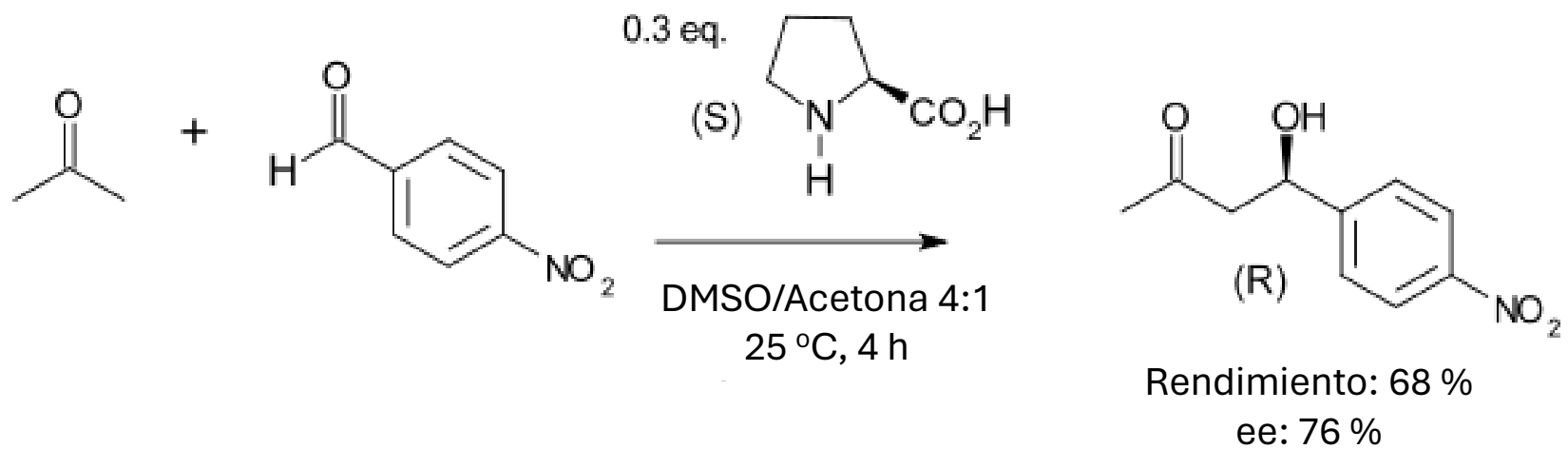
<http://www.beilstein-institut.de/Bozen2008/Proceedings/List/List.pdf>





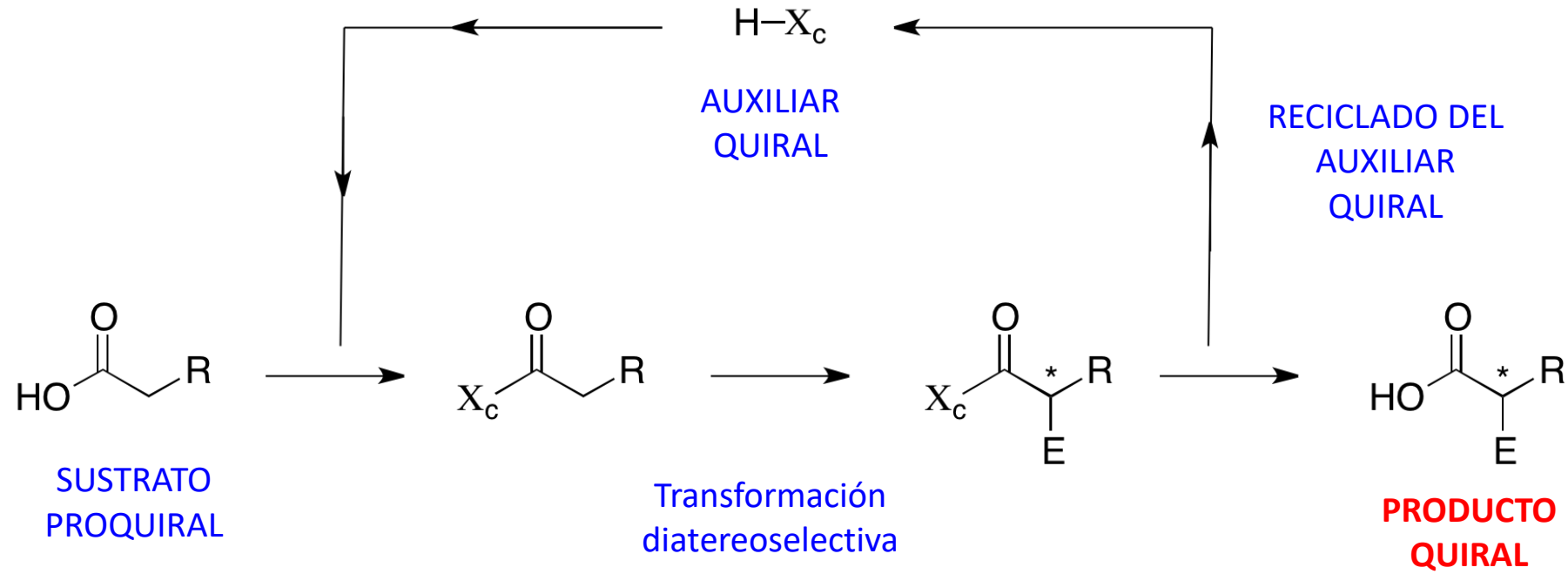
Alfredo Ricci, "Asymmetric Organocatalysis at the Service of Medicinal Chemistry", *International Scholarly Research Notices*, vol. 2014, Article ID 531695, 29 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/531695>





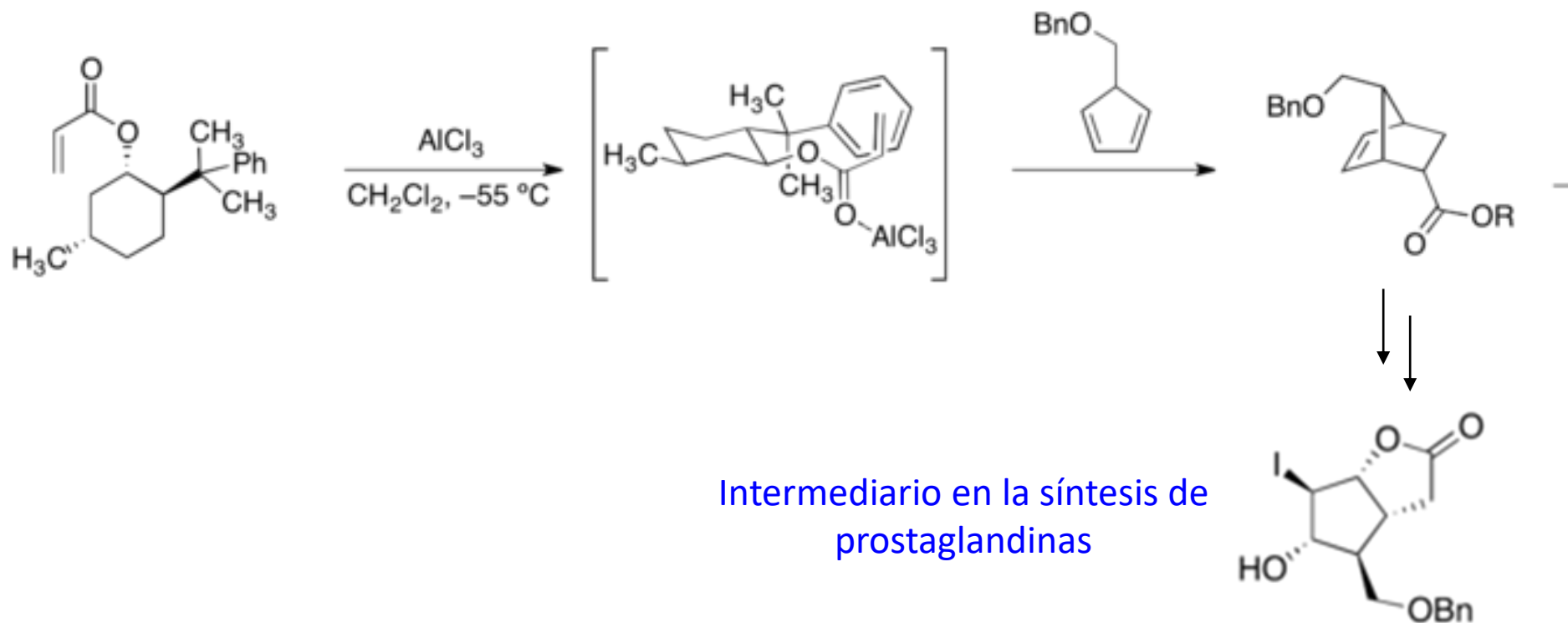
AUXILIARES QUIRALES

AUXILIARES QUIRALES



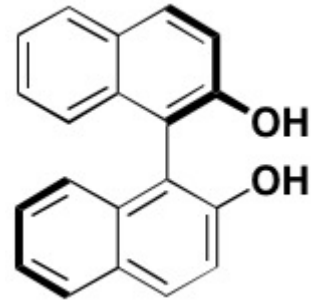
Diastereoselective Diels-Alder cycloaddition with the chiral auxiliary (-)-8-phenylmenthol in route to the prostaglandins.

E.J. Corey *et. al.* Llevaron a cabo una reacción de Diels-Alder asimétrica entre el éster acrilato de (-)-8-fenilmentol y el 5-benciloximetilciclopentadieno



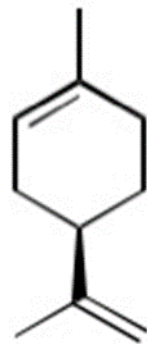
Corey, E. J.; Ensley, H. E. "Preparation of an Optically Active Prostaglandin Intermediate via Asymmetric Induction". *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97 (23): 6908–6909

1,1'-binaftil-2,2'-diol, o BINOL, se ha utilizado como auxiliar quiral para la síntesis asimétrica desde 1983



(R) - BINOL

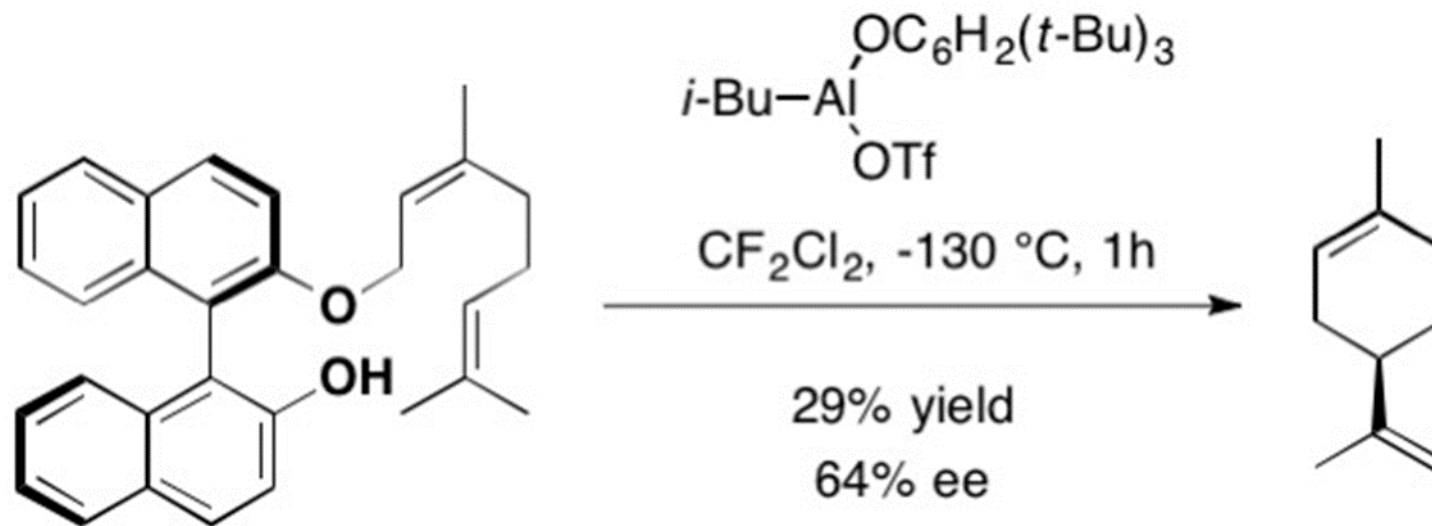
Hisashi Yamamoto utilizó por primera vez al (R) -BINOL como un auxiliar quiral en la síntesis asimétrica de limoneno, el cual es un ejemplo de un mono-terpeno cíclico.



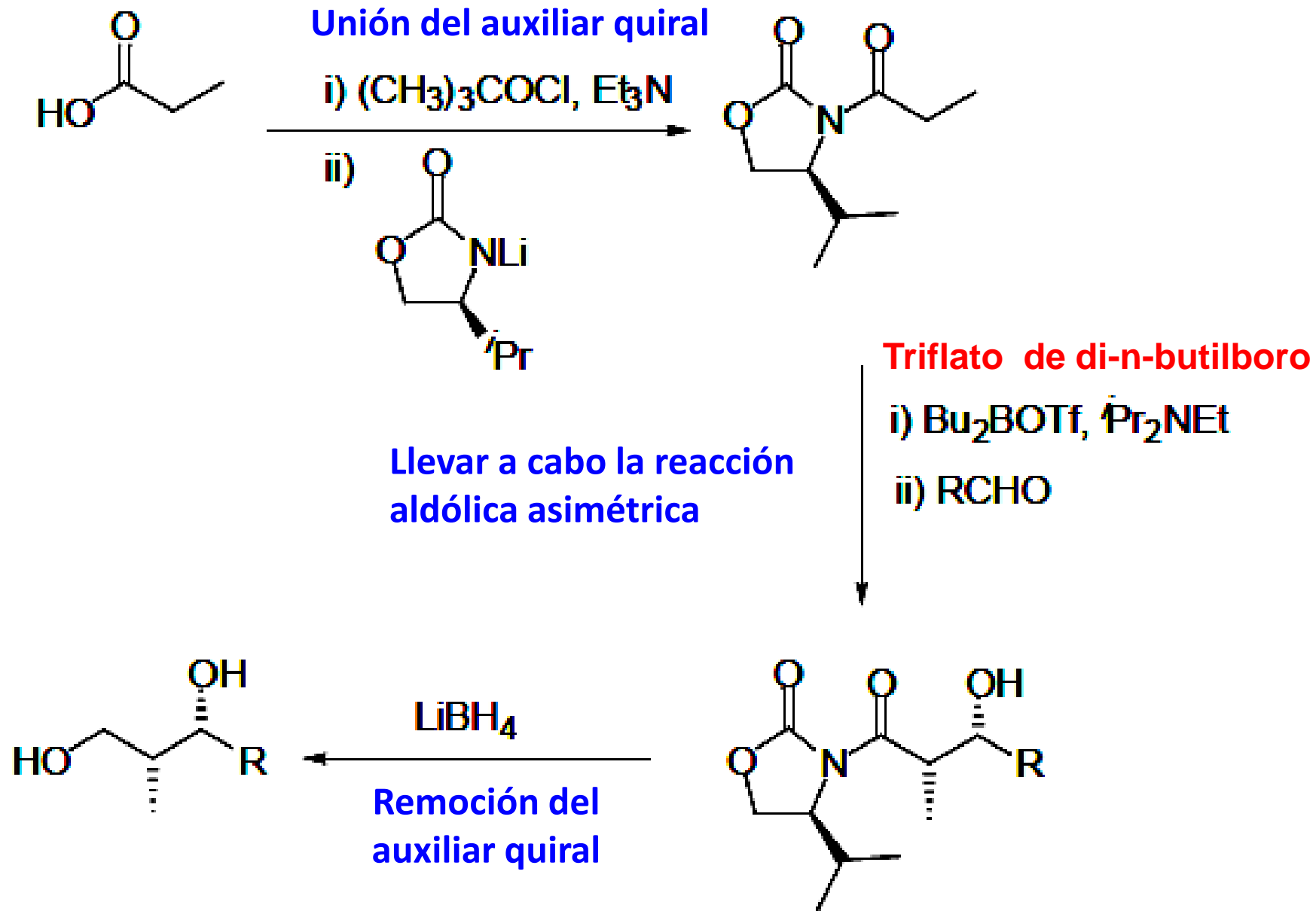
https://en.wikipedia.org/wiki/Chiral_auxiliary#/media/File:BINOL_chiral_auxiliary_1.jpg

(R)-BINOL monoether se preparó por monosililación y alquilación de (R)-BINOL el cual se empleó como el auxiliar quiral.

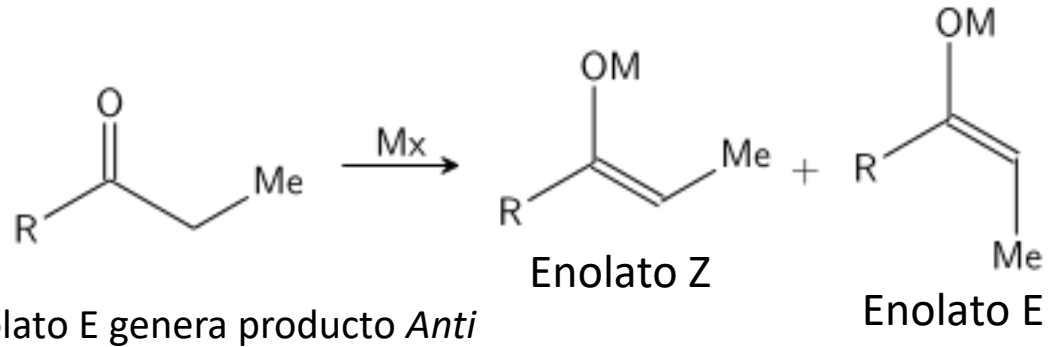
Posteriormente se llevó a cabo la reducción por un reactivo de organoaluminio, se sintetizó limoneno con rendimientos bajos (rendimiento del 29%) y excesos enantioméricos moderados (hasta de 64% ee)



PROPUESTA DE EVANS



Modelo Zimmerman–Traxler

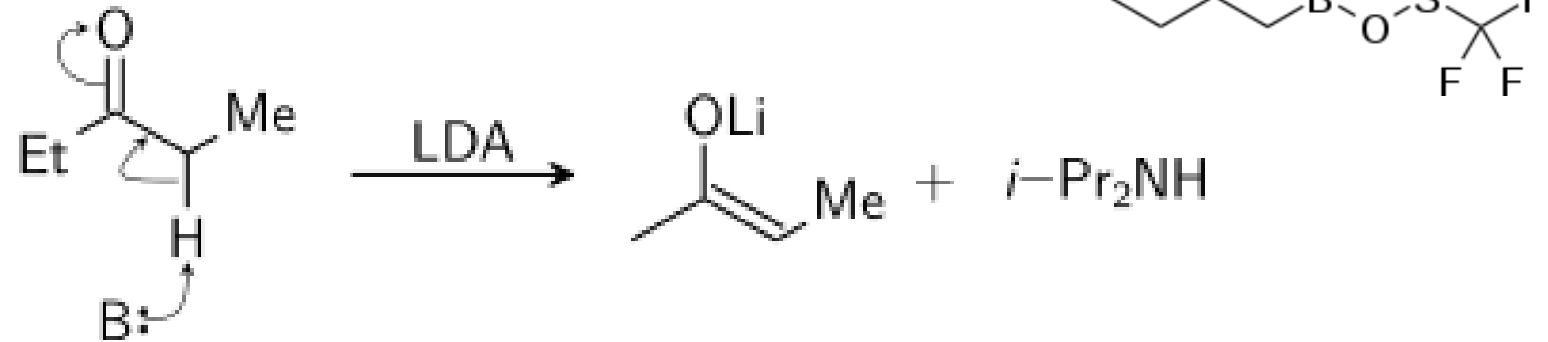


Enolato Z genera producto *Sin*

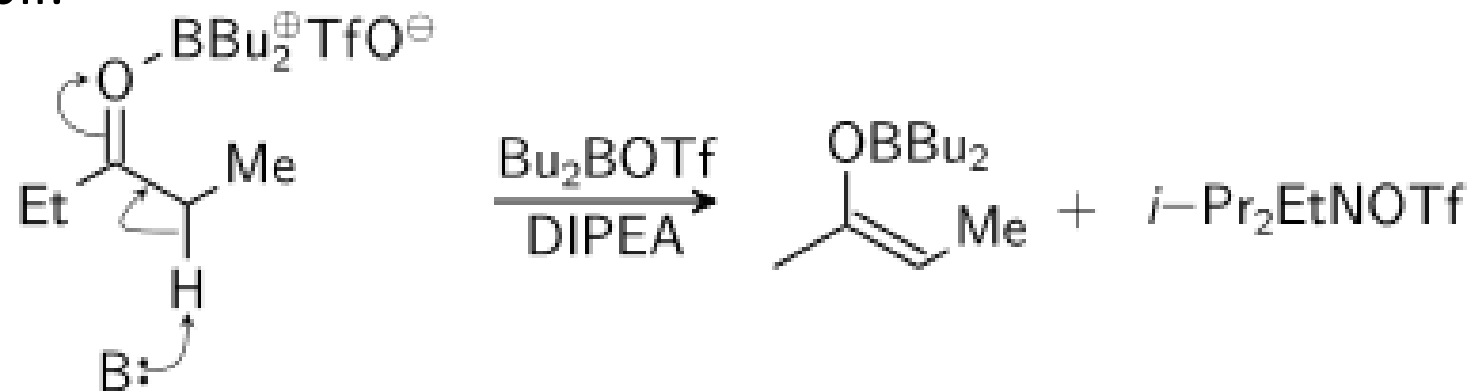


ENOLATOS DE BORO

Base fuerte:

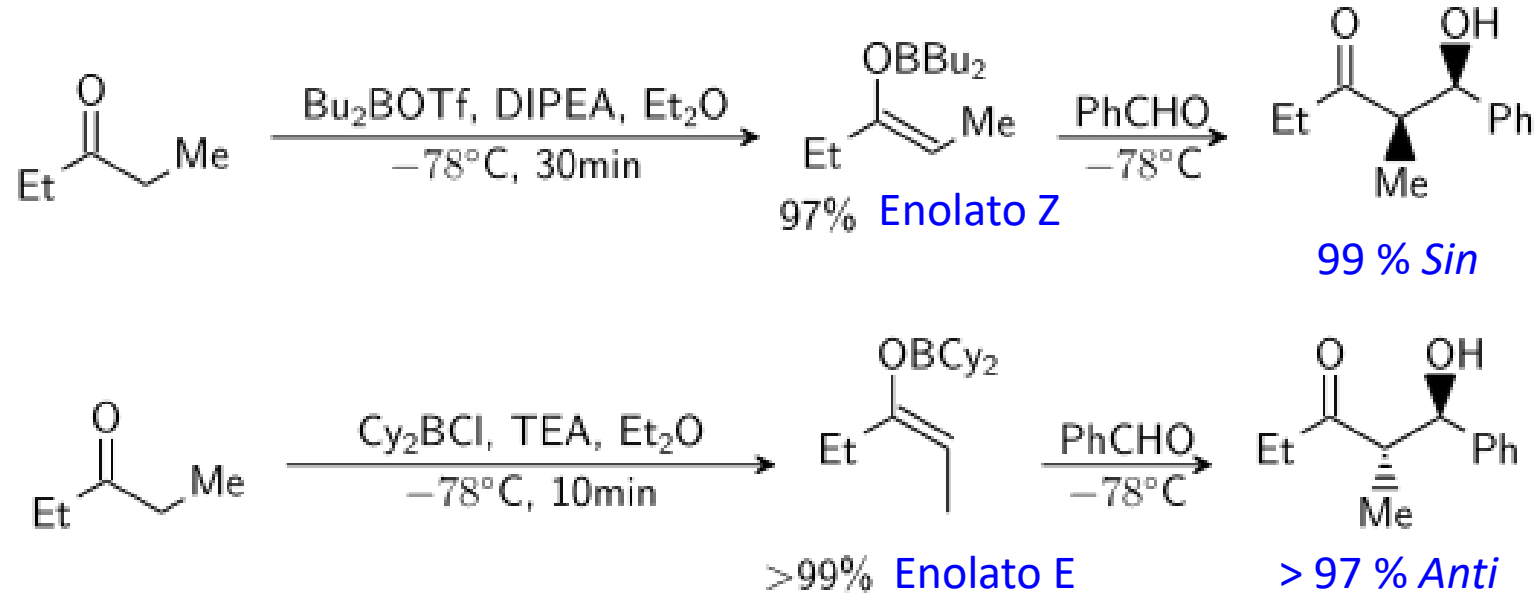


Base debil:

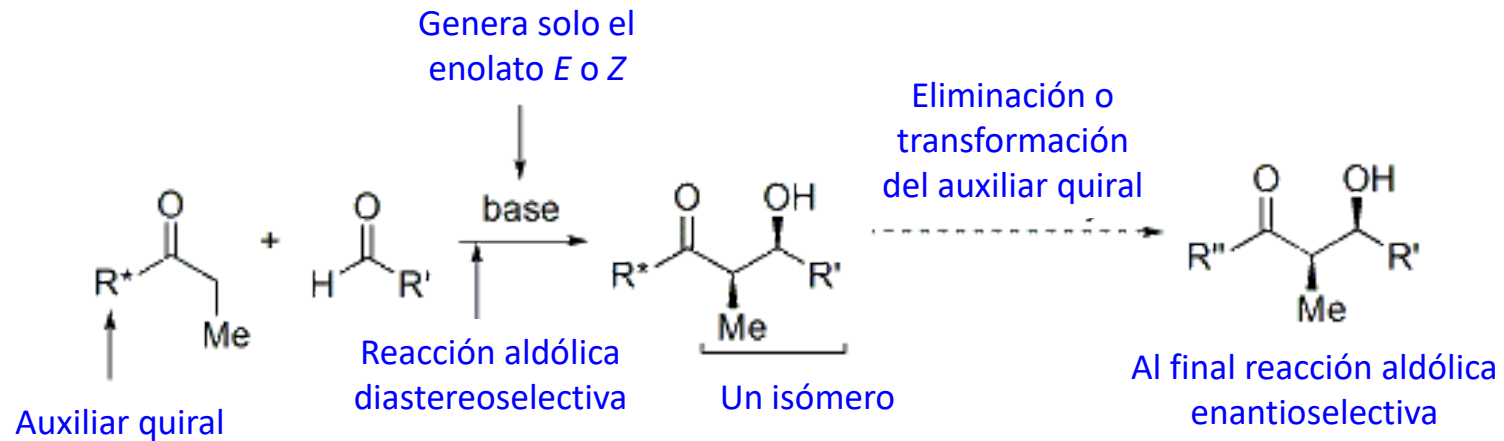
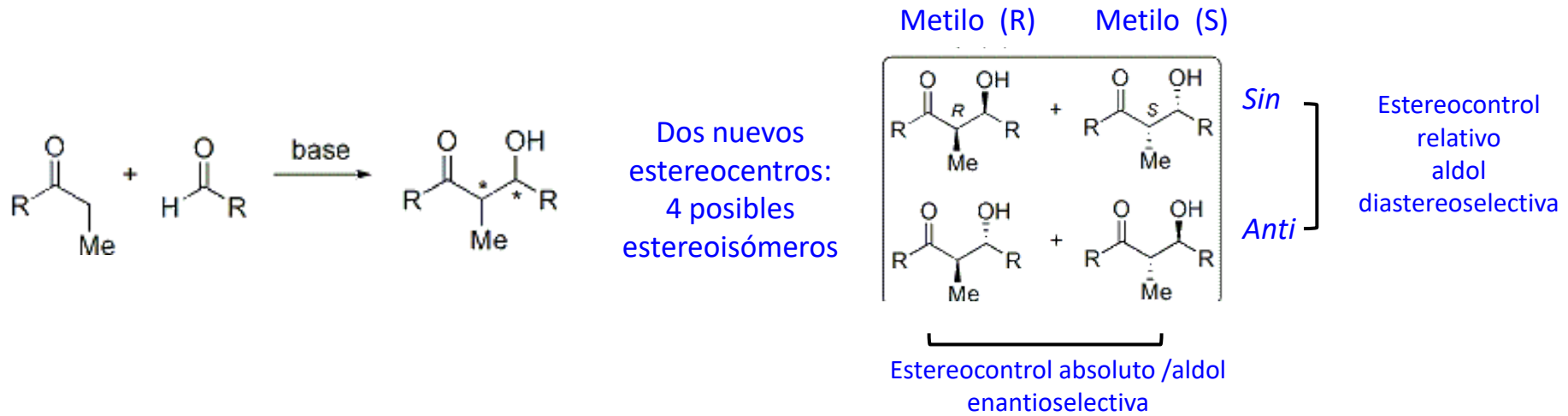


> 9% *Anti*

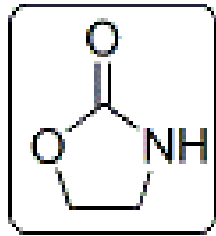
ENOLATOS DE BORO



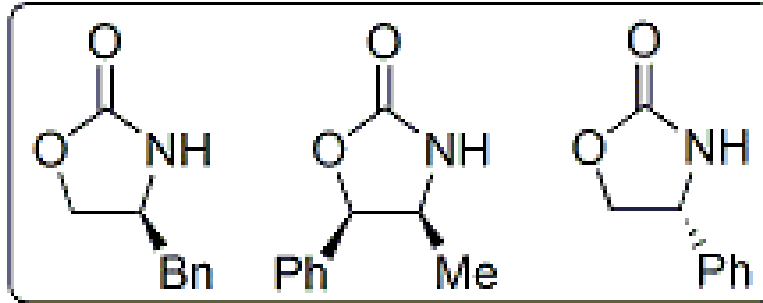
Química de la oxazolidinona de Evans



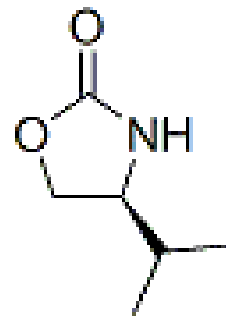
QUÍMICA DE LA OXAZOLIDINONA DE EVANS



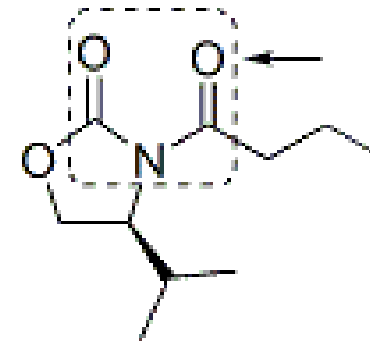
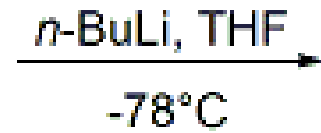
oxazolidinona



Oxazolidinonas comunes disponibles



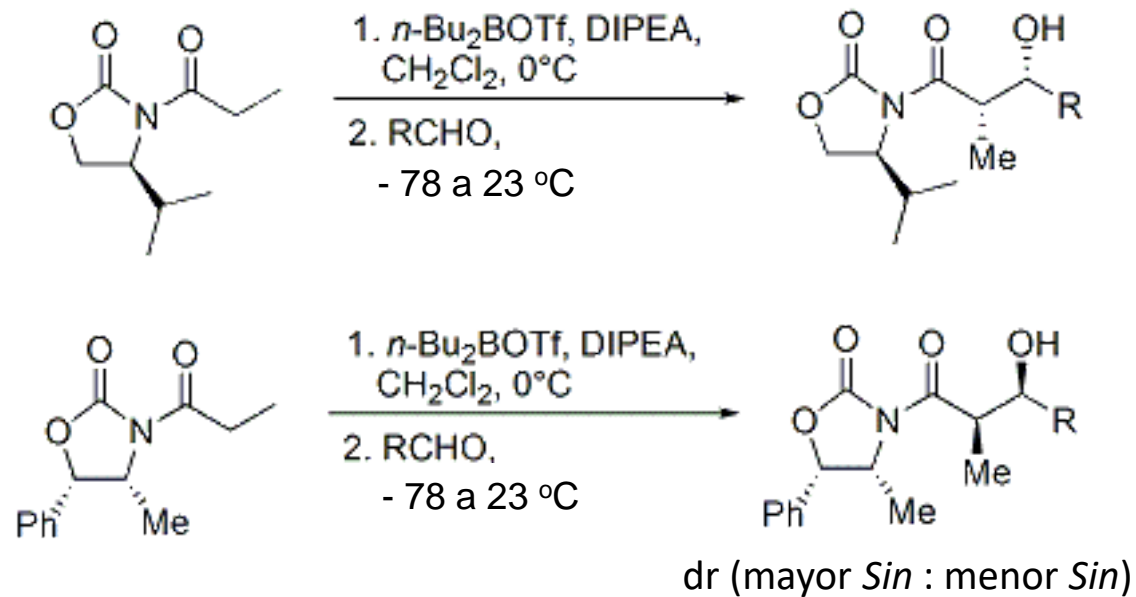
Acilación apropiada



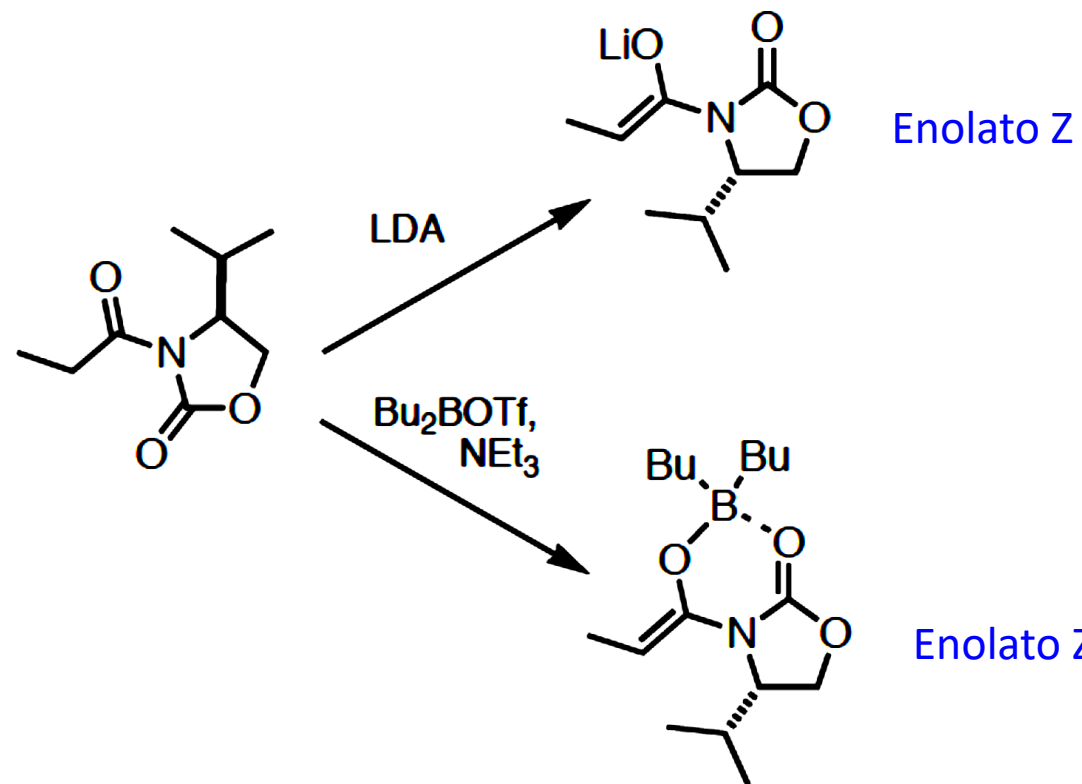
Imida

80-90%

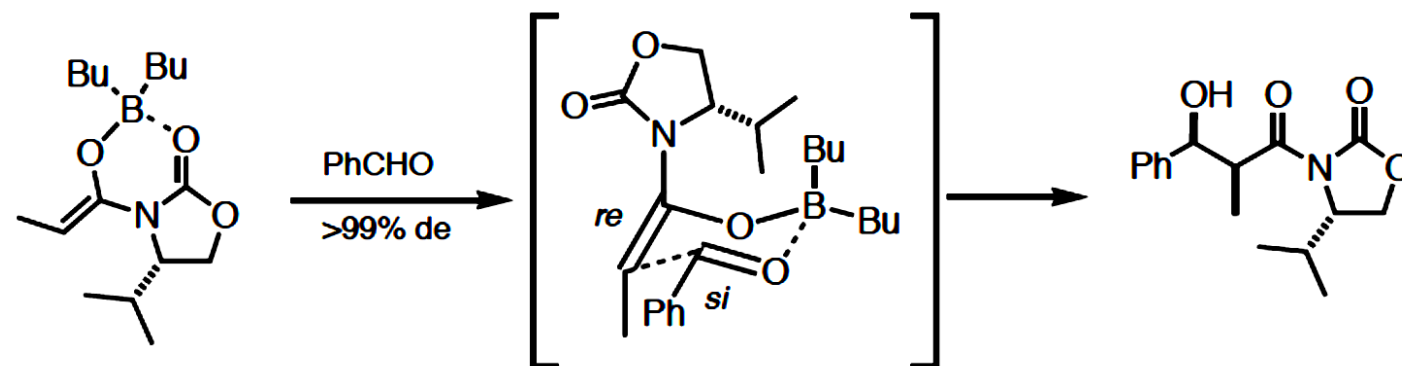
Imida Aldol
Una alta diastereoselectividad

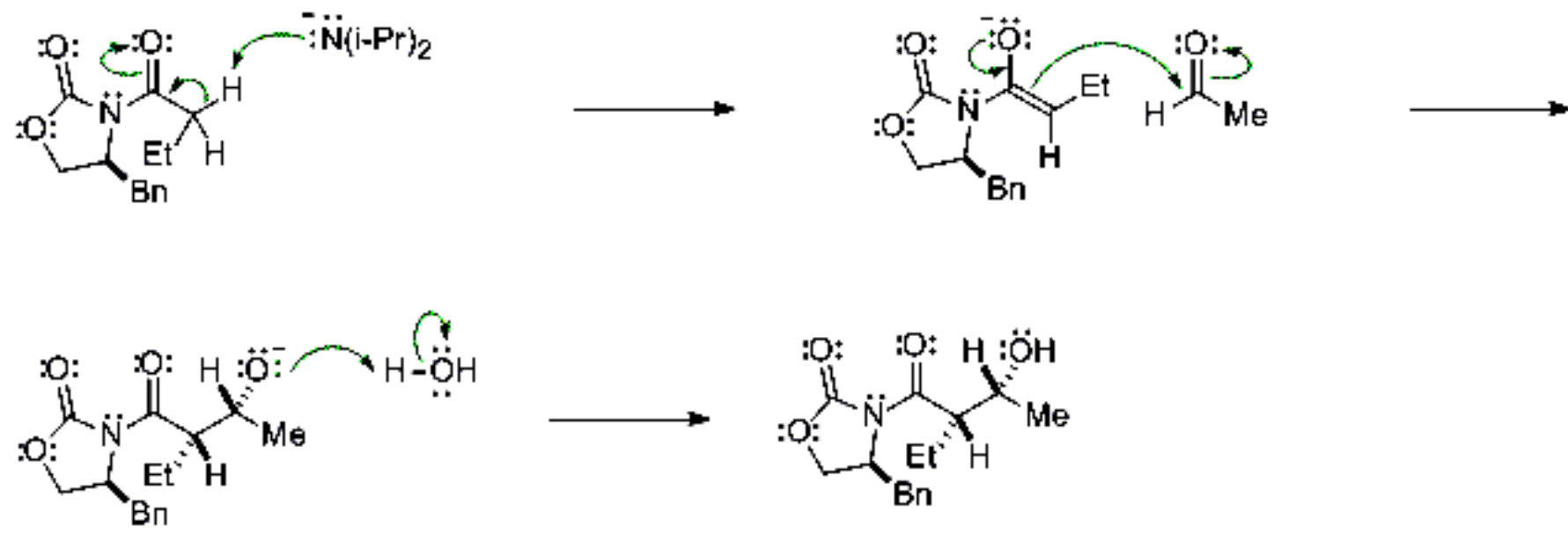
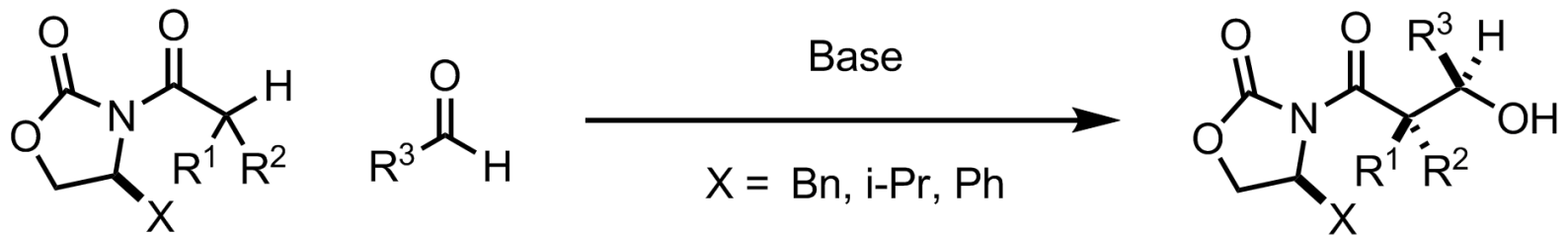


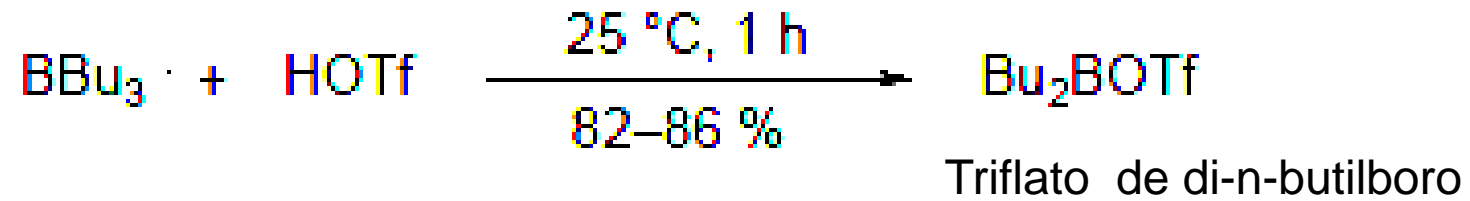
Aldehído	dr	Rendimiento (%)
	141:1	75
	>500:1	95
	>500:1	88
	>500:1	89



Modelo Zimmerman–Traxler







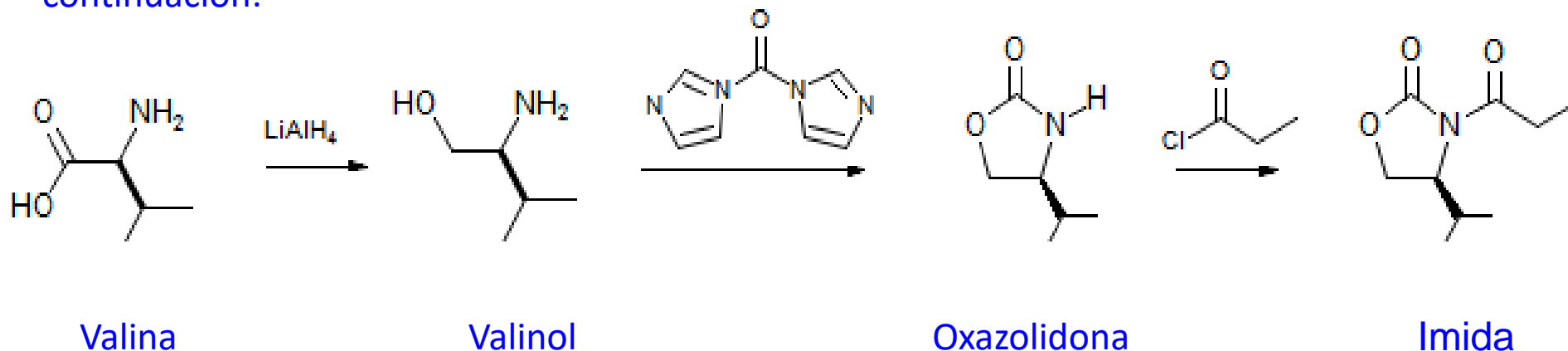
Bu₂BOTf: A Powerful Tool in Stereoselective Synthesis

Synlett 2003(2): 0277-0278

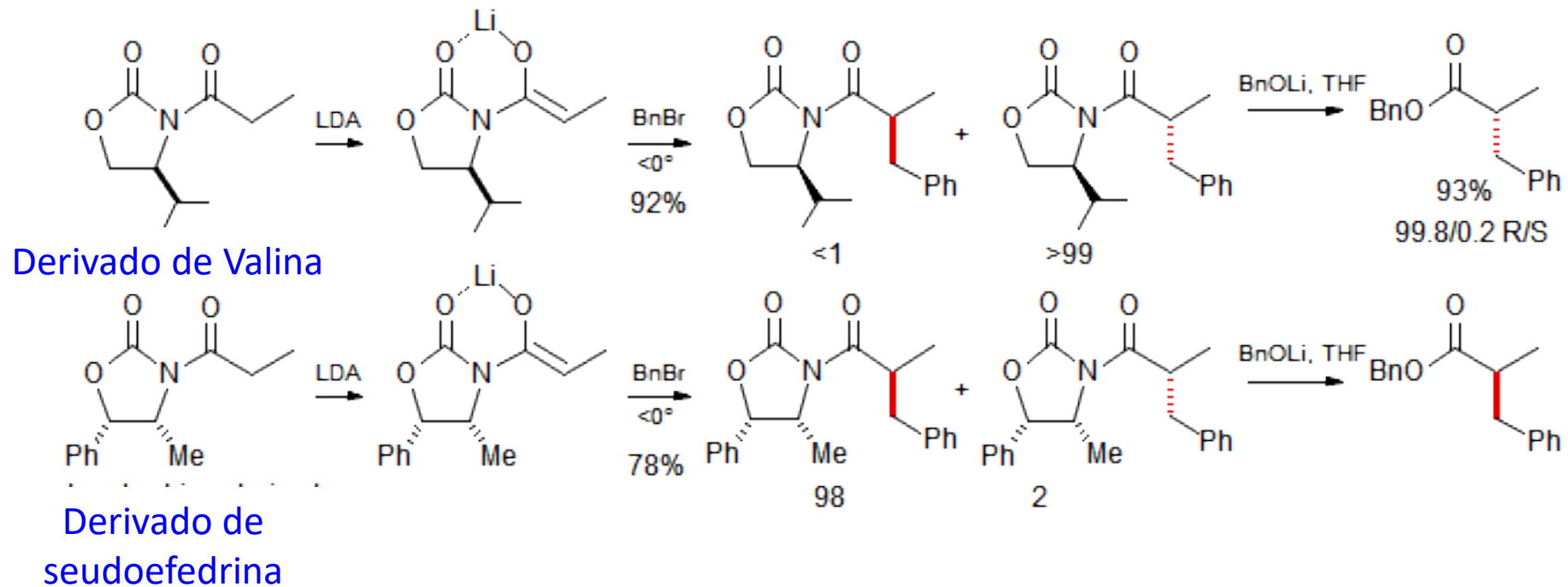
Enolatos quirales

Alquilación de enolatos quirales de Imida

El auxiliar quiral oxazolidona de Evans ha sido el que mejor se ha estudiado y el más exitoso de los muchos que se han utilizado para controlar la selectividad de una de caras proquirales en las reacciones de enolato. O bien la serie enantiomérica está fácilmente disponible ya sea a partir de aminoácidos naturales (valinol o amino-alcoholes relacionados) o de efedrina. Estas amidas se pueden enolizar con una selectividad muy alta hacia el isómero E, y se consigue una alta selectividad facial para todas las reacciones típicas de enolatos. Una preparación típica de un auxiliar quiral de Evans se muestra a continuación:



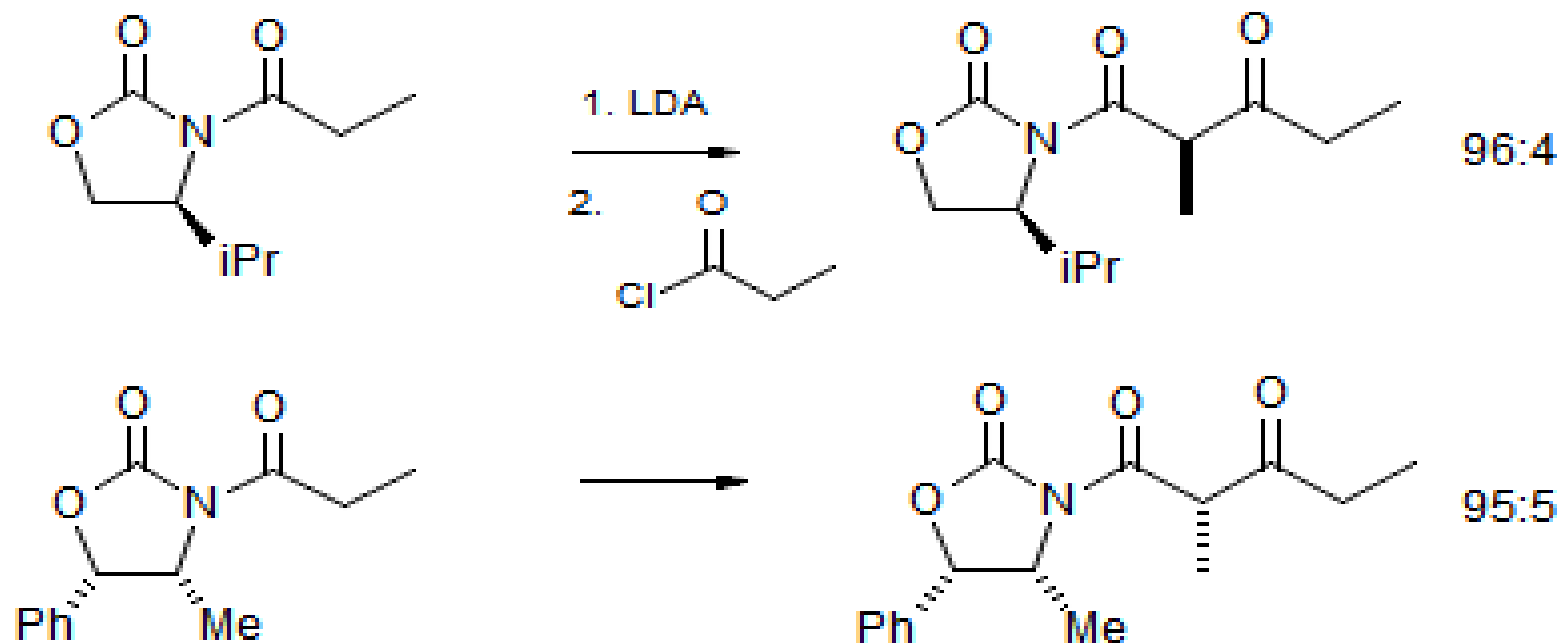
Estos enolatos de amida de N-acilo muestran una reactividad comparable a los enolatos de cetona, de tal modo que sólo actúan sobre agentes alquilantes reactivos: MeI, BnBr, Alil-Br, BnOCH₂Br, EtO₂CCH₂Br.



La presencia del grupo N-acilo también permite una separación relativamente fácil del grupo auxiliar por sustitución o reducción de acilo.

Acilación

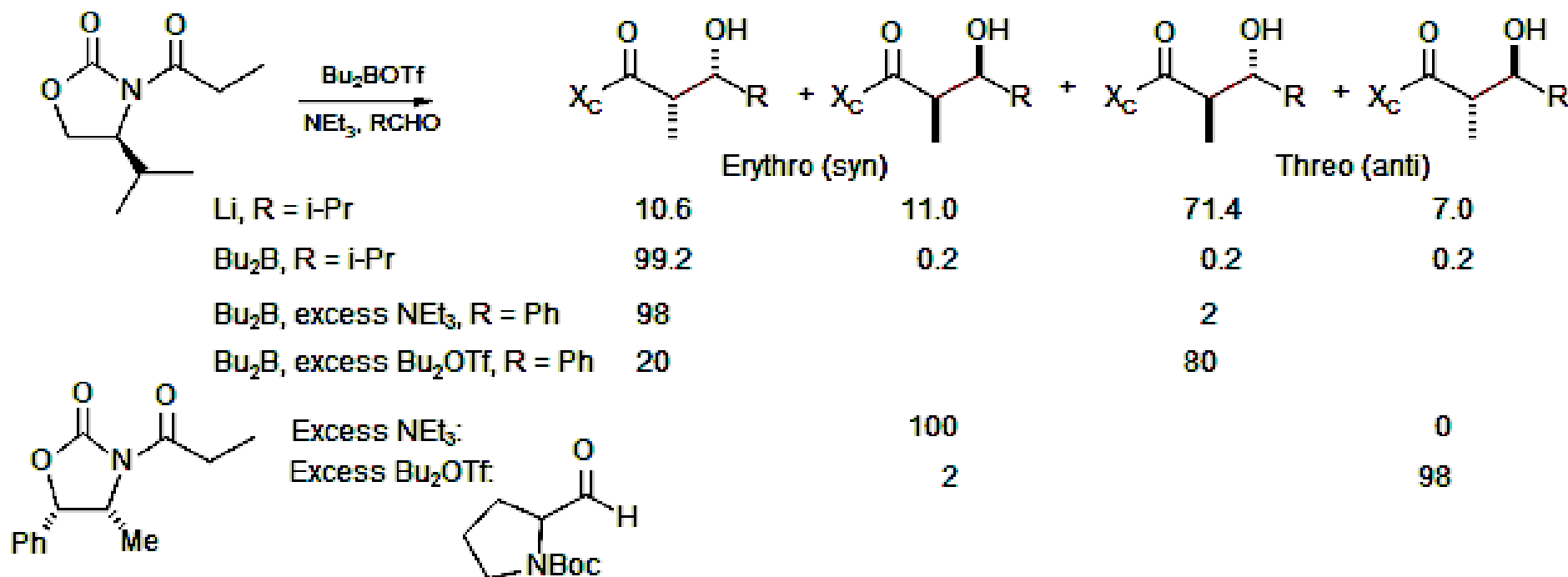
Los enolatos de oxazolona se pueden acilar con la misma estereoquímica que en el caso de las alquilaciones. Estas ceto-amidas presentan una resistencia inusual a la posterior enolización en la posición muy ácida entre los dos grupos carbonilo, por lo que se pueden manejar sin que se presente el problema de una posterior epimerización.



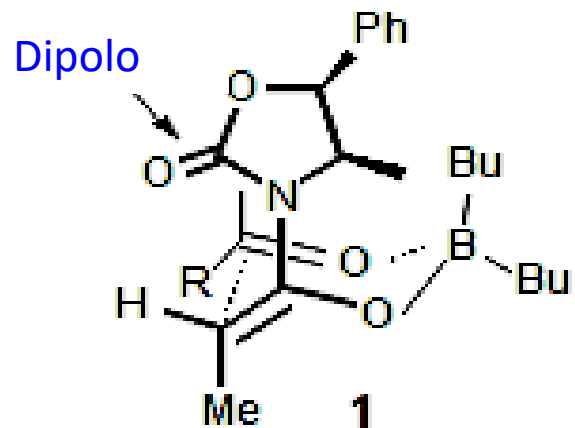
Incluso es posible enolizar en el lado de etilo para realizar manipulaciones adicionales

CONDENSACIÓN ALDOLICA CON EL ENOLATO DE UNA IMIDA - SISTEMA DE EVANS

La estequiometría de los aldoles es compleja, dando cambios dramáticos en estereoselectividad haciendo pequeños cambios en la estequiometría del reactivo:

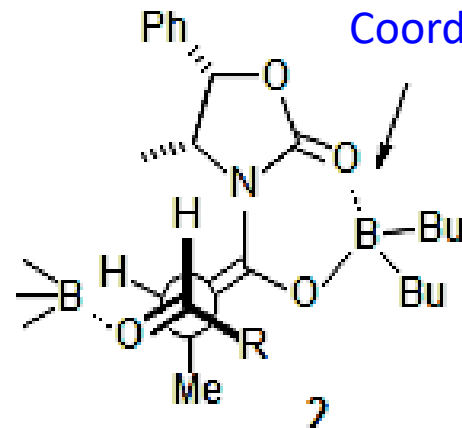


Evans *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 2127;
 Heathcock, ;. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 173;
 Shioiri *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 7287.



Exceso de Et_3N

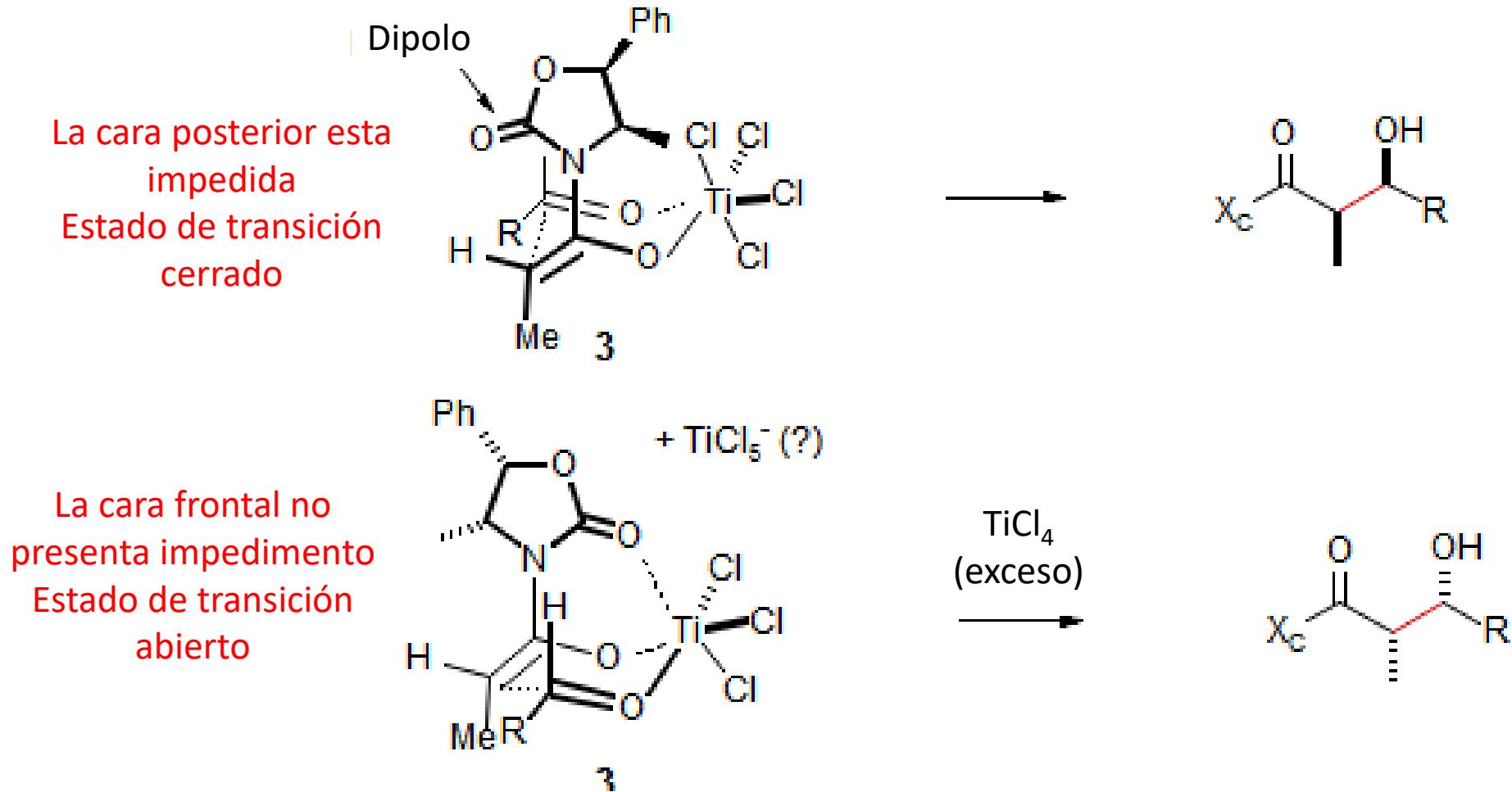
Estado de transición cerrado
El aldehído se aproxima por la cara opuesta del enolato

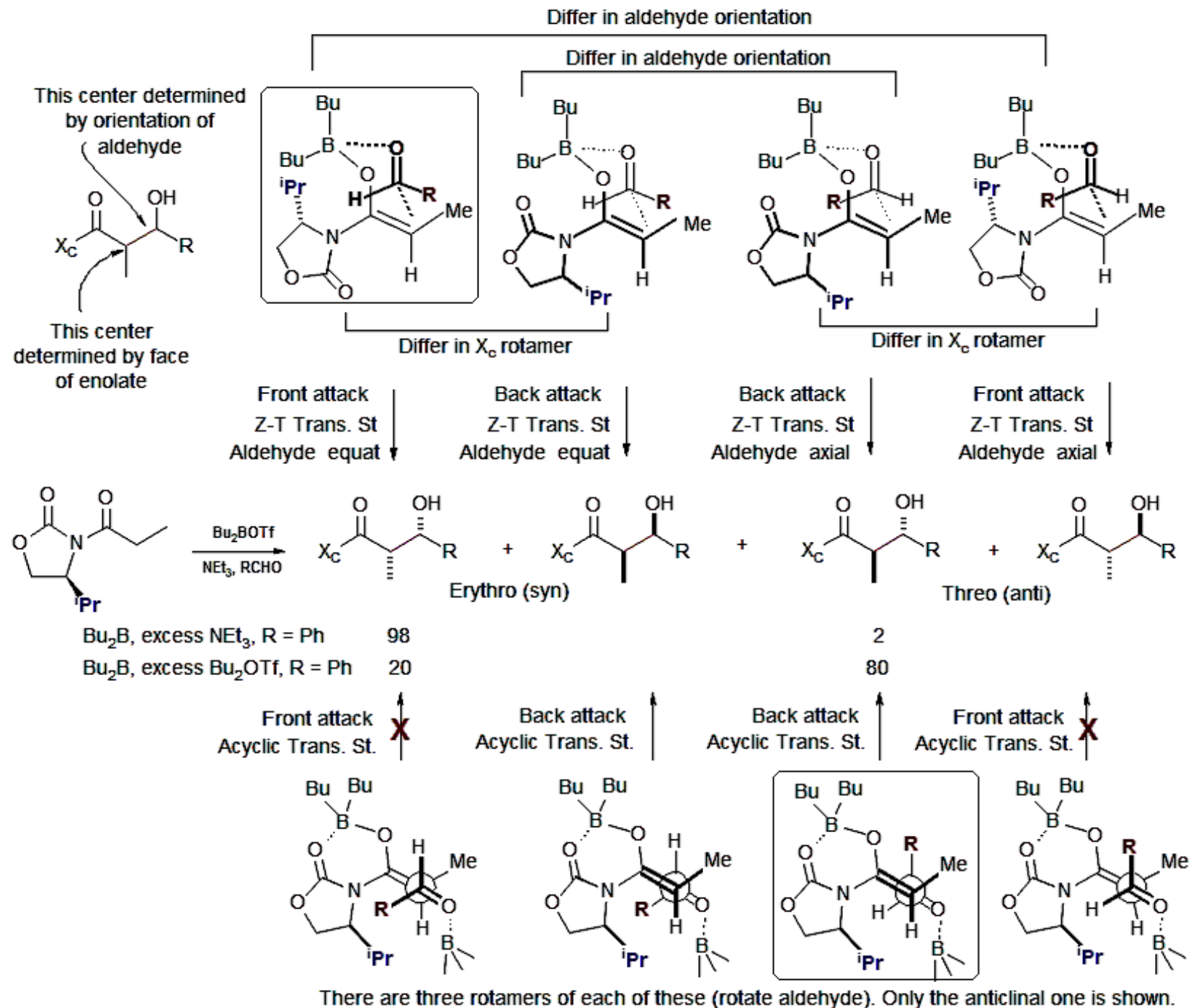


Exceso de Bu_2BOTf
Estado de transición abierto
El aldehído se aproxima por la cara frontal del enolato

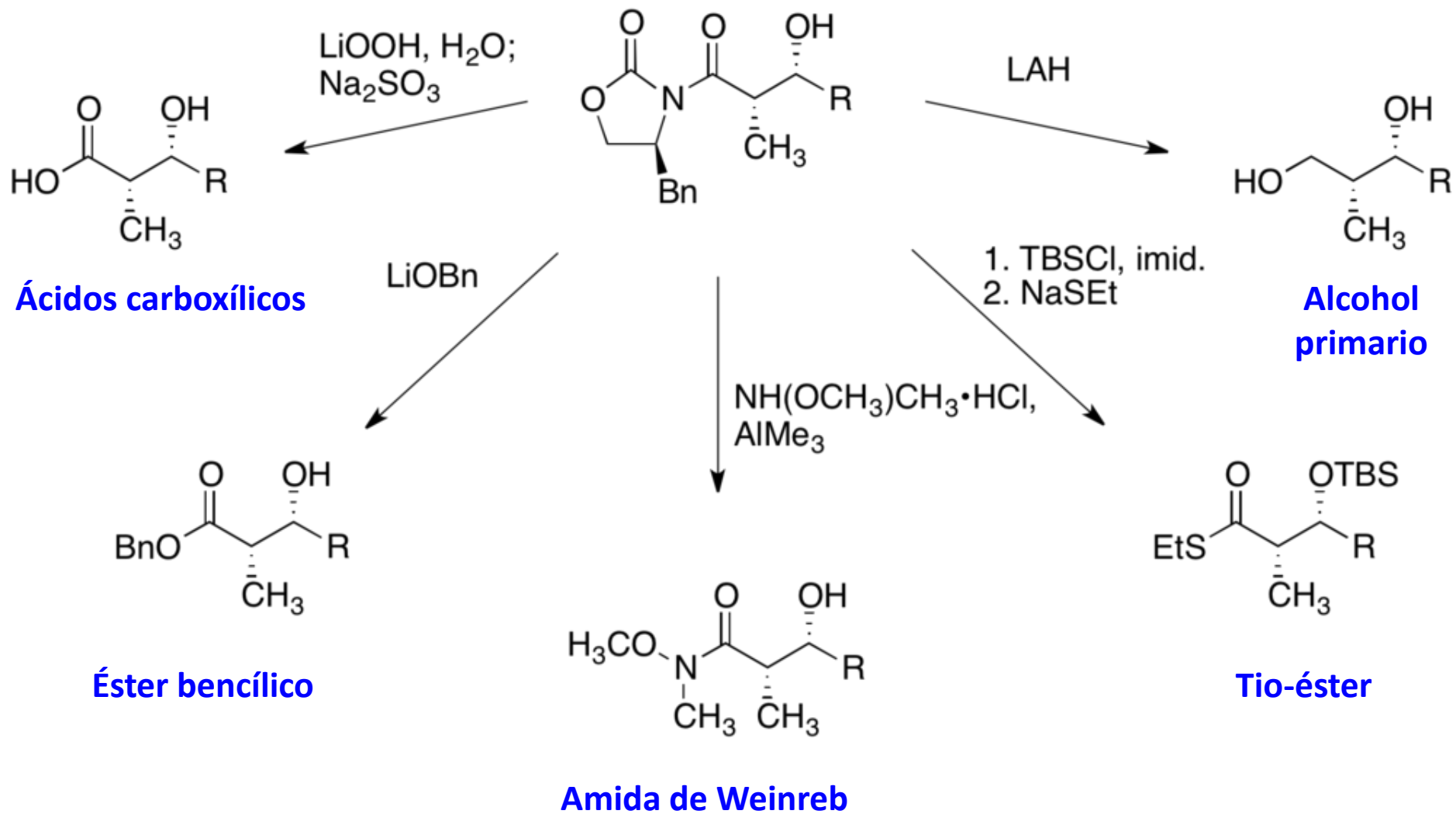
- Con menos de 1 equivalente de boronato esta involucrado el Estado de transición de Zimmerman-Traxler (**1**)
- Con un exceso del ácido de Lewis, el grupo carbonilo se encuentra formando un complejo con la segunda molécula de boronato, lo cual da lugar a un estado de transición abierto (**2**). Sin embargo, la estereoquímica inversa no ocurre para todos los aldehídos

Es normal que los enolatos de titanio den el mismo resultado estereoquímico que los enolatos de boro, por las mismas razones - el estado de transición 3 está abierto, análogo a 1. Sin embargo, si se usa un exceso de TiCl_4 , se puede encontrar un tercer modo estereoquímico. Aparentemente, el exceso de TiCl_4 abstrae un ión cloruro del enolato de Ti, y el sitio vacante es ocupado entonces por el ligando oxazolona, que invierte la selectividad de la cara del enolato (4):



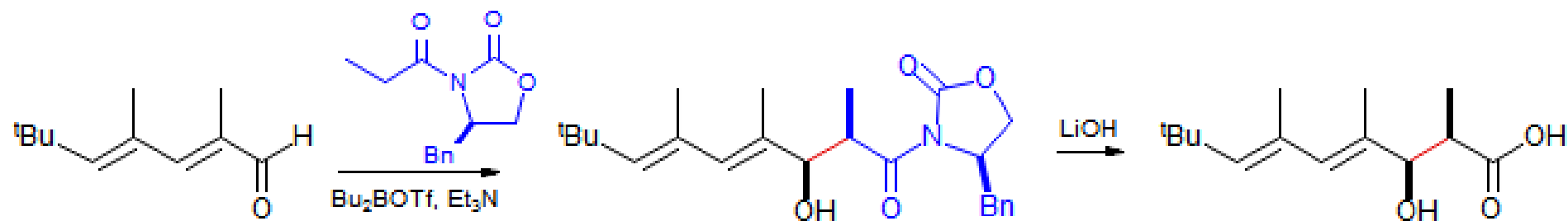


Remoción del auxiliar quiral:



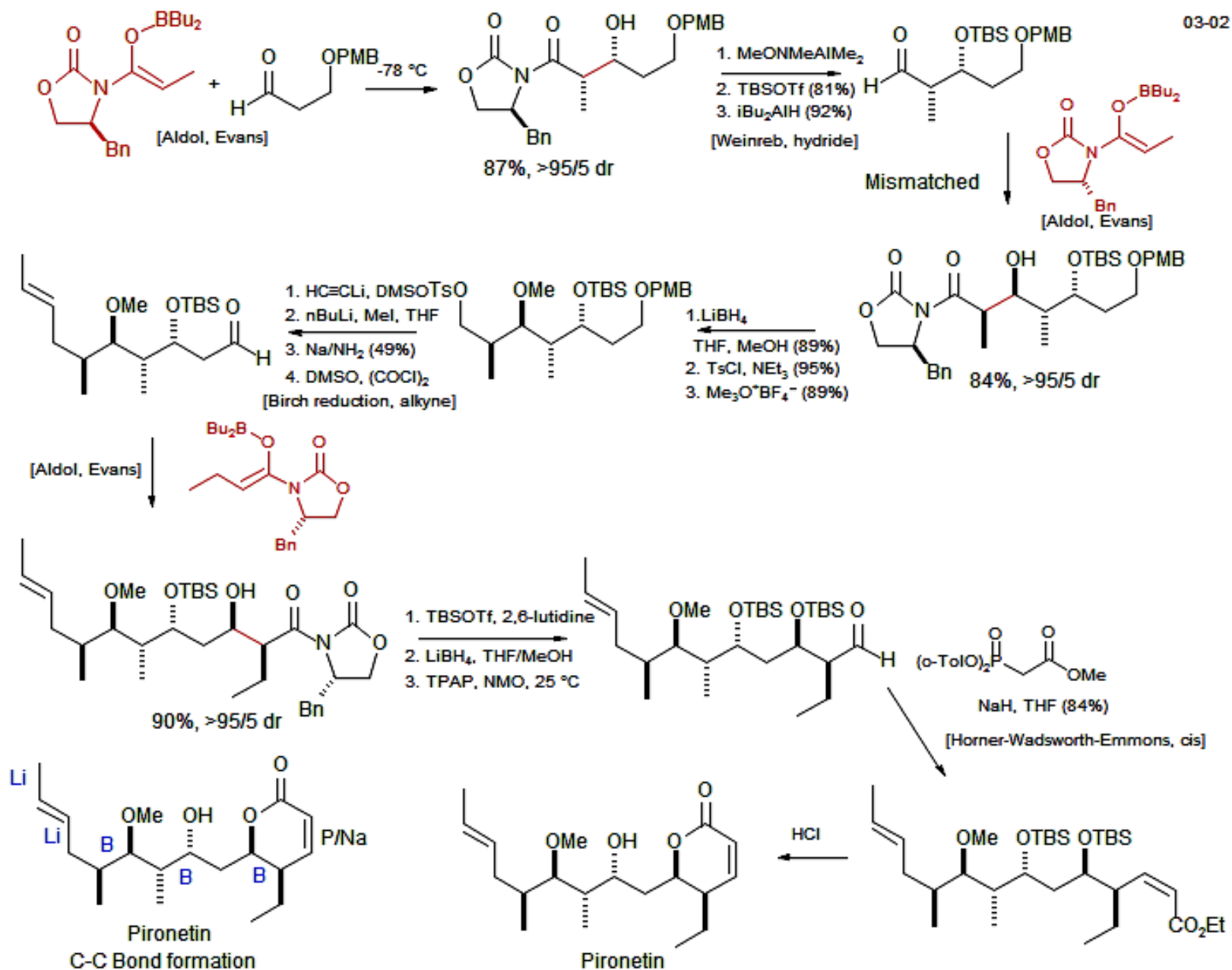
CONDENSACIÓN ALDOLICA EMPLEANDO EL AUXILIAR QUIRAL DE EVANS

Síntesis de un isómero de la Antillatoxina



Pironetina

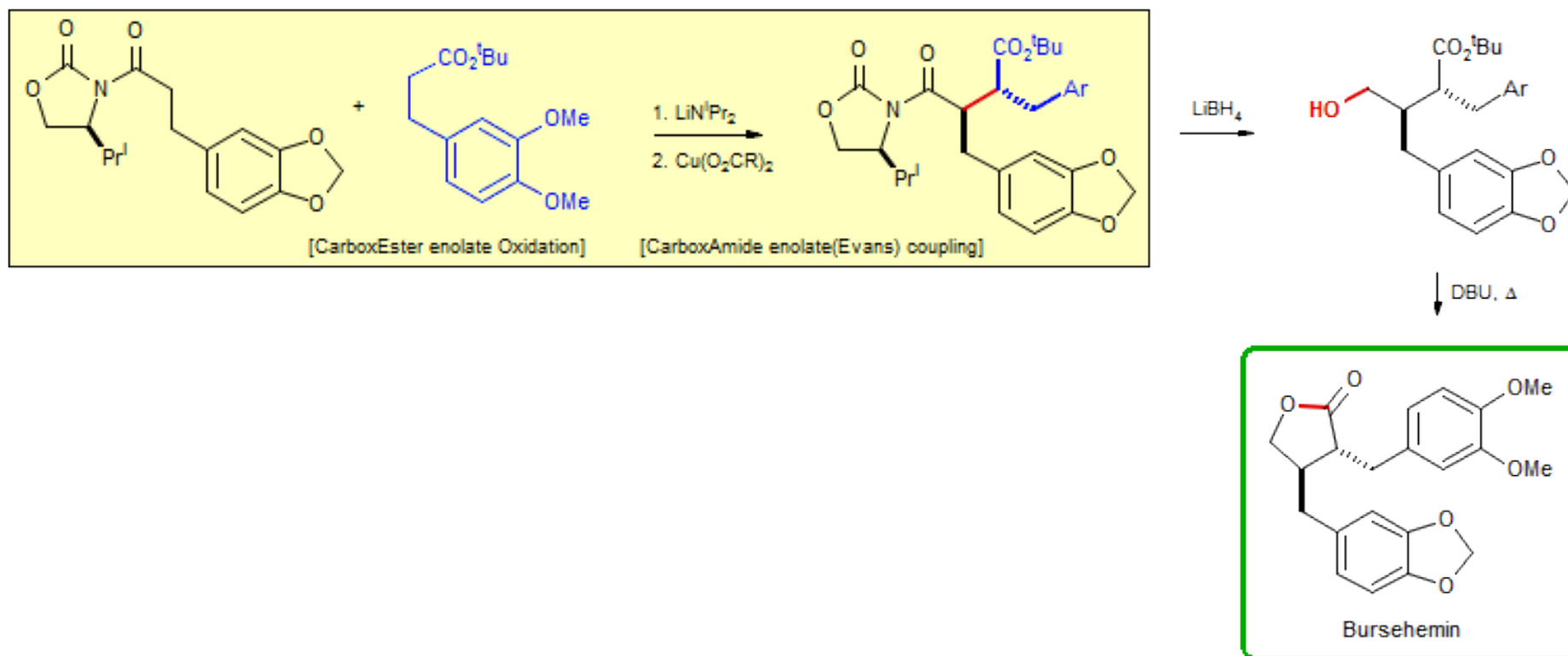
Dias, L. C.; Oliveira, L. G.; Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 265



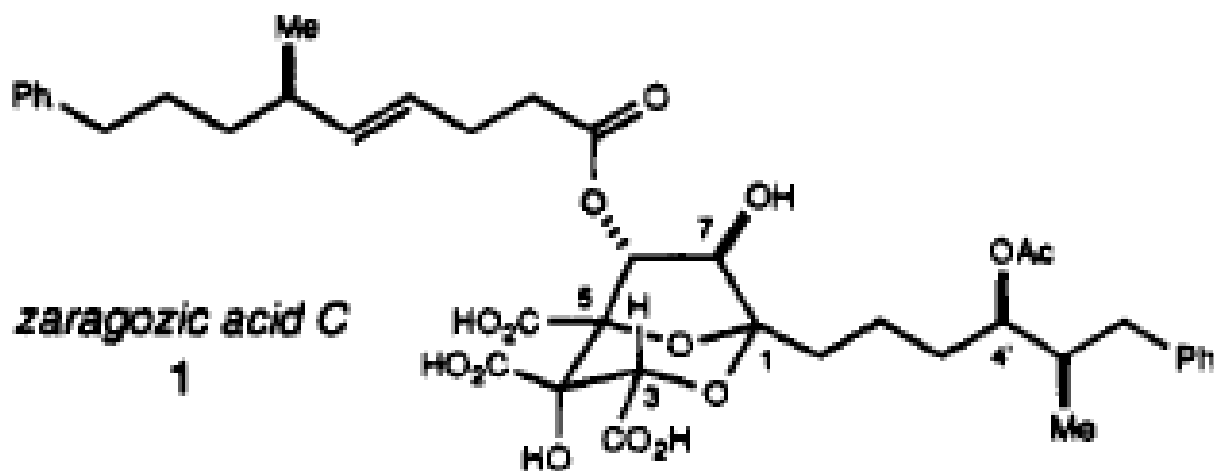
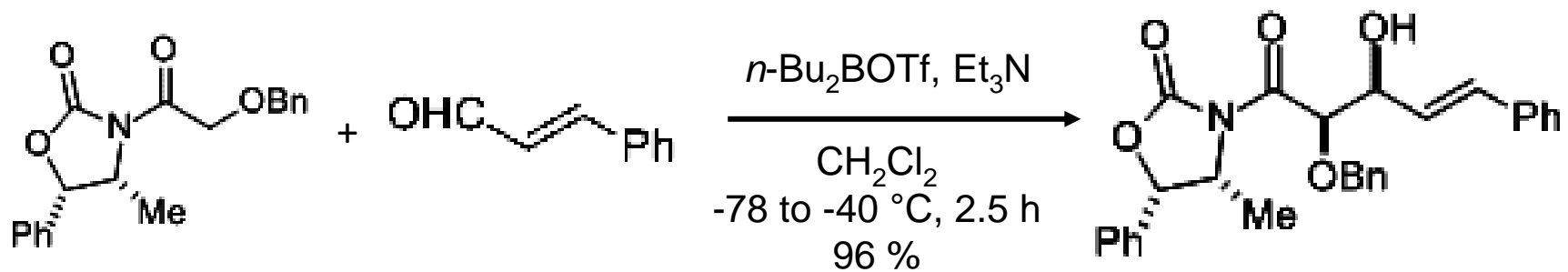
Bursehemin

Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem IE.* 2006, 45, 7083.

06



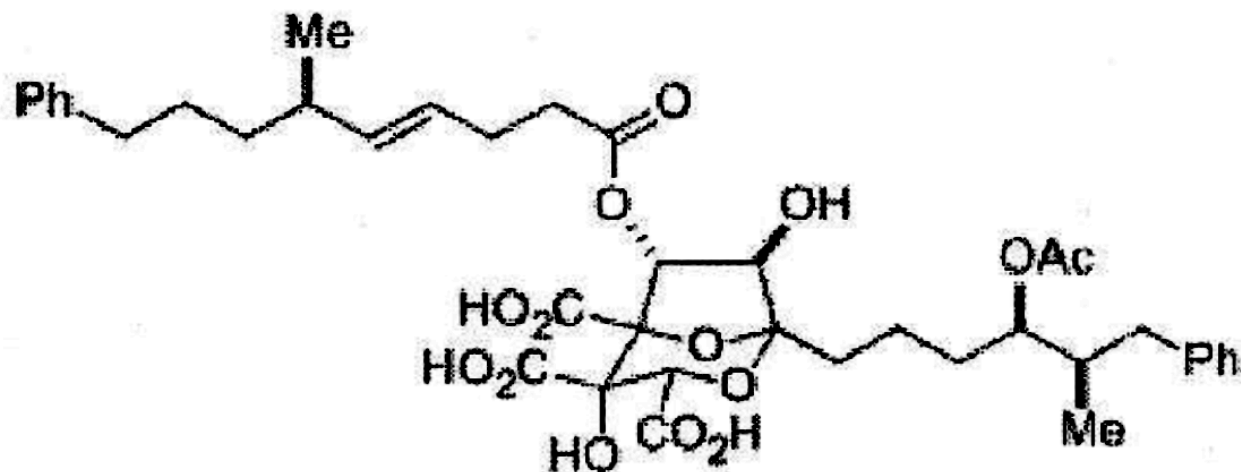
Síntesis del ácido Zaragozaico David A. Evans



Tetrahedron Lett. **1993**, *34*, 8403

J. Am. Chem. Soc. **1994**, *116*, 12111

Zaragozic Acid C



Author David A. Evans

Publication year 1994

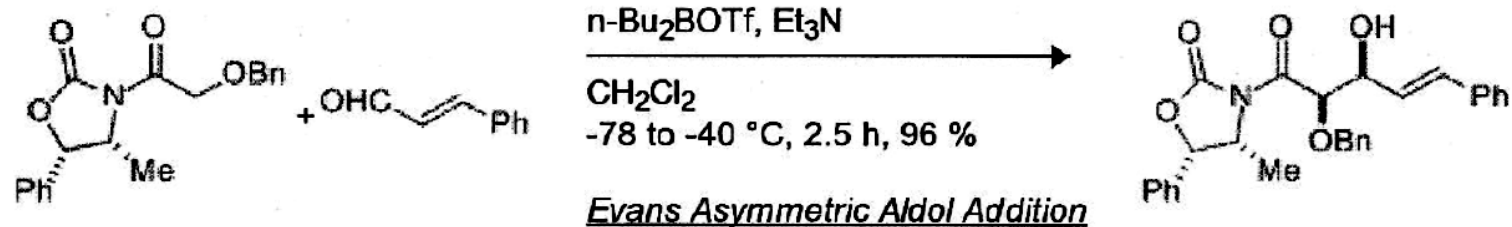
Synthesis type Total synthesis

Number of steps 29 (3 parts)

References

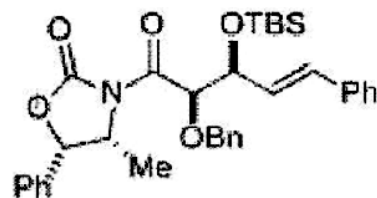
- *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8403.
- *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 12111.

Part 1 of 3



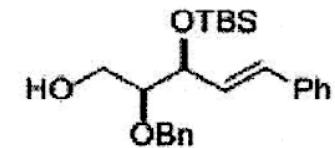
TBSOTf, 2,6-Lutidine

CH₂Cl₂
0 °C, 60 min



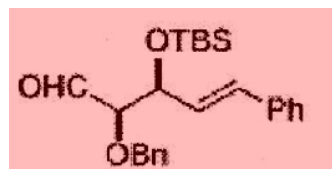
LiBH₄

THF, MeOH
0 °C, 3.5 h



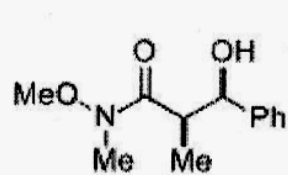
(COCl)₂, DMSO, Et₃N

CH₂Cl₂
-78 to 0 °C, 90 min, 92 % (3 steps)



Swern Oxidation

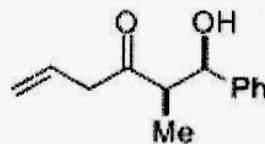
TBSOTf = tert-Butyldimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate



AllylMgBr

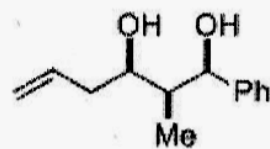
THF
0 °C, 93 %

Weinreb Ketone Synthesis



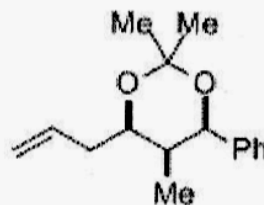
Et₂BOMe, NaBH₄

MeOH, AcOH
85 %



2,2-Dimethoxypropane, Pyr·TsOH

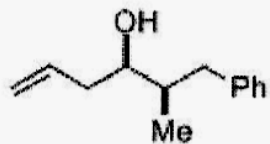
PhH
98 %



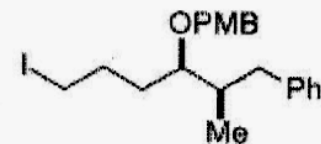
Li

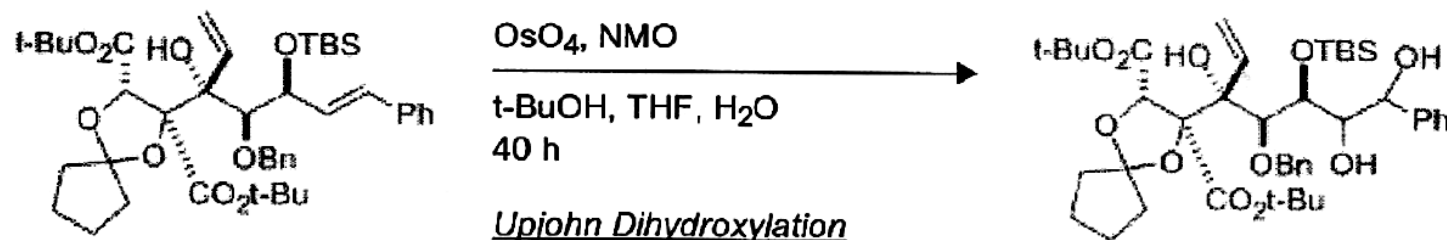
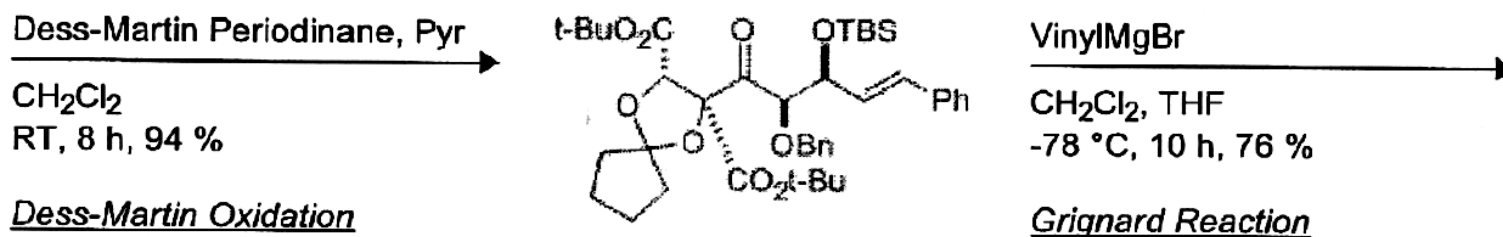
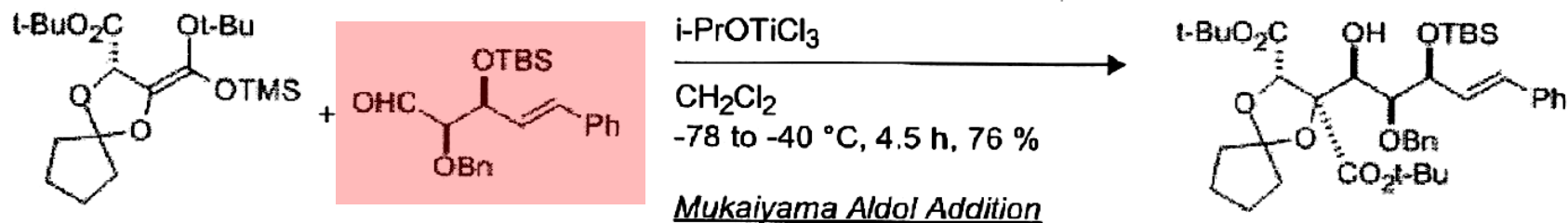
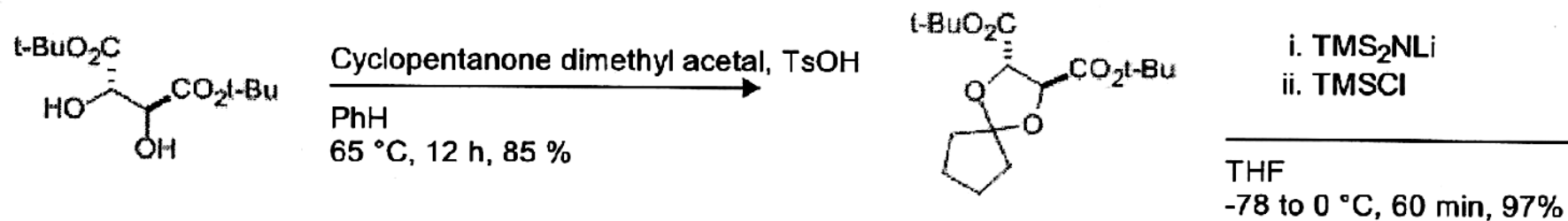
NH₃, THF
-60 °C, 100 %

Birch Reduction



"This iodide was readily prepared from intermediates previously reported by us"

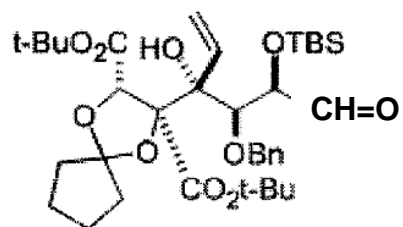




Pb(OAc)₄

PhH
20 min

Criegee Reaction



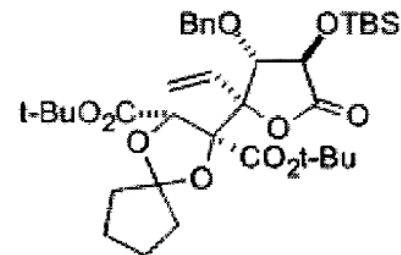
n-Pr₄N⁺ RuO₄⁻, NMO

4 Å MS

CH₂Cl₂

RT, 5 h, 84 % (3 steps)

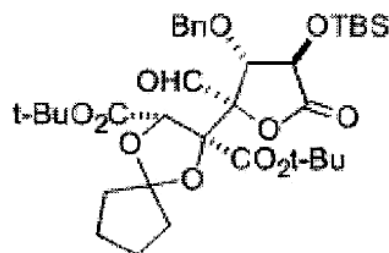
Ley-Griffith Oxidation



i. O₃, Pyr
ii. Me₂S

CH₂Cl₂

-78 °C to RT, 4 h

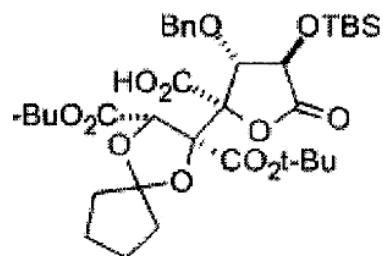


NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-Methyl-2-butene

t-BuOH

3.5 h

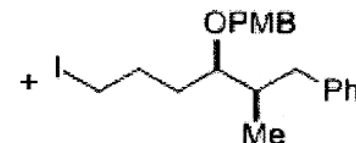
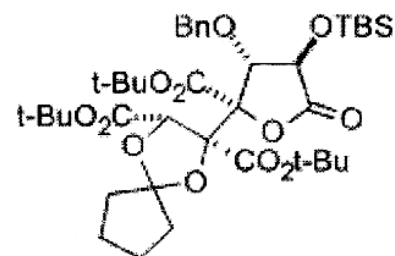
Pinnick-Lindgren Oxidation



N,N'-diisopropyl-O-tert-butylisourea

CH₂Cl₂

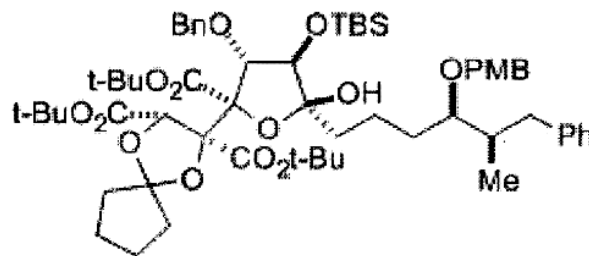
24 h, 91 % (3 steps)



t-BuLi

Hexane(s), Et₂O

-78 °C, 20 min, 73 %

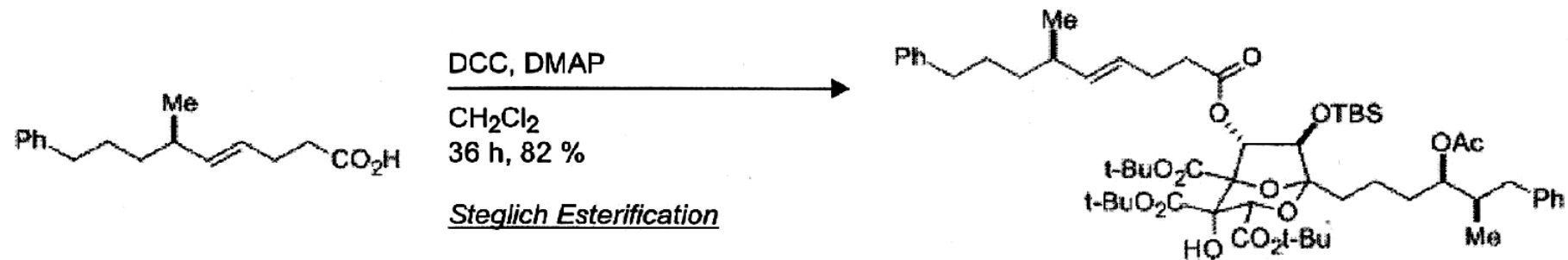
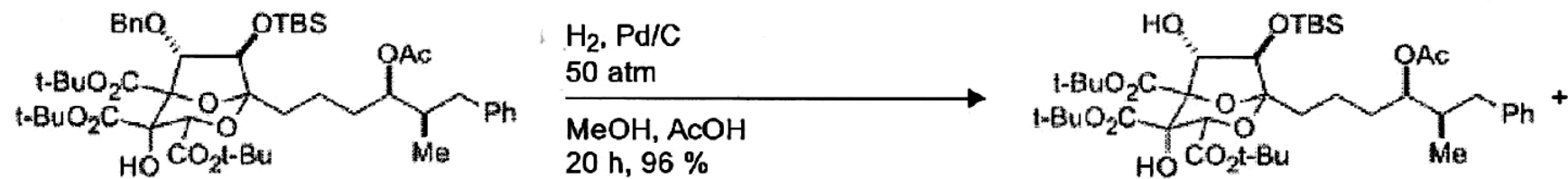
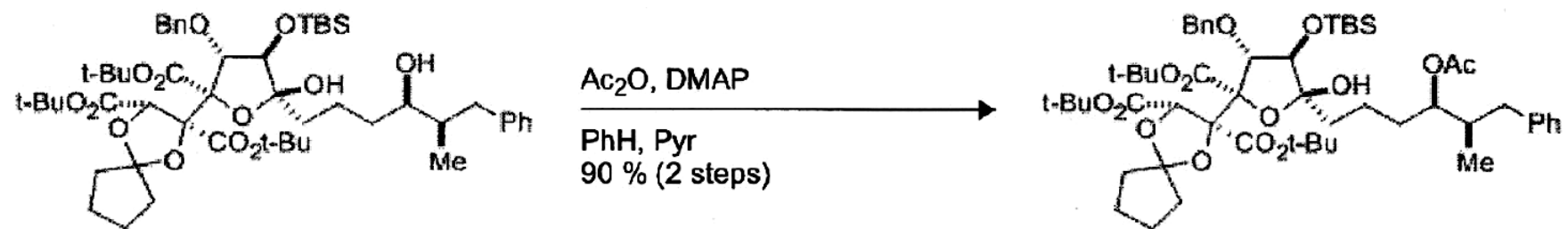


DDQ

CH₂Cl₂

60 min

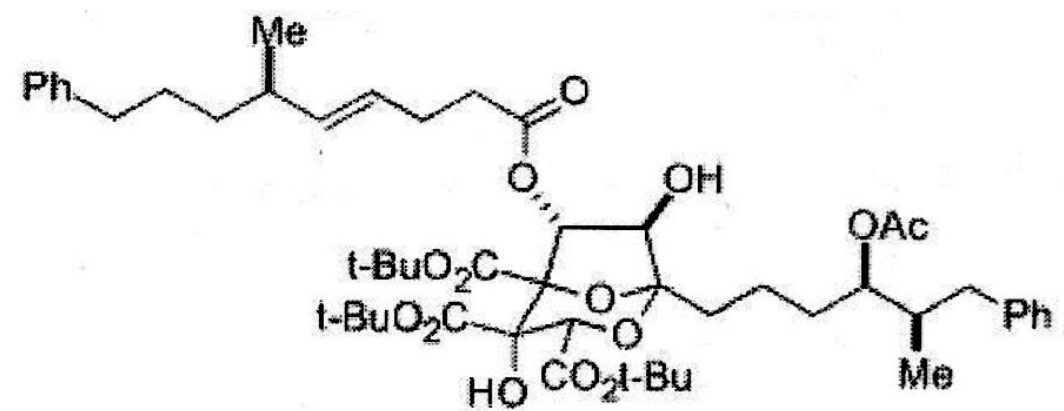
p-Methoxybenzyl ether (**PMB**)



$n\text{-Bu}_4\text{N}^+ \text{F}^-$

THF

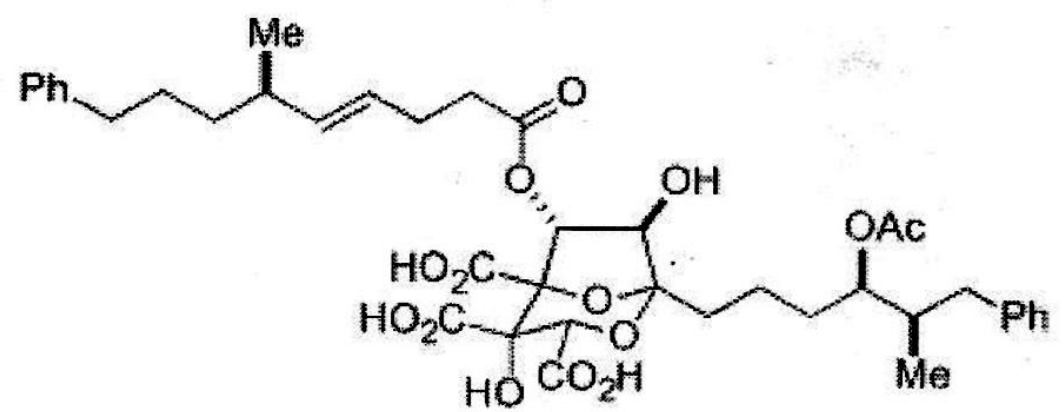
0 °C, 15 min, 99 %



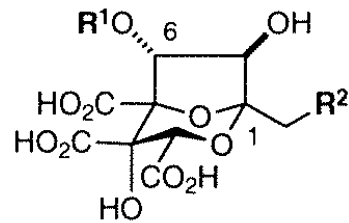
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

CH_2Cl_2

24 h, 99 %



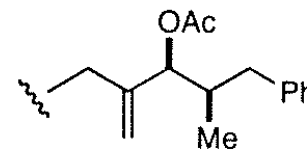
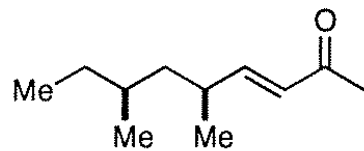
(+)-Zaragozic Acid C



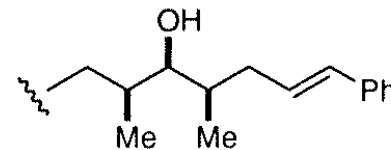
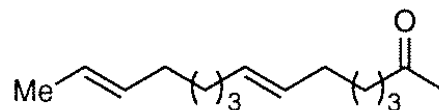
R¹

R²

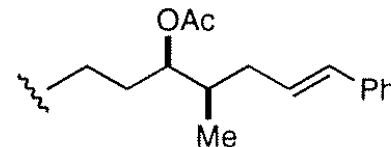
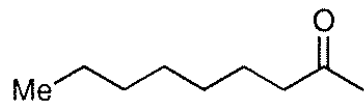
Zaragozic Acid A/
Squalestatin S1



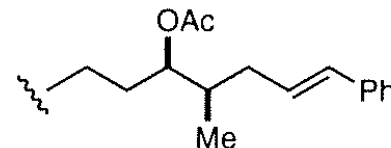
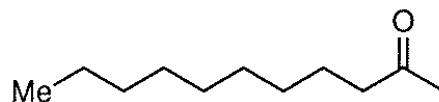
Zaragozic Acid B



Zaragozic Acid D

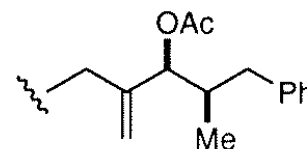


Zaragozic Acid D₂

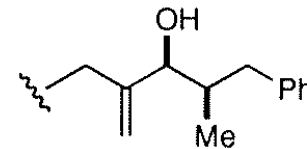
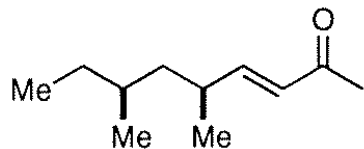


Squalestatin H1

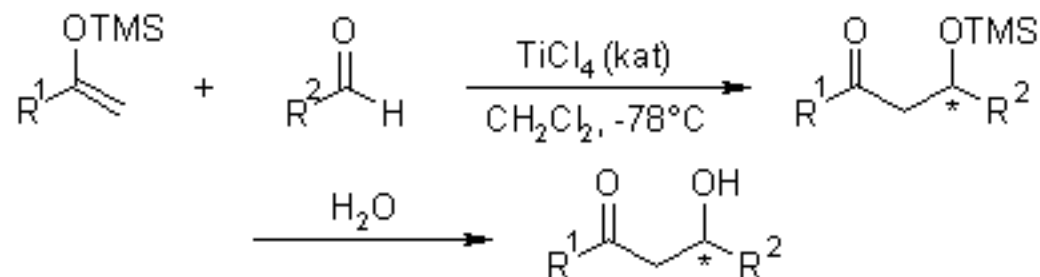
H



Squalestatin S2

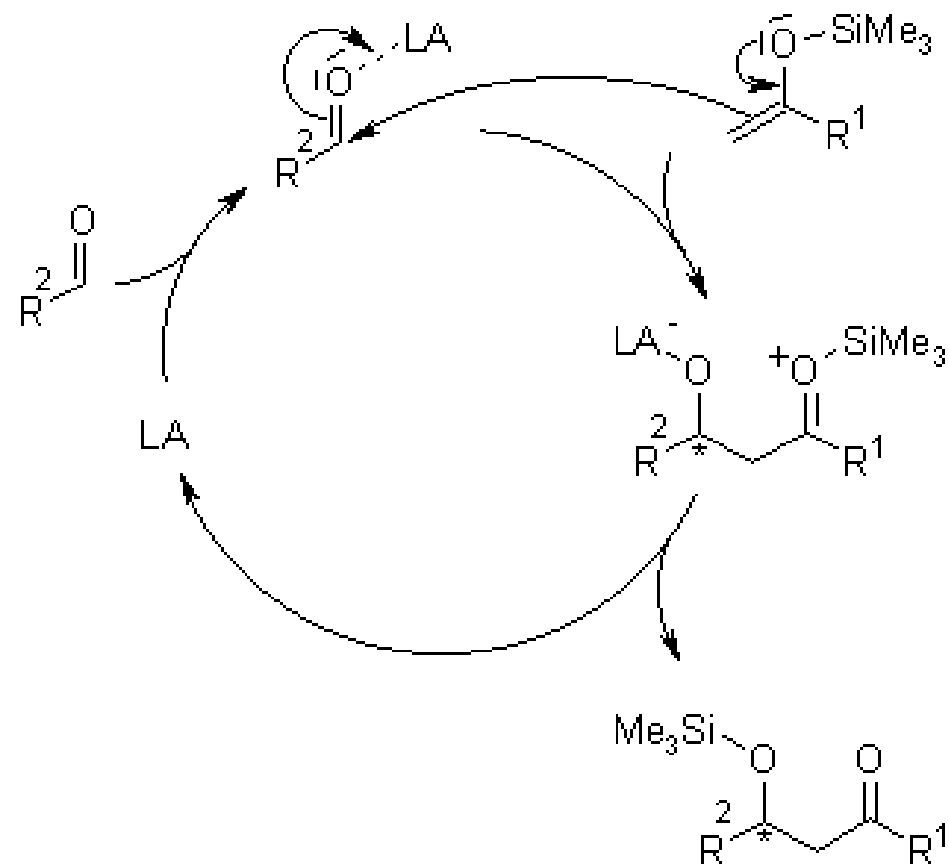


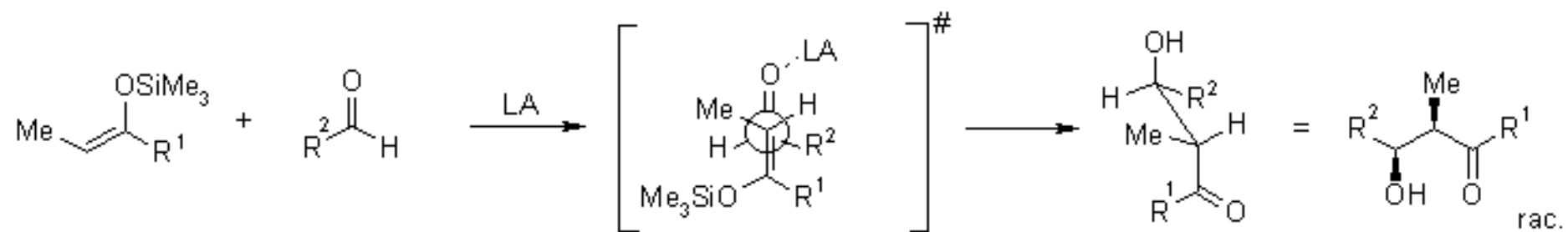
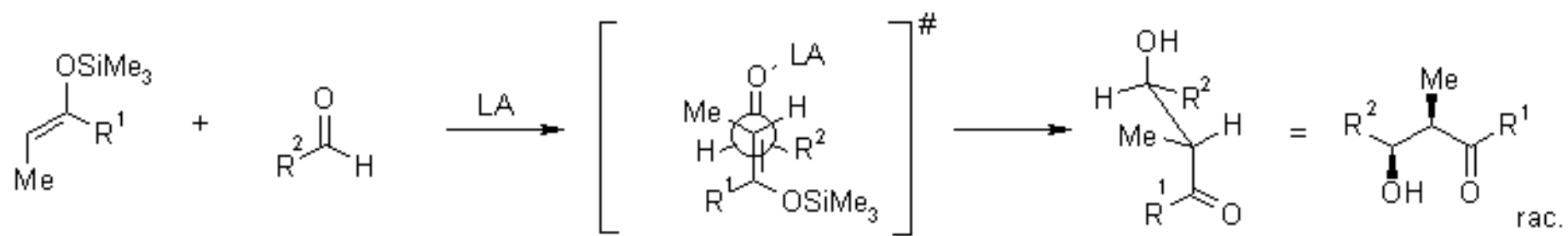
Mukaiyama Aldol Addition



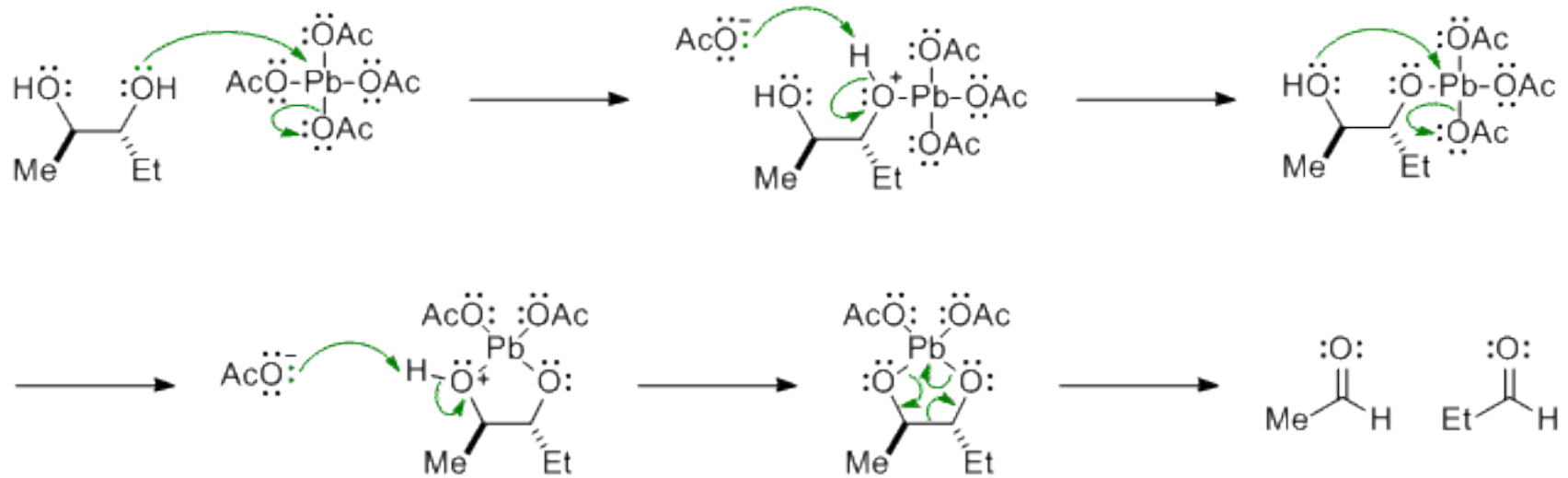
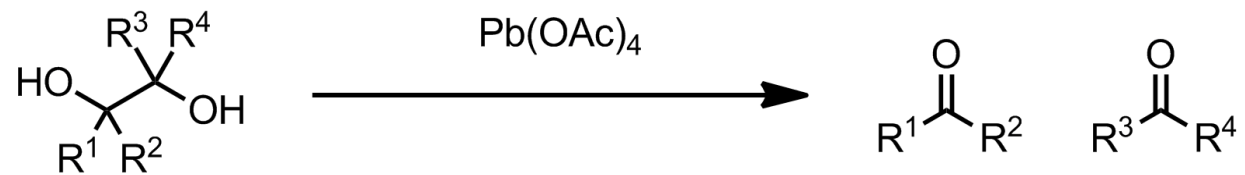
The use of silyl enol ethers as an enolate equivalent in Lewis acid-catalyzed aldol additions. The trimethylsilyl group is thought of as a sterically demanding hydrogen equivalent that activates the enol and traps the aldol hydroxyl

Mechanism of the Mukaiyama Aldol Addition

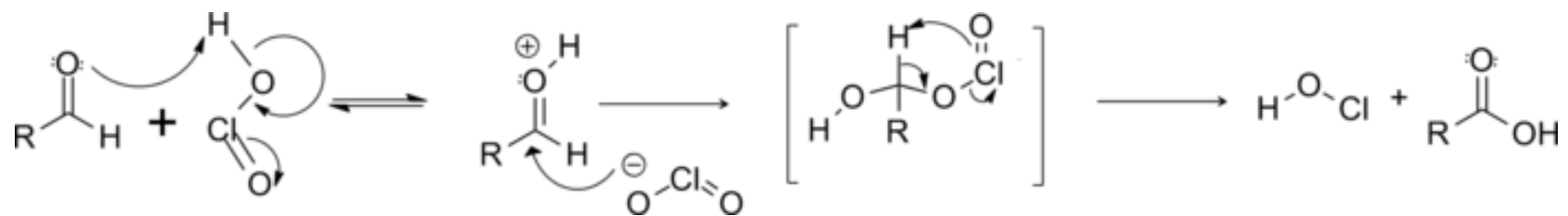
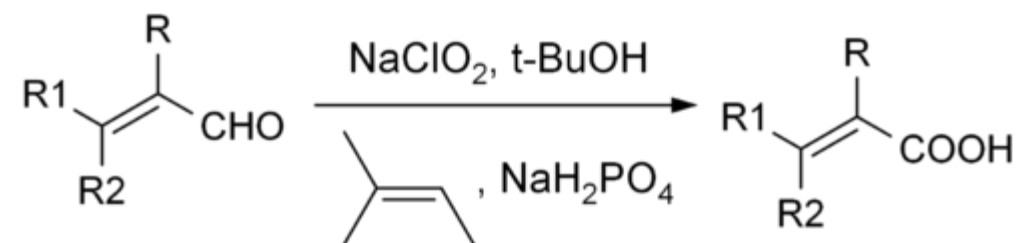




Criegee Reaction



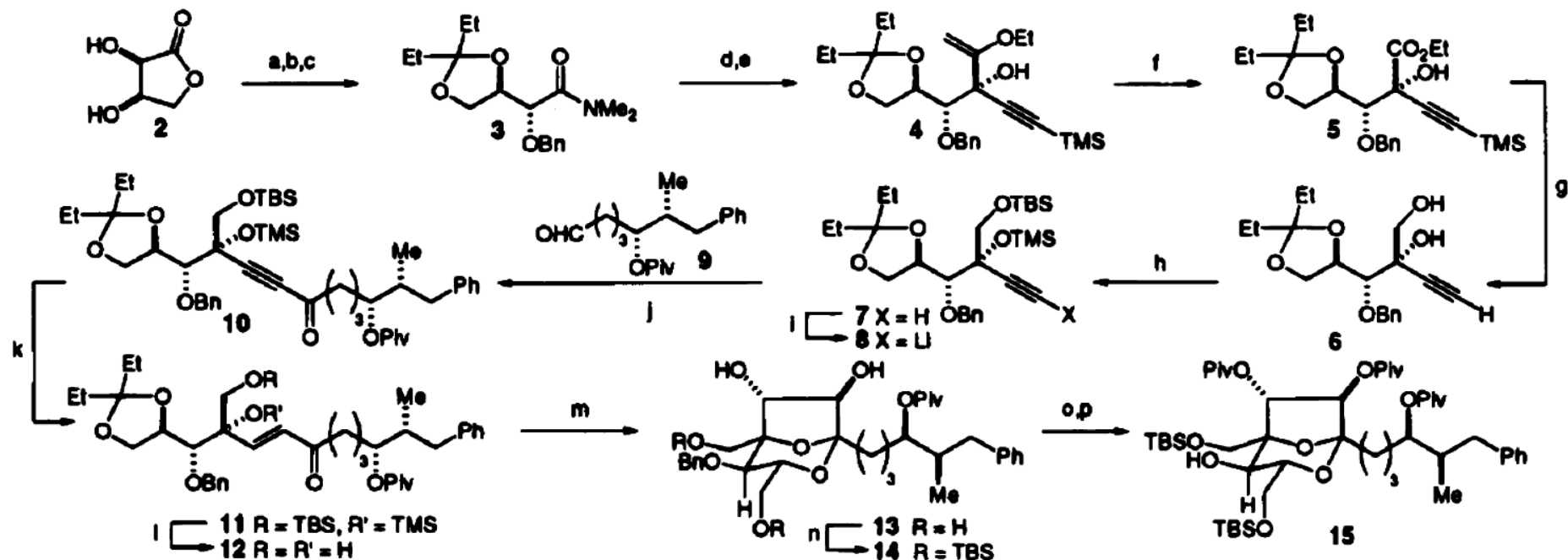
Pinnick oxidation



Synthesis of (+)-Zaragozic Acid C

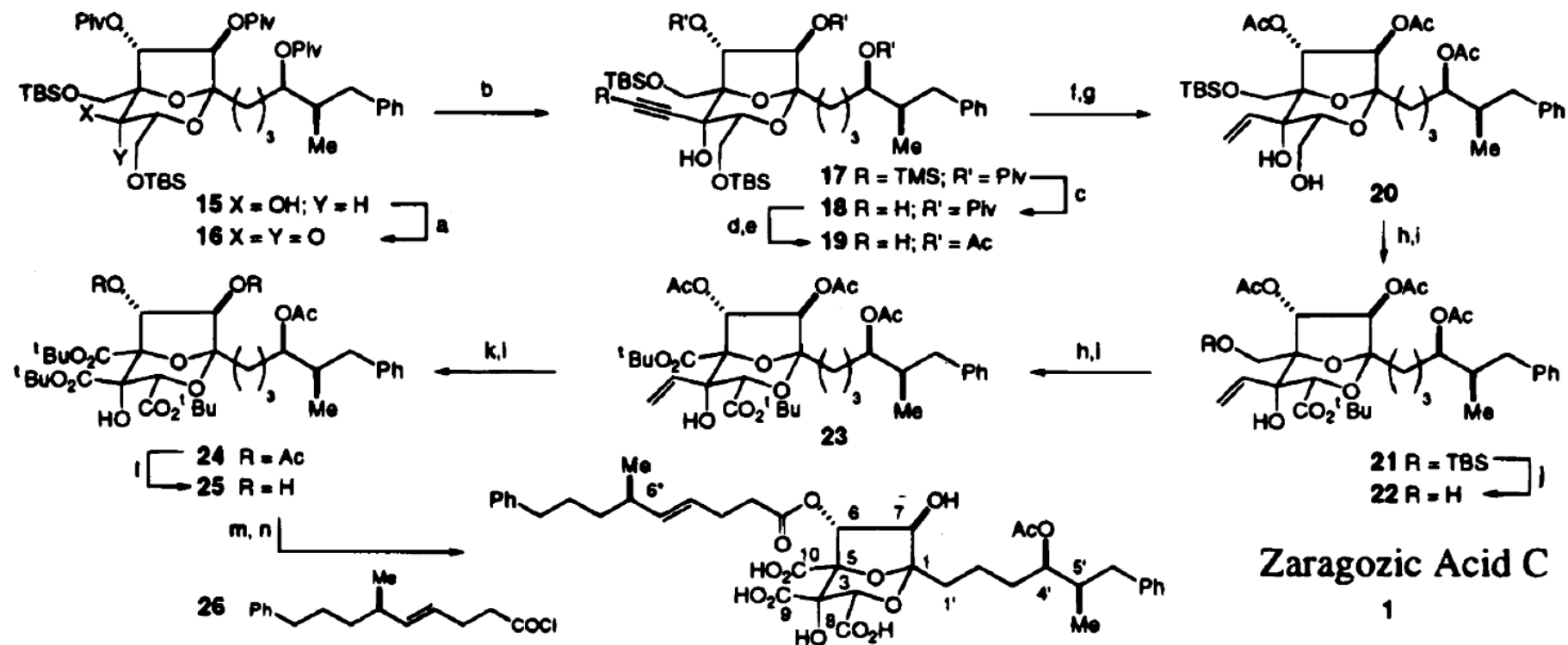
Erick M. Carreira* and J. Du Bois

Scheme 1^a



^a (a) Me_2NH , MeOH , 99%; (b) $(\text{MeO})_2\text{CEt}_2$, H^+ , 90%; (c) NaH , BnCl , THF , 96%; (d) 1-ethoxyvinyl lithium, THF ; (e) $\text{TMSC}\equiv\text{CMgBr}$, THF , 84%; (f) O_3 , CH_2Cl_2 - EtOH , 84%; (g) NaBH_4 , MeOH then K_2CO_3 , MeOH , 78%; (h) $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, Et_3N , DMAP then Me_3SiCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 88%; (i) $n\text{BuLi}$, LiBr then **9**, THF , 93%; (j) Dess-Martin, 93%; (k) $[\text{Cr}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}]_2$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$, 60%; (l) Bu_4NF , THF , 93%; (m) OsO_4 , NMO , $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, acetone; HCl , MeOH , 90%; (n) $t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$, Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 , 86%; (o) PivCl , DMAP , 50°C , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 97%; (p) $\text{Pd}(\text{OH})_2$ - C , Pd - CaCO_3 , H_2 , 99%.

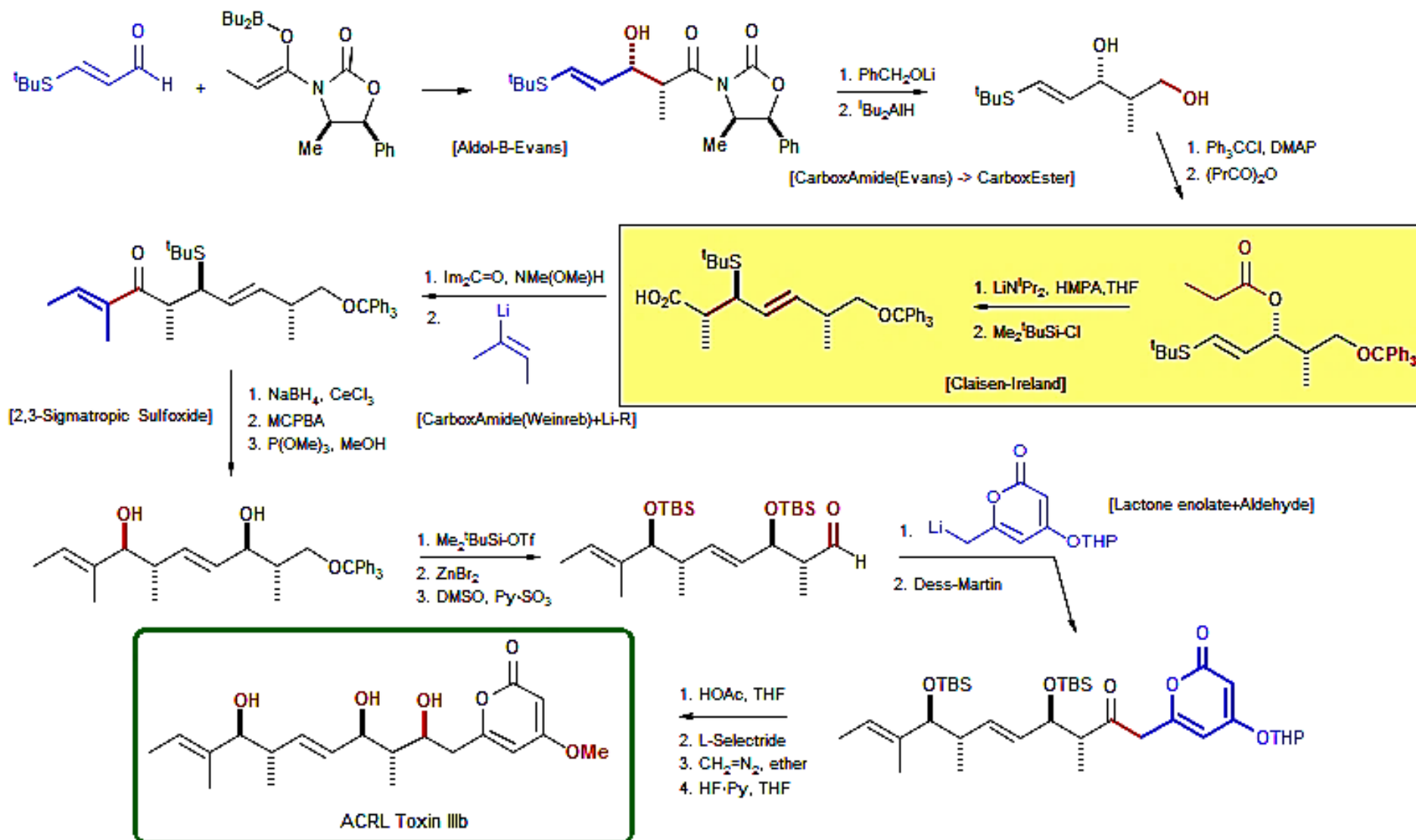
Scheme 2^a

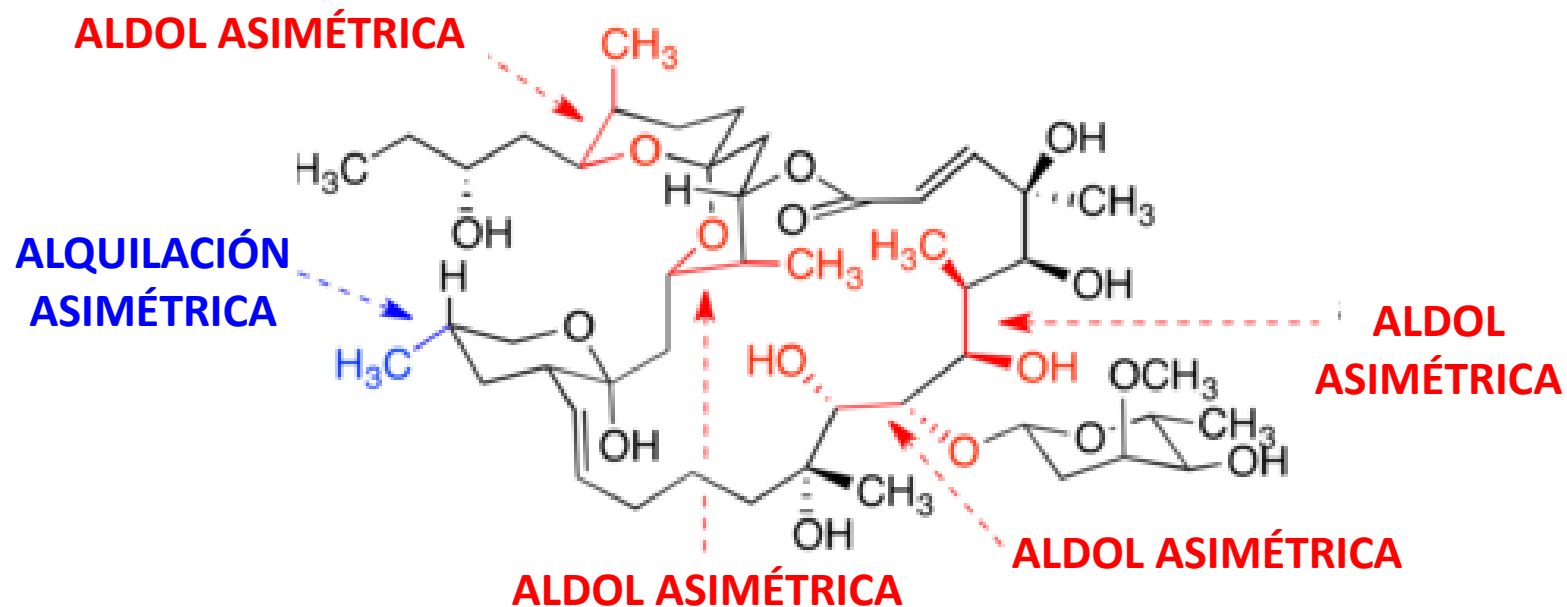


^a (a) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, 90%; (b) TMS-C≡CLi, Me₃N-Et₂O, 78%; (c) AgNO₃, 2,6-lutidine, 95%; (d) DIBAL-H, PhMe, 84%; (e) Ac₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 95%; (f) Cl₂CHCO₂H, MeOH, 90%; (g) H₂/Pd-C, py, 99%; (h) Dess-Martin, 94%; (i) NaClO₂, NaH₂PO₄, β-isoamylene, THF-H₂O then *N,N*-diisopropyl-*O*-*tert*-butylisourea, 70–85%; (j) HF-py, THF, 90%; (k) O₃, CH₂Cl₂-MeOH, -78 °C, 97%; (l) K₂CO₃, MeOH, 92%; (m) 26, DMAP, CH₂Cl₂, 87%; (n) TFA, 100%.

ACRL Toxin IIIb

Munchhof, M. J.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7566.





Total synthesis of the macrolide antibiotic cytovaricin

David A. Evans, Stephen W. Kaldor, Todd K. Jones, Jon Clardy, Thomas J. Stout
J. Am. Chem. Soc., 1990, 112 (19),7001-7031

Assignment of stereochemistry in the oligomycin/rutamycin/cytovaricin family of antibiotics.

Asymmetric synthesis of the rutamycin spiroketal synthon

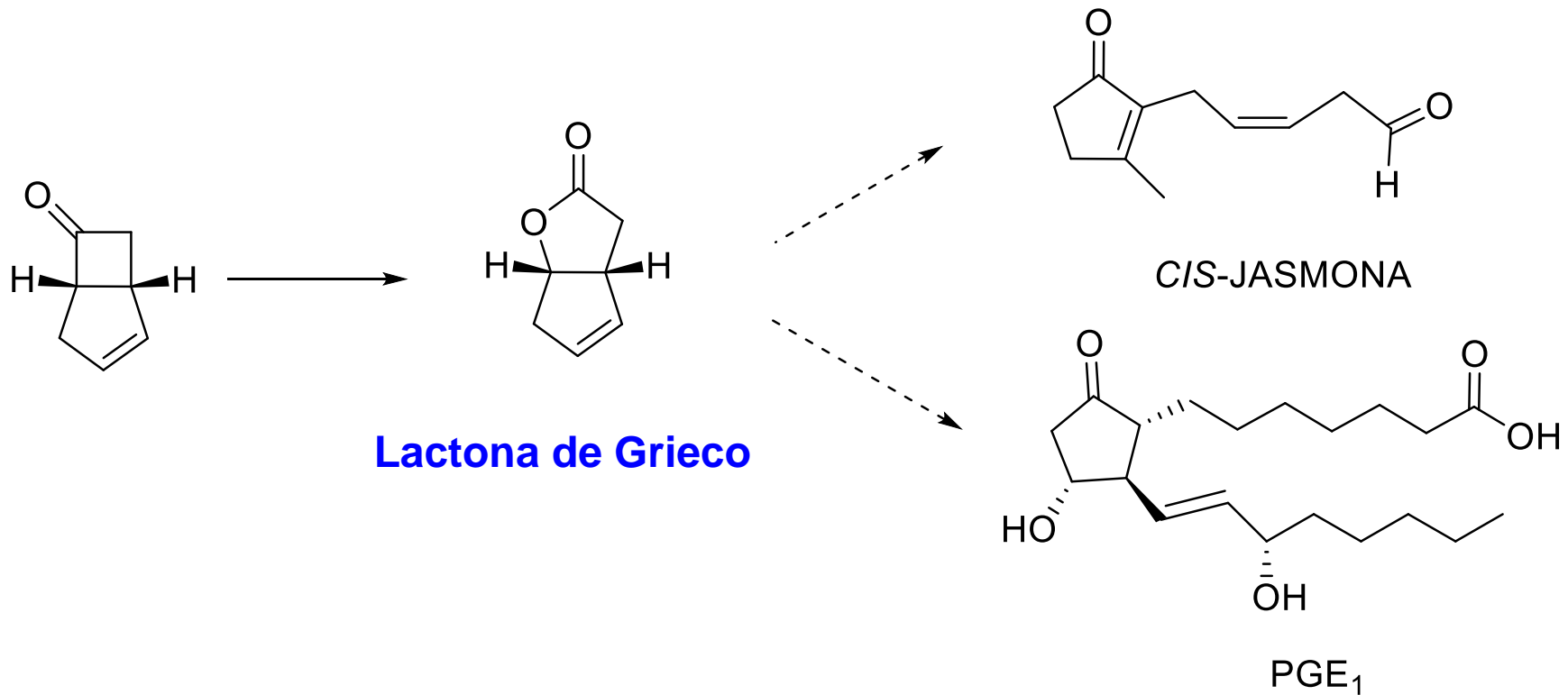
David A. Evans, Dale L. Rieger, Todd K. Jones, Stephen W. Kaldor
J. Org. Chem., 1990, 55 (26),6260-6266

Exploiting Orthogonally Reactive Functionality: Synthesis and Stereochemical
Assignment of (–)-Ushikulide A

Barry M. Trost and Brendan M. O'Boyle

J. Am. Chem. Soc., **2008**, *130* (48), 16190–16192

LACTONA DE GRIECO



J.C.S. Chem. Comm., **1977**, 716

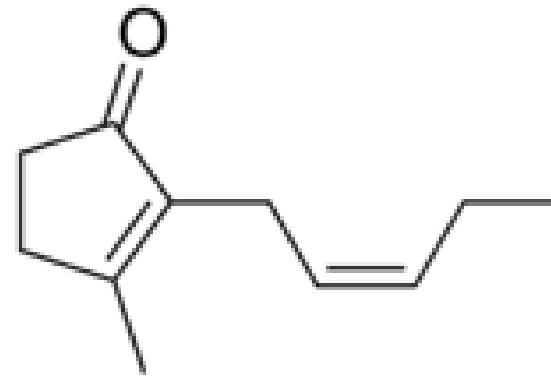
Angew. Chem. Int. Edit, **2002**, 41, 4054

J. Am. Chem. Soc., **1977**, 99, 4111

La Jasmona es un compuesto orgánico, que es una porción volátil del aceite de flores de jazmín. Es un líquido incoloro a amarillo pálido. La Jasmona puede existir en dos formas isoméricas con geometría diferente alrededor del doble enlace pentenilo, *cis*-jasmona y *trans*-jasmona.



http://4.bp.blogspot.com/_blQA2NlaONk/R223pUITbUI/AAAAAAAw4/j56rDVIUjhU/s1600/JazminMagnoFlores2.JPG

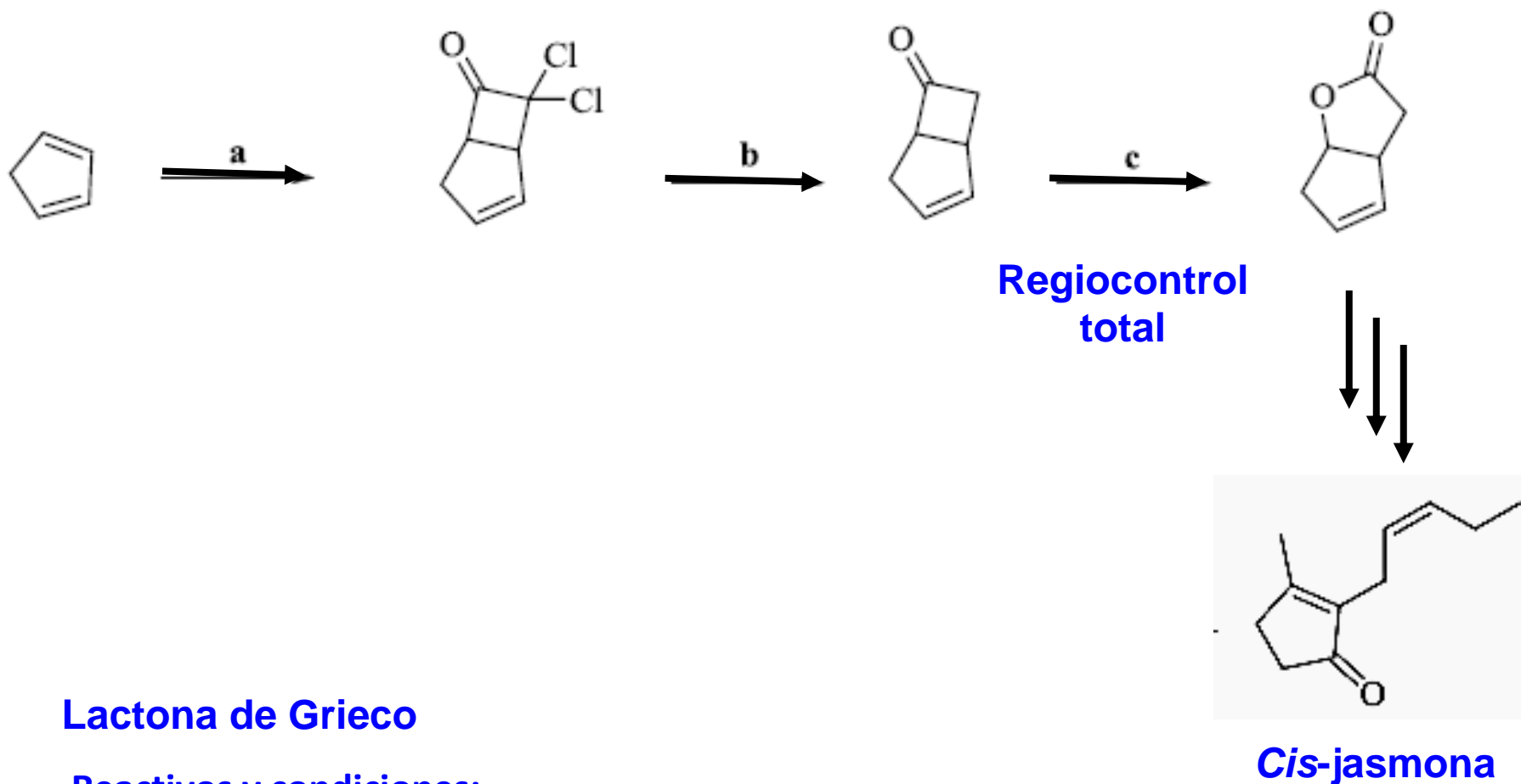


El extracto natural contiene sólo la forma *cis*, mientras que el material sintético es a menudo una mezcla de ambos, predominando la forma *cis*. Ambas formas tienen olores y propiedades químicas similares. Su estructura fue deducida por Lavoslav Ružička

La Jasmona es producida por algunas plantas por el metabolismo del ácido jasmónico, a través de una descarboxilación. Puede actuar como un atrayente o un repelente para varios insectos. Comercialmente la jasmona se utiliza principalmente en perfumes y cosméticos.



SÍNTESIS LACTONA DE GRIECO

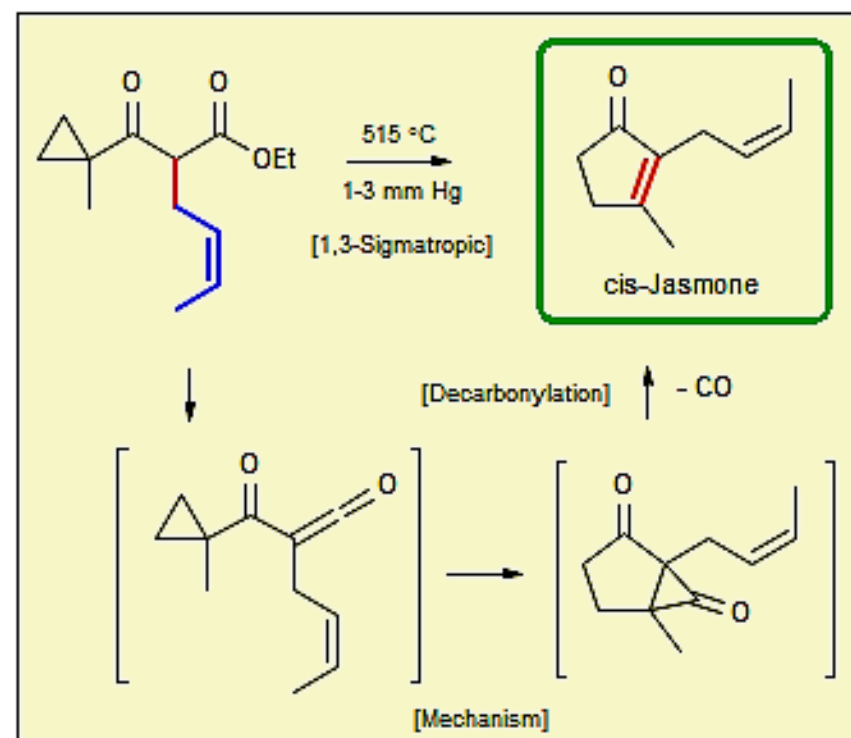
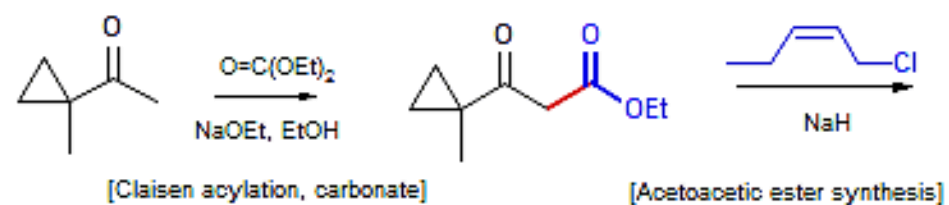


(a) Cl_2CHCOCl , Et_3N , hexane, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 85%; (b) Zn (6 eq), AcOH , RT, 95%; (c)

H_2O_2 , AcOH , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 24 h, 90%.

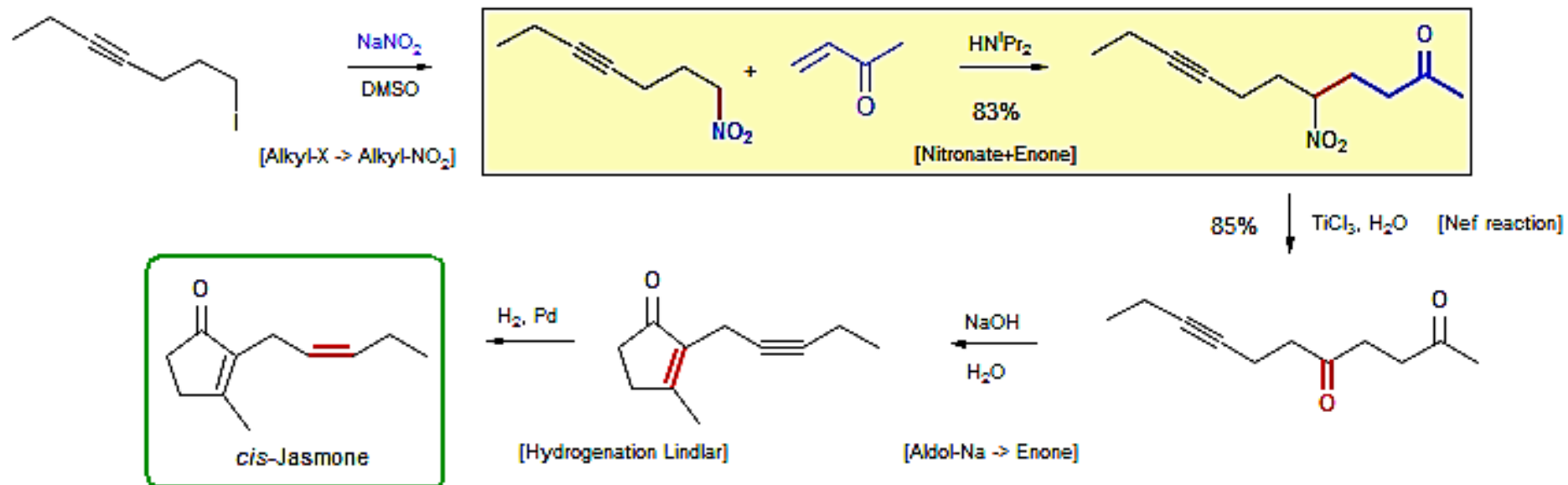
Jasmone, cis-

Berkowitz, W. F. *J. Org. Chem* 1972, 37, 341



Jasmone, cis-

McMurry, J. E.; Melton, J. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5309.



<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/syntheses/syntheses.htm>

Aldol reaction (all types):

[1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#), [16](#), [17](#), [18](#), [19](#), [20](#), [21](#), [22](#), [23](#), [24](#), [25](#), [26](#), [27](#), [28](#), [29](#), [30](#), [31](#), [32](#), [33](#), [34](#), [35](#), [36](#), [37](#), [38](#), [39](#), [40](#), [41](#), [42](#), [43](#), [44](#), [45](#), [46](#), [47](#), [48](#), [49](#), [50](#), [51](#), [52](#), [53](#), [54](#), [55](#), [56](#), [57](#), [58](#), [59](#), [60](#), [61](#), [62](#), [63](#), [64](#), [65](#), [66](#), [67](#), [68](#), [69](#), [70](#), [71](#), [72](#), [73](#), [74](#), [75](#), [76](#), [77](#), [78](#), [79](#), [80](#), [81](#), [82](#), [83](#), [84](#), [85](#), [86](#), [87](#), [88](#), [89](#), [90](#), [91](#), [92](#), [93](#), [94](#), [95](#), [96](#), [97](#), [98](#), [99](#), [100](#), [101](#), [102](#), [103](#), [104](#), [105](#), [106](#), [107](#), [108](#), [109](#), [110](#), [111](#), [112](#), [113](#), [114](#), [115](#), [116](#), [117](#), [118](#), [119](#), [120](#), [121](#), [122](#), [123](#), [124](#), [125](#), [126](#), [127](#), [128](#), [129](#), [130](#), [131](#), [132](#), [133](#), [134](#), [135](#), [136](#), [137](#), [138](#), [139](#), [140](#), [141](#), [142](#), [143](#), [144](#), [145](#), [146](#), [147](#), [148](#), [149](#), [150](#), [151](#), [152](#), [153](#), [154](#), [155](#), [156](#)

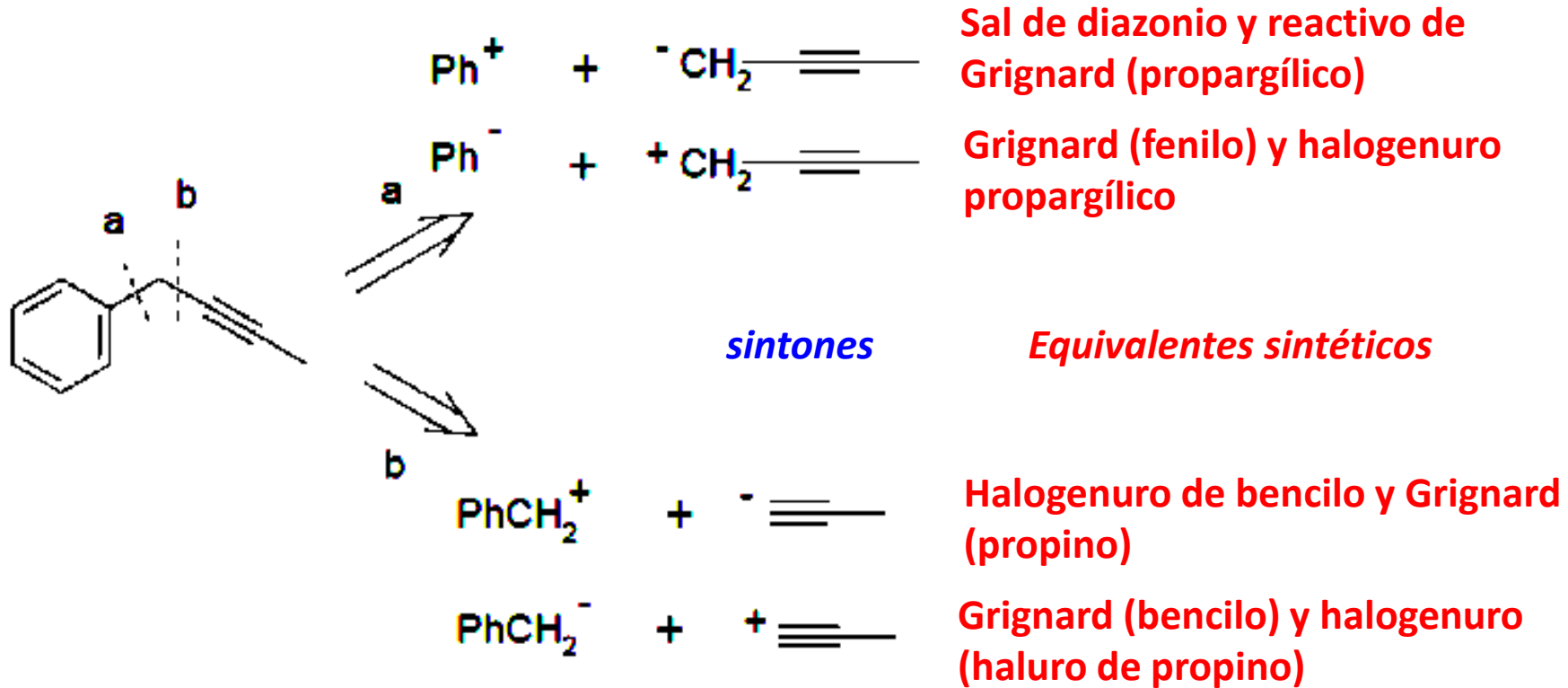
156 entradas

Diels-Alder cycloaddition:

[1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#), [16](#), [17](#), [18](#), [19](#), [20](#), [21](#), [22](#), [23](#), [24](#), [25](#), [26](#), [27](#), [28](#), [29](#), [30](#), [31](#), [32](#), [33](#), [34](#), [35](#), [36](#), [37](#), [38](#), [39](#), [40](#), [41](#), [42](#), [43](#), [44](#), [45](#), [46](#), [47](#), [48](#), [49](#), [50](#), [51](#), [52](#), [53](#), [54](#), [55](#), [56](#), [57](#), [58](#), [59](#), [60](#), [61](#), [62](#), [63](#), [64](#), [65](#), [66](#), [67](#), [68](#), [69](#), [70](#), [71](#), [72](#), [73](#), [74](#), [75](#), [76](#), [77](#), [78](#), [79](#), [80](#), [81](#), [82](#), [83](#), [84](#), [85](#), [86](#), [87](#), [88](#), [89](#), [90](#), [91](#), [92](#), [93](#), [94](#), [95](#), [96](#), [97](#), [98](#), [99](#), [100](#), [101](#), [102](#), [103](#), [104](#), [105](#), [106](#), [107](#), [108](#), [109](#), [110](#), [111](#), [112](#), [113](#), [114](#), [115](#), [116](#), [117](#), [118](#), [119](#), [120](#), [121](#), [122](#), [123](#), [124](#), [125](#), [126](#), [127](#), [128](#), [129](#), [130](#), [131](#) 131 entradas

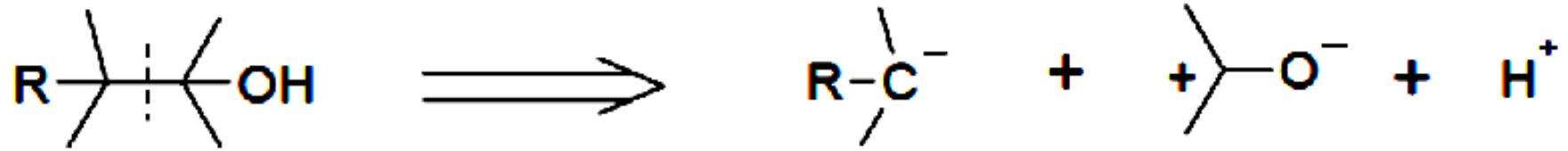
Otras directrices básicas:

1. Utilice desconexiones que correspondan a reacciones confiables conocidas. Elija la desconexión correspondiente al mayor rendimiento en la reacción (convergencia).

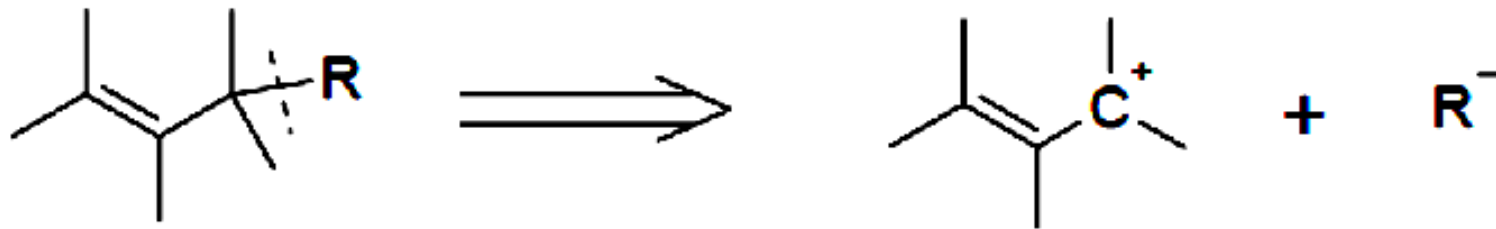


2. Desconecte el enlace C-C de acuerdo con los FG (grupos funcionales) presentes en la molécula:

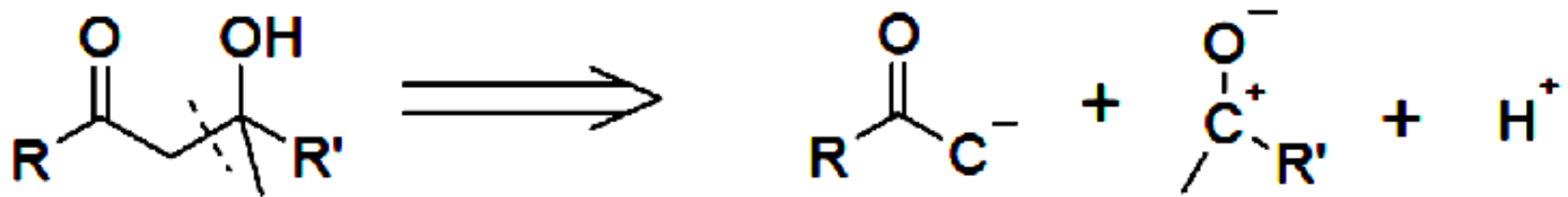
Enlace C-C con un sustituyente O



Enlace C-C alílico



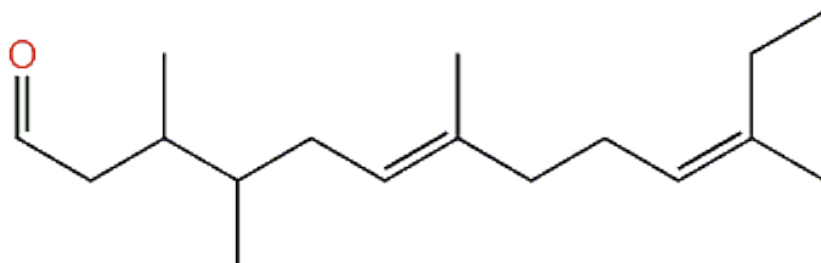
Enlace C-C con dos sustituyentes O en posiciones-1,3



3. Que su objetivo sea la simplificación :
desconectar en el centro de la molécula

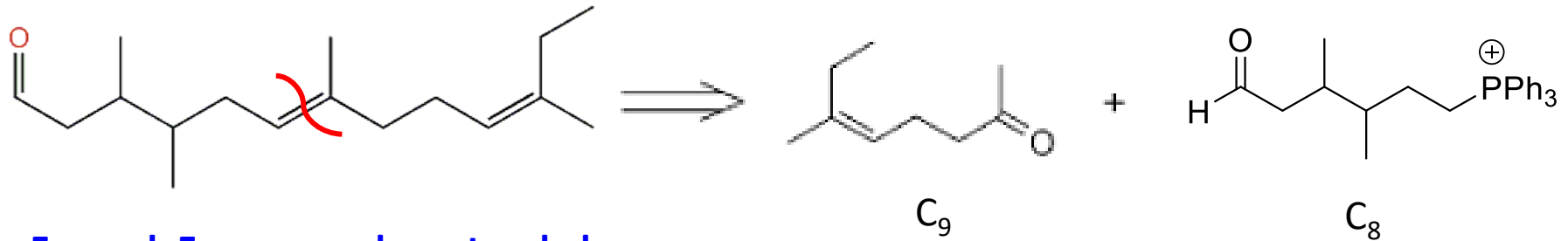


Esta pequeña hormiga (largo 2mm) vive en todo el mundo. En el Reino Unido, sólo puede sobrevivir en lugares cálidos, como los edificios con calefacción . Es un insecto difícil de controlar, en parte debido a su tamaño y también en la forma en que se vive. Una colonia se dividirá en varias colonias más pequeñas y sobrevivir a los intentos de controlarla. La hormiga faraón puede ser un problema importante en los hospitales, ya que puede entrar en máquinas e instrumentos estériles etc.



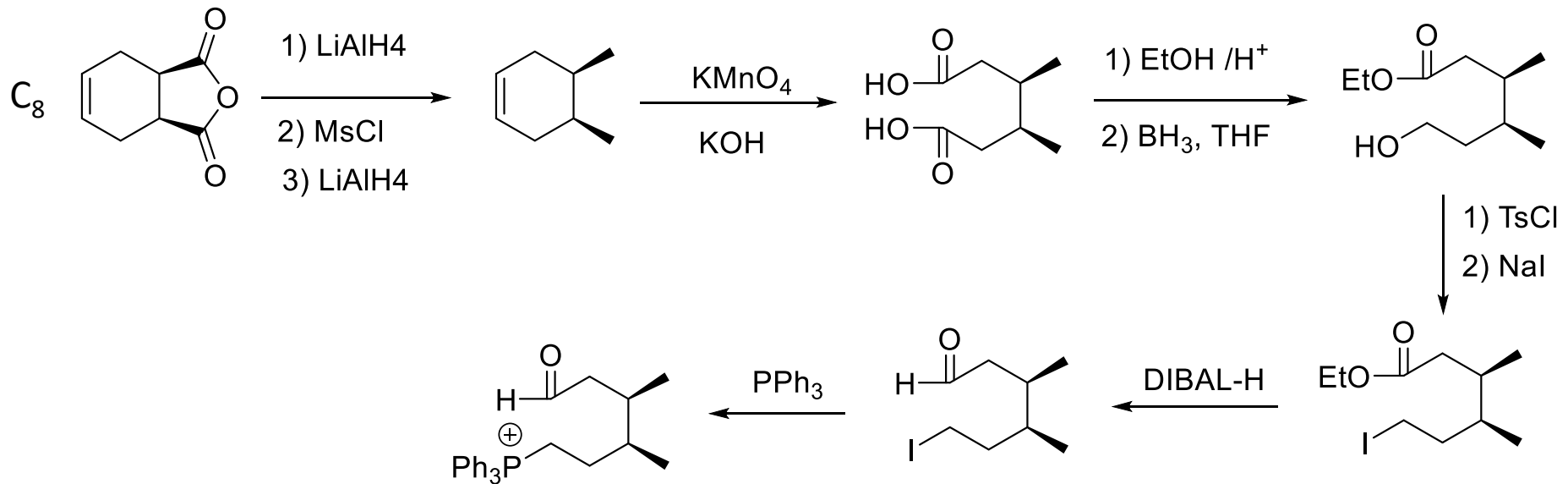
(E,Z)-3,4,7,11-Tetramethyl-6,10-tridecadiena

Faranal
Feromona de rastro de la hormiga faraón



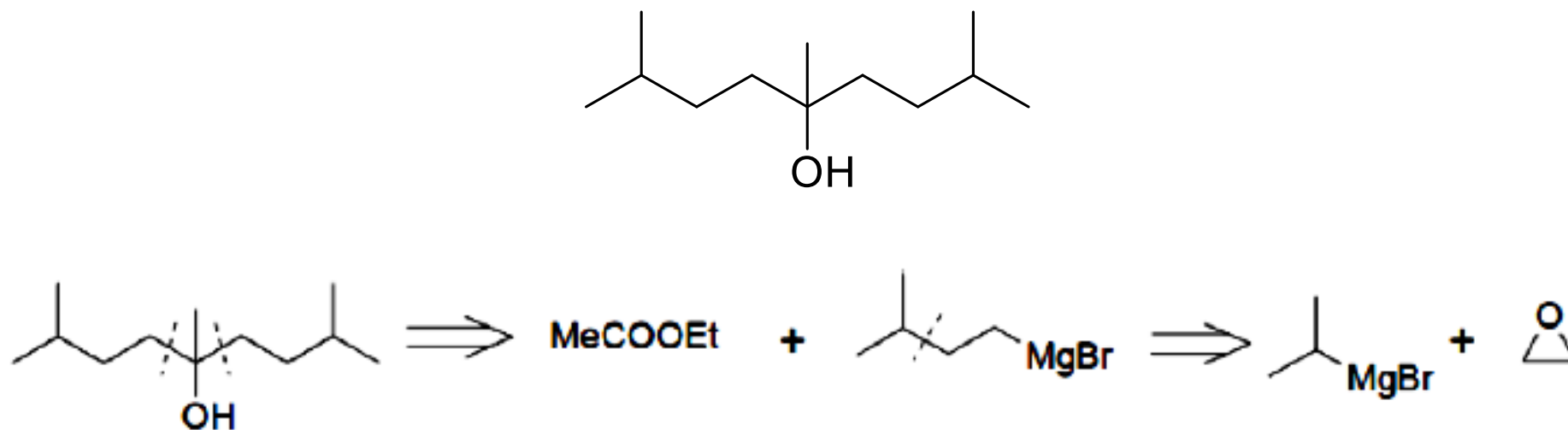
Faranal, Feromona de rastro de la hormiga faraón

Es necesario proteger

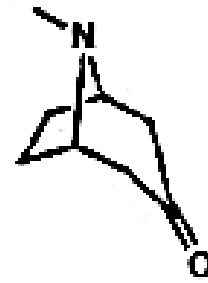


Objetivo de la simplificación:

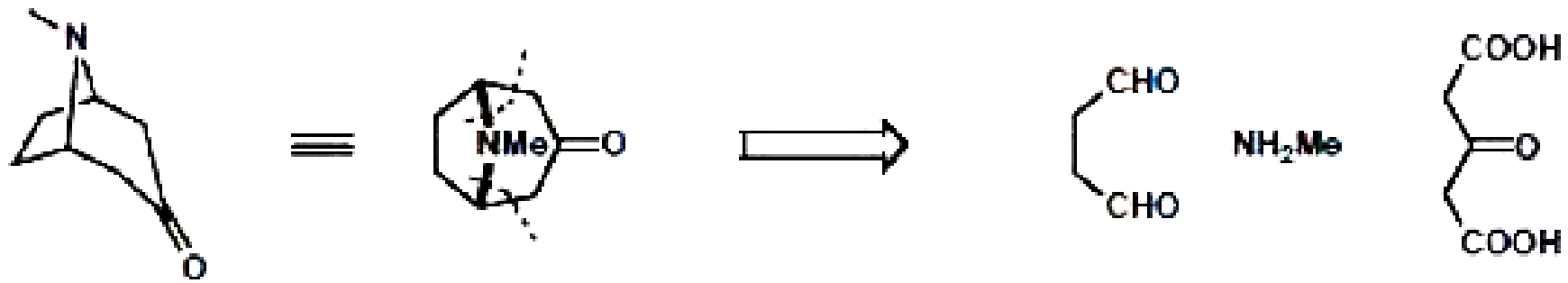
- Desconexión en un punto de ramificación
- El uso de la simetría



- El uso de la simetría

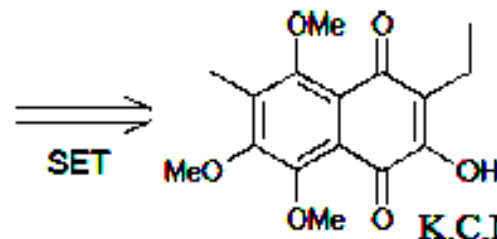
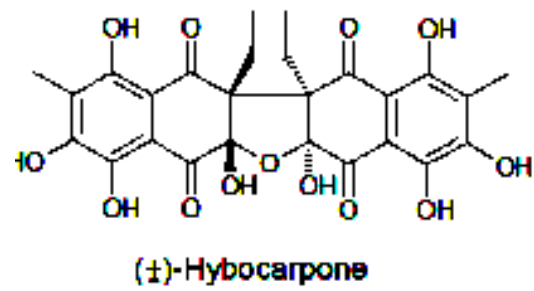


Tropinona



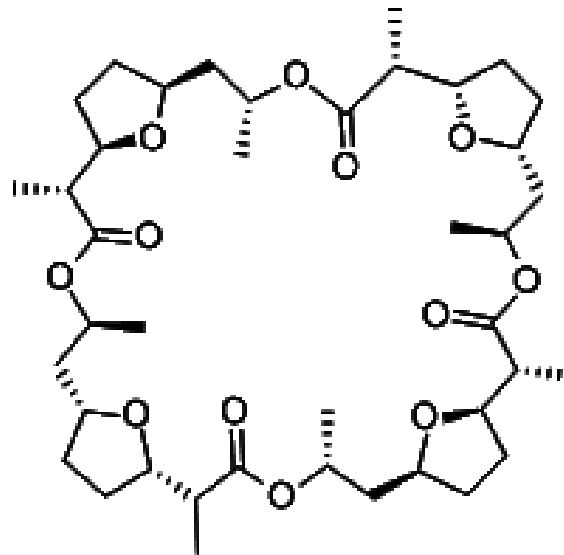
Robinson, R. *J. Chem. Soc.* 1917, 762

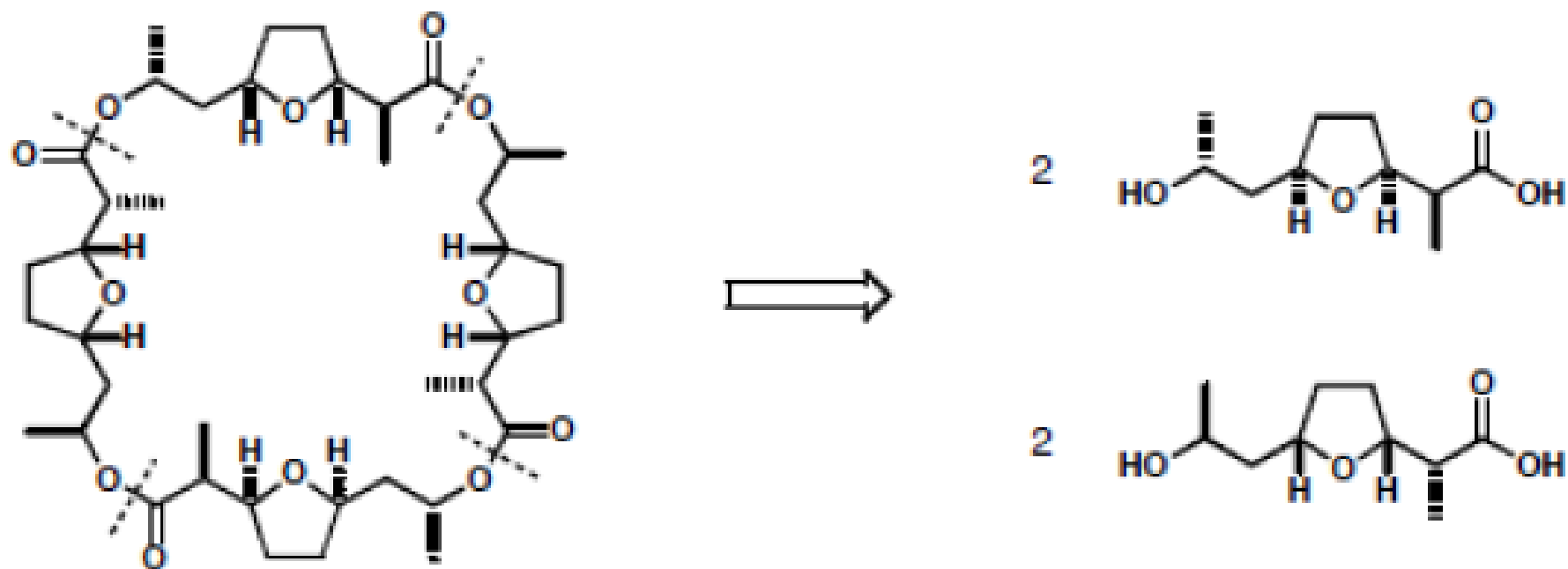
- El uso de la simetría



K.C.Nicolaou *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 761

Nonactina

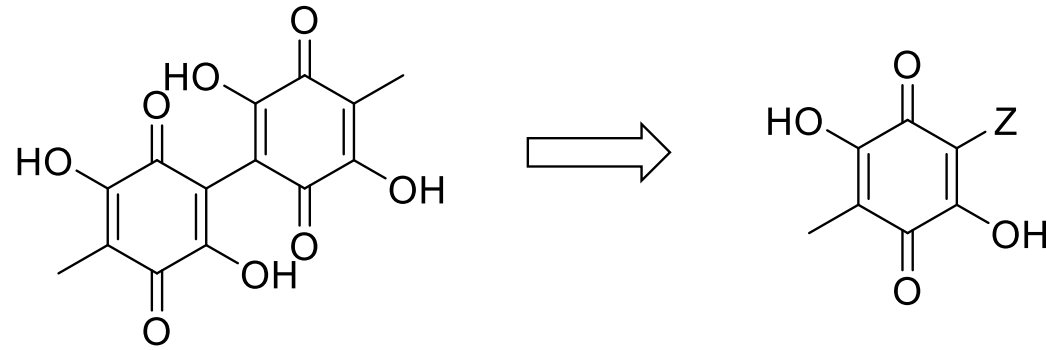




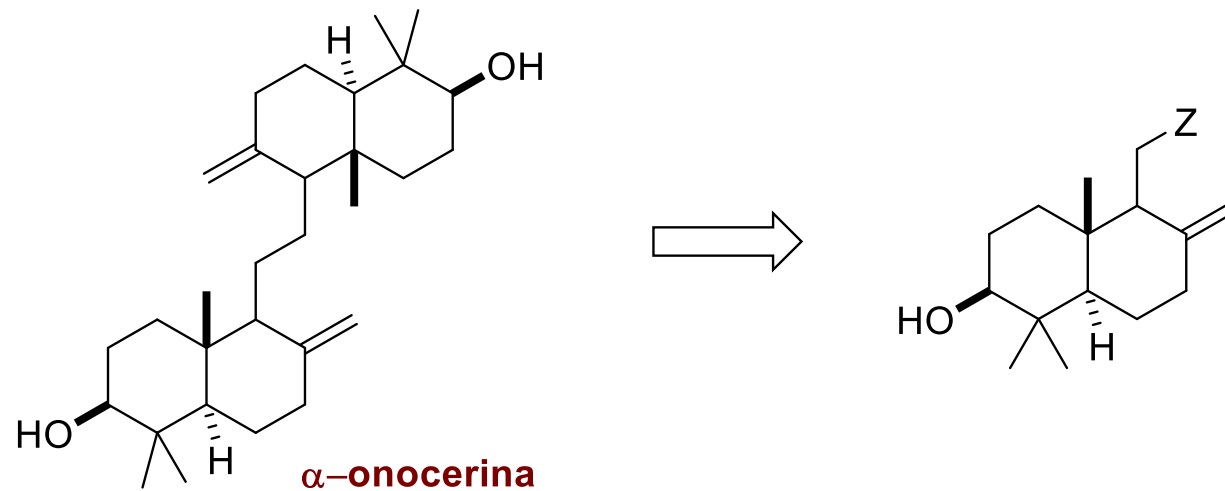
Bartlett, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 5304

Fleming, I. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1994, 2285

RECONOCIMIENTO DE ELEMENTOS DE SIMETRÍA

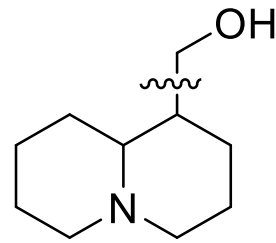


oosporeína



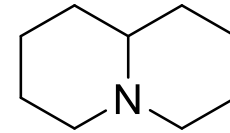
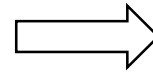
α -onocerina

RECONOCIMIENTO DE SIMETRÍA POTENCIAL

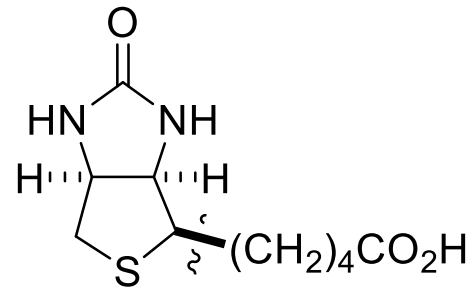


lupinina

no simétrico

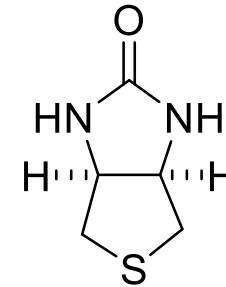
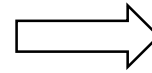


simétrico



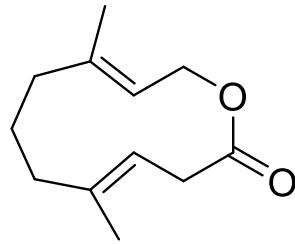
biotina

no simétrico

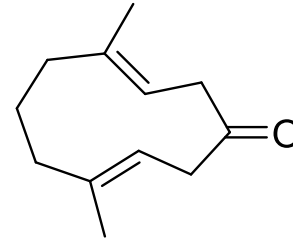
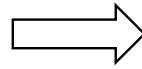


simétrico

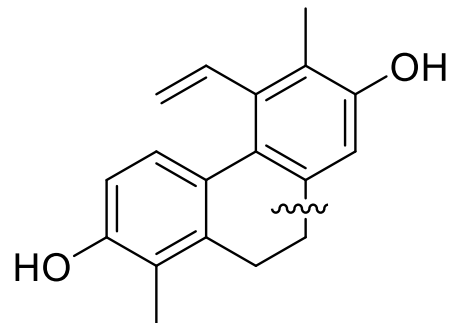
RECONOCIMIENTO DE SIMETRÍA POTENCIAL



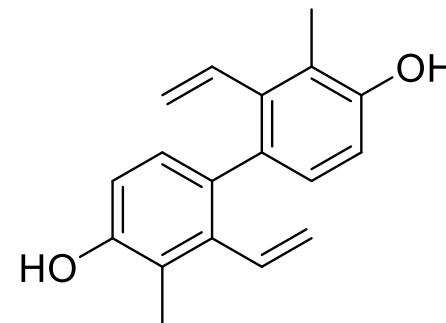
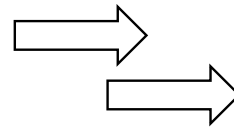
suspensólida
no simétrico



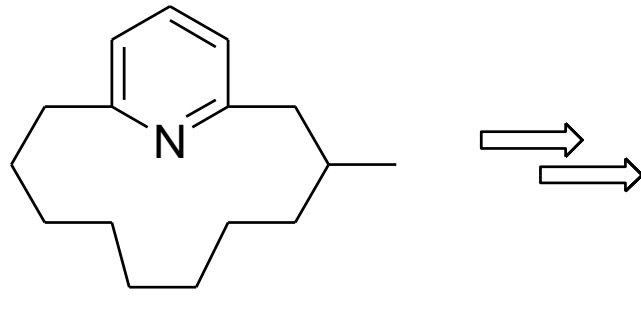
simétrico



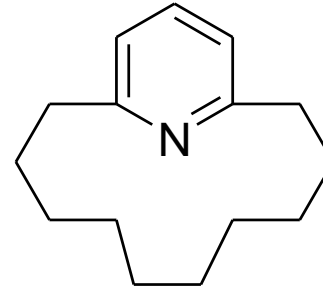
juncusol
no simétrico



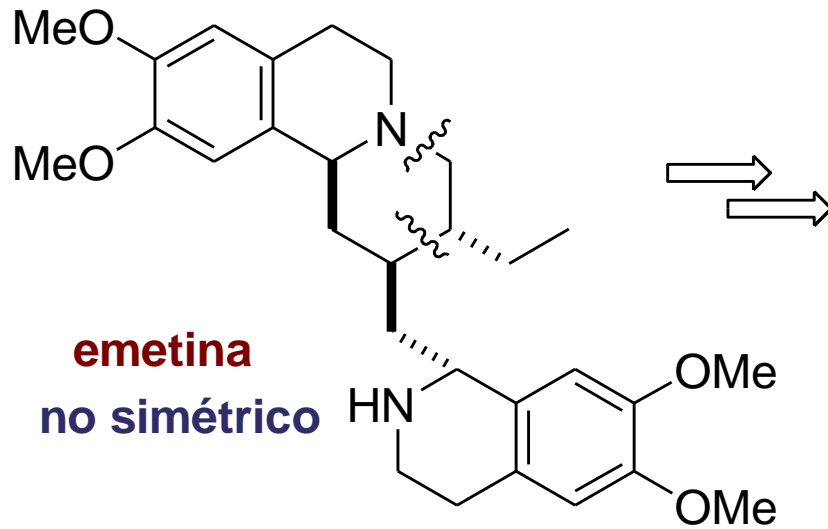
simétrico



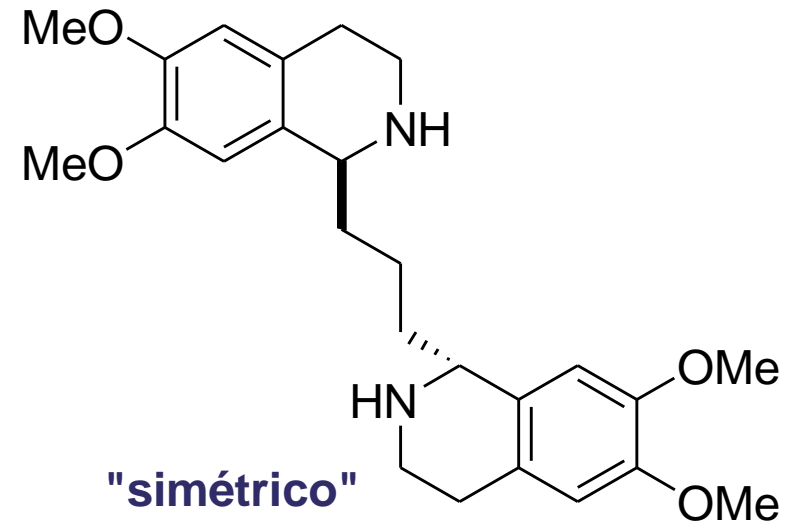
muscopiridina
no simétrico



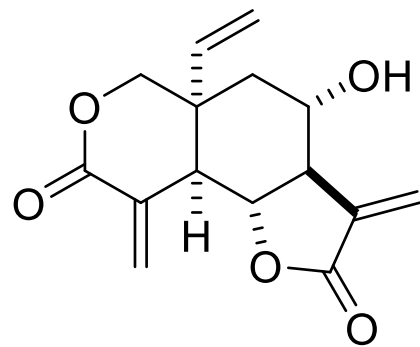
simétrico



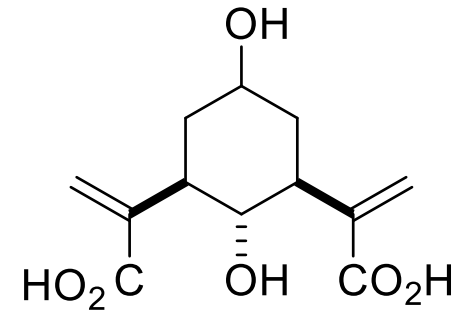
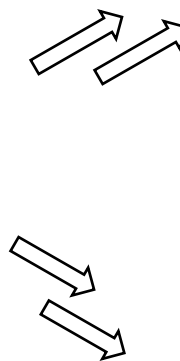
emetina
no simétrico



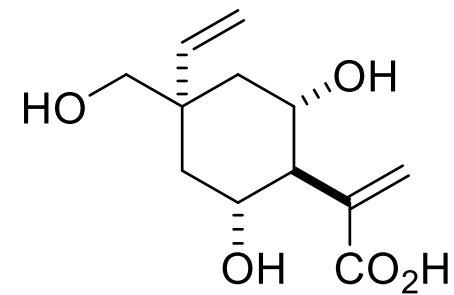
"simétrico"



vernolepina
no simétrico



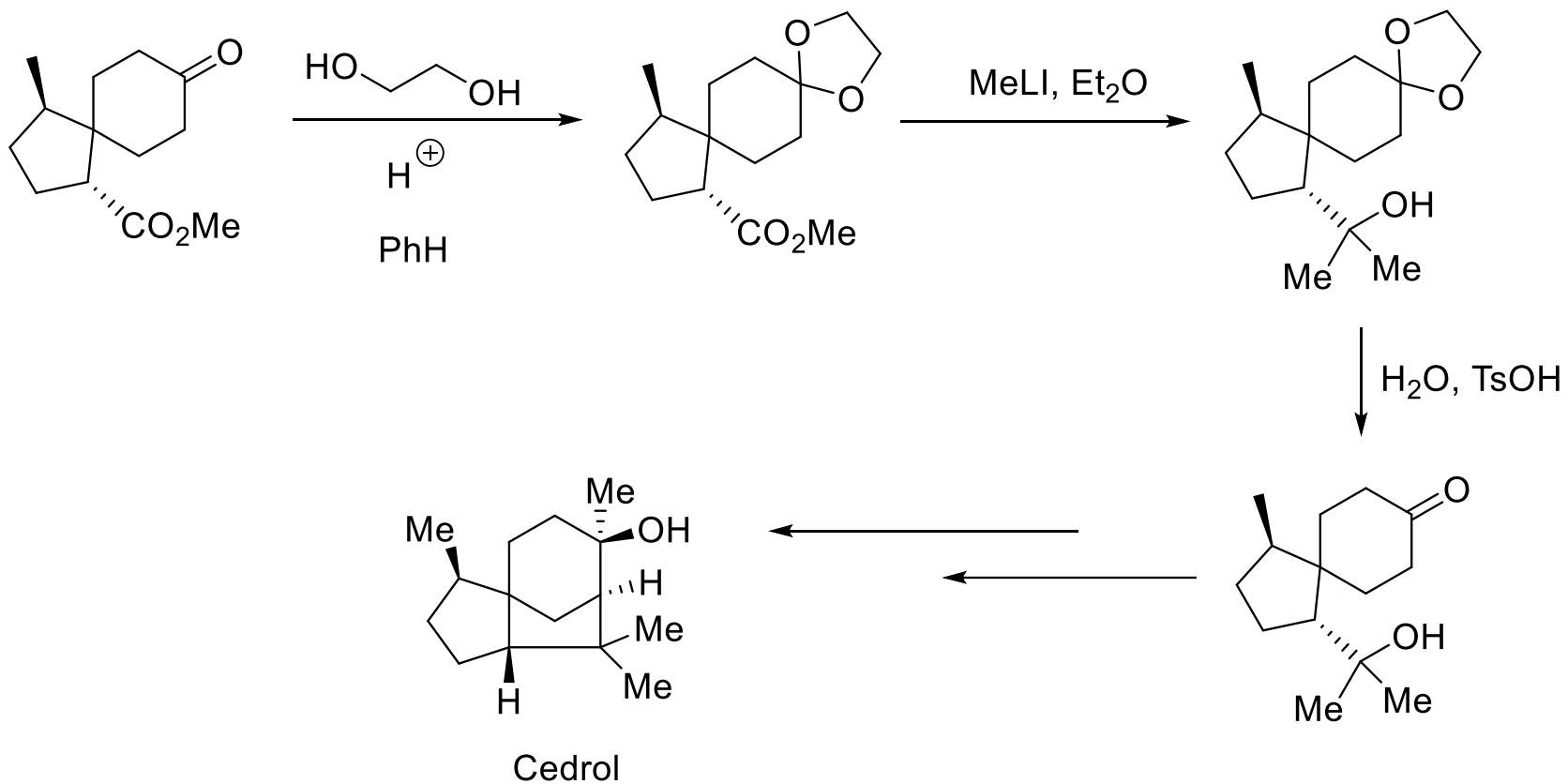
simétrico



simétrico

Importancia de los grupos protectores

Importancia de los grupos protectores

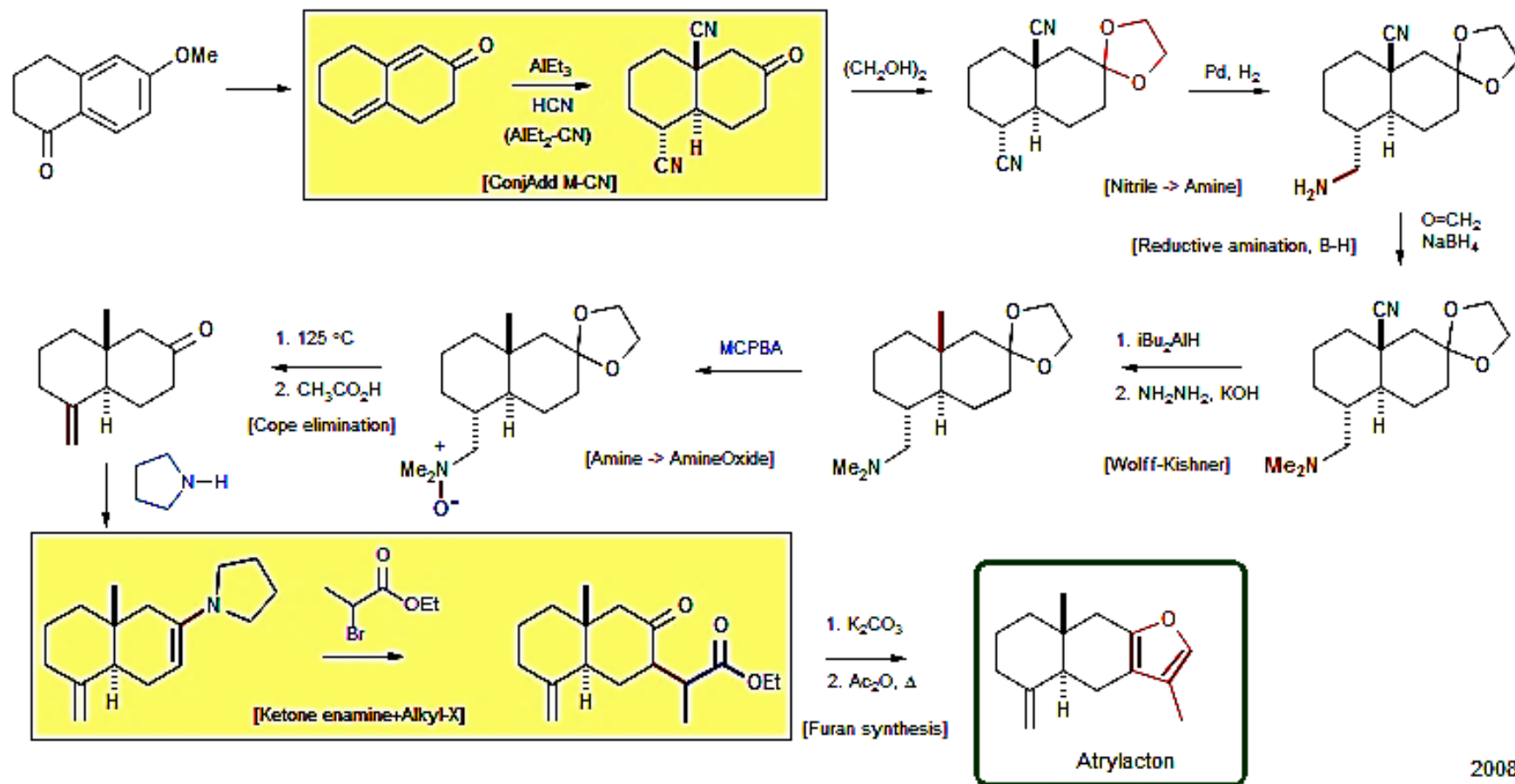


Total synthesis of dl-cedrene and dl-cedrol
Elias J. Corey, Narindar N. Girotra, C. Thomas Mathew
J. Am. Chem. Soc., 1969, 91 (6), 1557–1559

Atrylacton

Minato, H.; Nagasaki, T *Chem. Comm.* 1965, 377.

65-01

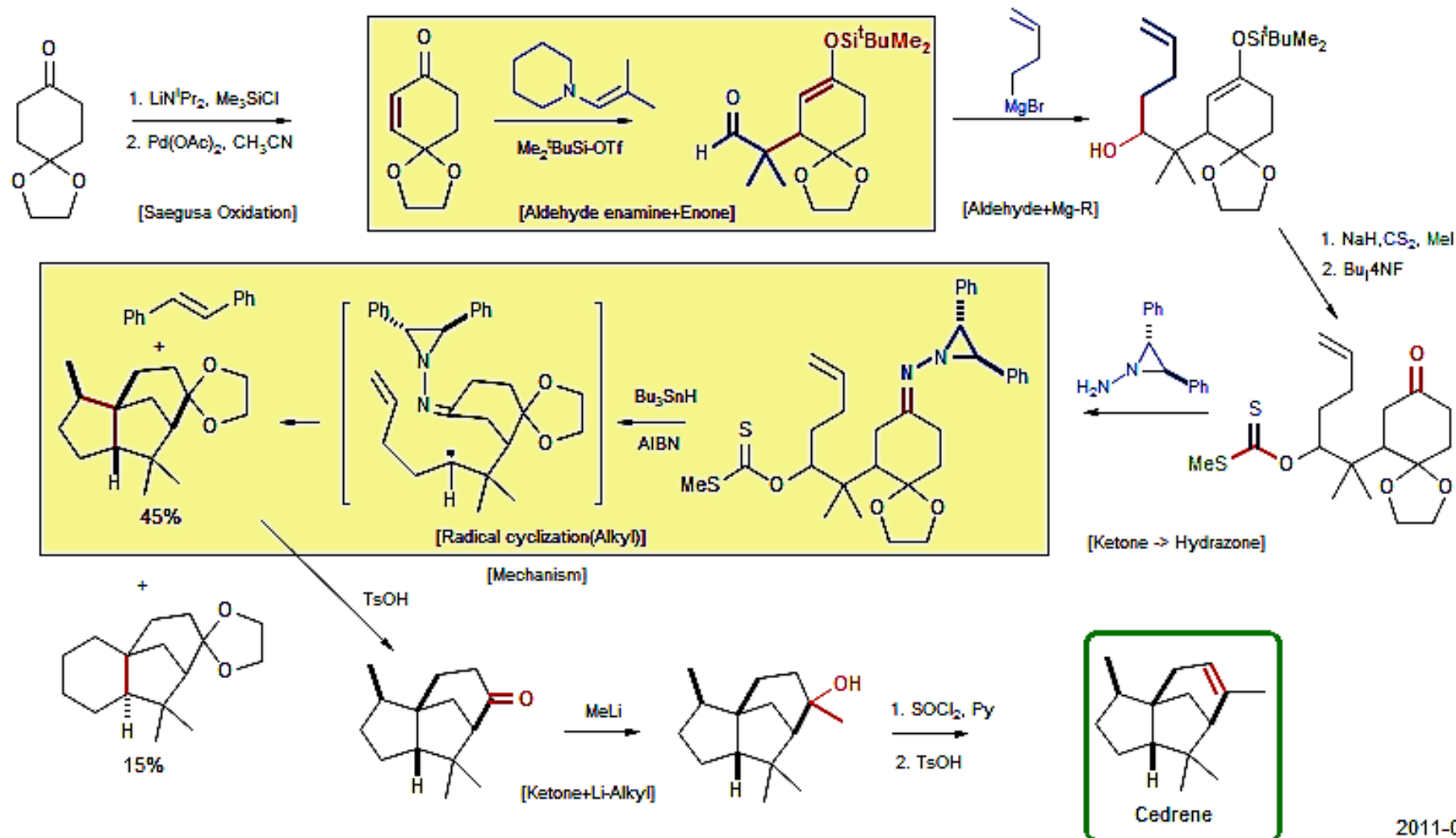


2008-05-17

Cedrene

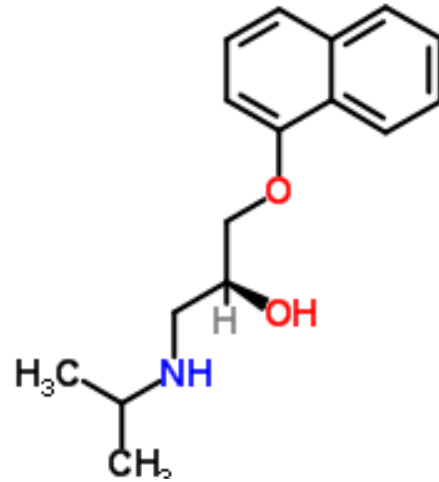
98-10

Lee, H. -Y.; Lee, S.; Kim, D.; Kim, B. K.; Bahn, J. S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7713-7716.



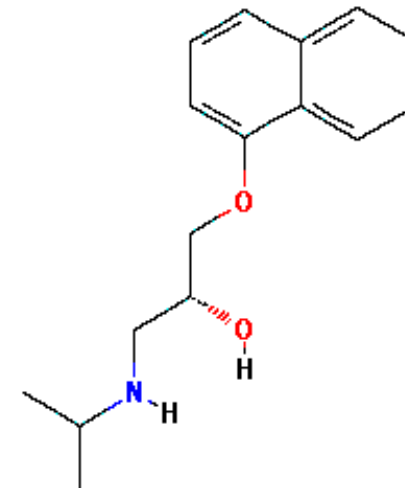
2011-06-1

Los fármacos son sustancias capaces de inducir una respuesta fisiológica en los seres vivos. Este efecto es resultado de la interacción entre las moléculas del fármaco y el biorreceptor, que presenta características estructurales complementarias a las de la molécula del fármaco, lo que conduce a la reacción biológica. Las investigaciones realizadas sobre la relación estructura-actividad en estos sistemas sugieren una analogía con el vínculo que existe entre una mano derecha o izquierda y su guante con la misma quiralidad. Se conocen muchos ejemplos de las diferencias en la actividad biológica exhibida por los enantiómeros de moléculas quirales al interactuar con receptores biológicos quirales (proteínas constituidas por L-aminoácidos, carbohidratos que contienen D-azúcares, etc.)



(-)-Propranolol

β -bloqueador para enfermedades del corazón



(+)-Propranolol

contraceptivo

Eusebio Juaristi

De la estructura atómica a la quiralidad. Algunos conceptos de la química

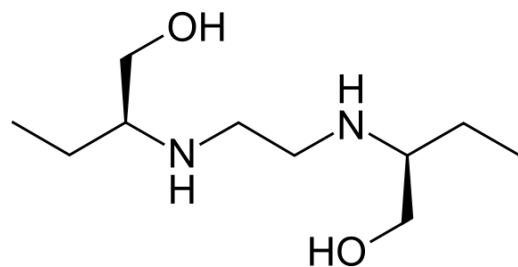
El Colegio Nacional

ISBN: 978-607-724-401-1

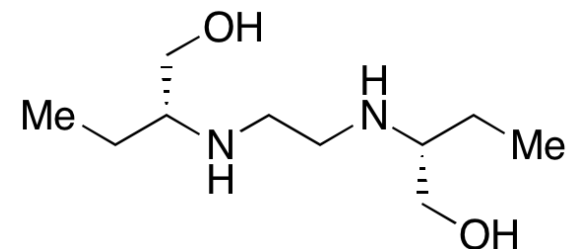


Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Química
Dr. Fernando León Cedeño





Etambutol
Tuberculostático (anti-TB)



Enantiómero (R,R)
causa ceguera

- Aproximadamente un tercio de los productos farmacéuticos son quirales
- 90 % de los medicamentos que más se venden (top 10), el ingrediente activo es quiral



Uno de los campos de la química con mayor actividad en los últimos años es el que se dedica a la síntesis asimétrica, una metodología que permite el acceso a fármacos, vitaminas, aditivos alimenticios, perfumes, etc., en su configuración activa. Una definición de síntesis asimétrica es la que propusieron James D. Morrison y Harry S. Mosher: “La síntesis asimétrica es una reacción en la que un fragmento aquiral del sustrato se convierte, mediante un reactivo, en una unidad quiral, de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen en cantidades distintas”.

HARRY S. MOSHER AND JAMES D. MORRISON
Current Status of Asymmetric Synthesis
SCIENCE, **1983**, 221 [4615], 1013-1019.
DOI: 10.1126/science.221.4615.1013

Eusebio Juaristi
De la estructura atómica a la quiralidad. Algunos conceptos de la química
El Colegio Nacional
ISBN: 978-607-724-401-1



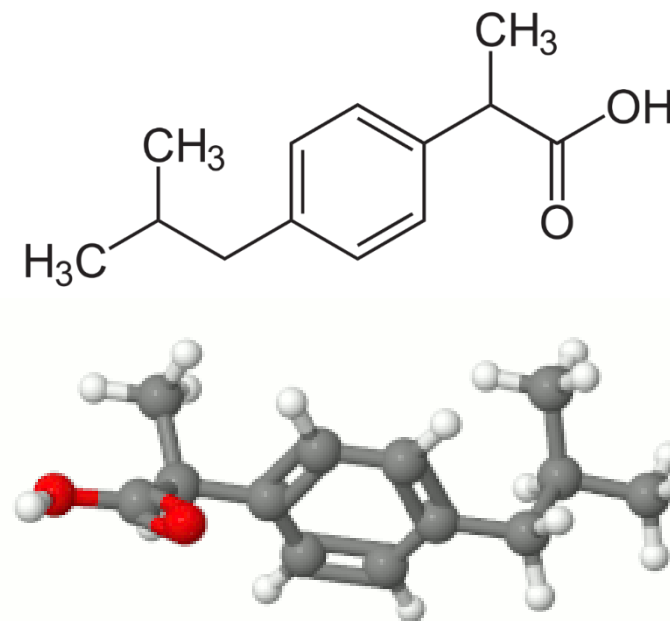
La estereoquímica puede parecer un tema trivial porque las diferencias entre los estereoisómeros suelen ser sutiles. Sin embargo, en la naturaleza, y lo más importante, en sistemas biológicos como el cuerpo humano, estas sutiles diferencias tienen amplias implicaciones. La mayoría de los fármacos, por ejemplo, a menudo se componen de un solo estereoisómero de un compuesto, y aunque un estereoisómero puede tener efectos positivos en el organismo, otro estereoisómero puede ser tóxico.

Debido a esto, una gran parte del trabajo realizado por los químicos orgánicos sintéticos en la actualidad consiste en diseñar métodos para sintetizar compuestos que son solo un estereoisómero

Por ejemplo, la unión del ibuprofeno, un analgésico común



ácido *iso*-butilpropanoicofenólico
(ácido *iso*-butilfenilpropanóico)

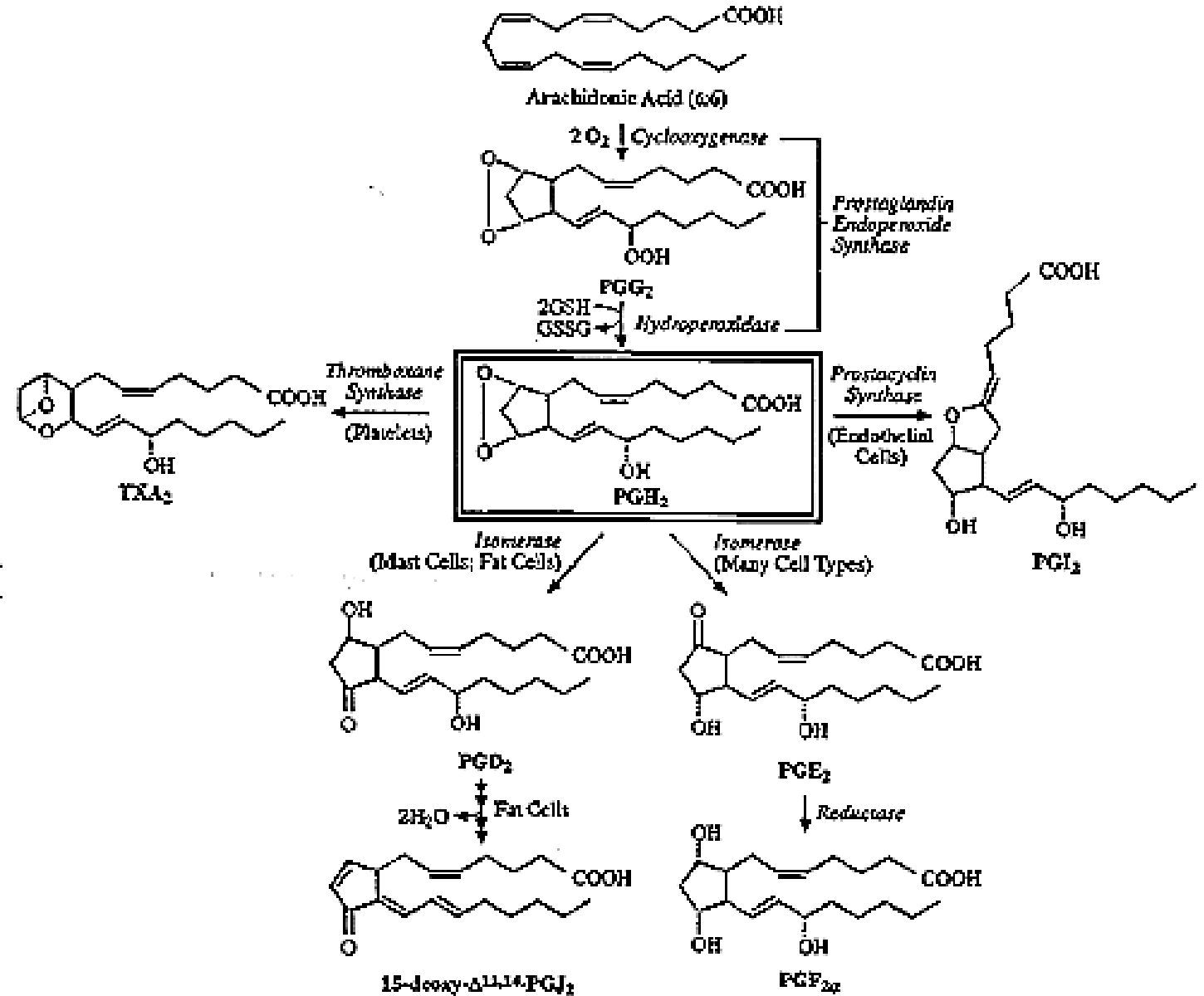


El Ibuprofeno inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX)
La COX convierte al ácido araquidónico en prostaglandinas

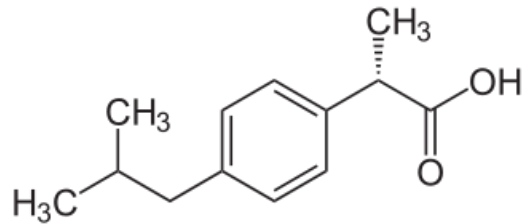
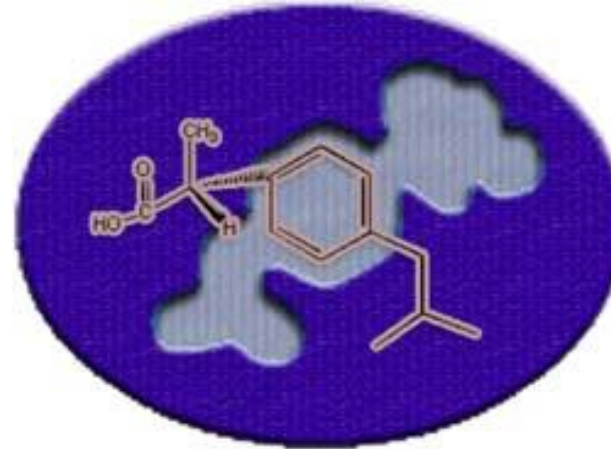
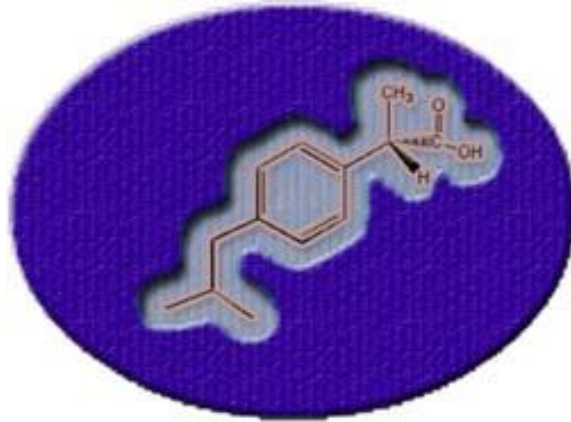


El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de una enzima llamada ciclooxigenasa (COX), necesaria para la síntesis de prostaglandinas a través de la vía del ácido araquidónico. La COX es necesaria para convertir el ácido araquidónico en prostaglandina H2 (PGH2) en el cuerpo. Luego, la PGH2 se convierte en prostaglandinas

Metabolismo del ácido araquidónico

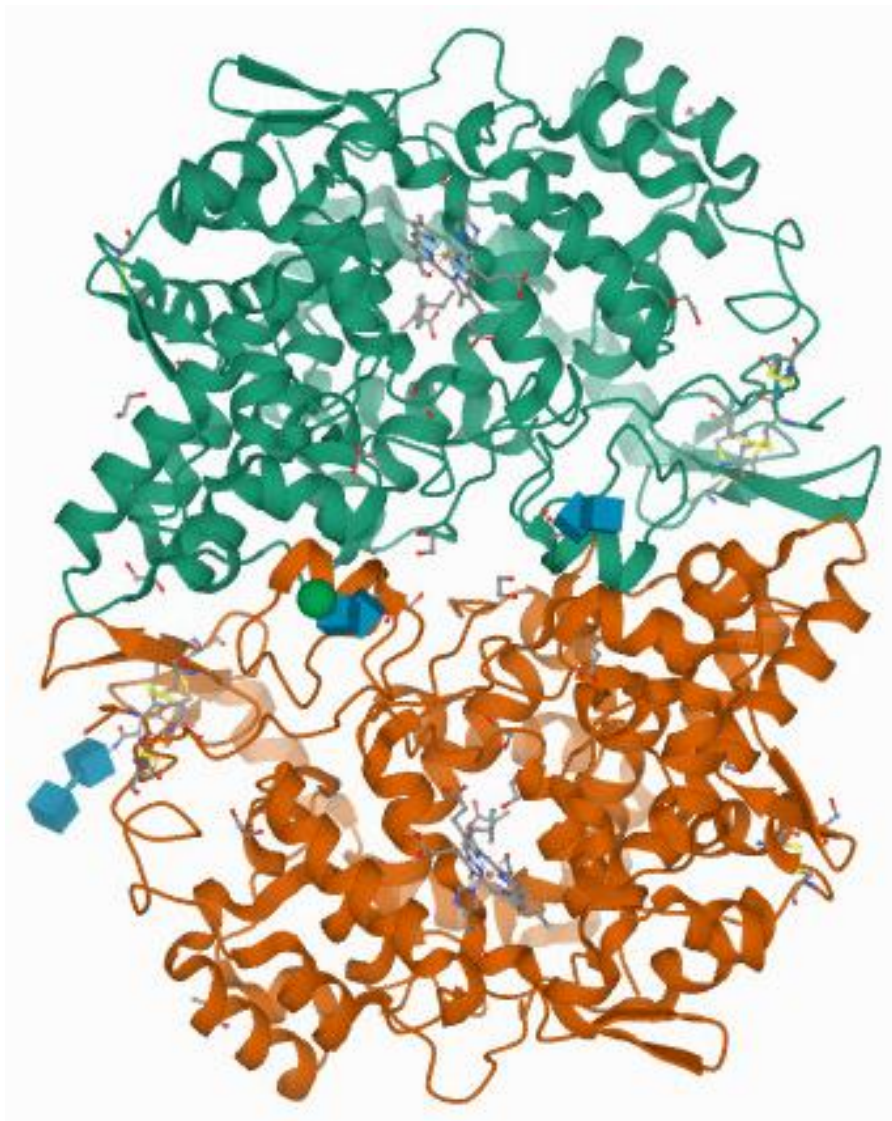


Mientras que un estereoisómero del compuesto tiene la forma tridimensional correcta para unirse al receptor de proteína, el otro no lo hace ni puede unirse y, por lo tanto, es ineficaz como analgésico. Como se muestra arriba: solo un estereoisómero de ibuprofeno tiene la forma tridimensional correcta para unirse al receptor, por lo que solo un isómero alivia activamente el dolor.



(S)-Ibuprofeno





The structure of Ibuprofen bound to cyclooxygenase-2
Orlando, B.J., Lucido, M.J., Malkowski, M.G.
J Struct Biol, **2015**, 189: 62-66

MOLÉCULA DE IBUPROFENO COMO LIGANTE
DENTRO DE LA PROTEÍNA

ESTUDIOS DE DOCKING

PROTEIN DATA BANK



Structure Summary

3D View

Annotations

Experiment

Sequence

Genome

Versions

1EQG

THE 2.6 ANGSTROM MODEL OF OVINE COX-1 COMPLEXED WITH IBUPROFEN

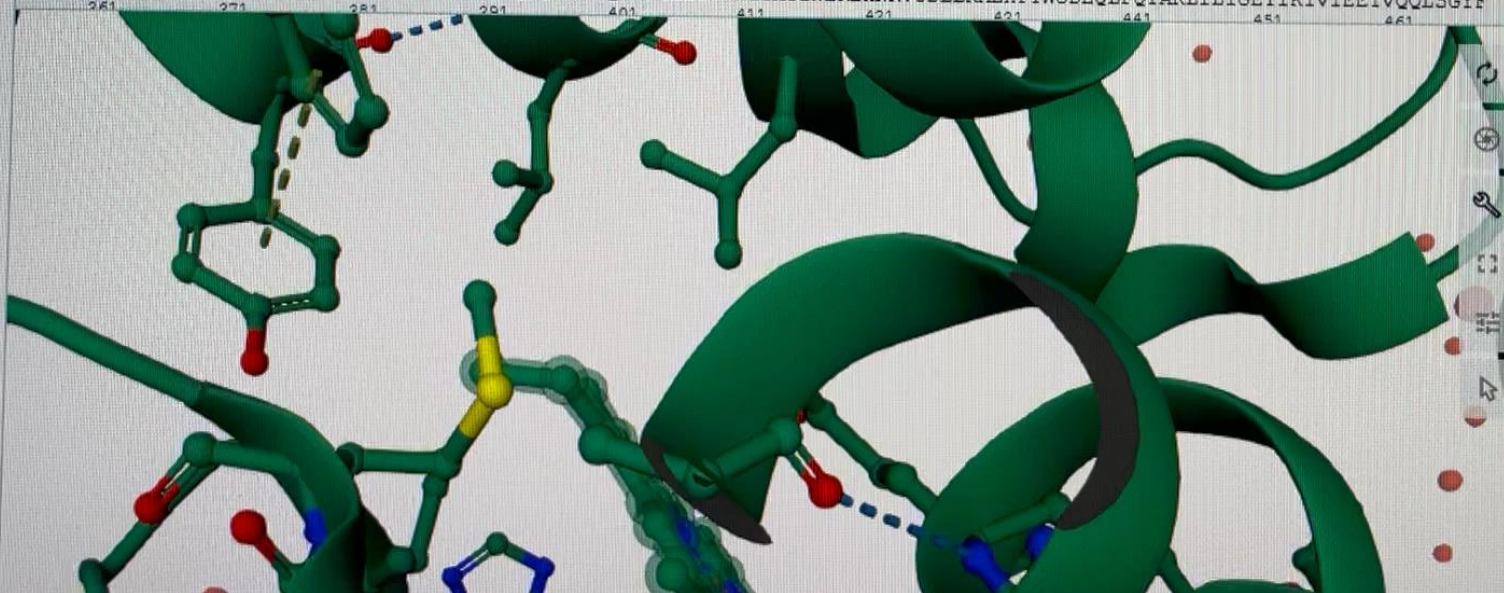
Display Files

Sequence of 1EQG | THE 2... Chain 1: PROSTAGLA... A

```

41      51      61      71      81      91      101      111      121      131
PVFSADPGAPAPVNPCCYYPCQHQGICVRFGLDRYQDCCTRIGYSGFNCTIPEIWTWLRITLSPSPSFIHFLTHGRWLWDFVNATFIRDILMRLVLTVRSNLIPLSPPTYNI
141      151      161      171      181      191      201      211      221      231      241
AHDYISWESFSNVSYYTRILPSVPRDCPTPMGTGKGGKQLPDAEFLSRRFLLRRKFI PDQGTNLMFAFFAQHFTHQFFKTSGKMGPGGFTKALGHGVDLGHYGDNLERQYQL
251      261      271      281      291      301      311      321      331      341      351
RLFKDGKLYQMLNGEVYPPSVEEAPVLMHYPRGIPQSQMAVGQEVFGLLPGLMLYATIWLRHNRVCDLLKAEHPTWGDEQLFQTARLLILIGETIKIVIEEYVQQLSGYF

```



Structure

1EQG | THE 2.6 ANGSTROM

Type Assembl

Asm Id 1: Autho

HEM 601 | J [auth A]

Measurements

Structural Motif Search

Components

Preset + Add

Polymer Cartoc

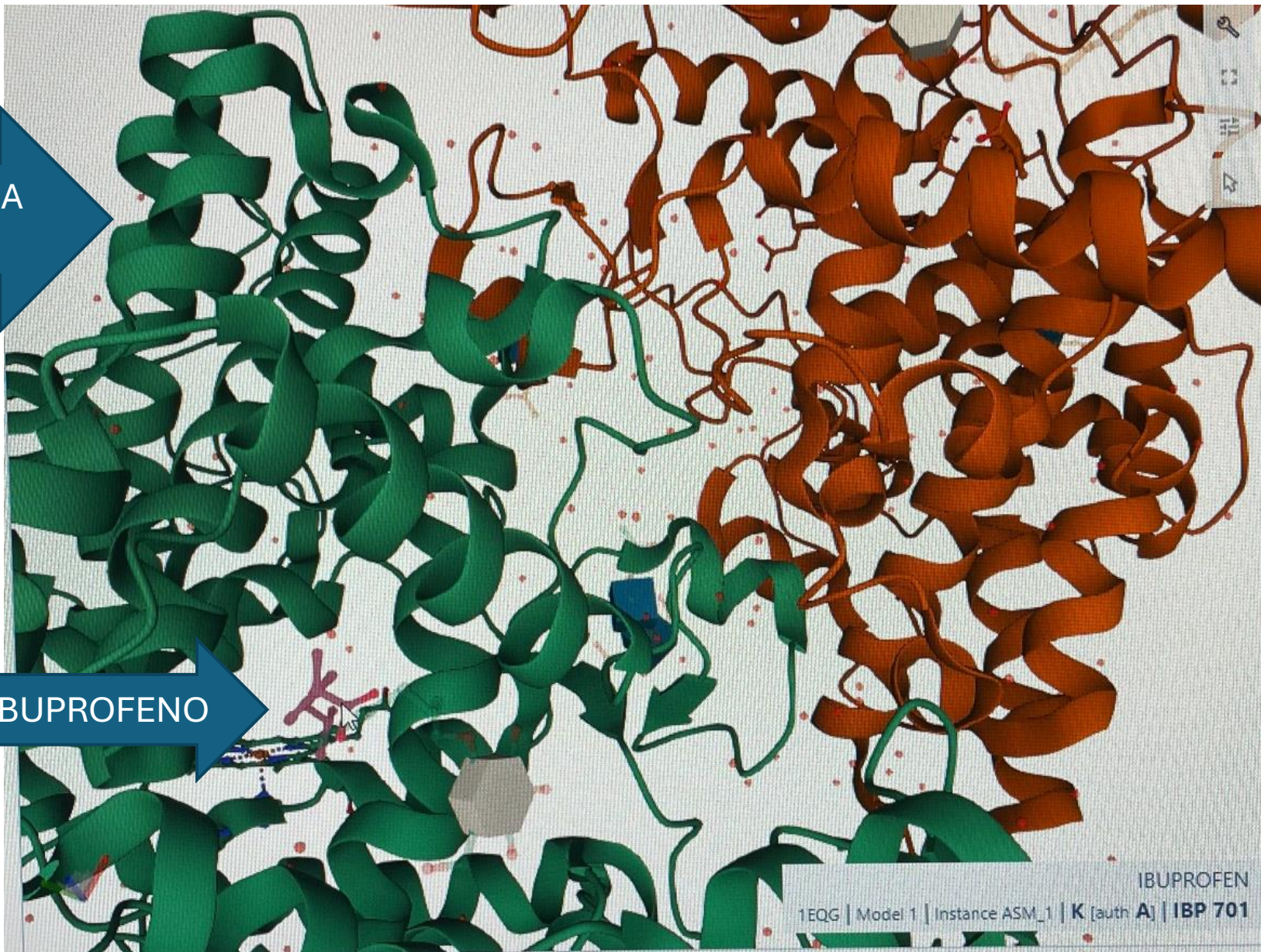
Ligand Ball & Stic

Carbohydrate 2 rep



PROSTAGLANDINA
H2 SINTASA-1

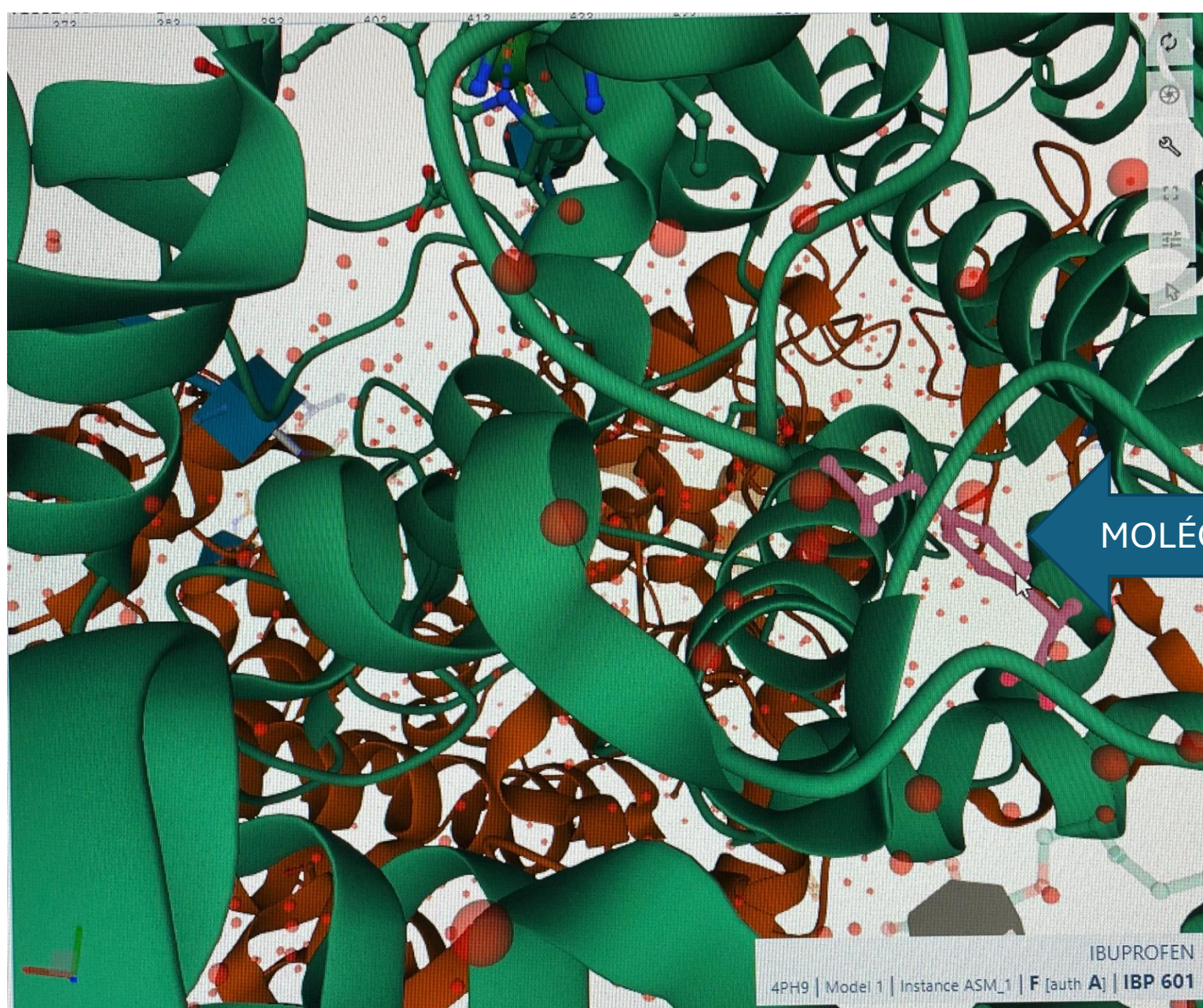
MOLÉCULA DE IBUPROFENO



Citation

Images created using Mol* should cite the PDB ID, the corresponding structure publication, Mol* (D. Sehnal, S. Bittrich, M. Deshpande, R. Svobodová, K. Berka, V. Bazgier, S. Velankar, S.K. Burley, J. Koča, A.S. Rose (2021) Mol* Viewer: modern web app for 3D visualization and analysis of large biomolecular structures. Nucleic Acids Research. doi: 10.1093/nar/gkab314), and RCSB PDB.



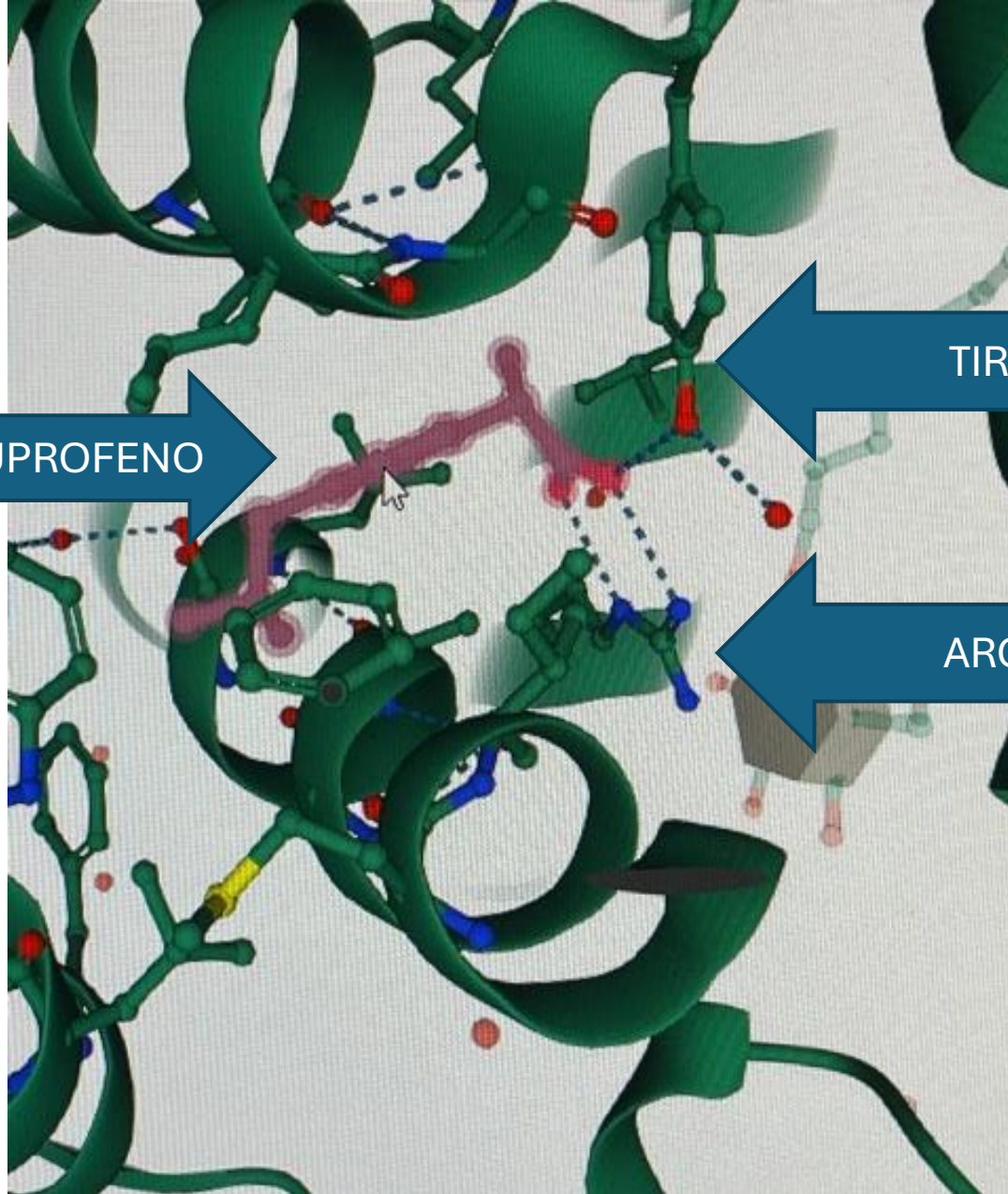


MOLECULA DE IBUPROFENO

IBUPROFEN

4PH9 | Model 1 | Instance ASM_1 | F [auth A] | IBP 601



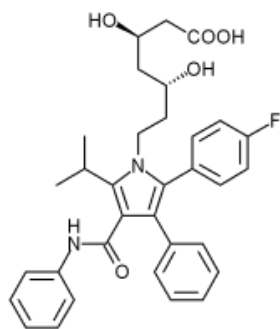


MOLÉCULA DE IBUPROFENO

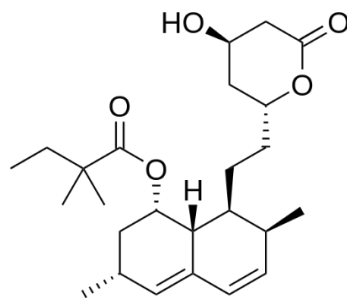
TIROSINA 335

ARGININA 100

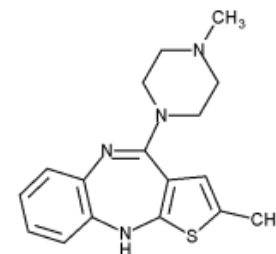




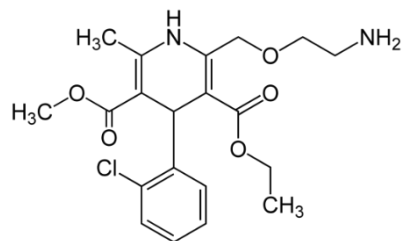
Atorvastatina



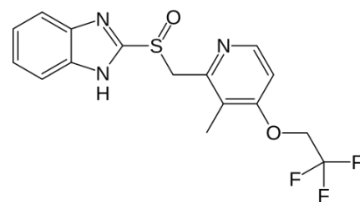
Simvastatina



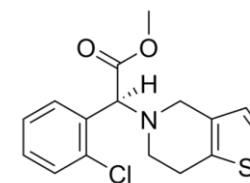
Olanzapina



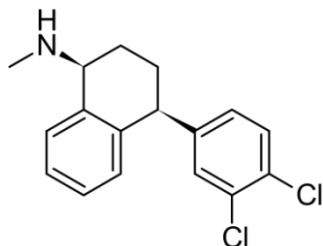
Amlodipina



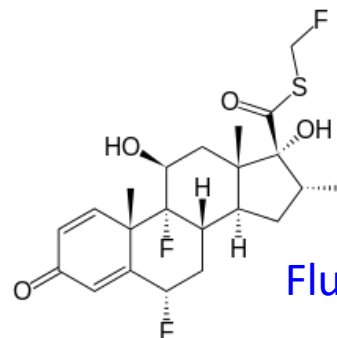
Lansoprazol



Clopidogrel



Sertralina



Fluticasona



Nombre	Ventas globales 2003 (Billones de \$ usa)	Ingrediente activo	Forma de los ingredientes activos	Efecto terapéutico
Lipitor	10.3	Astrovastatina	Enantiómero	Agente que disminuye lípidos
Zocor	6.1	Simvastatina	Enantiómero	Agente que disminuye lípidos
Ziprexa	4.8	Olanzapina	Aquiral	Agente sicotrópico
Norvaso	4.5	Amlodipina	Racemato	Bloqueador de los canales de calcio
Procrit	4.0	Epoetina	Proteína	Estimulante de la producción de células rojas
Prevacid	4.0	Lansoprazol	Racemato	Inhibidor de la secreción gástrica
Nexium	3.8	Esomeprazol	Enantiómero	Inhibidor de la secreción gástrica
Plavix	3.7	Clopidogrel	Enantiómero	Inhibidor de la agregación de plaquetas
Advair	3.7	Salmeterol	Racemato	Broncodilatador β -adrenérgico
		Fluticasona	Enantiómero	Agente anti-inflamatorio
Zoloft	3.4	Sertalina	Enantiómero	Inhibidor de la retoma de serotonina
Total	46.3			

