

Resolución cinética dinámica catalizada por enzimas y metales de transición

Resumen: En una resolución cinética el máximo rendimiento posible es de tan sólo el 50%. Si combinamos la resolución cinética con una racemización es posible aumentar el rendimiento hasta el 100%. Aquí se describe el gran avance conseguido durante los últimos años en la resolución cinética dinámica de varios sustratos combinando dos catalizadores de naturaleza muy diferente, un enzima y un metal de transición. Este proceso se ha convertido en una alternativa sintética muy atractiva y comparable con los actuales métodos de catálisis asimétrica para la obtención de productos enantiopuros.

Introducción

Hay tres estrategias principales para preparar compuestos enantioméricamente puros.^[1] La primera empleando como productos de partida compuestos quirales enantiopuros obtenidos de la naturaleza ("chiral pool"). La segunda aproximación es mediante resolución cinética de racematos (mezcla equimolecular de enantiómeros). Y por último, la síntesis asimétrica permite la preparación de compuestos enantioméricamente puros a partir de sustratos proquirales empleando un catalizador homquiral. Las dos primeras estrategias sufren de importantes limitaciones. En la primera, la dificultad de encontrar un producto natural de partida enantiopuro que pueda ser transformado eficazmente y en pocas etapas sintéticas en el producto deseado, y en la resolución cinética, la obtención de un rendimiento máximo del 50% del enantiómero deseado. La síntesis asimétrica presenta grandes ventajas frente a las otras dos aproximaciones: una única molécula enantioméricamente pura (catalizador) es capaz de transformar una gran cantidad de moléculas proquirales en productos quirales idealmente en forma enantiopura (multiplicación quiral). Por esto, esta aproximación genera gran interés desde el punto de vista de desarrollo de procesos. El catalizador quiral puede ser un enzima, una molécula orgánica simple, o un metal de transición con ligandos quirales. Hay algunos ejemplos de reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición que han sido desarrollados para producir compuestos quirales a gran escala. Por ejemplo, en el proceso Monsanto desarrollado por Knowles se emplean difosfinas quirales como ligandos para una hidrogenación catalizada por complejos de Rh,^[2] o la hidrogenación asimétrica desarrollada por Noyori empleando complejos de Ru también con fosfinas quirales.^[3]

El desarrollo exponencial que ha mostrado la catálisis asimétrica durante las últimas dos décadas ha puesto de manifiesto la gran importancia de esta estrategia. Sin embargo, hoy en día el método más empleado por parte de la industria farmacéutica para obtener compuestos enantioméricamente puros es la resolución cinética,^[4] y en la mayor parte de los casos mediante el empleo de biocatalizadores (enzimas). Algunas de las ventajas que presenta el empleo de biocatalizadores son las suaves condiciones de reacción necesarias para una actividad óptima (temperatura y pH fisiológicos) y la



Belén Martín Matute

alta actividad y regio-, quimio- y enantioselectividad. Además, generalmente el uso de enzimas evita la necesidad de activar y/o proteger determinados grupos funcionales, permitiendo el desarrollo de secuencias sintéticas más cortas. Esta aproximación es en consecuencia muy atractiva tanto desde un punto de vista medioambiental como económico.

Resoluciones cinéticas (KR)

Una resolución cinética ("kinetic resolution", KR) es la separación total o parcial de dos enantiómeros de una mezcla racémica.^[5] La primera resolución cinética fue descubierta por Pasteur en el año 1858 y consistió en la resolución del ácido tartárico mediante su fermentación empleando una levadura.^[6] Una KR se basa en la diferente velocidad de reacción de cada uno de los dos enantiómeros de un racemato con un agente quiral (un reactivo, un catalizador (cat*), etc.). En el caso ideal, la diferencia de la velocidad de reacción es tan elevada que uno de los enantiómeros reacciona muy rápidamente para dar el producto correspondiente mientras que el otro enantiómero no reacciona y puede ser recuperado al final de la reacción. El rendimiento máximo que se puede obtener en una resolución cinética es por tanto de tan sólo el 50% (Figura 1).

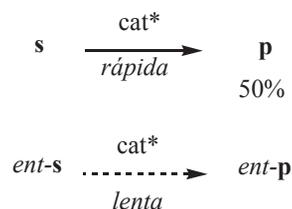


Figura 1. Resolución cinética (cat* = catalizador homquiral).

En la mayoría de las resoluciones cinéticas catalizadas por un enzima no se observa este comportamiento ideal. En estos casos la reacción no para al llegar al 50%, sino que solamente se ralentiza. La concentración de cada enantiómero no permanece constante durante el transcurso de la reacción, por lo que la velocidad de reacción de ambos varía con la conversión. Para obtener un elevado exceso enantiomérico ($ee = (\%R - \%S)$ o $(\%S - \%R)$) es necesario parar la reacción antes de llegar al 50% de rendimiento. En una resolución cinética el exceso enantiomérico de los sustratos (s) y de los productos (p) varía con la conversión.^[7] Para comparar correctamente dos resoluciones cinéticas debemos hacerlo a una determinada conversión. Debido a la dificultad que esto implica desde un punto de vista práctico, Sih desarrolló una serie de ecuaciones

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias.
Universidad Autónoma de Madrid,
Cantoblanco Universidad, 28059 Madrid.
C-e: belen.martin@uam.es

Resolución cinética dinámica catalizada por enzimas y metales de transición

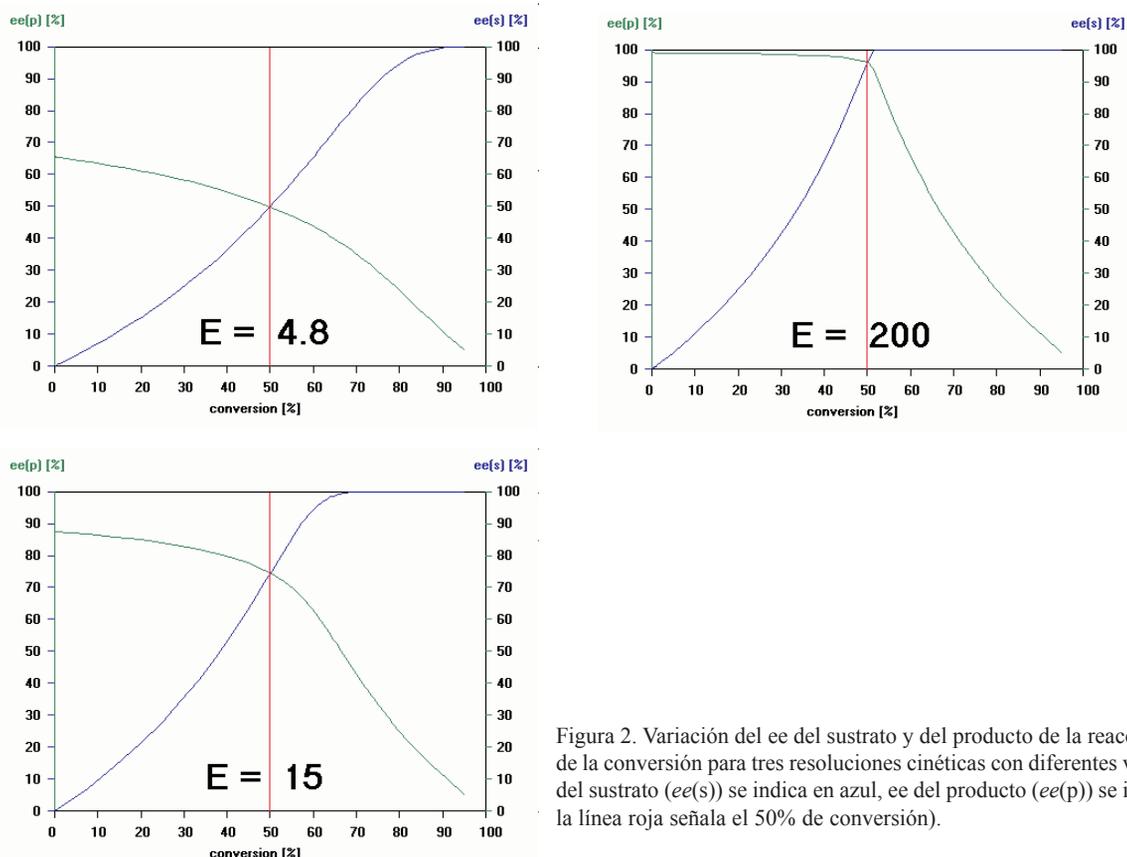


Figura 2. Variación del ee del sustrato y del producto de la reacción en función de la conversión para tres resoluciones cinéticas con diferentes valores de E (ee del sustrato ($ee(s)$) se indica en azul, ee del producto ($ee(p)$) se indica en verde, la línea roja señala el 50% de conversión).

ciones para calcular fácilmente la enantioselectividad inherente de una resolución cinética enzimática.^[8] Esta enantioselectividad, denominada "Razón Enantiomérica" (E), mide la capacidad de un enzima de distinguir entre dos enantiómeros.^[9] El valor de E es constante a lo largo de la reacción y permite comparar fácilmente diferentes resoluciones cinéticas. Se puede calcular fácilmente conociendo dos de los siguientes parámetros: conversión (c), ee del producto (ee_p) y ee del sustrato (ee_s).^[10] Como regla general, resoluciones cinéticas con valores de E menores de 15 no tienen aplicaciones en síntesis. Valores de E entre 15–30 se consideran moderados o buenos. Resoluciones cinéticas con Razones Enantioméricas superiores a 30 son excelentes e ideales para ser aplicadas en síntesis orgánica.^[11] La figura 2 muestra la variación del ee de los sustratos de partida (ee_s) y de los productos (ee_p) en función de la conversión para tres resoluciones cinéticas cuyos valores de E varían de muy bajos a excelentes.

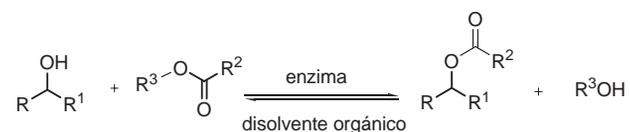
Por definición, el término resolución cinética se refiere únicamente a enantiómeros. Cuando el compuesto a reaccionar con un catalizador homociral no es una mezcla de enantiómeros, sino de diastereómeros estaremos llevando a cabo una transformación asimétrica cinética ("kinetic asymmetric transformation", KAT).^[5]

Enzimas en síntesis orgánica

Las lipasas (EC 3.1.1.3) pertenecen al grupo de las hidrolasas.^[12] Una lipasa cataliza preferentemente la hidrólisis de ésteres insolubles en agua, por ejemplo triglicéridos com-

puestos por ácidos grasos de cadena larga. Las hidrolasas son excelentes catalizadores: un gran número son comercialmente asequibles, no requieren la presencia de un cofactor, y catalizan eficazmente la hidrólisis de ésteres no naturales. Sin embargo, tan sólo han transcurrido dos décadas desde que su uso en síntesis orgánica experimentó un crecimiento exponencial. Las hidrolasas se habían aplicado únicamente en medios acuosos. Esto presentaba grandes desventajas, como por ejemplo la insolubilidad de la mayoría de los compuestos orgánicos o su tendencia a la descomposición en este medio. Fue en los años ochenta cuando se descubrió que los enzimas pueden ser empleados en medios orgánicos ya que mantienen sus estructuras tridimensionales nativas incluso en disolventes orgánicos anhidros.^[13] Este descubrimiento ha permitido también el desarrollo de nuevas reacciones catalizadas por enzimas. Por ejemplo, en agua muchas lipasas, esterasas y proteasas catalizan la hidrólisis de ésteres dando lugar a los correspondientes ácidos o alcoholes. En disolventes anhidros esta reacción obviamente no puede tener lugar, pero en presencia de otros nucleófilos, como alcoholes, aminas o tioles, permite llevar a cabo transesterificaciones, aminolisis o tio-transesterificaciones, respectivamente (Esquema 1).

La enantioselectividad de las lipasas en la esterificación de alcoholes secundarios se puede predecir mediante la regla de



Esquema 1. Reacción de transesterificación catalizada por un enzima en un disolvente orgánico.

Kazlauskas.^[14] El centro activo del enzima es quiral y está compuesto por dos "bolsillos", uno grande y otro mediano. Asumiendo que el orden de preferencia de los sustituyentes concuerda con su tamaño (cuando el sustituyente mayor tiene mayor prioridad que el pequeño según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog), la regla de Kazlauskas predice una enantio-preferencia por el alcohol de configuración *R* (Figura 3).

Las proteasas, también pertenecientes al grupo de las hidrolasas, catalizan reacciones de transesterificación de manera similar a las lipasas, pero generalmente muestran preferencia por el enantiómero contrario. El centro activo de las proteasas es aproximadamente la imagen especular del centro activo de las lipasas (Figura 3).

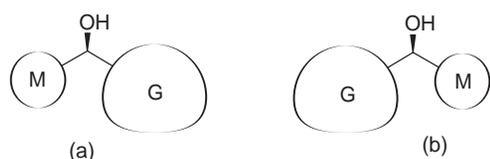


Figura 3. (a) Enantiopreferencia de lipasas y (b) enantiopreferencia de proteasas (M = mediano, G = grande).

Las reacciones de transesterificación (Esquema 1) son generalmente reversibles, resultando en transformaciones lentas que pueden causar una disminución en el exceso enantiomérico a medida que transcurre la reacción (el enzima muestra la misma enantiopreferencia en ambas direcciones; si el enzima forma preferentemente el producto de configuración *R*, en la reacción inversa también es el producto de configuración *R* el que reacciona más rápidamente con el enzima. Como consecuencia va aumentando la concentración de producto de configuración *S*, resultando en una disminución del exceso enantiomérico del producto). Para desplazar el equilibrio hacia la formación del producto se puede emplear exceso del dador de acilo. Mucho más eficaz es el empleo de dadores de acilo que aseguren una reacción irreversible. Por ejemplo, ésteres activados con un grupo tricloroetil o ésteres de fenoles forman tras la reacción de transesterificación tricloroetanol o fenol respectivamente, que son nucleófilos débiles y no compiten con el alcohol de partida. También se pueden emplear ésteres de enol, ya que el enol formado tras la transesterificación se tautomeriza al correspondiente aldehído o cetona asegurando una reacción irreversible (Figura 4).

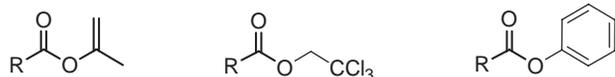
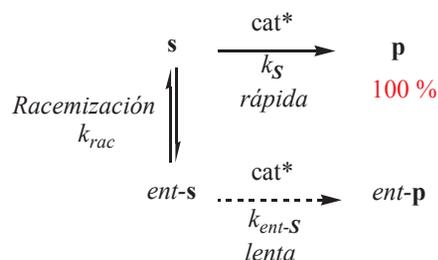


Figura 4. Dadores de acilo empleados en transesterificaciones enzimáticas

Transformaciones asimétricas: DKR y DYKAT

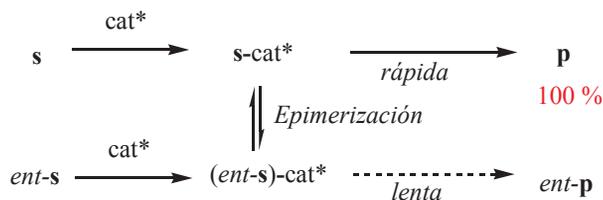
Una transformación asimétrica es aquella en la que una mezcla de estereoisómeros (generalmente 50:50) es transformada en un único estereoisómero, o en una mezcla diferente de estereoisómeros. Los productos de partida pueden ser una mezcla racémica o diastereoisomérica. El concepto es muy amplio e incluye un gran número de transformaciones diferentes.^[5] Por ejemplo, una desracemización es un proceso en

el que un racemato es convertido en un producto no racémico en un 100% de rendimiento teórico. De forma semejante, una desepimerización es la transformación de una mezcla de diastereoisómeros en un único diastereoisómero, o en una mezcla diferente. Una resolución cinética dinámica ("dynamic kinetic resolution", DKR)^[15] es un ejemplo de desracemización y consiste en la combinación de una resolución cinética con una racemización. De este modo se supera la gran limitación de las resoluciones cinéticas (rendimiento máximo del 50%) siendo ahora posible obtener un 100% de rendimiento de producto enantiopuro a partir de una mezcla racémica (Esquema 2).



Esquema 2. DKR (cat* = catalizador homoquiral).

Una transformación asimétrica cinética dinámica ("dynamic kinetic asymmetric transformation", DYKAT) puede ser un ejemplo de desracemización o desepimerización y consiste en la combinación de una transformación asimétrica (resolución cinética o no) con una epimerización (DYKAT *Clase J*).^[16] Por ejemplo, el grupo de Trost ha desarrollado una transformación asimétrica cinética dinámica en la que un racemato es transformado en producto enantiopuro mediante un proceso que implica una epimerización.^[17] Esta transformación se muestra esquemáticamente a continuación (Esquema 3).



Esquema 3. DYKAT (cat* = catalizador homoquiral).

Resolución cinética dinámica catalizada por enzimas y metales de transición

A pesar de que se conocen numerosos ejemplos de racemizaciones catalizadas por metales de transición, son pocos los ejemplos en los que éstas se han combinado con un enzima resultando en una resolución cinética dinámica eficiente. Los requisitos que deben cumplirse para desarrollar una DKR son los siguientes: (i) la resolución cinética debe ser eficiente (valor de *E* mayor de 20), (ii) la racemización debe ser rápida (al menos 10 veces más rápida que la reacción del enzima con el enantiómero menos reactivo, $k_{rac} \geq 10 k_{ent-S}$, ver Esquema 2) y no dar lugar a la formación de subproductos, (iii) el metal de transición no debe racemizar el producto de reacción, y (iv) la resolución cinética y la racemización deben ser compatibles y eficaces en las mismas condiciones de reacción. En la mayoría de los casos el mayor problema lo encontramos en

Resolución cinética dinámica catalizada por enzimas y metales de transición

el cuarto punto, y varios parámetros deben ser investigados: disolvente, dador o aceptor de acilo y temperatura. Por ejemplo, las lipasas son más eficaces en disolventes orgánicos apróticos poco polares (por ejemplo hexano). Sin embargo, los catalizadores metálicos suelen ser poco solubles en estos disolventes, resultando en reacciones de racemización lentas. La racemización es más rápida a elevadas temperaturas, a las que los enzimas pueden desnaturalizarse. Otro problema que nos encontramos en el caso de las transesterificaciones es la no deseada reactividad del dador o aceptor de acilo con el catalizador metálico, así como de los subproductos formados a partir del dador de acilo tras la reacción enzimática.

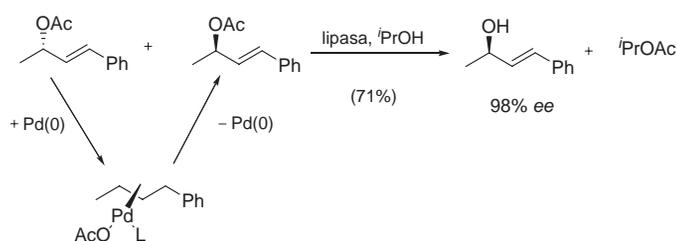
En el año 1997 Stürmer ya destacó la importancia de este nuevo concepto en catálisis: la combinación de enzimas y metales de transición en "one pot".^[18] Desde entonces, este concepto ha despertado un gran interés en la comunidad científica. Podemos clasificar las resoluciones cinéticas dinámicas combinando enzimas y metales descritas hasta la fecha en tres

grandes grupos dependiendo del tipo de sustrato: (i) DKR de acetatos alílicos, (ii) DKR de alcoholes secundarios, y (iii) DKR de aminas. En el primer caso la racemización tiene lugar a través de complejos de π -alil Pd o vía transposición. En el segundo y tercer caso la racemización se lleva a cabo a través de reacciones de transferencia de hidrógeno.

Resolución cinética dinámica de acetatos alílicos

El primer ejemplo de DKR quimioenzimático fue descrito por Williams y colaboradores.^[19] Williams consiguió desracemizar acetatos alílicos cíclicos combinando una hidrólisis catalizada por una lipasa con una racemización vía transposición del grupo acetato empleando un complejo de Pd(II). El trabajo de Williams constituye el primer gran paso en la combinación de enzimas y metales de transición, sin embargo sus resultados están muy limitados por la estructura del acetato alílico de partida y requieren tiempos de reacción

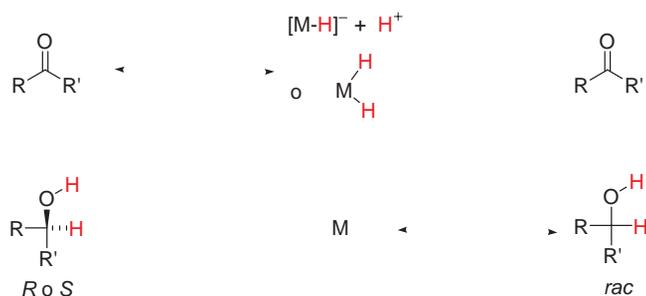
muy largos (normalmente más de dos semanas). Unos años más tarde Kim y colaboradores consiguieron mejorar notablemente los resultados de Williams empleando un complejo de Pd(0) para la racemización, que en este caso transcurre a través de complejos de π -alil Pd. En la transesterificación se emplea isopropanol como aceptor de acilo (Esquema 4).^[20]



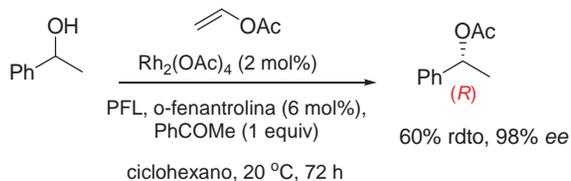
Esquema 4. DKR de acetatos alílicos empleando un catalizador de Pd(0) para la racemización.

Resolución cinética dinámica de alcoholes secundarios

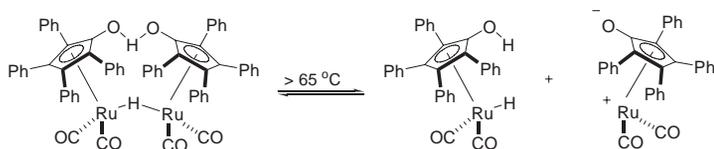
Los grupos de Williams^[21] y Bäckvall^[22] fueron los primeros en desarrollar sistemas catalíticos para la DKR de alcoholes secundarios. Ambos grupos emplearon complejos metálicos para racemizar el sustrato mediante reacciones de transferencia de hidrógeno. El mecanismo de racemización ha sido estudiado ampliamente.^[23] Complejos metálicos de los grupos principales de la tabla periódica reaccionan a través de una transferencia directa de hidrógeno (proceso concertado), como por ejemplo complejos de aluminio en reacciones de Meerwein-Ponndorf-Verley/Oppenauer. Sin embargo, la racemización catalizada por complejos de metales de transición transcurre a través de hidruros o dihidruros metálicos (Esquema 5).^[24]



Esquema 5. Mecanismo simplificado de la racemización de alcoholes secundarios catalizada por metales de transición.



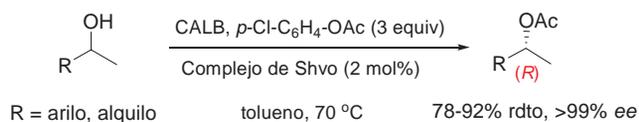
Esquema 6. DKR de alcoholes secundarios desarrollado por J. M. J. Williams.



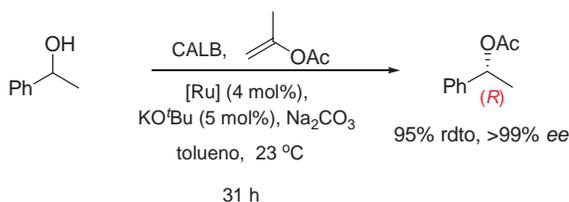
Esquema 7. Catalizador de Shvo

Williams empleó para la racemización de 1-feniletanol diferentes complejos metálicos de Al, Rh e Ir y para la resolución cinética enzimática empleó la lipasa PFL (*Pseudomonas fluorescens*) y acetato de vinilo como dador de acilo. Para activar el complejo metálico en la mayor parte de los casos necesitó emplear una base inorgánica (KOH), y para que la racemización fuera efectiva necesitaba añadir 1 equiv de acetofenona. Bajo estas condiciones consiguió llevar a cabo la DKR en 76% de rendimiento y 80% de *ee*. El moderado *ee* lo atribuyó a que en presencia de KOH se producía acetilación química. Sólo cuando empleó como catalizador $Rh_2(OAc)_4$ consiguió un elevado *ee* (98%) ya que este complejo no necesita ser activado con una base (Esquema 6).^[21]

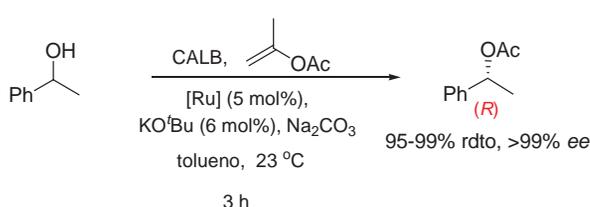
Bäckvall y colaboradores desarrollaron otro sistema



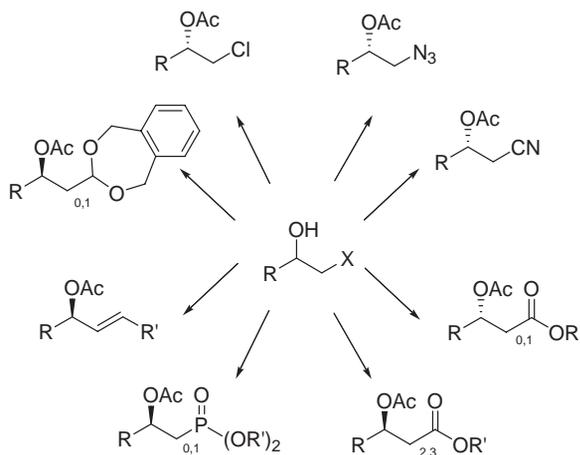
Esquema 8. DKR de alcoholes secundarios desarrollado por J.-E. Bäckvall.



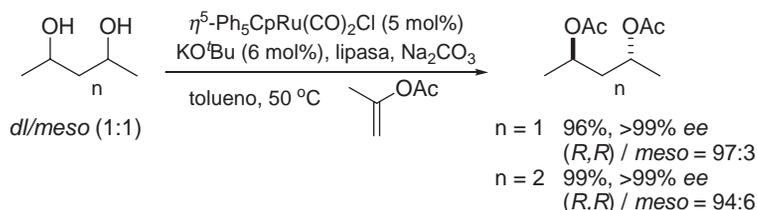
Esquema 9. DKR de alcoholes secundarios a temperatura ambiente desarrollado por M. J. Kim y J. Park.



Esquema 10. DKR de alcoholes secundarios a temperatura ambiente desarrollado por J.-E. Bäckvall



Esquema 11. Acetatos secundarios obtenidos mediante DKR empleando un enzima y un metal de transición.



Esquema 12. DYKAT de dioles.

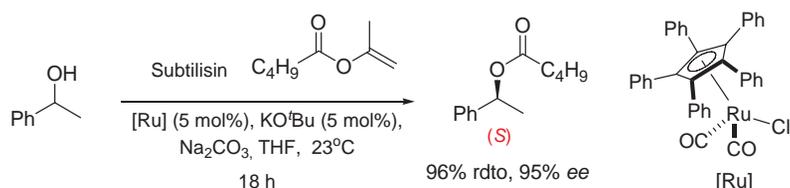
basado en el empleo de un catalizador de rutenio muy robusto que no necesita ser activado con una base.^[22] De este modo se evita que ocurra acetilación química, o que la base afecte a la actividad enzimática. Este complejo dimérico (complejo de Shvo^[25]) se disocia en dos especies monoméricas al ser calentado a temperaturas superiores a 65 °C. Ambas especies participan en el mecanismo de racemización (Esquema 7).

En la resolución cinética Bäckvall empleó acetato de *p*-clorofenilo como dador de acilo asegurando una transesterificación irreversible. Además, el *p*-clorofenol que se forma como subproducto no reacciona con el complejo de Ru como ocurre, bajo estas condiciones de reacción, con los compuestos carbonílicos formados a partir de acetatos de alqueno. Sin embargo, una gran desventaja es la necesidad de separar este subproducto (*p*-clorofenol) de la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna. Debido a que el complejo de Ru se activa a elevadas temperaturas, sólo pueden emplearse enzimas termoestables, como por ejemplo CALB (*Candida antarctica lipase B*) y PCL (*Pseudomonas cepacia lipase*).^[26] Ambas lipasas presentan una estereoselectividad muy elevada por alcoholes secundarios, teniendo valores de *E* > 200 para la mayoría de estos sustratos. Aunque en un principio se añadió un equivalente de cetona para que la racemización fuera efectiva, más tarde se observó que no era necesario. Con este sistema Bäckvall desarrolló la primera DKR práctica de alcoholes secundarios para obtener acetatos enantiopuros en buenos rendimientos y excelentes *ee*, si bien necesitando tiempos de reacción superiores a 46 h (Esquema 8). Este método ha sido empleado por la compañía holandesa DSM en la producción de (*R*)-feniletanol.^[27]

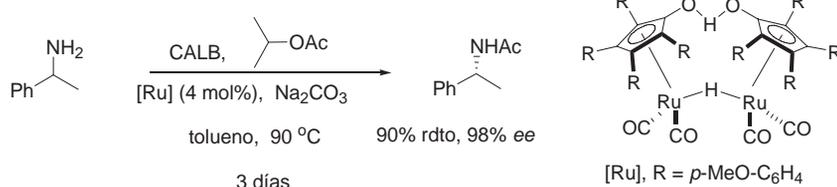
Son varios los grupos que hasta la fecha han desarrollado métodos similares para la resolución cinética dinámica de una gran variedad alcoholes secundarios. El grupo de Kim y Park desarrolló un nuevo complejo de rutenio que permitió llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente.^[28] Esto constituyó un gran avance, ya que se abría la posibilidad de emplear enzimas no termoestables y por tanto, la posibilidad de aplicar este concepto a un número más amplio de sustratos o a nuevas transformaciones. El método desarrollado por Kim y Park también permite usar acetato de isopropenilo como dador de acilo, que es comercialmente asequible y produce acetona como único subproducto (Esquema 9).

Cuando se estudian ambos procesos, resolución cinética y racemización, como procesos separados y en las mismas condiciones descritas por Kim y Park, se observa que la primera transcurre en menos de 3 h, y la racemización se completa en menos de 30 min. Cuando ambos

Resolución cinética dinámica catalizada por enzimas y metales de transición



Esquema 13. DKR S-selectiva de alcoholes secundarios.



Esquema 14. DKR de aminas.

procesos se llevan a cabo en "one-pot" (Esquema 9), se requieren 31 h para la resolución cinética dinámica de 1-feniletanol y hasta 7 días para otros sustratos. Existen por tanto problemas de compatibilidad entre ambos catalizadores, el enzima y el complejo de rutenio.

Muy recientemente el grupo de Bäckvall descubrió que el complejo de rutenio similar al de Kim y Park pero con cinco grupos Ph en el anillo de ciclopentadienilo cataliza la racemización de 1-feniletanol en tan sólo unos minutos.^[29] Este complejo demostró ser compatible con el enzima y permitió llevar a cabo la reacción de DKR mucho más rápidamente (más de dos ordenes de magnitud) que empleando las condiciones descritas por el mismo grupo unos años antes. Por ejemplo, la DKR de 1-feniletanol se completa en tan sólo 3 h a temperatura ambiente dando lugar cuantitativamente al correspondiente acetato enantiopuro (Esquema 10).^[30]

Tanto la metodología de Bäckvall como la de Kim y Park se ha aplicado a una gran variedad de alcoholes secundarios con sustituyentes alquílicos y/o aromáticos (Esquema 11).^[15-f,j,28,30]

En el caso de los dioles simétricos el catalizador de Shvo no permite obtener resultados satisfactorios.^[31] La alta temperatura necesaria (70 °C) da lugar a acilaciones S selectivas no esperadas empleando una lipasa como biocatalizador, o a migraciones del grupo acetilo, resultando en ambos casos en una baja diastereoselectividad.^[32] Sólo cuando se lleva a cabo la DYKAT a menores temperaturas empleando el nuevo complejo de rutenio desarrollado por Bäckvall se pueden obtener diacetatos en excelentes rendimientos, *ee*, y exceso diastereomérico (*de*) (Esquema 12).^[33]

Las condiciones suaves de reacción han permitido emplear otros enzimas menos robustos que CALB, como por ejemplo proteasas. Estas permiten obtener el enantiómero contrario al obtenido con lipasas. Las proteasas, en general, son menos estereoselectivas que las lipasas. Empleando como enzima subtilisin Carlsberg fue necesario hacer un estudio detallado de las condiciones de reacción para conseguir obtener un valor de *E* de 66 para el caso de 1-feniletanol. Finalmente, la inmovilización de la proteasa en una determinada mezcla de surfactantes y el uso de valerato de isopropenilo como dador de acilo dio lugar al éster con configuración S en excelente rendimiento y muy elevado *ee* (Esquema 13).^[34]

Resolución cinética dinámica de aminas primarias

La racemización de aminas es mucho más difícil y requiere condiciones más energéticas de reacción que la racemización de alcoholes secundarios. Reetz y colaboradores llevaron a cabo el primer ejemplo de DKR de aminas empleando un complejo de Pd para la racemización, y CALB para la resolución cinética.^[35] Esta combinación requiere tiempos de reacción largos (8 días) para obtener un 64% de rendimiento en la DKR de 1-feniletanamina. Muy recientemente se ha desarrollado un nuevo catalizador de rutenio que ha permitido llevar a cabo la DKR de una variedad de aminas pri-

marias con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 14).^[36]

Conclusiones

Generalmente se considera a las racemizaciones y epimerizaciones como procesos no deseados en síntesis orgánica, y se tiende a buscar condiciones de reacción en las cuales los centros estereogénicos sean estables. Sin embargo, estos procesos cuando están acoplados a una transformación estereoselectiva resultan de gran utilidad sintética. La combinación de una resolución cinética con una racemización resulta en un proceso dinámico muy eficaz para obtener compuestos enantiopuros con rendimientos de hasta el 100%, superándose de este modo el mayor inconveniente que presentan las resoluciones cinéticas. En este artículo se ha mostrado como la resolución cinética dinámica empleando dos catalizadores de muy diferente naturaleza, un enzima y un metal de transición, ha evolucionado a lo largo de los diez últimos años llegando a alcanzar resultados magníficos. La posibilidad de modificar la acción de los enzimas mediante métodos biomoleculares dará la oportunidad de crear biocatalizadores que catalicen nuevas transformaciones asimétricas, que en combinación con racemizaciones permitirán que este proceso se convierta en una alternativa sintética muy atractiva y comparable con los actuales métodos de catálisis asimétrica para la obtención de productos enantioméricamente puros.

Agradecimientos

La autora agradece al Prof. Jan-E. Bäckvall por introducirle en el fascinante mundo de los biocatalizadores y aceptarle en su grupo durante su estancia postdoctoral, y al Prof. Antonio M. Echavarren por darle a conocer el no menos fascinante "mundo metálico", y por sus acertados comentarios durante la elaboración de este artículo. La autora también agradece al Ministerio de Educación y Ciencia por el apoyo económico recibido.

Referencias

- [1] a) J. Halpern, B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5347–5355; b) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.;

- Springer: Berlin, 1999; c) R. Noyori, en *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1994.
- [2] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567–2568.
- [3] T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, "Asymmetric hydrogenations" en *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000.
- [4] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788–824.
- [5] E. L. Eliel, S. H. Wilen, L. N. Mander, *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley & Sons: New York, 1994.
- [6] M. L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seance Acad. Sci. Paris* **1858**, *46*, 615–618.
- [7] Revisión: H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249–330.
- [8] a) Revisión: C. J. Sih, S. H. Wu, *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 63–125; b) C.-S. Chen, S.-H. Wu, G. Girdaukas, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2812–2817; c) C.-S. Chen, Y. Fujimoto, Y.; G. Girdaukas, G.; C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294–7299.
- [9] El factor de selectividad empleado en resoluciones cinéticas no enzimáticas se indica como s , ver: a) referencia [7]; b) V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6237–6240.
- [10] Faber ha desarrollado un sencillo programa (*Selectivity*) que permite calcular fácil y rápidamente el valor de E , así como obtener gráficas de la variación de ee_s y de ee_p en función de la conversión para una determinada resolución cinética irreversible. El programa se puede obtener en: <http://borgc185.kfunigraz.ac.at/>
- [11] K. Faber, *Biotransformations in Organic Chemistry*, 4th ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2000; p 42.
- [12] a) U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 1999; b) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook*, 2nd ed.; Drauz, K.; Waldmann, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
- [13] a) A. M. Klivanov, *Nature* **2001**, *409*, 241–246; b) P. J. Halling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 74–80; c) A. Zaks, A. M. Klivanov, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 3192–3196.
- [14] R. J. Kazlauskas, A. N. E. Weissfloch, A. T. Rappaport, L. A. Cuccia, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656–2665.
- [15] a) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8291–8327; Revisiones DKR quimocatalizadas: b) V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genêt, J.-P. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 846–851; c) R. S. Ward, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1475–1490; d) R. Noyori, M. Tokunaga, M. Kitamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 36–56; Revisiones de DKR biocatalizadas: e) B. Schnell, K. Faber, W. Kroutil, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 653–666; Revisiones recientes de DKR quimioenzimáticas: f) N. Turner, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 114–119; g) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Trends Biotechnol.* **2004**, *22*, 130–135; h) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247–3261; i) M.-J. Kim, Y. Anh, J. Park, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 578–587; Erratum: M.-J. Kim, Y. Anh, J. Park, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, *14*, 131; j) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321–331.
- [16] Para una propuesta de clasificación de procesos estereoquímicos ver: K. Faber, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5005–5010.
- [17] B. M. Trost, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1–14.
- [18] R. Stürmer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1173–1174.
- [19] J. V. Allen, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1859–1862.
- [20] K. L. Choi, J. H. Suh, D. Lee, I. T. Lim, J. Y. Jung, M.-J. Kim, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8423–8424.
- [21] P. M. Dinh, J. A. Howarth, A. R. Hudnott, J. M. J. Williams, W. Harris, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7623–7626.
- [22] a) A. L. E. Larsson, B. A. Persson, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1211–1212; b) B. A. Persson, A. L. E. Larsson, M. Le Ray, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1645–1650.
- [23] a) S. E. Clapham, A. Hadzovic, R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201–2237; b) S. Gladiali, E. Alberico, en *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed; M. Beller, C. Bolm, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; Vol. 2, pp 145–166; c) J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105–111; d) M. Wills, M. Palmer, A. Smith, J. Kenny, T. Walsgrove, *Molecules* **2000**, *5*, 4–18; e) M. Palmer, M. Wills, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045–2061; f) S. Gladiali, G. Mestroni, en *Transition Metals for Organic Synthesis*; M. Beller, C. Bolm, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; Vol. 2, pp 97–119.
- [24] a) O. Pàmies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052–5058; b) J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237–248.
- [25] N. Menashe, Y. Shvo, *Organometallics* **1991**, *10*, 3885–3891.
- [26] CALB inmovilizada en una resina macroporosa acrílica (Novozyme® 435) es producida por Novozymes (Dinamarca) y PCL inmovilizada en partículas cerámicas (PS-C "Amano" I) es producida por Amano Enzyme Inc. (Japón).
- [27] G. K. M. Verzijl, J. G. De Vries, Q. B. Broxterman, WO 0190396 al 20011129.
- [28] a) J. H. Choi, Y.-H. Kim, S. H. Nam, S. T. Shin, M.-J. Kim, J. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373–2376; b) J. H. Choi, Y. K. Choi, Y. H. Kim, E. S. Park, E. J. Kim, M. J. Kim, J. Park, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972–1977.
- [29] G. Csajernyik, K. Bogár, J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6799–6802.
- [30] a) B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6535–6539; b) B. Martín-Matute, M. Edin, K. Bogár, F. B. Kaynak, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8817–8825.
- [31] B. A. Persson, F. F. Huerta, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5237–5240.
- [32] M. Edin, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2216–2222.
- [33] B. Martín-Matute, M. Edin, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6053–6061.
- [34] DKR S-selectiva: a) M.-J. Kim, Y. Chung, Y. Choi, H. Lee, D. Kim, J. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11494–11495; b) L. Borén, B. Martín-Matute, Y. Xu, A. Córdova, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 225–232.
- [35] M. T. Reetz, K. Schimossek, *Chimia*, **1996**, *50*, 668–669.
- [36] J. Paetzold, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17620–17621.