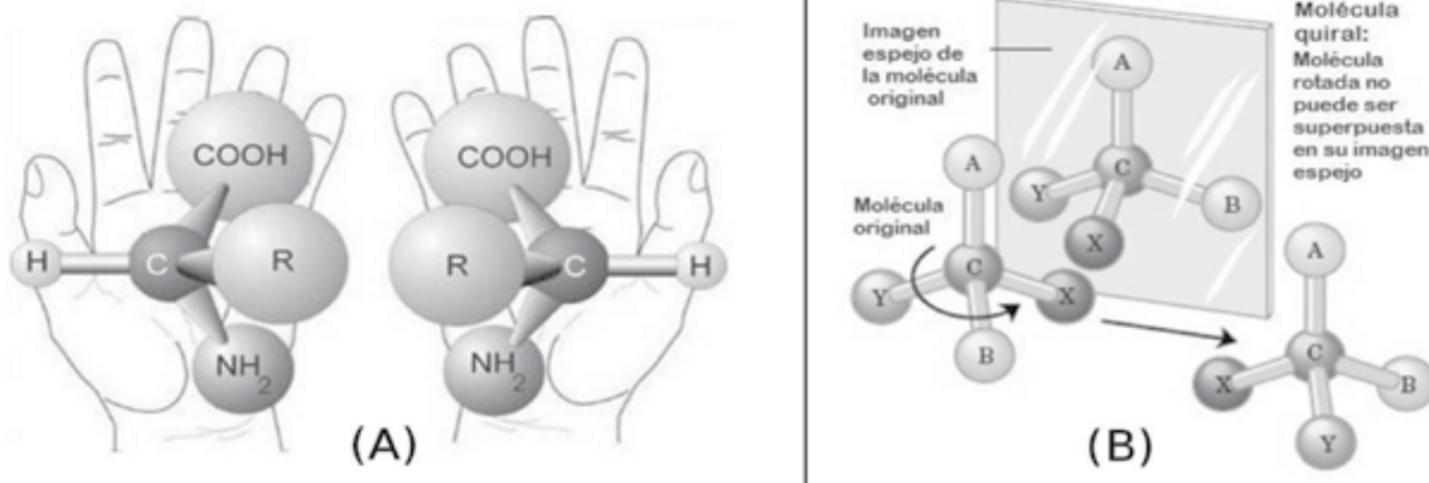


¿Qué sucede cuando las moléculas se miran en el espejo?



A. Un aminoácido quiral en manos quirales. B. Una molécula quiral que se mira en el espejo no puede superponerse con su imagen ni rotando.

DR. RAMÓN GARDUÑO JUÁREZ

Instituto de Ciencias Físicas, UNAM
Academia de Ciencias de Morelos

En esta ocasión trataré de explicar de manera simple las propiedades que tienen algunas moléculas orgánicas cuando se miran en un espejo. Para ello se pongan que la imagen que cada uno de nosotros ve reflejada en un espejo fuera un individuo real, idéntico a nosotros mismos, pero con una característica particular; nosotros los humanos tenemos el corazón del lado izquierdo, mientras que el personaje en el espejo tendría su corazón del lado derecho, y así con los demás órganos. Algo parecido ocurre con algunas moléculas producidas por la naturaleza y en muchas ocasiones con las moléculas que se sintetizan en el laboratorio. Este tipo de compuestos reciben el nombre de *isómeros ópticos*, o *enantiómeros*, porque son imágenes especulares (reflejadas en un espejo), su característica principal es que no se pueden superponer. El ejemplo más claro para explicar este hecho son nuestras propias manos. Si las enfrentamos parece que se miran en un espejo, pero si las intentamos poner una encima de la otra (con la palma mirando hacia el mismo lado) éstas no pueden coincidir.

Los objetos y compuestos químicos que se presentan como pares de imagen especular se dice que son *quirales*. El concepto de "quiralidad", (del griego *cheir*, mano), es una propiedad de gran interés en química orgánica, en química inorgánica, en bioquímica y particularmente en farmacología debido a que muchas moléculas con propiedades farmacológicas se pueden presentar como pares de imagen especular, donde una de ellas puede curar una enfermedad mientras que su imagen espejo puede ser dañina.

En la química orgánica, si en una molécula al menos uno de sus átomos de carbono está unido a 4 átomos diferentes, a este carbono se le llama carbono quiral y por lo tanto esta molécula será quiral (Figura 1A). En geometría un objeto quiral es aquel que carece de ejes de rotación impropios, si los posee sus imágenes especulares pueden ser superpuestas. Una rotación impropia es el resultado de realizar dos operaciones, una a continuación de la otra, y consiste en llevar a cabo una rotación en un eje de simetría por un ángulo de $360^\circ/n$, la cual conduce al objeto a una posición indistinguible de la inicial y enseguida, sobre la posición resultante, una reflexión a través de un plano perpendicular al eje sobre

el que se realizó la rotación (Figura 1B).

Las moléculas quirales tienen propiedades físicas y químicas idénticas, tales como su peso molecular, su punto de ebullición, su punto de fusión y solubilidad. Sin embargo, las moléculas quirales tienen la propiedad de desviar (rotar) el plano de luz polarizada en un cierto ángulo. Si un compuesto rota la luz hacia la derecha se le denomina *dextrógiro* o (+) o *isómero D* (del latín *dexter*, derecho), pero si éste desvía el plano de luz hacia la izquierda se le llama *levógiro* o (-) o *isómero L* (del latín *laevus*, izquierdo). Esta propiedad se usa en el laboratorio para distinguir los isómeros de las moléculas quirales. Una mezcla en donde los L y D estereoisómeros están presentes en un 50% cada uno se le llama mezcla *racémica*. Dicha mezcla es ópticamente inactiva.

En la Tierra, la Naturaleza ha alcanzado un elevado grado de especialización, donde los bloques fundamentales para la vida están hechos de un solo *enantiómero*, tales como los L-aminoácidos y los D-ácidos nucleicos. Podríamos decir que la vida es *homoquiral*.

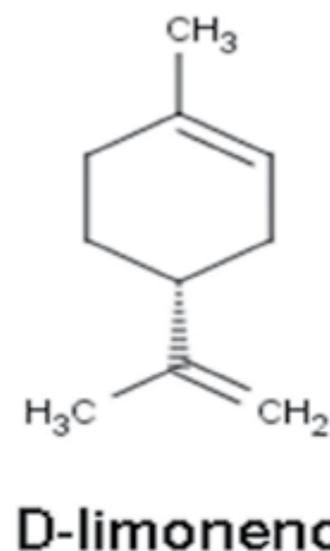
La mayoría de las moléculas obtenidas de los recursos naturales (plantas superiores, microorganismos, hongos, vertebrados e invertebrados, algas marinas, esponjas y moluscos) y que empleamos como fármacos se biosintetizan en forma enantioméricamente pura; es decir, solo se produce uno de los enantiómeros y nunca como una mezcla racémica. Un ejemplo es la L-dopa, que se encuentra en las leguminosas como en las habas (*Vicia faba*), una sustancia que se emplea en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, su síntesis química siempre produce una mezcla racémica. Otro ejemplo es el Taxol, una droga anti-cáncer que se obtiene de un árbol, el tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*), cuya molécula contiene muchos centros quirales. Para producir sintéticamente sus derivados, los taxanos, se requiere de pasos muy sofisticados que encarecen su

obtención. Actualmente el taxol se produce por medio del cultivo de tejidos vegetales de las células de las *acículas* de este árbol.

Así como nuestras manos son quirales y tienen funciones diferentes, las moléculas quirales también poseen funciones diferentes. Esta propiedad es particularmente importante en la acción de los fármacos que actúan sobre un tipo de célula en particular, donde la capacidad de acción de este fármaco depende de la presencia de un receptor celular específico para este fármaco. Algo así como el concepto de tener una llave exclusiva para una cerradura exclusiva. Por el hecho de que los receptores biológicos están hechos de proteínas, que también son quirales, ellos pueden distinguir entre los enantiómeros de un racemato. Esta diferencia es muy parecida al saludar en el modo mano-derecha/mano-derecha vs mano-derecha/mano-izquierda. Por lo tanto, dado el alto grado de reconocimiento quiral inherente la mayoría de procesos biológicos es muy improbable que los enantiómeros de un mismo medicamento quiral exhiban el mismo nivel de actividad, o incluso el mismo tipo de efecto. En un caso extremo, un enantiómero podría mostrar el efecto deseado, mientras que el otro podría no mostrar ninguna actividad biológica o quizá hasta un efecto adverso.

La quiralidad se puede oler. En los animales, incluyendo a los humanos, la naturaleza ha desarrollado sensores (receptores) diferentes para cada enantiómero y, así, una molécula como la del limoneno puede oler a limón o pino dependiendo del enantiómero que se considere (Figura 2). El limoneno que se extrae de la piel de los cítricos tiene propiedades antioxidantes. El limoneno posee un carbono asimétrico como estereocentro. Por lo tanto existen dos isómeros ópticos: el D-limoneno y el L-limoneno. El D-limoneno da el olor característico a naranja mientras que el L-limoneno huele a limón. En los últimos años el limoneno ha adquirido una singular importan-

cia debido a su demanda como disolvente industrial biodegradable. También se utiliza en la industria alimentaria como aromatizante. Otro ejemplo es la carvona que se extrae de aceites esenciales de plantas. La L-carvona da el olor característico a comino, mientras que la D-carvona que se encuentra en más de un 50% en los extractos de la menta y da su olor característico (Figura 3). Esta última se utiliza en cantidades de toneladas en la industria como aromatizante. La quiralidad también se puede saborear. La D-asparagina se encuentra en el espárrago y tiene un sabor dulce. La podemos encontrar también en patatas y legumbres. No



2. El D-limoneno huele a naranja. El L-limoneno huele a limón.

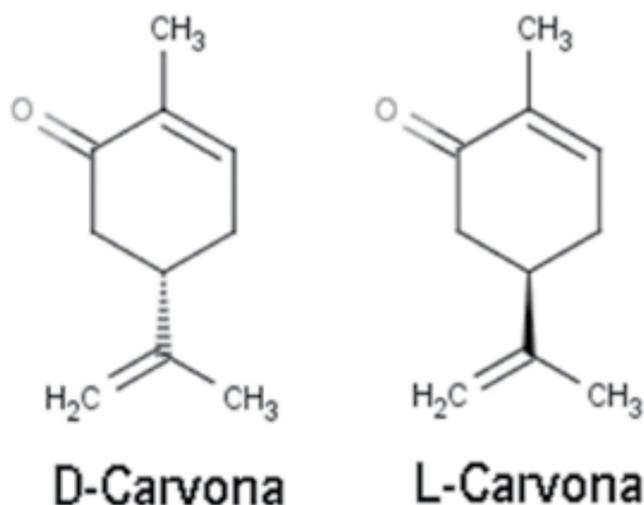
obstante, el compuesto que es su imagen especular no superponible, la L-asparagina, tiene sabor amargo.

El dextro-metorfano, un derivado de la morfina, es un fármaco *antitusígeno* (supresor de la tos), y es uno de los ingredientes activos frecuentemente encontrado en los jarabes contra la tos de venta libre, incluyendo genéricos y marcas de patente, mientras que el levometorfano es un potente narcótico opiode.

Existen compuestos con dos carbonos asimétricos como el (L,L)-aspartamo que es un edulcorante artificial 200 veces más dulce que el azúcar y que se utiliza de manera muy habitual en alimentación. Sin embargo, el compuesto imagen especular no superponible del primero, el (D,D)-aspartamo, tiene sabor amargo.

Muchos más ejemplos de moléculas involucradas en esencias y sabores se pueden encontrar en <http://bit.ly/1D6zYg2>.

Las moléculas quirales tienen un fin de aplicaciones dentro de la industria farmacéutica donde la producción de los medicamentos se basan en este tipo de moléculas, dando como resultado que muchas de las medicinas pueden estar compuestas de mezclas racémicas, es decir mezclas de enantiómeros en igual proporción. Como se ha mencionado, esto puede llegar a



3. La D-carvona huele a menta. La L-carvona huele a comino.

ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS, A.C.

¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTÁCTANOS: editorial @acmor.org.mx



ser un problema ya que mientras que un enantiómero puede tener un efecto benéfico en el organismo, la otra forma enantiomérica puede ser dañina o simplemente no causar efecto alguno.

El caso más trágico del uso de mezclas racémicas en medicina sucedió en los años 60 del siglo pasado. En esos años los médicos trataban las náuseas de las mujeres embarazadas con el medicamento llamado Talidomida. La compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH fabricaba la molécula activa de este medicamento, que es quiral, como una mezcla racémica de las formas L y D (Figura 4). Mientras que la D-talidomida hacia desapa-

casos. Un teratógeno es cualquier agente capaz de producir una anomalía congénita o de incrementar la incidencia de una anomalía en el embrión tras la exposición de la madre a ellos.

Como es lógico, el producto se retiró del mercado pero aún quedan damnificados. Para mayor información leer: <http://bit.ly/1D6Bn6w>, <http://bit.ly/1D6Cnr5>, <http://bit.ly/1D6CC5v>, <http://bit.ly/1D6CS4u>.

Esta experiencia, y otras más, llevaron a los químicos a tratar de sintetizar, en el caso de moléculas quirales, uno y sólo uno de los enantiómeros o isómeros ópticos. Si esto lo hacen diariamente las enzimas en los organismos vivos, los químicos se preguntaron: ¿por qué no diseñar catalizadores que fueran capaces de reconocer a nivel molecular estos isómeros y pudiesen dirigir la reacción hacia la formación de uno u otro isómero? Es precisamente por sus trabajos en el desarrollo de catalizadores quirales que William S. Knowles, Ryoji Noyori, y Barry Sharpless, fueron galardonados en el 2001 con el premio Nobel de Química. Ellos fueron los pioneros en el uso de complejos metálicos moleculares como catalizadores en síntesis asimétrica.

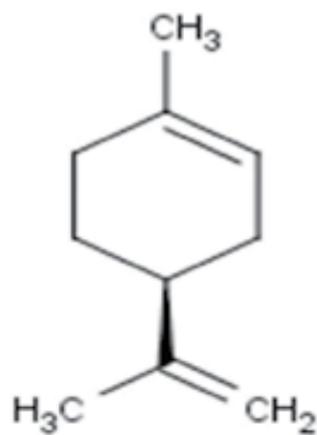
Dado que el gemelo de la mano derecha y el de la mano izquierda, de un par especular, tienen diferentes actividades dentro del cuerpo humano, los gemelos quirales están bajo un constante escrutinio por los fabricantes de productos químicos y farmacéuticos, por biólogos, agrónomos, entomólogos y por las agencias reguladoras gubernamentales. Como una consecuencia, hoy en día se está legislando para evitar el comercializar los

medicamentos como racémicos, a menos que uno de los enantiómeros sea completamente inactivo. Sin embargo, este compromiso puede encarecer la producción de fármacos, ya que para obtener un enantiómero puro se siguen rutas sintéticas complejas, con protocolos bastante estrictos que exigen realizar investigaciones sobre las propiedades de cada enantiómero a ser usado en los fármacos que existen en el mercado. Las bondades de esta investigación es que los medicamentos constituidos de un sólo isómero actúan de una manera mucho más específica en comparación a la mezcla racémica de la que provienen. El trabajo de Knowles, Noyori y Sharpless es un claro ejemplo de que los avances científicos están contribuyendo a que la separación de enantiómeros sea una opción económicamente factible.

El avance de la ciencia siempre está basado en no dejar de preguntar porque ocurren las cosas. Está curiosidad innata en muchos

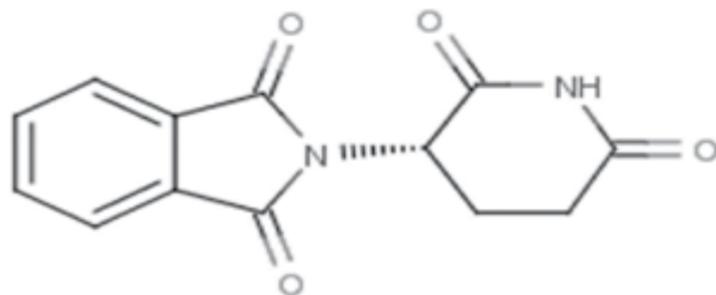
de los científicos ha permitido la mejora de la calidad de vida de los seres humanos y el avance de la tecnología. Sin embargo, como ha quedado probado muchas veces, la ciencia tiene otros tiempos de desarrollo; es decir, ésta no debe avanzar tan rápido como lo demandan las compañías farma-

céuticas, los políticos y/o los generadores de servicios a la sociedad, sobre todo cuando se habla del aseguramiento de la utilidad del producto desarrollado, no sea que se vuelva a repetir la tragedia de la talidomida. ¿Quién pagará por los daños causados? Los inocentes, como suele ocurrir.

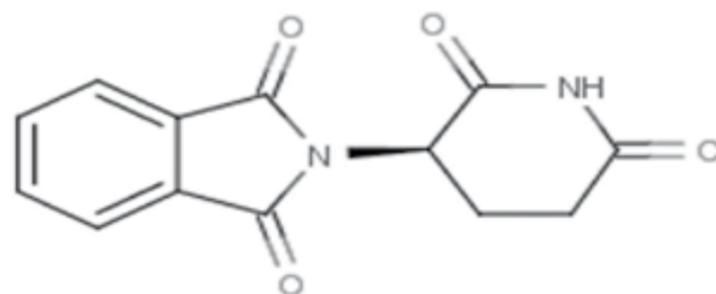


L-limoneno

recer náuseas y vómitos en embarazadas, desgraciadamente, el isómero L-talidomida fue un potente teratógeno que afectó el desarrollo del feto dando lugar a niños malformados como se indica en la foto (Figura 5), con manos y pies muy cortos en el mejor de los casos, o sin pies y manos en el peor de los



D-Talidomida



L-Talidomida

4. La L-talidomida es un potente mutágeno. La D-talidomida posee el efecto sedante.



5. Niños nacidos con el efecto talidomida.

Noche estelar 2015

- OBSERVACIÓN ASTRONÓMICA
- PLANETARIO MÓVIL
- PROYECCIÓN DE ASTROFOTOGRAFÍAS
- POESÍA CÓSMICA
- TALLERES INFANTILES
- CUENTACUENTOS CON TOMÁS
- Verónica Elton
- MÚSICA ELECTRÓNICA ESPACIAL

Jueves 26 de febrero de 2015 a partir de las 17:00 hrs.
 Explanada de la Torre de Rectoría, UAEM Campus Chamilpa.
ENTRADA LIBRE

Conferencia:
 "La luz más lejana: La radiación cósmica de fondo"
 impartida por el **DR. JUAN CARLOS HIDALGO** del ICF, UNAM
 Auditorio César Carrizales, Planta Baja de la Torre de Rectoría de la UAEM.
18:00 hrs.

Informes: estelar.nochegmail.com, difusion@morelos.unam.mx, Teléfono: 3 29 08 85

Facebook: Noche Estelar, UNAM Campus Morelos
 Twitter: @estelarnochegmail, @unammorelos

