

////// Dreta i esquerra: les molècules quirals

Molècules de dretes i d'esquerres? Una història científica amb contribució de la UdG: investigadors de l'Institut de Química Computacional de la UdG van participar en una recerca que amb posterioritat va ser premiada amb el Nobel de química del 2001

La talidomida és un medicament que va ser desenvolupat per l'empresa química alemanya Grünenthal i comercialitzat entre els anys 1957 i 1959. Aquest medicament s'utilitzava durant l'embaràs per mitigar els marejos, l'insomni i els canvis de tensió arterial. Segons sembla, tenia alguns avantatges respecte a altres barbitúrics i a finals dels anys cinquanta ja es podia adquirir a més de 46 països, altres ells a Catalunya. Entre els anys 1959 i 1963 s'observà un alarmant increment en el nombre d'infants nascuts amb defectes congènits greus, com ara braços i cames curts o inexistent i òrgans interns defectuosos. La correlació entre la talidomida i les malformacions es va fer evident amb rapidesa. Tot i així, quan aquest medicament es va retirar del mercat ja havien nascut 10.000 nens amb danys irreparables.

Què va passar? Per explicar-ho començarem fixant-nos en els guants de la mà dreta i esquerra de la foto. Aparentment són iguals; tanmateix tots tenim la vivència que posar-se un guant a la mà equivocada és més difícil que posar-se'l a la que toca. Una mà, per tant, distingeix entre el guant de la mà dreta i el de l'esquerra. Els dos guants, doncs, no són iguals però sí que tenen una relació especular: la reflexió en un mirall del guant de la mà dreta dona com a imatge el de l'esquerra i a la inversa. Els objectes que tenen aquesta propietat es diu que són *quirals*. Molts productes naturals són quirals i, per tant, existeixen versions dreta-esquerra de moltes molècules del nostre organisme i també de molts medicaments. Si un determinat receptor del nostre organisme és quiral, pot passar que la interacció de la versió dreta de la molècula amb el receptor sigui favorable i en canvi l'esquerra no hi pugui interaccionar. No és estrany, doncs, que l'efecte terapèutic d'una molècula en la seva versió dreta o esquerra sigui diferent.

En el cas de la talidomida, la versió dreta de la molècula tenia els efectes terapèutics desitjats, mentre que l'esquerra era la causant de les malformacions congènites. Les proves que es varen realitzar en el seu moment no varen ser suficients per detectar-ho i el medicament es va comercialitzar. L'enorme cost social que representà l'administració de la talidomida obligà els governs a replantejar-se els requeriments necessaris per posar un medicament al mercat. En l'actualitat, si es vol comercialitzar un fàrmac quiral cal demostrar l'efecte per separat de les molècules dreta i esquerra i, en cas que només una sigui l'activa, només es pot subministrar una barreja de les dues si s'ha demostrat que l'altra és innòcua.



Molts fàrmacs estan formats per molècules que cal sintetitzar, és a dir, construir a partir de molècules més senzilles i abundants. Quan s'inicia la síntesi d'una molècula quiral a partir de reactius no quirals, el resultat és una mescla al 50% de molècula dreta i esquerra. El problema que es planteja és la separació de les versions dreta-esquerra. Les seves propietats físiques i químiques són les mateixes (com les dels dos guants) i per això la seva separació és complicada i costosa. És important, doncs, desenvolupar mètodes de síntesi asimètrica, que permeten obtenir un percentatge més alt d'un dels dos tipus de molècula.

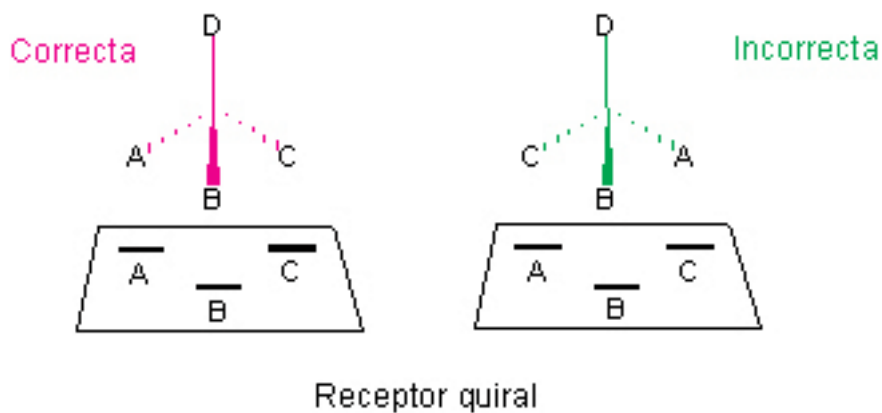
Una de les històries d'èxit més espectaculars pel que fa a la síntesi asimètrica la va protagonitzar el prof. K. Barry Sharpless, premi Nobel de química l'any 2001, que va estudiar el procés d'hidroxilació d'olefines catalitzat per tetraòxid d'osmi. En aquest procés, que constitueix un pas important en la síntesi de molts fàrmacs, es generen molècules quirals. Sharpless va veure que, si la catalisi es feia en presència d'un determinat tipus de lligand, s'aconseguia modificar els percentatges de cadascun dels dos tipus de molècula. Deu anys de recerca intensa van permetre al seu grup aconseguir un lligand que, en aquest procés químic, dona exclusivament la molècula dreta i un altre lligand que genera únicament l'esquerra. D'aquesta manera no cal dur a terme cap separació dels dos enantiòmers, ja que la síntesi ja produeix exclusivament la molècula desitjada. Tot plegat permet un gran estalvi econòmic a les companyies farmacèutiques.

Els químics poden millorar molt la síntesi d'un determinat producte si en coneixen el mecanisme de reacció, és a dir, si determinen el conjunt de passos que porten de reactius a productes passant per una sèrie d'intermedis. Els mecanismes de reacció sovint s'estudien mitjançant mètodes computacionals, perquè els intermedis que es formen al llarg de la reacció acostumen a ser espècies de vida curta, difícils de detectar i caracteritzar experimentalment.

Fruit d'una estada de Marizel Torrent (becària de recerca que va obtenir amb posterioritat el Premi extraordinari de doctorat) al laboratori del prof. Tom Ziegler, de la Universitat de Calgary, investigadors de l'Institut de Química Computacional de la UdG van desvellar el 1996 el mecanisme de reacció d'hidroxilació d'olefines, cosa que va permetre comprendre detalls íntims de la síntesi asimètrica. Això va suposar la modesta contribució de la UdG a una recerca que posteriorment va ser premiada amb el Nobel de química del 2001.

Casualment l'article dels investigadors de la UdG sobre el mecanisme esmentat es va publicar simultàniament amb dos estudis més que arribaven a la mateixa conclusió. Encara que sembli una casualitat, aquest és un fet relativament comú. Els problemes interessants normalment són abordats per diferents laboratoris, de manera que és freqüent que la resolució del problema la publiquin de forma simultània més d'un grup de recerca. Si bé sempre hi ha la possibilitat que algun grup s'avanci a la publicació del teu treball, l'estudi d'un tema en la frontera del coneixement, com és el cas aquí exposat, és altament engrescador per a qualsevol investigador.

Miquel Solà i Miquel Duran
 Institut de Química Computacional i Departament de Química de la UdG



Representació gràfica d'un receptor quiral