

3.1. Isomería.

Muchas de las propiedades químicas y físicas de los compuestos dependen no sólo de los átomos que los componen, sino también de la forma en que están enlazados entre ellos (conectividad) y de la relación espacial que guardan entre sí. Por citar un ejemplo, tomemos el caso del etanol y del éter metílico, dos compuestos de igual fórmula molecular (C_2H_6O) pero con propiedades totalmente distintas, pues el primero es un líquido de punto de ebullición $78-79\text{ }^\circ\text{C}$, en tanto que el otro es un gas a temperatura ambiente (punto de ebullición = $-24.8\text{ }^\circ\text{C}$). Estas diferencias pueden ser explicadas fácilmente a partir de sus estructuras, pues en tanto que en el etanol el átomo de oxígeno está enlazado a un átomo de carbono y a un átomo de hidrógeno, en el éter el oxígeno está enlazado a dos átomos de carbono; lo cual conduce a la formación de enlaces por puente de hidrógeno y a un elevado punto de ebullición en el primer caso, y a la ausencia de puentes de hidrógeno y un punto de ebullición bajo en el segundo (tabla 3.1):

Tabla 3.1. Isómeros de fórmula C_2H_6O y sus puntos de ebullición.

	Estructura:	P. ebullición:	Interacciones:
Etanol	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$	$78-79\text{ }^\circ\text{C}$	Puentes de hidrógeno.
Éter metílico	$\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_3$	$-24.8\text{ }^\circ\text{C}$	No hay puentes de hidrógeno.

Si la conectividad tiene una gran influencia en las propiedades físicas y químicas de los compuestos, no menos importante es la distribución espacial de los sustituyentes; por ejemplo, el cis-1,2-dicloroetano presenta un punto de ebullición de $60\text{ }^\circ\text{C}$, en tanto que en el trans-1,2-dicloroetano el punto de ebullición es de $48\text{ }^\circ\text{C}$. Si realizamos el análisis vectorial de los momentos de enlaces basándonos en la estructura de estos dos compuestos, podremos explicar estos datos experimentales, puesto que mientras en el compuesto cis el momento dipolar es diferente de cero y origina más interacciones intramoleculares, en el trans el momento dipolar es cercano a cero y presentará menos interacciones intramoleculares (tabla 3.2):

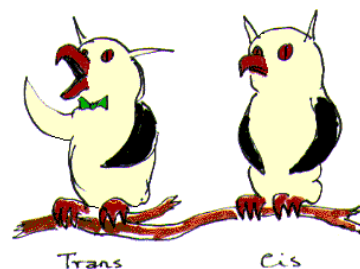
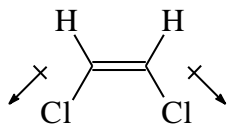
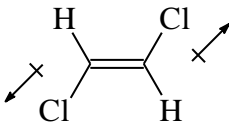


Tabla 3.2. Isómeros geométricos de fórmula $C_2H_2Cl_2$ y sus puntos de ebullición.

	Estructura:	P. ebullición:	Momento dipolar:
cis-1,2-dicloroeteno		60 °C	$\mu \neq 0$
trans-1,2-dicloroeteno		48 °C	$\mu = 0$

A este tipo de diferencias estructurales en compuestos que tienen la misma fórmula molecular se le conoce como *isomería*, del griego *isos* que significa *igual*, y *meros* que significa *parte* (partes iguales). La isomería puede ser de dos tipos (Esquema 3.1):

1. Isomería constitucional.
2. Isomería en el espacio o estereoisomería.

3.1.1. Isomería plana (constitucional o de posición):

Las moléculas que presentan este tipo de isomería se diferencian en la conectividad, es decir, tienen los mismos átomos pero conectados de formas diferentes. A su vez, este tipo de isomería constitucional se clasifica en:

a) Isomería de cadena o de ordenación:

Presentan isomería de cadena u ordenación aquellos compuestos que tienen distribuidos sus átomos de forma diferente. Por ejemplo el n-butano y el 2-metilpropano (figura 3.1):

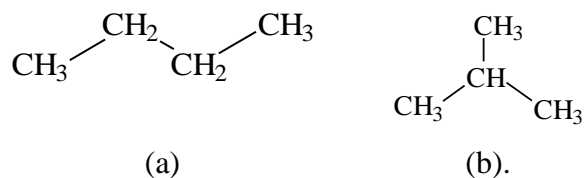
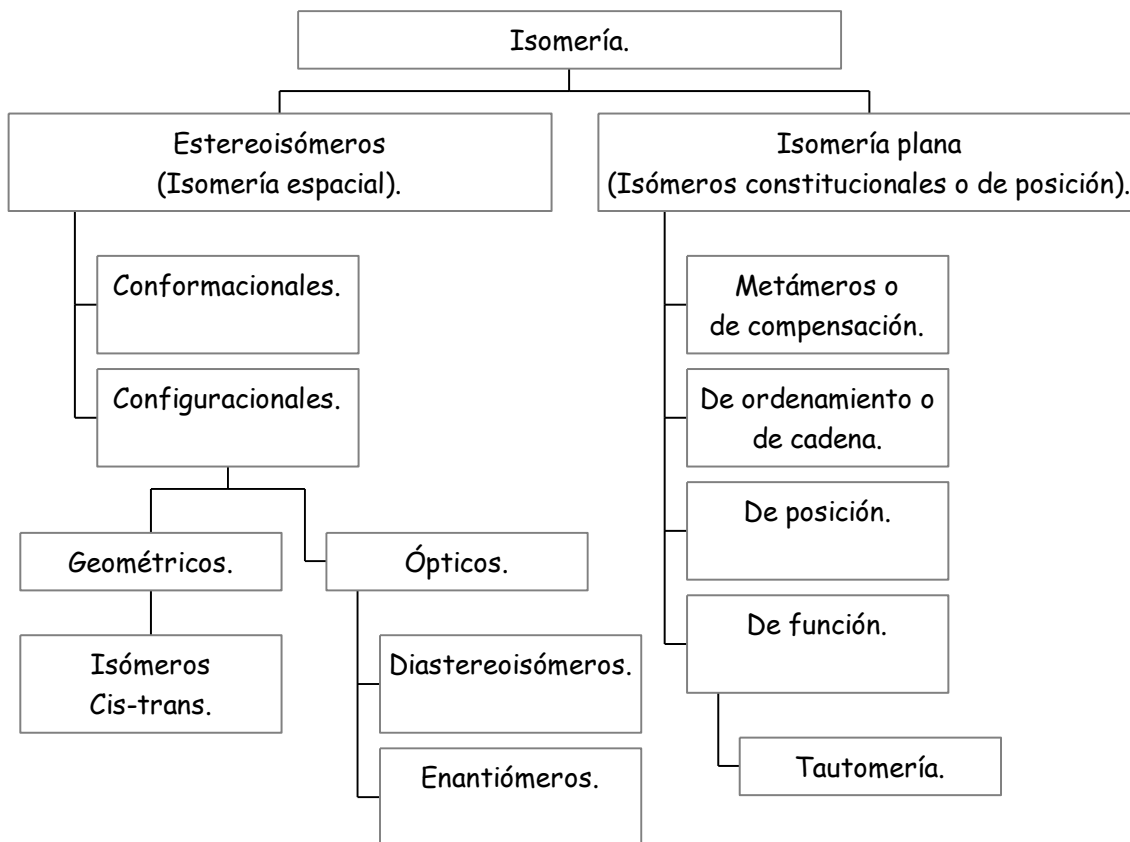


Figura 3.1. Isómeros de cadena de fórmula C_4H_{10} : a) n-butano, b). 2-metilpropano.

Esquema 3.1. Isomería molecular.



b) Isomería de posición:

La presentan aquellos compuestos que teniendo las mismas funciones químicas están enlazadas a átomos que tienen localizadores diferentes. Por ejemplo la 2-pentanona y la 3-pentanona (figura 3.2):

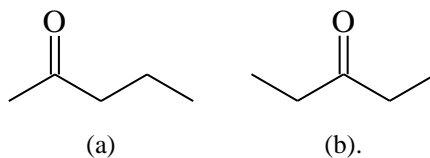


Figura 3.2. Isómeros de posición de fórmula $C_5H_{10}O$: a) 2-pentanona, b). 3-pentanona.

c) Isomería de función:

La presentan aquellos compuestos que tienen distinto grupo funcional. Por ejemplo el n-butanol y el eter dietílico (figura 3.3):

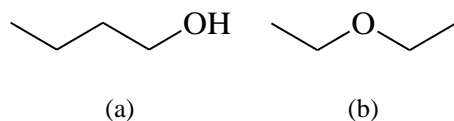


Figura 3.3. Isómeros de función de fórmula $C_4H_{10}O$: a) n-butanol, b). Éter etílico.

La **tautomería** es un caso especial de la isomería de función. Ocurre cuando hay un rearrreglo de los átomos y de los enlaces en una molécula, lo cual conduce a dos o más estructuras que se encuentran en equilibrio, estando éste más o menos desplazado hacia una estructura o hacia la otra dependiendo del resto de la molécula. Por ejemplo, en la tautomería ceto-enólica de la propanona, el equilibrio está desplazado hacia la forma ceto, en tanto que en la 2,4-pentanodiona, el equilibrio está desplazado hacia la forma enólica debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular (tabla 3.3):

Tabla 3.3. Tautomería cetoenólica.

	Tautómeros	Forma ceto	Forma enol
Propanona		99.99985 %	1.5×10^{-4} %
2,4-pentanodiona		33.6 %	76.4 %

d) Metamería.

Es la isomería que se presenta cuando dos compuestos tienen el mismo grupo funcional sustituido de diferentes formas. Por ejemplo el propanoato de metilo y el etanoato de etilo (figura 3.4):

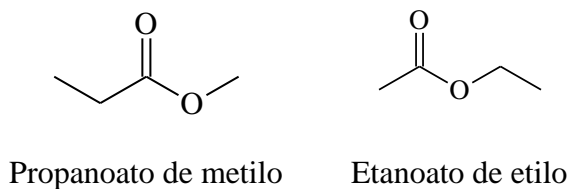


Figura 3.4. Metámeros de fórmula $C_4H_8O_2$: a). Propanoato de metilo, b). Etanoato de etilo.

3.1.2. Isomería del espacio o estereoisomería.

Los isómeros espaciales poseen la misma fórmula molecular y también la misma fórmula estructural plana (la misma conectividad), diferenciándose por la relación espacial de unos átomos con respecto a otros.

Este tipo de isomería se clasifica en:

- a. Isomería conformacional.
- b. Isomería configuracional.

a. Isomería conformacional.

La isomería conformacional se presenta en compuestos que pueden ser convertidos por rotación en torno a uno o varios enlaces sencillos. En principio el número de conformaciones puede ser infinito, sin embargo, debido a las interacciones repulsivas (e. g. el efecto estérico) o atractivas de los sustituyentes, unas conformaciones pueden ser más estables (y encontrarse en mayor proporción) que otras. En el etano por ejemplo, la conformación alternada es 3 kcal/mol más estable que la eclipsada (figura 3.5).

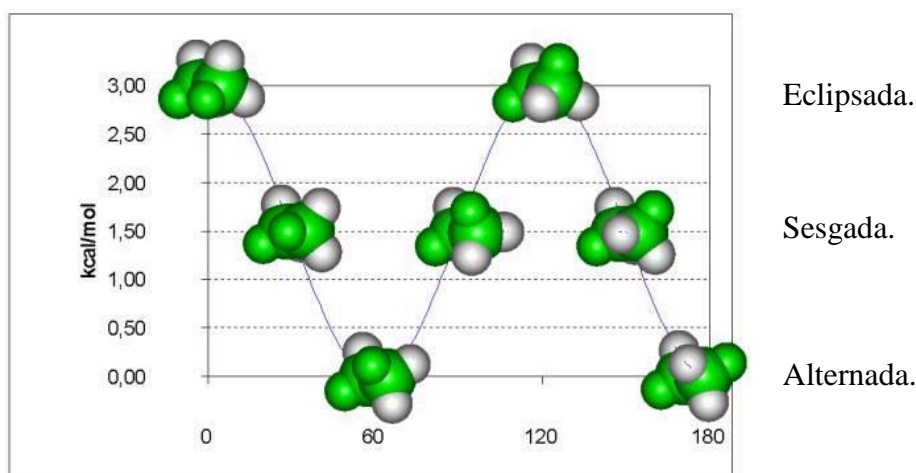
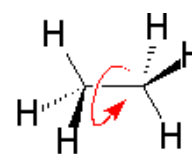


Figura 3.5. Confórmeros del etano y la relación energética entre ellos.

b. Isomería configuracional.

La isomería configuracional se clasifica a su vez en:

1. Estereoisomería geométrica.
2. Estereoisomería óptica.

b.1. Estereoisomería geométrica.

La presentan los compuestos que se diferencian únicamente en la disposición de sus átomos en el espacio. Este tipo de isomería ocurre cuando existen dobles enlaces en cadenas abiertas o cerradas, por lo tanto, la diferencia entre los dos isómeros se debe a la imposibilidad de rotar el enlace π , que convertiría un isómero en el otro.

Si los dos sustituyentes de mayor prioridad (según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog citadas en el anexo 1) están del mismo lado en los carbonos del doble enlace, al estereoisómero se le llama **Z** o **cis**, y si están en lados opuestos se le llama **E** o **trans**. Por ejemplo puede mencionarse el cis-2-buteno (p. eb. = 3.7 °C) y el trans-2-buteno (p. eb. = 1 °C).

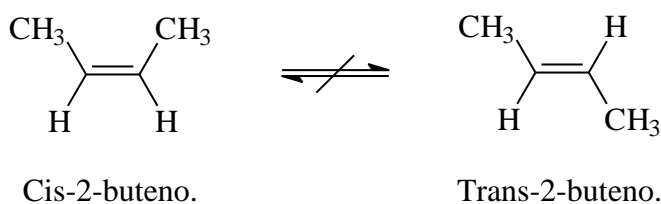


Figura 3.6. Interconversión impedida a T_{amb} de los isómeros geométricos del 2-buteno.

La estereoisomería geométrica también se presenta en ciclos tensionados que no contienen doble enlace. En este caso el plano del ciclo es el plano de referencia para determinar si el isómero es cis o trans. Como ejemplo se presentan los isómeros del 1,2-dimetilciclopentano (figura 3.7).

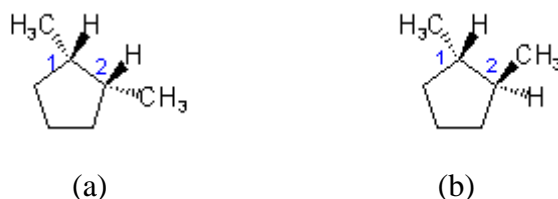


Figura 3.7. Isómeros geométricos del 1,2-dimetilciclopentano: a). Cis; b). Trans.

Un ejemplo más de este tipo de isomería se presenta en los ciclos plegados, en los que se consideran los planos perpendiculares a los enlaces axiales como referencia. Si los sustituyentes se encuentran del mismo lado en dichos planos serán cis, y si se encuentran en lados opuestos serán trans. Como ejemplo se presentan los conformeros del 1-Bromo-3-metilciclohexano, en los que los planos de referencia se simbolizan con líneas punteadas (figura 3.8):

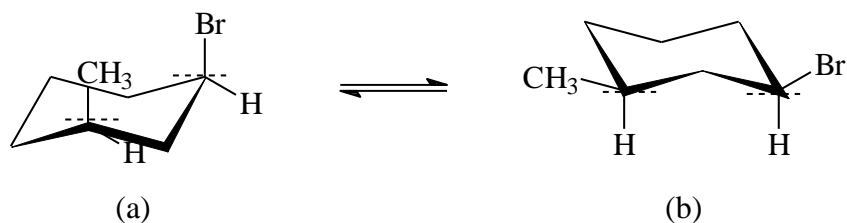


Figura 3.8. Conforméros del cis-1-Bromo-3-metilciclohexano: a). Axial-axial, b). Ecuatorial-ecuatorial.

b.2. Estereoisomería óptica.

Los isómeros de este tipo difieren únicamente en la relación espacial de los sustituyentes de uno o más de sus átomos, y se clasifican en:

1. Enantiómeros.
2. Diastereoisómeros.

b.2.1. Enantiómeros.

La palabra *enantiómeros* proviene del griego *enantios* que significa *opuesto* y *meros* que significa parte (*partes opuestas*), se usa para denotar a las moléculas que guardan relación de imagen en el espejo pero que no son superponibles.

Los enantiómeros tienen las mismas propiedades químicas y físicas, a excepción de su respuesta ante la luz polarizada; por esta razón se les denomina como ópticamente activos. Como ejemplo se presentan los enantiómeros del ácido láctico: el enantiómero *R* gira el plano de la luz polarizada a la izquierda (levógiro), mientras que el enantiómero *S* lo gira a la derecha (dextrógiro).

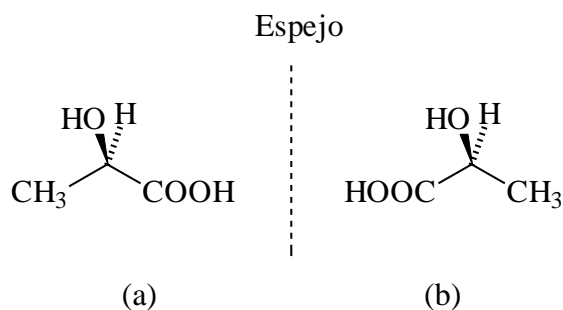


Figura 3.9. Isómeros ópticos del ác. láctico: a). levógiro, b). dextrógiro.

b.2.2. Diastereoisómeros.

A diferencia del caso anterior, los diastereoisómeros no guardan relación de imagen en el espejo y tienen propiedades químicas y físicas diferentes. Como ejemplo se presentan

dos diastereoisómeros del ácido tartárico: el diastereoisómero (2R, 3R) es dextrógiro y su punto de fusión es de 172-174 °C, mientras que el (2R, 3S) es ópticamente inactivo y su punto de fusión es de 140 °C (figura 3.10).

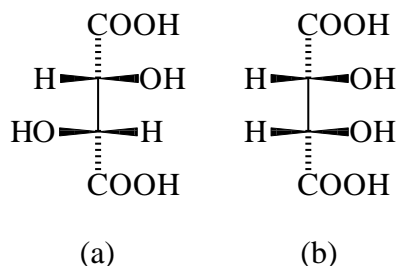


Figura 3.10. Un par de diastereoisómeros del ácido tartárico: a). diastereoisómero (2R, 3R), b). (2R, 3S).

3.2. ACTIVIDAD ÓPTICA Y QUIRALIDAD.

3.2.1. La actividad óptica como función de la estructura molecular.

La luz natural esta constituida por ondas electromagnéticas que se propagan vibrando en planos infinitos que describen una espiral. Si filtramos esas vibraciones de modo que se tenga vibración en sólo un plano se obtiene la llamada luz polarizada (figura 3.11). A los dispositivos capaces de realizar esa filtración se les denominan polarizadores, siendo uno de ellos el prisma de *Nicol*.

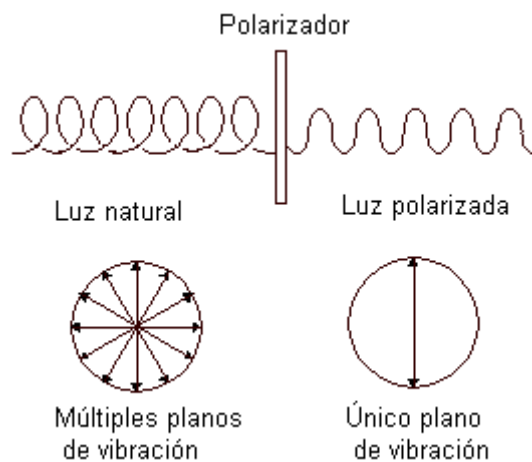


Figura 3.11. Naturaleza vibracional de la luz natural y de la luz polarizada.

Ahora bien, ciertas sustancias llamadas ópticamente activas son capaces de desviar ese plano de polarización. A las que lo desvían a la derecha se les conoce como dextrogiras o dextrorrotatorias y se les asigna la letra “d” o el signo “+”, y a las que lo desvían a la

izquierda se les conoce como levógiras o levorrotatorias y se les asigna la letra “l” o el signo “-“.

Como se mencionó anteriormente esta propiedad fue descubierta por primera vez en 1815 por Biot, quien hizo pasar luz polarizada a través de varias soluciones, encontrando que algunas desviaban el plano de la luz polarizada (como el azúcar) y otras no. Pasaron más de 30 años para que Pasteur, como parte de su tesis doctoral, descubriera la causa del fenómeno en los derivados del ácido tartárico, el cual presenta tres estereoisómeros: el ácido (+)-tartárico, el ácido (-)-tartárico y el ácido mesotartárico, los cuales rotan el plano de la luz polarizada en + 16.6°, -16.6° y 0°, respectivamente. Estos datos se encuentran resumidos a continuación (tabla 3.4):

Tabla 3.4. Actividad óptica de los estereoisómeros del ácido tartárico.

	Ácido (+)-tartárico	Ác. (-)-tartárico	Mezcla racémica (mezcla 1:1 de + y -)	Ác. meso-tartárico
	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OH} \\ \\ \text{HO} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{HO} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H} \\ \\ \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OH} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $		$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OH} \\ \\ \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OH} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $
$[\alpha]_D^{25}$	+ 16.6°	-16.6°	0°	0°
p. f. (°C)	172	172	222	140

Al examinar cristales pequeñísimos de ácido tartárico bajo el microscopio, Pasteur se dio cuenta que presentaban dos formas asimétricas que eran imágenes especulares una de la otra (enantiomorfos). Efectuó una separación manual de los dos tipos de cristales hasta conseguir una cantidad suficiente para poder preparar dos soluciones, a las cuales les hizo pasar luz polarizada, observando que una rotaba el plano de polarización a la derecha y la otra, en la misma magnitud pero en sentido contrario. Pasteur dedujo correctamente que ese fenómeno se debía a la asimetría de la molécula del ácido tartárico, la cual podía existir en forma de mano derecha y de mano izquierda. Así pues, Pasteur logró la primera resolución (separación) de una mezcla racémica (mezcla de composición 1:1 de un par de enantiómeros).

¿Por qué el ácido mesotartárico no es ópticamente activo? La razón es que a diferencia de los estereoisómeros (2R, 3R) y (2S, 3S), el compuesto meso* es simétrico, pues aunque los carbonos 2 y 3 son quirales, la molécula posee un plano de simetría que pasa entre ellos.

Como se demuestra en la figura 3.12, la presencia de un plano de simetría es indicativa de que el compuesto de referencia y su imagen en el espejo son superponibles. Así, el ácido mesotartárico (compuesto A) se puede traslapar con su imagen en el espejo (compuesto B) al efectuar una rotación de 180° sobre éste (compuesto C). En otras palabras, A y B son compuestos idénticos (homómeros).

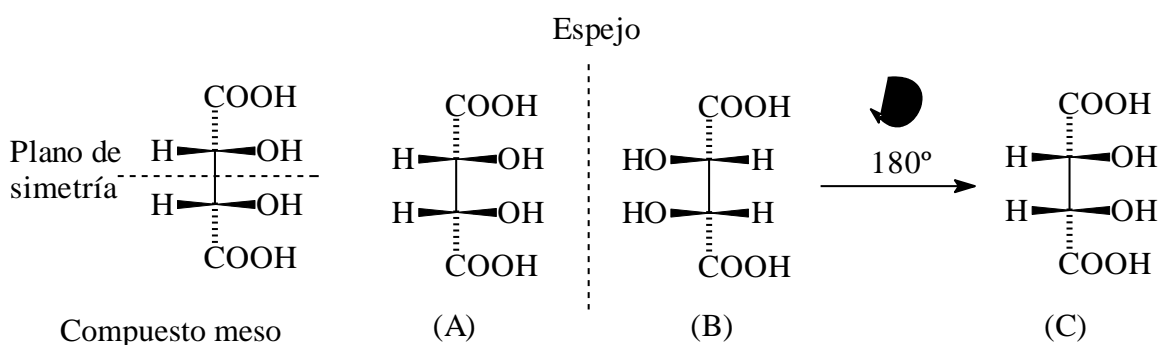


Fig. 3.12. Propiedades de simetría de un compuesto meso y la superponibilidad con su imagen especular.

En general, la magnitud del ángulo de desviación del plano de la luz polarizada depende de seis factores:

1. La naturaleza de la muestra, es decir la rotación específica del compuesto.
2. La concentración del compuesto ópticamente activo en solución.
3. La longitud de la celda a través de la cual pasa la luz.
4. La temperatura.
5. La longitud de onda de la luz.
6. El disolvente.

Esta dependencia de la rotación de la luz polarizada se expresa cuantitativamente a través de la ley de Biot:

* El prefijo meso es un término que se usa para designar a uno o más miembros aquirales, de una serie de estereoisómeros de un compuesto, que también incluye a uno o más miembros quirales. El compuesto meso se caracteriza por poseer un elemento de simetría del segundo tipo: un plano de simetría, un centro de inversión o, en general, un eje impropio de rotación-reflexión, S_n (véase anexo de simetría).

$$\alpha = [\alpha]cl$$

donde: α = rotación observada.

$[\alpha]$ = rotación específica.

c = concentración o densidad en el caso de líquidos puros.

l = longitud de la celda.

Si queremos conocer el valor de la rotación específica entonces utilizamos la siguiente fórmula:

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{c(\text{dm})l(\text{gmL}^{-1})}$$

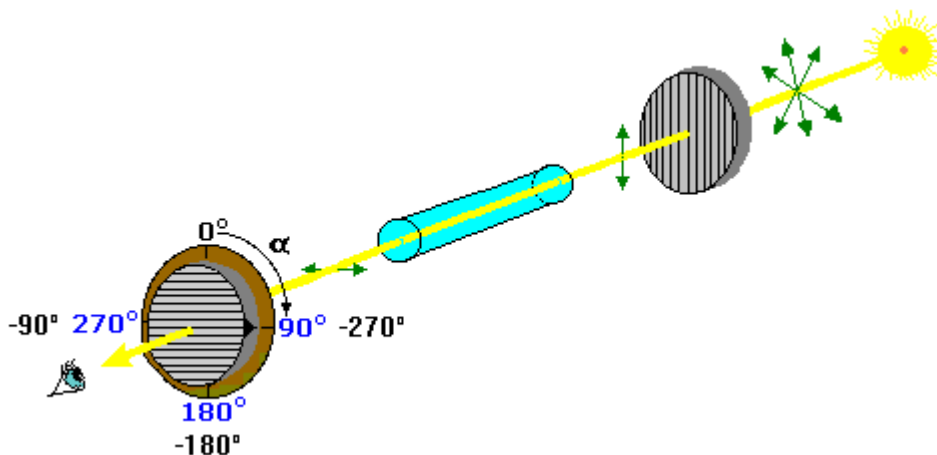
El subíndice D indica que la longitud de onda usada es la línea D del sodio (589 nm) y superíndice indica que la muestra esta a una temperatura de 25 °C.

Como el valor de la rotación varia con el disolvente usado es necesario especificar qué disolvente se uso en un paréntesis después del valor de la rotación. Por ejemplo la rotación específica de la sacarosa en agua a 20 °C se expresa como sigue:

$$[\alpha]_D^{20} = + 66.5 \text{ (agua)}$$

Para estar seguros del valor de la rotación observada debemos hacer otras mediciones a diferentes concentraciones. Es importante aclarar que las unidades de $[\alpha]$ no son en grados sino en $(^\circ)(\text{cm}^2)(\text{g}^{-1})$.

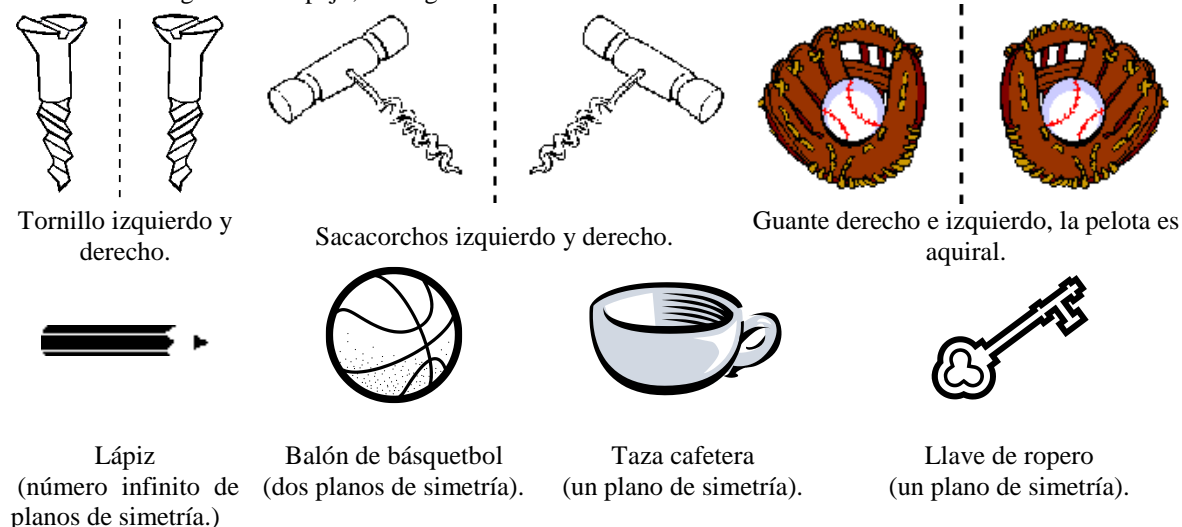
Esquema 2. Esquema de un polarímetro.



3.2.2. Quiralidad.

La palabra quiral, proveniente del griego "cheir" que significa "mano", se refiere a la relación de imagen especular no superponible que guardan nuestras manos. Así, a los objetos que no se superponen con su imagen en el espejo se les llama quirales o enantiomorfos, y a los objetos que si se superponen con su imagen en el espejo se les llama aquirales o isomorfos. [◇] En la tabla 3.5 se presentan algunos ejemplos de objetos quirales y aquirales.

Tabla 3.5. Objetos quirales (fila superior) y aquirales (fila inferior). Los primeros no se superponen con su imagen en el espejo, los segundos si.



En el caso de los estereoisómeros, cuando dos moléculas que guardan relación de imagen especular no se traslapan, se les denomina enantiómeros y son quirales; y cuando si se traslapan se trata, obviamente, de la misma molécula y es aquiral.

En la química, la quiralidad puede deberse a la presencia de:

- Centros de quiralidad.
- Ejes de quiralidad.
- Planos de quiralidad.

No obstante, cualquiera que sea el caso, la propiedad que permanece invariante en un objeto quiral es la no superponibilidad con su objeto imagen.

3.2.2.1. La quiralidad debida a centros de quiralidad:

a). El caso del carbono tetraédrico.

El factor más común que le confiere quiralidad a un compuesto orgánico es la presencia de un carbono tetraédrico que posee cuatro sustituyentes distintos. A este átomo de carbono se le conoce como carbono quiral o centro quiral; y debido a la ausencia de elementos de simetría, también se le conoce como carbono asimétrico. Dicho átomo frecuentemente se señala con un asterisco, como puede observarse en la figura 3.13, para el ácido (*R*)-láctico.

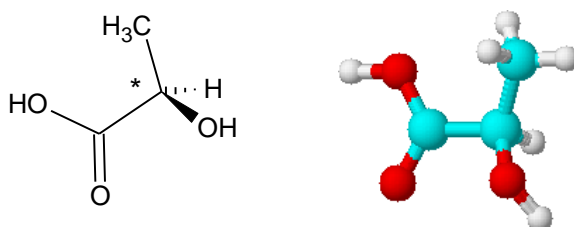


Fig. 3.13. El carbono quiral en el ácido (*R*)-láctico.

b). Moléculas con más de un carbono asimétrico.

Si una molécula tiene un átomo de carbono asimétrico, sus sustituyentes sólo se pueden arreglar en el espacio de dos formas distintas, las cuales dan lugar a un par de enantiómeros. Si la molécula contiene dos carbonos asimétricos y los sustituyentes de cada uno de ellos se puede arreglar de dos maneras distintas, entonces obtendremos como máximo dos pares de enantiómeros; y así sucesivamente. Por lo tanto, una molécula con **n** carbonos asimétricos hace posibles, como máximo, **2ⁿ** estereoisómeros (2ⁿ⁻¹ pares de enantiómeros):

$$\text{Número de máximo de estereoisómeros} = 2^n \text{ (n = número de carbonos quirales).}$$

Esta regla se rompe cuando existe la posibilidad de que se presenten compuestos meso, como en el caso del ácido tartárico mencionado anteriormente, el cual, a pesar de contener dos átomos de carbono quirales (n = 2; 2² = 4), presenta sólo tres estereoisómeros: dos quirales (el par enantiomérico) y uno aquiral (el compuesto meso) (figura 3.14):

◇ Se dice que dos objetos son superponibles cuando todas sus partes coinciden hasta en los más mínimos detalles.

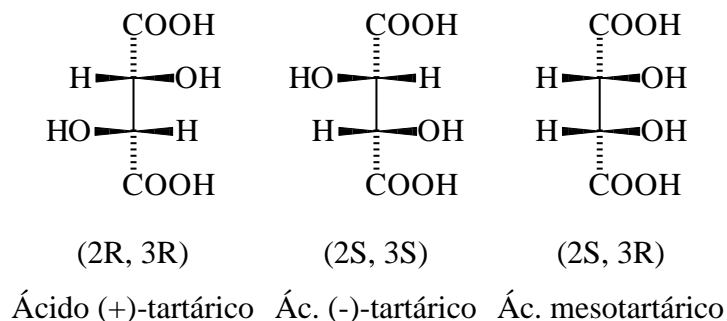


Figura 3.14. Número total de estereoisómeros del ácido tartárico.

c). Centros quirales diferentes del carbono.

La quiralidad no es exclusiva del átomo de carbono, por supuesto. Otros átomos tetraédricos que tienen cuatro sustituyentes diferentes como el silicio, el nitrógeno, el azufre y el fósforo, también son quirales.⁵⁵ Asimismo, otros heteroátomos menos comunes en química orgánica como el selenio, el telurio y el arsénico, también son quirales (figura 3.15).

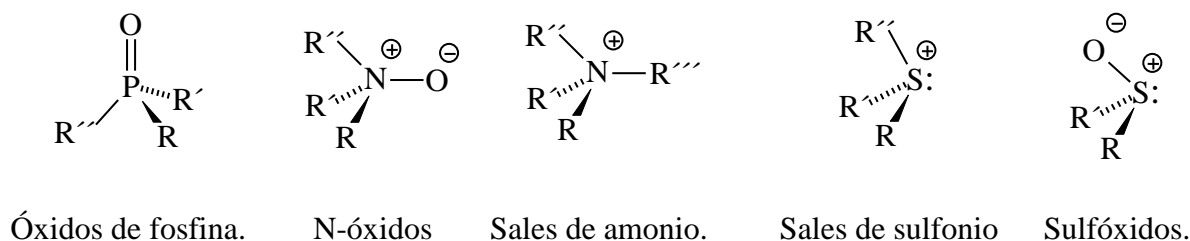


Figura 3.15. Quiralidad en heteroátomos tetraédricos comunes.

Cuando el nitrógeno se encuentra con geometría piramidal, con un par de electrones libres, es imposible separar los enantiómeros debido a la rapidez con que ocurre la inversión de la configuración (efecto sombrilla) a temperatura ambiente (figura 3.16).

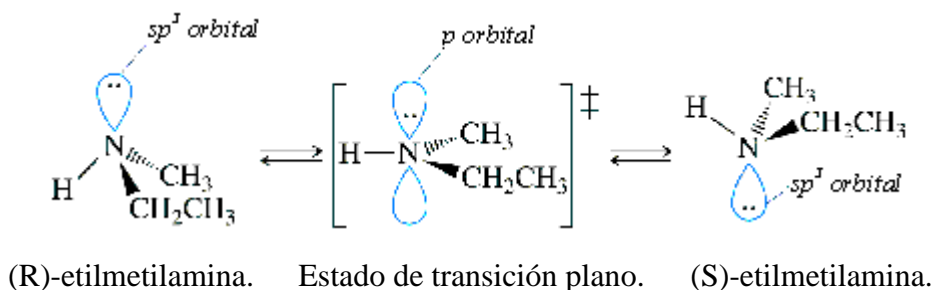


Figura 3.16. Racemización de aminas a temperatura ambiente.

⁵⁵ En el caso de los compuestos de azufre y de nitrógeno esquematizados arriba, el par de electrones no compartido actúa como el cuarto sustituyente.

En cambio, cuando la inversión esta impedida, como ocurre cuando el nitrógeno esta involucrado en anillos pequeños (figura 3.17), si es posible resolver la mezcla racémica:

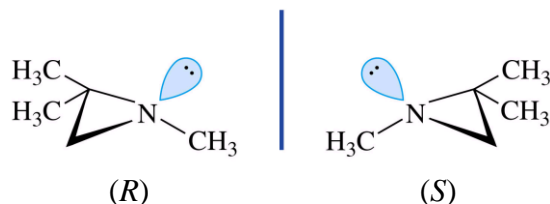


Figura 3.17. Enantiómeros de la 1,2,2-trimetilaziridina no interconvertibles a T_{amb} .

Asimismo, en las sales de amonio y en los N-óxidos la inversión de configuración también se encuentra impedida y los enantiómeros pueden separarse.

d). Nomenclatura de los átomos quirales tetraédricos: La configuración absoluta.

Cuando Van't Hoff y Le Bel propusieron la teoría de la configuración tetraédrica de un carbono tetrasustituído, reconocieron de inmediato la dificultad de describir la distribución espacial de los sustituyentes en torno al centro de quiralidad, y más aún, la de atribuir una configuración determinada a un enantiómero.

El problema fue resuelto en 1956 por Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; y Prelog, V.¹, quienes propusieron un sistema de nomenclatura (conocida como nomenclatura *R/S*), mediante el cual, los sustituyentes que están unidos directamente al átomo de carbono quiral se numeran del 1 al 4 de acuerdo a las siguientes reglas de prioridad (Reglas CIP).

1. Los sustituyentes con número atómico mayor tienen prioridad mayor.

Nota: Recuerde que en la tabla periódica el número atómico aumenta de izquierda a derecha: $^5\text{B} < ^6\text{C} < ^7\text{N} < ^8\text{O} < ^9\text{F}$; y de arriba hacia abajo: $^9\text{F} < ^{17}\text{Cl} < ^{35}\text{Br} < ^{53}\text{I}$; por lo tanto, en estas dos series los átomos de mayor prioridad serán el flúor y el yodo, respectivamente.

2. En el caso de que dos sustituyentes sean isótopos* del mismo elemento tiene prioridad mayor el de masa mayor, por ejemplo: $^3\text{H} > ^2\text{H} > ^1\text{H}$.

* Isótopos: átomos del mismo elemento pero con diferente masa (tienen diferente número de neutrones).

3. En el caso de sustituyentes que a primer enlace tengan el mismo número atómico se continúa a lo largo de la cadena hasta encontrar un punto de diferenciación, entonces se aplican las reglas 1 y 2.

Como ejemplo se presenta el caso del (3*R*)-3-etil-2-metilhexano (figura 3.18a). A primeros enlaces del carbono quiral se encuentra el primer punto de diferenciación, puesto que de entre ^1H , ^6C , ^6C y ^6C se deduce que al ^1H le corresponde el cuarto lugar de prioridad. A segundos enlaces se determina que al isopropilo le corresponde el primer lugar en prioridad, puesto que tiene dos carbonos, mientras que el etilo y el propilo tienen solamente un carbono. Finalmente, a tres enlaces se compara al propilo (un carbono y dos hidrógenos) con el etilo (tres hidrógenos), y se determina que al propilo le corresponde el segundo lugar y al etilo el tercer lugar en prioridad; es decir: isopropilo > propilo > etilo > hidrógeno (figura 3.18c, tabla 3.6).

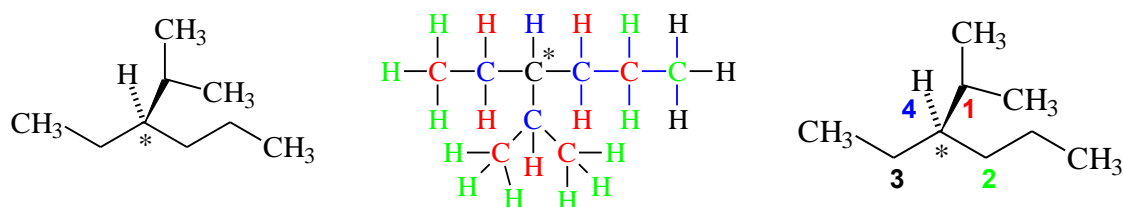
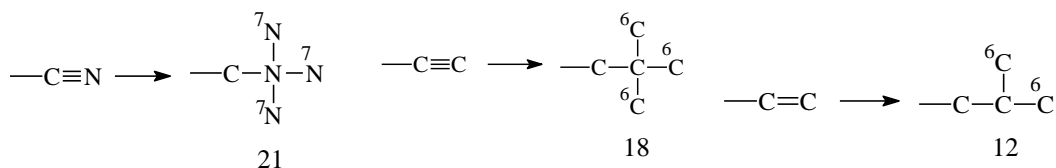


Figura 3.18. Prioridad de los sustituyentes del (3*R*)-3-etil-2-metilhexano: a). Fórmula tridimensional; b) Fórmula plana desarrollada; c) Orden de prioridad de los sustituyentes.

Tabla 3.6. Conectividad de los átomos en el (3*R*)-3-etil-2-metilhexano (Obsérvese la figura 2b).

Sustituyentes del C*	Átomos a 1 ^{er} enlace:	Átomos a 2 ^o enlaces:	Átomos a 3 ^{er} enlaces:
H	^1H (prioridad 4).	-	-
Etilo	^6C	^1H , ^1H , ^6C .	^1H , ^1H , ^1H .
Propilo	^6C	^1H , ^1H , ^6C .	^1H , ^1H , ^6C (prioridad 2).
Isopropilo	^6C	^1H , ^6C , ^6C (prioridad 1).	No se determinan.

4. En caso de que el punto de diferenciación sea un átomo involucrado en un enlace múltiple, los enlaces se desdoblan y los números atómicos de los átomos resultantes se suman. Así un triple enlace carbono-nitrógeno tiene prioridad sobre un triple enlace carbono-carbono y este sobre un doble enlace carbono-carbono.



5. Se toma una perspectiva del carbono quiral opuesta al sustituyente de menor prioridad, y se le asigna el descriptor *S* si la secuencia 1-2-3 ocurre en contrasentido de las manecillas del reloj y *R* si la secuencia ocurre a favor (figura 3.19). Los símbolos *R* y *S* de los descriptores quirales provienen del latín *rectus* que significa derecha y *sinister* que significa izquierda, respectivamente. Como ejemplo se presentan los enantiómeros del ácido glutámico y la configuración absoluta del carbono quiral.

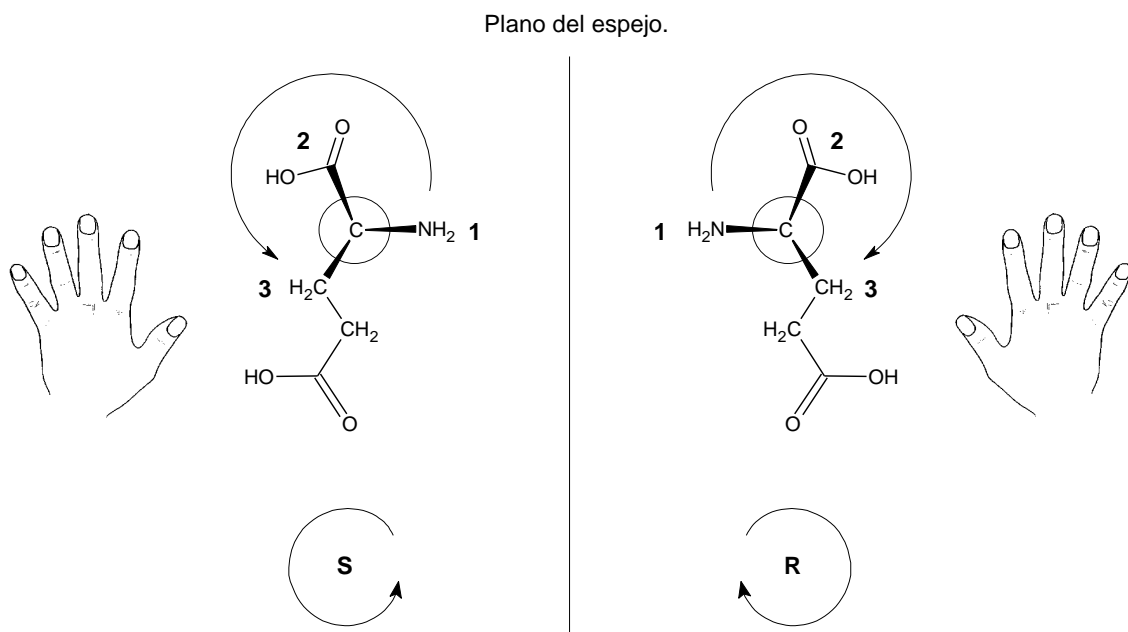


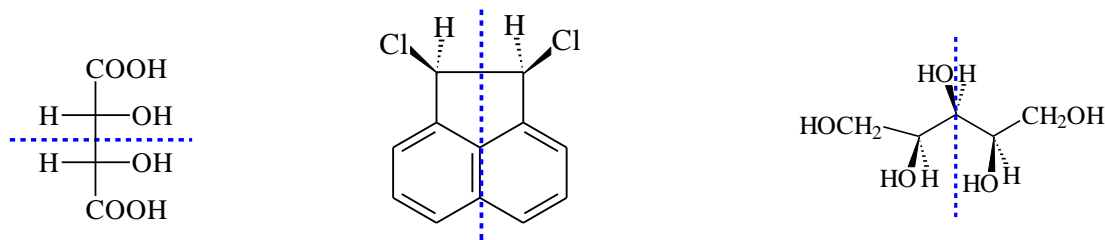
Figura 3.19. Proyecciones del carbono quiral de los enantiómeros del ácido glutámico y su configuración absoluta. El átomo de hidrógeno en la parte posterior no se muestra por claridad.

Este sistema permite determinar sin ambigüedad la disposición espacial de los sustituyentes en torno a un centro quiral tetraédrico, por lo que se le conoce como *configuración absoluta*; y a los símbolos *R* y *S* se les llama *descriptores quirales*.

3.2.2.2. La quiralidad debida a planos de quiralidad:

Como segundo elemento de quiralidad en química tenemos al plano de quiralidad, el cual se define en base a un plano de simetría.

Un plano de simetría es un plano imaginario que bisecta a una molécula dividiéndola en dos partes, las cuales son, obviamente, imágenes especulares una de la otra.



Ác. mesotartárico. (1*R*,2*S*)-1,2-dimetil-1,2-dihidroacenaftileno. (2*R*,4*S*)-1,2,3,4,5-pentahidroxipentano.

Figura 3.20. Moléculas con un plano de simetría.

Ahora bien, si la existencia de un plano de simetría se ve impedida por la introducción de algún sustituyente, entonces el plano de simetría desaparece y se convierte en un plano de quiralidad.

Lo anteriormente expresado puede ilustrarse fácilmente alterando la planaridad de los dos semi-rectángulos de un clip estándar, con lo cual el clip y su imagen especular se vuelven enantiomorfos y el plano de simetría del clip se convierte en un plano de quiralidad, como se ilustra a continuación en la figura 3.21.²

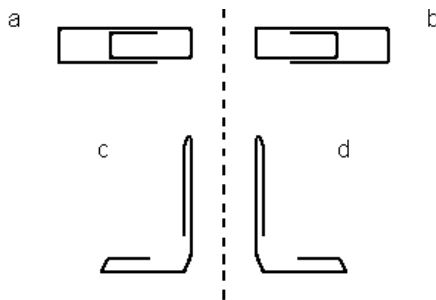


Figura 3.21: Modelo físico para ejemplificar la conversión de un plano de simetría (clips aquirales; arriba) en plano de quiralidad (clip quirales; abajo).

Como ejemplo químico de este tipo de quiralidad se presenta el caso de los p-ciclofanos (nombre proveniente de ciclo + fenil + alcano). El compuesto es aquiral ya que posee tres planos de simetría (figura 3.22a), los cuales desaparecen al introducir un sustituyente (R) en uno de los fenilos (figura 3.22b).

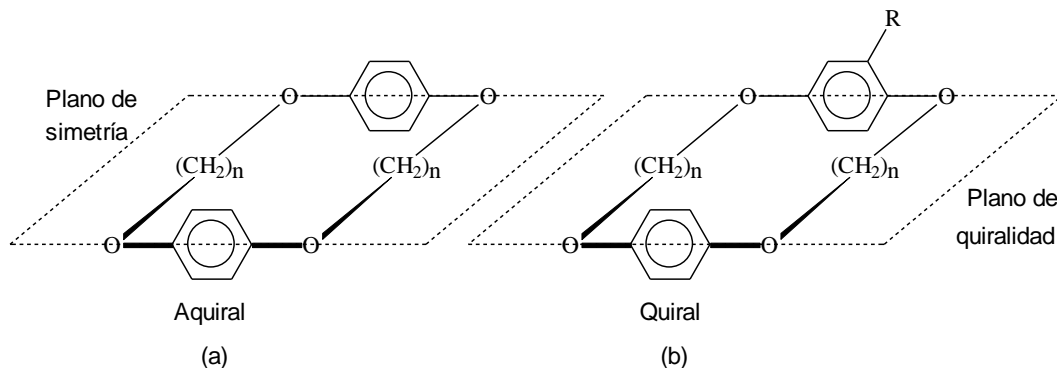
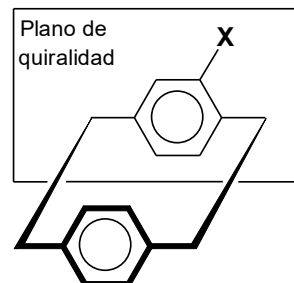


Figura 3.22. Conversión de un *p*-ciclofano aquiral (a) en un *p*-ciclofano sustituido quiral (b). El plano de simetría desaparece debido a la introducción del sustituyente R en uno de los fenilos.

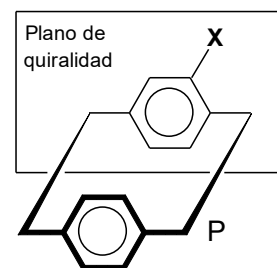
La quiralidad en estos sistemas se determina de la siguiente manera:³

1. Se selecciona un plano interno como plano de quiralidad.

En este caso se elige como plano de quiralidad el plano del anillo aromático el cual contiene al sustituyente **X** y a los átomos que están unidos directamente a él.

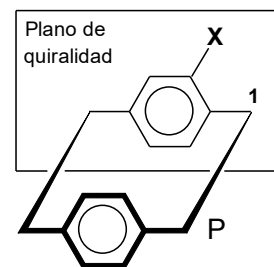


2. Para asignar la quiralidad se toma un punto **P** perteneciente a la molécula, el cual estará fuera del plano de quiralidad y cercano al observador.

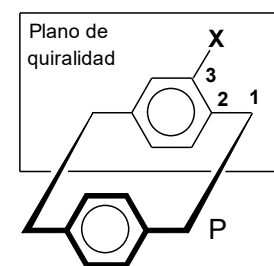


3. Desde el punto **P** se aplicarán las reglas de secuencia de la siguiente manera:

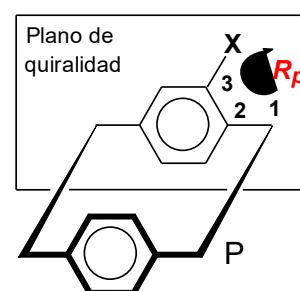
a). Se asigna la mayor prioridad al primer átomo que pertenece al plano de quiralidad y que está enlazado al punto P.



b). El segundo y tercer lugares de prioridad se asignan, respectivamente, a los átomos que se encuentran sobre el plano de quiralidad, y que están a uno y dos enlaces del átomo de mayor prioridad.



c). Se determina el sentido en el que ocurre la secuencia 1-2-3, y se asigna el descriptor R_p si ocurre en sentido de las manecillas del reloj y S_p si ocurre en contrasentido. El subíndice p de estos descriptores quirales se usa para indicar que la quiralidad se debe a un plano de quiralidad y no a un centro de quiralidad.



3.2.2.3. La quiralidad debida a ejes de quiralidad.

Un eje de quiralidad también se define en base a un eje de simetría. Un eje de simetría es un eje imaginario, alrededor del cual se puede rotar una molécula hasta llegar a una posición equivalente a la inicial. En el caso del agua (figura 3.23a), el ángulo de rotación mínimo para llegar a una posición equivalente es de 180° ; para el trifluoruro de boro (figura 3.23b) el ángulo es de 120° , y para el tetracloroplatinato II (figura 3.23c) el ángulo es de 90° .

El orden n de estos ejes de rotación viene dado por la expresión:

$$n = 360^\circ / \text{ángulo de rotación para llegar a la primera posición equivalente.}$$

De esta manera, el orden de los ejes para los ejemplos anteriores será:

$$\text{a). } \frac{360^\circ}{180^\circ} = 2; \text{ b). } \frac{360^\circ}{120^\circ} = 3; \text{ y c). } \frac{360^\circ}{90^\circ} = 4.$$

Y la nomenclatura de estos ejes de simetría es C_n ; es decir: C_2 , C_3 y C_4 , respectivamente.

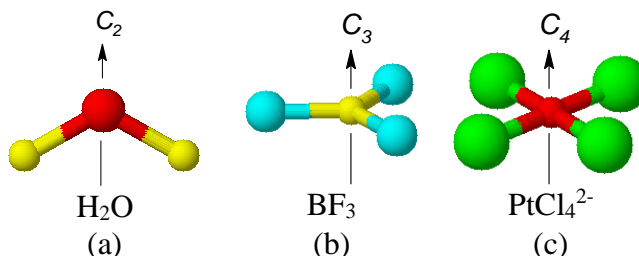


Figura 3.23. Ejes de simetría molecular del agua (a), del tetrafluoroborato, y del tetracloroplatinato II.

Otro tipo de ejes de simetría son los ejes impropios de rotación-reflexión, S_n , los cuales consisten en la combinación de una rotación y una reflexión perpendicular a ella. La combinación de estas dos operaciones también debe producir una posición equivalente a la inicial. Como ejemplo se presenta el eje impropio de rotación-reflexión de orden cuatro, S_4 , en el metano (figura 3.24).

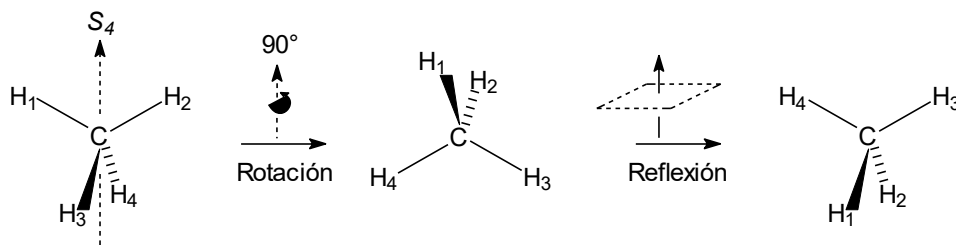


Figura 3.24. El eje impropio de rotación reflexión de orden cuatro (S_4) en el metano.

Obsérvese, en la figura 3.25, que un plano de simetría, σ , es equivalente a un S_1 y que un centro de inversión, i , es equivalente al resultado que se obtiene mediante una S_2 .

Entonces, ¿a cuál de los dos tipos de ejes tendremos que referirnos cuando hablemos de un eje de quiralidad?

Habiéndose demostrado que la presencia de un plano de simetría impide la quiralidad (figura 3.12), se puede deducir que, en general, las moléculas quirales no presentan ejes S_n .⁴ Lo anterior significa que el eje de simetría que se convierte en eje de quiralidad es un eje S_n . Como ejemplo se presenta el caso del aleno aquiral $aaC=C=Caa$ de

la figura 3.26a que se transforma en el aleno quiral $abC=C=Cab$. Observe que el reemplazo de un sustituyente a por un b en cada uno de los átomos de carbono terminales, provoca que el eje S_4 se transforme en un eje de quiralidad.

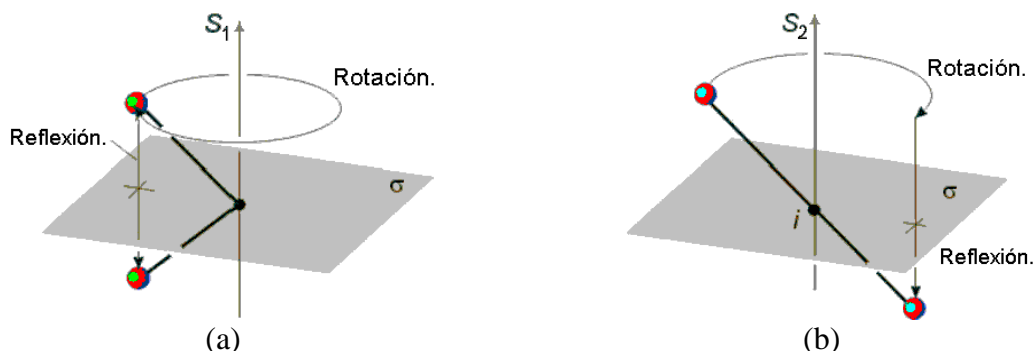


Figura 3.25. Equivalencia del plano de simetría y del centro de inversión con los ejes de rotación-reflexión S_1 y S_2 , respectivamente.

En la figura 3.26 se presentan otros sistemas moleculares que presentan un eje de quiralidad. Para determinar su estereoquímica, estos sistemas pueden ser modelados mediante un tetraedro achatado (figura 3.26a) o alargado (figura 3.26b) con respecto al eje de quiralidad.

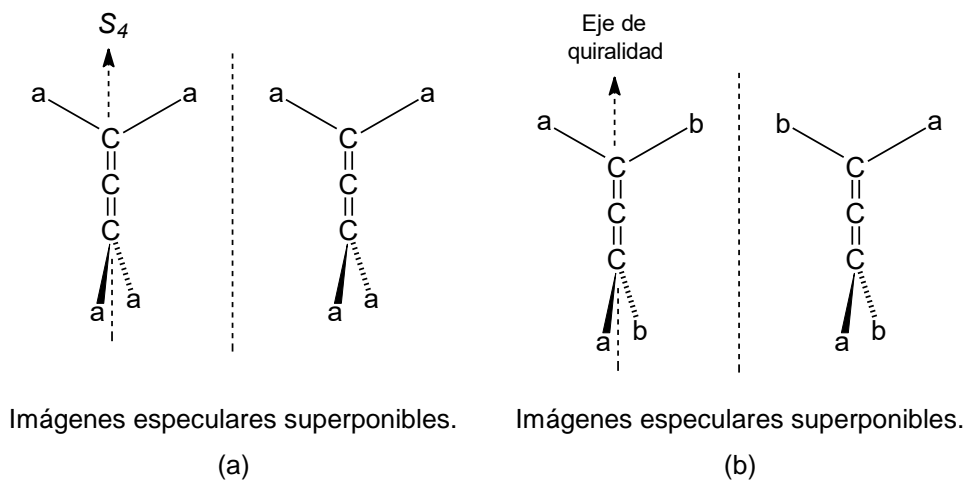


Figura 3.25. Aleno aquiral con un eje S_4 (a) y alenos quirales (b).

La configuración se determina de la siguiente manera:

1. Se aplican las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para determinar la prioridad de los sustituyentes que conforman el tetraedro alargado o achatado.

- Se coloca de frente al observador, la cara formada por una arista perpendicular al eje de quiralidad y el vértice que contiene al sustituyente de mayor prioridad de la arista opuesta.
- Se asigna el descriptor R_a si el paso de 1-2 (de la primera arista) a 1 de la arista opuesta ocurre en sentido de las manecillas del reloj; y S_a si ocurre en contrasentido de las manecillas del reloj. El subíndice a indica, obviamente, que la quiralidad se debe a un eje de quiralidad (quiralidad axial).

Obsérvese que mientras que un centro quiral tetraédrico requiere que sus cuatro sustituyentes sean distintos, en este caso sólo se requiere que los sustituyentes de cada lado del eje de quiralidad sean diferentes (figura 3.25b). Obviamente, en el caso de que los cuatro sustituyentes del tetraedro alargado o achatado sean distintos, la asignación se hará como de costumbre; es decir, tomando de frente la cara que contiene los vértices de mayor prioridad, y asignando R_a si la secuencia 1-2-3 ocurre en sentido de las manecillas del reloj.

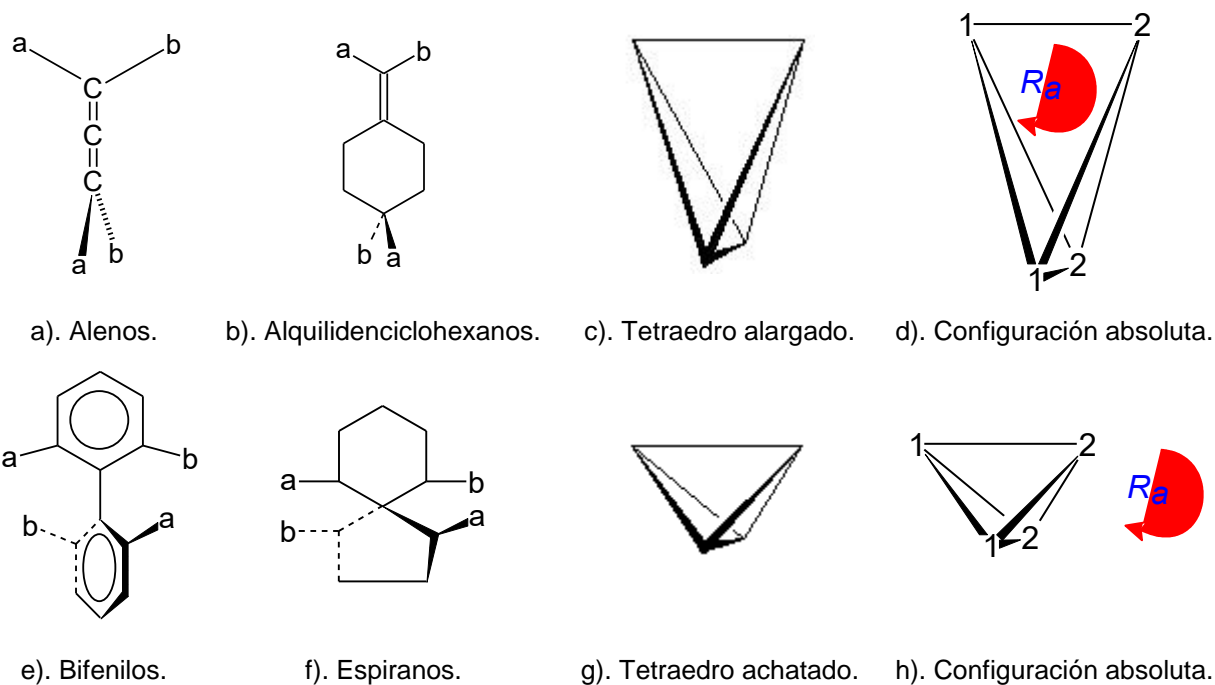


Figura 3.26. Sistemas moleculares quirales que pueden ser modelados con un tetraedro alargado (a-d) o achatado (e-h).

Como ejemplo se presenta la asignación de la quiralidad en el ácido (R_a)-(-)-glutínico, en el que la prioridad de los sustituyentes es $\text{COOH} > \text{H}$ y al (S_a)-(+)-1-Benciliden-4-metilciclohexano.

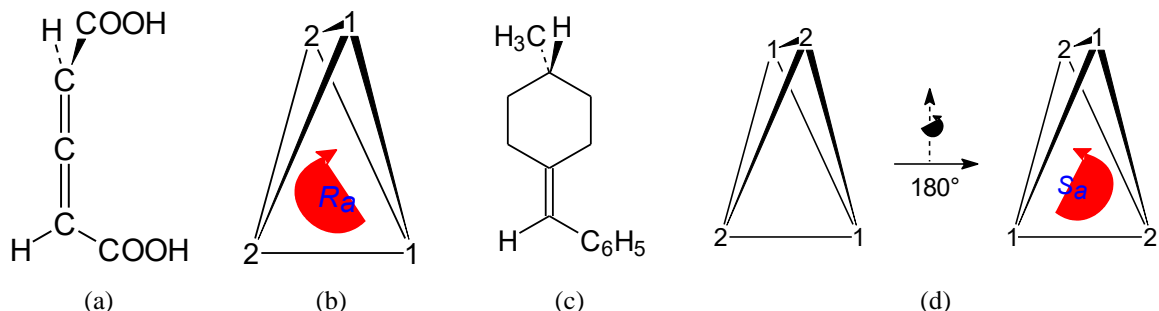


Figura 3.27. Asignación de la quiralidad de: a-b). Un enantiómero del ác. glutínico y; c-d). Del 1-benciliden-4-metilciclohexano. Observe que en este último caso es necesario rotar 180° para tomar la perspectiva correcta.

3.2.2.4. Quiralidad y helicidad.

Si bien la quiralidad debida a la helicidad es un caso más de un eje de quiralidad, es común considerarla aparte y asignarle descriptores quirales distintos.

A diferencia de una espiral que es una curva plana (figura 3.28a), una hélice es una curva espacial trazada en la superficie de un cilindro (figura 3.28b) o de un cono (figura 3.28c), la cual va formando un ángulo constante con sus generatrices.⁵

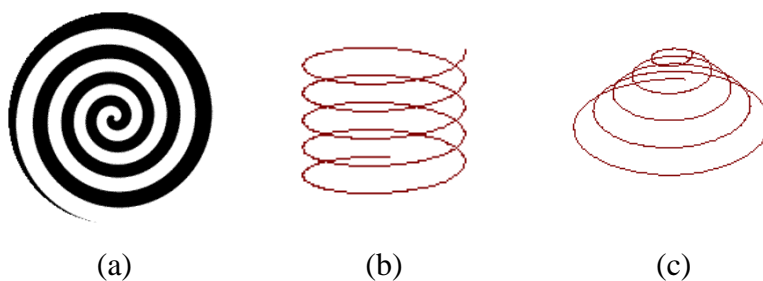


Figura 3.28. a). Una espiral (curva que se desarrolla en un plano); b). Una hélice cilíndrica (curva que se desarrolla en la pared de un cilindro; y c). Una espiral cónica (curva que se desarrolla en la pared de un cono).

Este tipo de hélices se caracterizan de la siguiente manera:

1. Se toma como referencia el eje de giro de la espiral, la cual se coloca en posición vertical (figura 3.29a).

- Se observa la espiral desde el exterior y se determina su pendiente trazando una línea desde un punto inferior hasta un punto superior de la espiral.
- La hélice con pendiente positiva (/) es dextrógira y se le identifica con el descriptor quiral **P** del latín *plus* que significa *más*; en cambio si tiene pendiente negativa (\) es levógira y el descriptor quiral que se utiliza es **M**, del latín *minus* que significa *menos*.

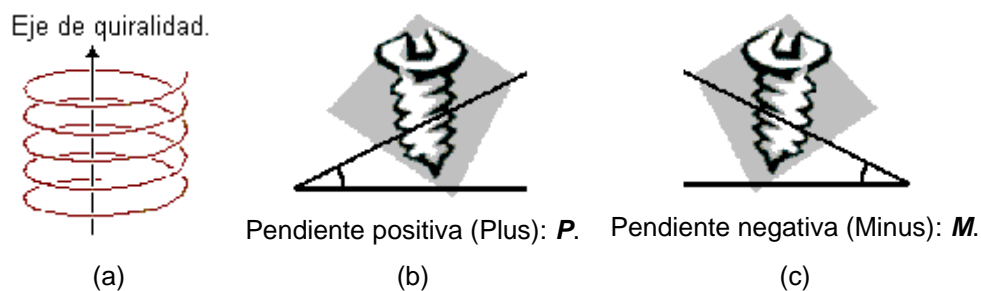


Figura 3.28. Determinación de la quiralidad de una hélice en función de su pendiente: Se toma como punto de referencia el eje de quiralidad (a); y luego se determina el sentido de la pendiente: si es positiva se le asigna el descriptor **P**, y si es negativa el **M**.

Un buen modelo para explicar la helicidad es un tornillo. Normalmente los tornillos son de rosca o hélice derecha (pendiente positiva, figura 3.29b); es decir, son dextrógiros, ya que se atornillan de izquierda a derecha, siguiendo el movimiento natural de la mano derecha para ajustarlo. Este movimiento coincide con las manecillas del reloj.

En consecuencia, a los tornillos que se aprietan siguiendo el movimiento natural de la mano izquierda (contrasentido de las manecillas del reloj) son levógiros (pendiente negativa, figura 3.29c), y se les designa con la letra **M**.

En la química orgánica, este tipo de quiralidad se presenta en los compuestos llamados precisamente helicenos. En el hexaheliceno por ejemplo, la planaridad se rompe debido al impedimento estérico de los hidrógenos del anillo inicial y terminal.

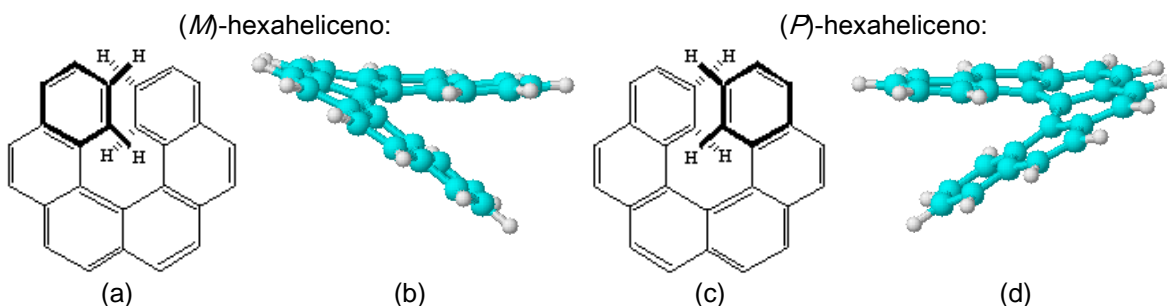


Figura 3.29. Enantiómeros del hexaheliceno: Perspectiva colineal (a y c); y perspectiva perpendicular al eje de quiralidad (b y c). La perspectiva en b y d permite determinar la pendiente negativa y positiva, respectivamente.

Este tipo de hélices también se presentan en la estructura secundaria de las proteínas, la cual se forma debido a la interacción de puentes de hidrógeno entre los grupos funcionales de los bloques de construcción (aminoácidos). A la hélice derecha se le llama hélice- α y a la izquierda hélice- β (figura 3.30). Obviamente, la quiralidad se debe a que por sus pendientes las hélices no pueden superponerse (figura 3.30).

Una hélice también se puede definir de la siguiente manera:

Hélice: Es un conjunto de aletas helicoidales que giran alrededor de un eje y empujan el fluido ambiente produciendo en él una fuerza de reacción que se utiliza principalmente para la propulsión de barcos y aeronaves.

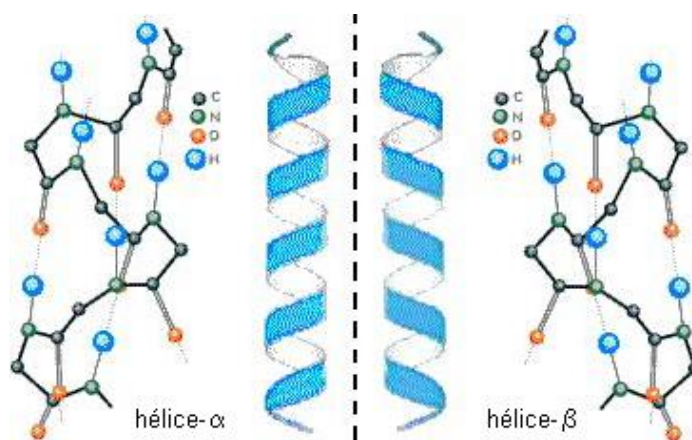


Figura 3.30. Helicidad en la estructura secundaria de las proteínas: hélice- α o derecha y hélice- β o izquierda.

Este tipo de hélices, además de utilizarse en medios de locomoción (figura 3.31a), también se utiliza en otros aparatos e instrumentos, como por ejemplo en los ventiladores (figura 3.31b). La quiralidad se determina de manera análoga al caso anterior; es decir, por medio de la inclinación o la pendiente de las aletas (figura 3.31c).

Estas hélices sirven de base para modelar a las hélices químicas quirales, por ejemplo a los iones de coordinación del tipo tris(etilendiamin)cobalto III, $[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+}$, donde en = etilendiamin = $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (Figura 3.32). Aunque en principio el descriptor quiral para estas hélices es el mismo; es decir, **P** para la hélice cuyas aletas tienen pendiente positiva y **M** para la que tiene las aletas con pendiente negativa, es más frecuente el uso de los descriptores Δ y Λ , para denotar a las hélices izquierda y derecha, respectivamente.

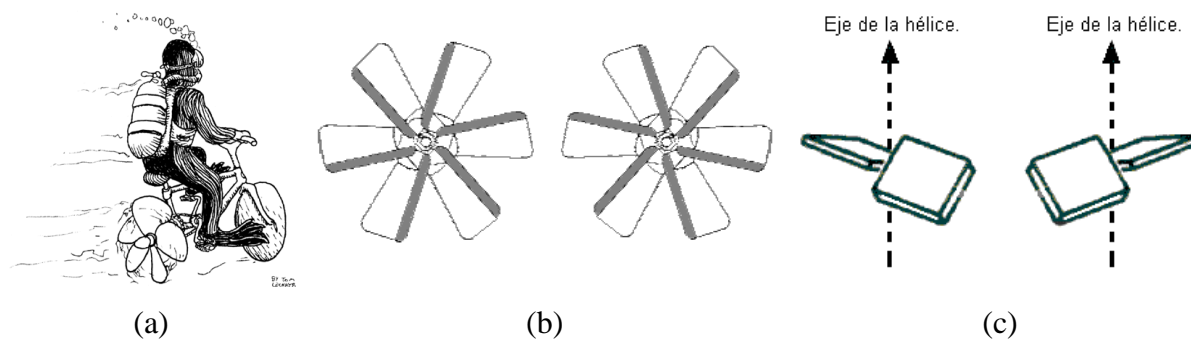


Figura 3.31. a). Hélice de cinco paletas; b). Ventilador derecho e izquierdo de seis paletas; c). Hélices simplificadas derecha e izquierda de dos paletas.

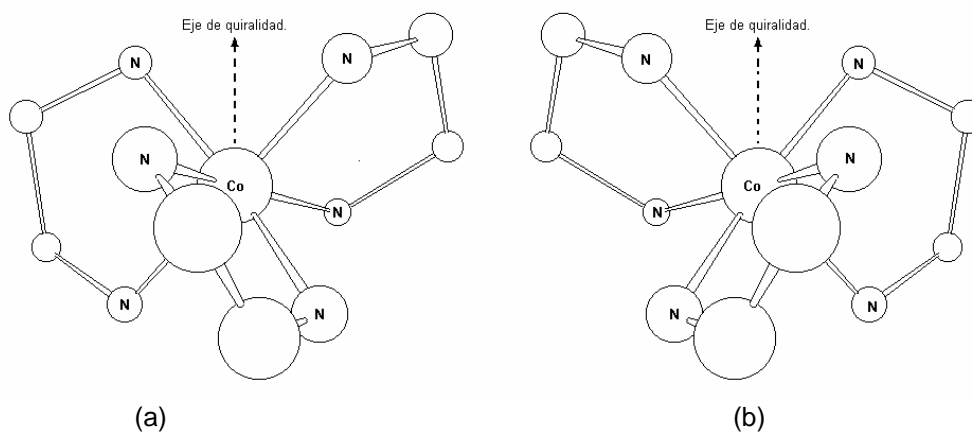


Figura 3.32. Hélices químicas de tres aletas: a). Hélice izquierda (M o Λ); b). Hélice derecha (P o Δ).

El método descrito por S. Herrero y M. A. Usón⁶ (figura 3.33), permite asignar rápidamente, el descriptor quiral de este tipo de compuestos.

El método de Herrero y Usón es el siguiente:

1. Se toma como referencia la vista perpendicular al plano de una de las aletas, que en la figura 3.33b es la aleta horizontal (izquierda) y en la 3.33c es la aleta superior (derecha).
2. La aleta se coloca en la parte superior y sobre dicho plano se proyecta la aleta más cercana al observador.
3. Si la línea que representa a la aleta proyectada se encuentra a la derecha entonces la hélice será Δ y si se encuentra a la izquierda será Λ .

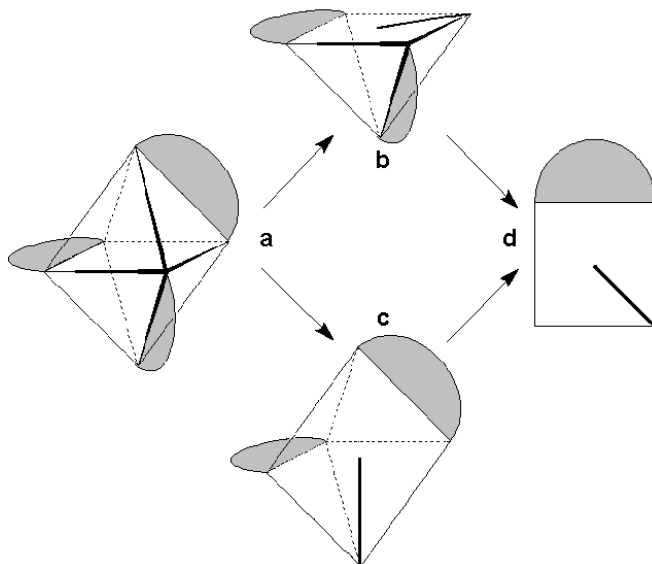


Figura 3.33. El método de Usón y Herrero para determinar la quiralidad de los iones de coordinación del tipo $[\text{Co}(\text{en})_3]^{3+}$: a). Enantiómero de partida; b-c). Proyección de una arista sobre el plano perpendicular a dicha arista; d). Perspectiva perpendicular a dicho plano con la aleta en la parte superior. Si la línea proyectada se encuentra a la derecha la hélice es Δ .

3.2.3. Consecuencias de la quiralidad.

3.2.3.1. Diferencias farmacológicas entre enantiómeros.

La forma en que los átomos de una molécula se distribuyen en el espacio puede tener repercusiones biológicas importantes. El ejemplo más “palpable” de esta aseveración es el caso de los enantiómeros, pues aunque tienen la misma composición elemental, la misma conectividad entre sus átomos y casi todas sus propiedades químicas y físicas iguales; pueden saber distinto, oler distinto, y/o pueden tener actividad farmacológica distinta, al grado de que pueden funcionar como un medicamento o como una sustancia nociva para la salud.

Hasta hace unos diez años, la mayoría de los fármacos se sintetizaban y se administraban como mezcla racémica, aunque generalmente sólo uno de los enantiómeros posee la propiedad deseada. Este hecho conlleva, obviamente, a la pérdida del 50 % del producto; pero sin duda, lo más importante es que en más de una ocasión, el enantiómero no deseado ha causado graves efectos secundarios.

Al respecto, quizá el ejemplo más dramático ocurrió a finales de los cincuentas y principios de los sesentas del siglo pasado, cuando se administró la mezcla racémica de una droga llamada talidomida (figura 3.34) a mujeres embarazadas.

Esta droga se recetó como tratamiento para el insomnio y para contrarrestar los malestares matutinos del embarazo: el enantiómero *R* realizó esta función, pero el

enantiómero *S* se transformó *in vivo* a metabolitos embriotóxicos que interrumpieron el desarrollo de los fetos durante los tres primeros meses del embarazo (antiangiogénesis), provocando efectos teratogénicos* y mutagénicos® espeluznantes. Aunque la droga fue consumida en 46 naciones, los efectos más devastadores se reportaron en Alemania, Estados Unidos, Canadá y Japón. Aproximadamente 12,000 niños nacieron con anomalías externas en brazos, piernas, pies y manos, con labio o paladar hendido, con anomalía en las orejas, en los ojos y hasta en los genitales (figura 3.35). Pero, como es de esperarse, las anomalías fueron más allá de lo puramente estético para entrar al campo de lo funcional: defectos auditivos, visuales y orales; problemas estomacales y digestivos; problemas con el hígado, el corazón, la vejiga y el tracto urinario; baja producción de esperma, etc. Además, estas personas son muy propensas a enfermedades tales como infertilidad, asma, artritis reumatoide, atrofia muscular, etc.⁷ Y algunas de estas enfermedades ya se han heredado a la segunda generación.

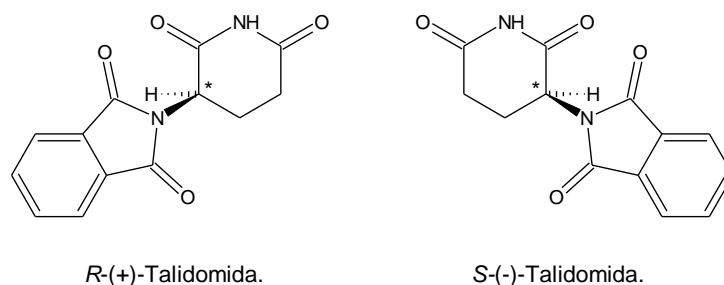


Figura 3.34. Enantiómeros de la talidomida. El enantiómero 2-[(3*S*)-2, 6-dioxopiperidin-3-il]-1*H*-isoindol-1, 3-(2*H*)-diona provocó horribles defectos de nacimiento en aproximadamente 12,000 niños.

Y aunque parezca increíble, basta tan sólo una dosis de 100 mg de talidomida para que se produzcan estos efectos. Al respecto, Randy Warren, presidente de la “Asociación de víctimas de la talidomida del Canadá” dice lo siguiente:

“Durante su embarazo, a mi madre le recetaron talidomida contra los mareos matutinos. Mi madre tomó talidomida dos veces, dos cucharaditas de té en total. La talidomida fue la causa de mis discapacidades congénitas, por las que he necesitado 32

* Palabra derivada del griego *teratos* que significa *monstruo*.

® Que produce mutaciones. 2. Alteración producida en la estructura o en el número de los genes o de los cromosomas de un organismo transmisible por herencia.

operaciones en toda mi vida y he pasado unos ocho años en el hospital antes de cumplir los 16, en una ciudad distinta a la que vivían mis padres”.⁸

En contraposición, recientemente se ha demostrado que la talidomida es eficaz en el tratamiento del mieloma y la lepra. Además, la talidomida se presenta como una posible opción terapéutica para tratar los síntomas asociados con el SIDA, la enfermedad de Behchet, el lupus, el síndrome de Sjogren, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria de la vesícula, la degeneración muscular y algunos otros tipos de cáncer.⁹



Figura 3.35. Efectos teratogénicos y mutagénicos de la talidomida. algunos de los cuales ya se han transmitido a la segunda generación (foto superior derecha).

Sin lugar a dudas, la talidomida se ha convertido en un hito y un mito de la ciencia en general, de la estereoquímica y la quiralidad en lo particular, debido a los graves errores cometidos en los estudios previos a su aplicación, y a los controvertidos resultados

experimentales reportados recientemente. Por ejemplo, los estudios en que se determinó que el enantiómero *S* de la talidomida es el “malo” fueron hechos en ratón, una especie que generalmente esta considerada como insensible y se aplicaron dosis muy altas; en tanto que en conejo, la especie que es más sensible a la talidomida, se encontró que ambos enantiómeros tienen igual potencial teratogénico. De cualquier manera, eso tampoco parece ser determinante, pues también se ha encontrado que el centro quiral de la talidomida es inestable en medio ácido* y sufre una inversión configuracional rápida, lo cual significa que cualquiera de los dos enantiómeros individuales se racemiza y también se degrada rápidamente por apertura del anillo de la glutarimida (figura 3.36), lo cual ocurre mucho más rápido *in vivo* que *in vitro*.¹⁰

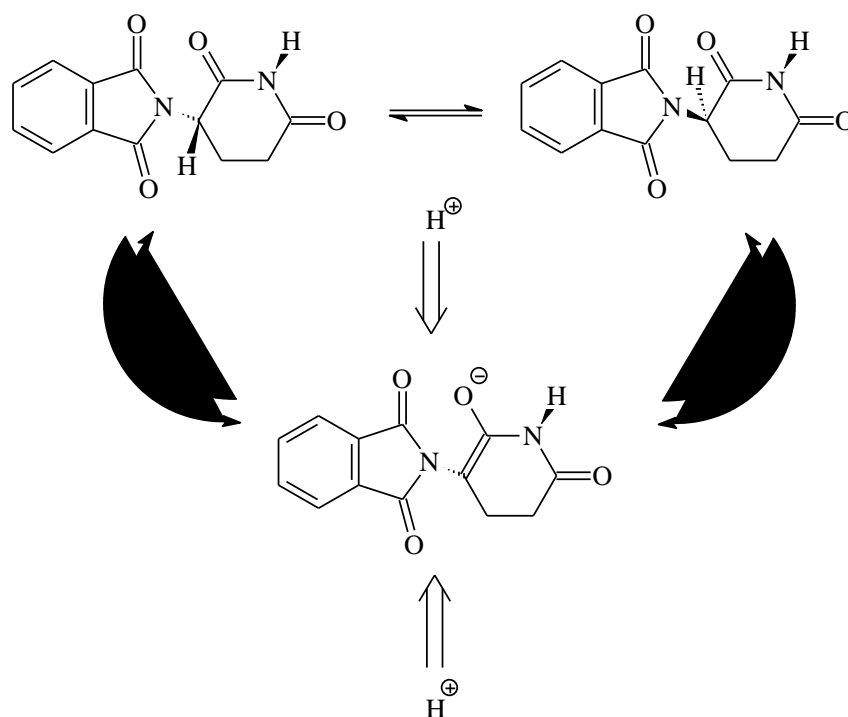
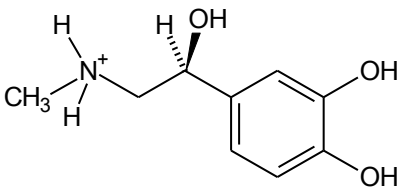
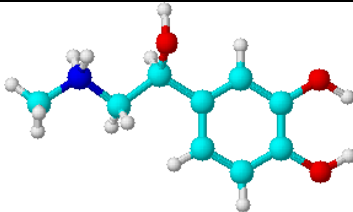
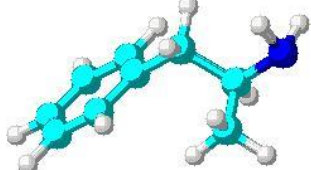
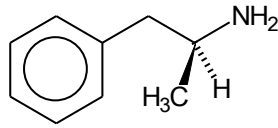
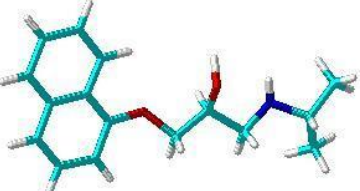
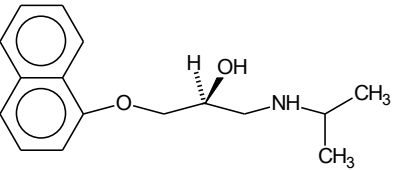
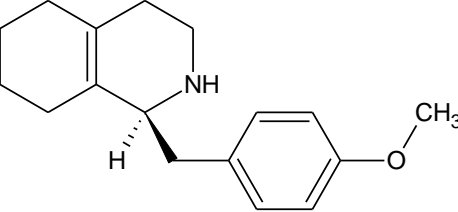
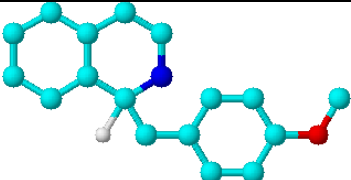


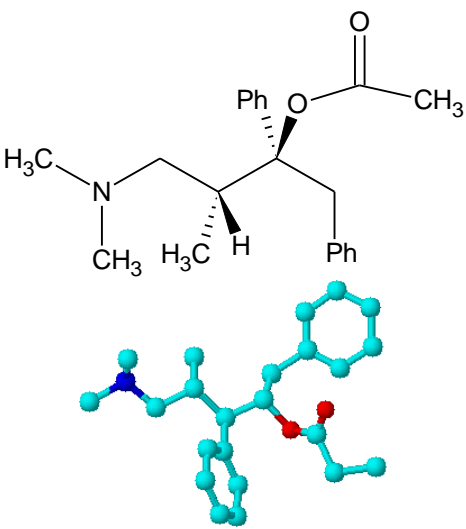
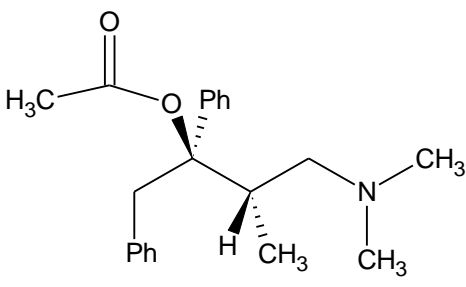
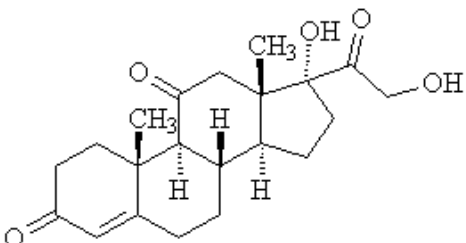
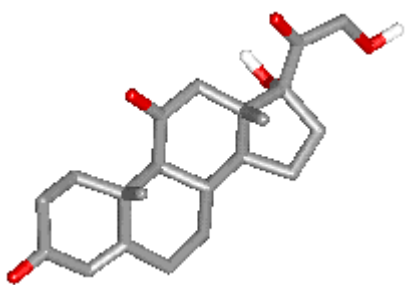
Figura 3.36. Mecanismo de racemización de la talidomida.

Otros ejemplos menos dramáticos, pero igualmente interesantes, de diferencias farmacológicas entre pares enantiómeros se describen en la tabla 3.6:

* Los cuatro enlaces amida de la talidomida son susceptibles de hidrolizarse a pH superiores a 6 y el pH de la sangre es 7.4.

Tabla 3.6. Diferencias farmacológicas en pares enantioméricos.

 <p>(2S)-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-N-metiletanamonio.</p>	 <p>La adrenalina fue descubierta en 1901. Es una hormona y un neurotransmisor. El enantiómero que se usa clínicamente es el <i>S</i>-(-) porque es 10 veces más activo que el <i>R</i>-(+).</p>
  <p>(1S)-1-metil-2-feniletilamina.</p>	<p>La (<i>S</i>)-(+)-anfetamina es 3 ó 4 veces más potente como excitador del sistema nervioso central que el isómero <i>R</i>.</p> <p>Se cree que originó la dramática muerte del ciclista campeón del mundo Tom Simpson, durante el tour de Francia de 1967.</p>
  <p>(2S)-1-(isopropilamino)-3-(1-naftiloxi)propan-2-ol.</p>	<p>No obstante que el <i>R</i>-propranolol es un anticonceptivo y el <i>S</i>-propranolol es un beta-bloqueador usado en el tratamiento de enfermedades del corazón, se administra como racemato quizá porque el enantiómero <i>S</i> es 100 veces más potente que el <i>R</i>. Además, el enantiómero <i>S</i> se elimina más lentamente del cuerpo.</p> <p>En la literatura se utiliza indistintamente el nombre propranolol o propranolol.</p>
 <p>(1S)-1-(4-metoxibenzil)-1,2,3,4,5,6,7,8-</p>	 <p>Dextrometorfano actúa principalmente como</p>

<p>octahidroisoquinolina.</p>	<p>antitusivo, a diferencia del enantiómero levo que carece de propiedades analgésicas.¹¹</p>
<p>(Darvon)</p>  <p>(+)-Propionato de (1S,2R)-1-Benzil-3-dimetilamino-2-metil-1-fenilpropilo.</p>	<p>(Novrad)</p>  <p>El Darvon o dextropropoxifeno es un analgésico, mientras que el Novrad o levopropoxifeno es un antitusivo. Nótese que curiosamente sus nombres comerciales son palindrómicos; es decir, que su lectura también guarda “relación de imagen en el espejo”.</p>
 <p>4-pregnen-17a,21-diol-3,11,20-triona.</p>	<p>La cortisona es una hormona esteroideal cuyo principal efecto fisiológico está en el metabolismo de los azúcares. La (+)-cortisona es activa, la (-)-cortisona es inactiva.</p> 

Aunque la historia de la cortisona y sus propiedades biológicas es larga, se pueden mencionar un par de hechos importantes:

- 1). En 1948, Philip S. Hench administró cortisona a una mujer postrada en cama por la artritis reumatoide, con resultados milagrosos. Después de tres días de la primera inyección la mayoría de los dolores musculares habían desaparecido y al cuarto día la mujer se fue de compras.

En 1950, Hench compartió el premio Nobel de fisiología y medicina con E. Kendall y T. Reichstein por sus descubrimientos relacionados con las hormonas de la corteza adrenal, su estructura y sus efectos biológicos.

- 2). Alrededor de la cortisona se tejió otra historia más, la de Percy Julian, un negro descendiente de esclavos que se sobrepuso a la discriminación racial estadounidense y consiguió más de cien patentes químicas y recibió docenas de premios y grados honorarios. Un día, en 1939, en una gotera de un tanque de aceite de soya, descubrió un extraño subproducto que traía una sorpresa para Julian: el extraño aceite que se había formado podía ser usado para manufacturar las hormonas masculinas y femeninas, testosterona y progesterona. Cuando Hench anunció su tratamiento para la artritis reumatoide (1948), Julian se puso a trabajar con sus colaboradores y en 1949 reportó la cortisona sintética. La cortisona que antes del trabajo de Julian, era extraída de las glándulas adrenales de buey y costaba cientos de dólares por gota, después de él, la cortisona sintética costaba sólo unos cuantos centavos por onza.

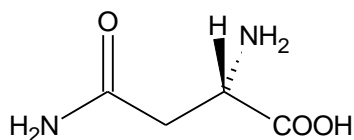
3.2.3.2. La quiralidad y el sabor.

El sabor se define como la sensación producida por un material cuando éste se introduce en la boca. Aunque esa sensación se percibe principalmente por los receptores del gusto y del olfato,* también participan los receptores del dolor, del tacto y del calor que se localizan en nuestra boca. Así pues, cuando los componentes de la comida interactúan con estos receptores se producen señales que el sistema nervioso central reconoce como sabores.

A continuación se mencionan algunos ejemplos de pares enantioméricos con distinto sabor:

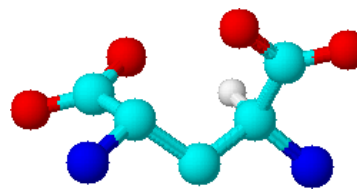
- 1). La (R)-asparagina tiene un sabor dulce y la S tiene sabor amargo. La separación de los enantiómeros fue reportada por Piutti en 1886.

* Los receptores son selectivos con respecto a la estructura tridimensional de las moléculas.

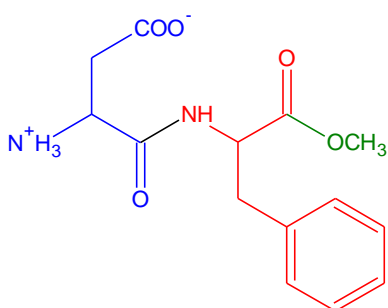


(S)-Asparagina

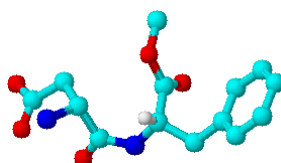
(Ácido (2S)-2,4-diaminopentanodioico).



2). Las diferencias de sabor en función de la configuración es una característica de los aminoácidos, esta propiedad se utiliza en la industria alimenticia en la preparación de aditivos que incrementan el sabor. Por ejemplo, de los 4 estereoisómeros del éster metílico de la N-aspartilfenilalanina, sólo el aspartamo (éster metílico de la L-N-aspartil-L-fenilalanina) es un agente endulzante sintético 200 veces más dulce que la sacarosa. Se vende como Canderel, NutraSweet o Equal, y no contiene calorías.



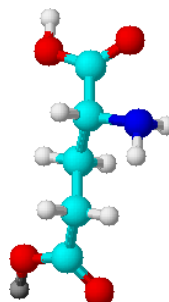
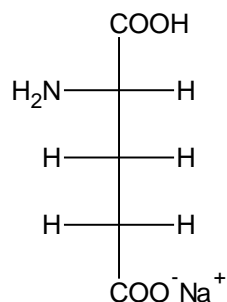
Aspartilfenilalanina metilester



Ácido (3S)-3-amino-4-[[[(1S)-1-benzil-2-methoxy-2-oxoetil]amino]-4-oxobutanoico

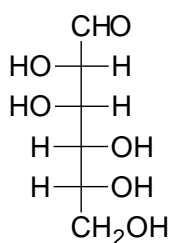
En contraposición a sus extraordinarias propiedades, se han desatado rumores de que su consumo está relacionado con el desarrollo de tumores cerebrales;¹² y en respuesta, se ha mencionado que “es fisiológicamente imposible que el aspartamo cause tumores cerebrales porque nunca entra al flujo sanguíneo y por consiguiente no puede viajar a órganos esenciales, incluyendo al cerebro”¹³

3). El L-(-)-monoglutamato de sodio es otro agente químico que se utiliza para mejorar e intensificar el sabor de la carne y de otros productos alimenticios enlatados tales como salsas, pescado; el isómero D-(+) no tiene sabor.¹⁴

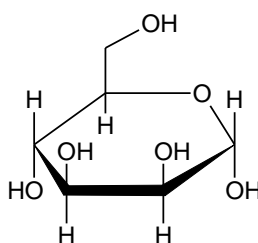


Monoglutamato de sodio o (2*S*)-2-aminopentanoato ácido de sodio.

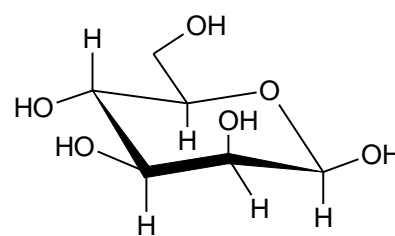
4). La α -D-Manosa tiene sabor dulce y la β -D-Manosa tiene sabor amargo.



D-manosa (como aldohexosa)
(Proyección de Fisher)



α -D-manopiranos.
(Proyección de Haworth)



β -D-manopiranos.
(Proyección de silla)

3.2.3.3. La quiralidad y el olor.

Todos los aromas se pueden considerar como mensajeros químicos debido a que estimulan los receptores de las células olfativas y de las papilas gustativas. La nariz tiene una capacidad increíble para distinguir olores. Una persona entrenada es capaz de llegar a reconocer los componentes de una mezcla.

Los centros olfativos de la nariz pueden identificar sustancias aromáticas en cantidades del orden de 1×10^{-7} g de algunas sustancias. Muchos animales tienen un umbral más bajo que el del hombre.

Para que una sustancia pueda ser percibida debe presentar 3 características:

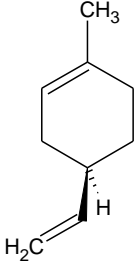
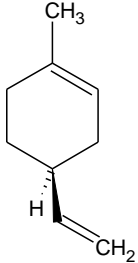
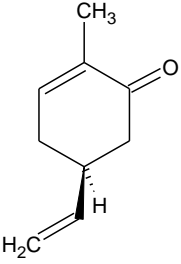
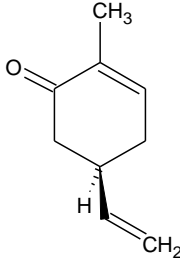

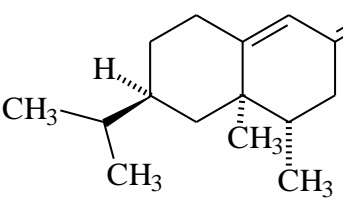
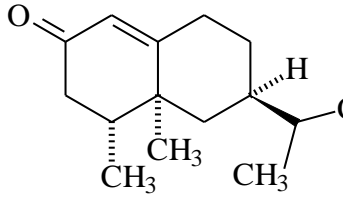
- Debe ser suficientemente volátil para que pueda vaporizarse y llegar a la nariz.
- Debe ser ligeramente soluble en agua, para que al llegar a la nariz pueda atravesar la capa de agua (mucosa) que cubre las terminales nerviosas en el área olfativa; y
- Debe ser soluble en lípidos para que pueda atravesar las capas lipídicas de las membranas celulares de las terminales nerviosas.

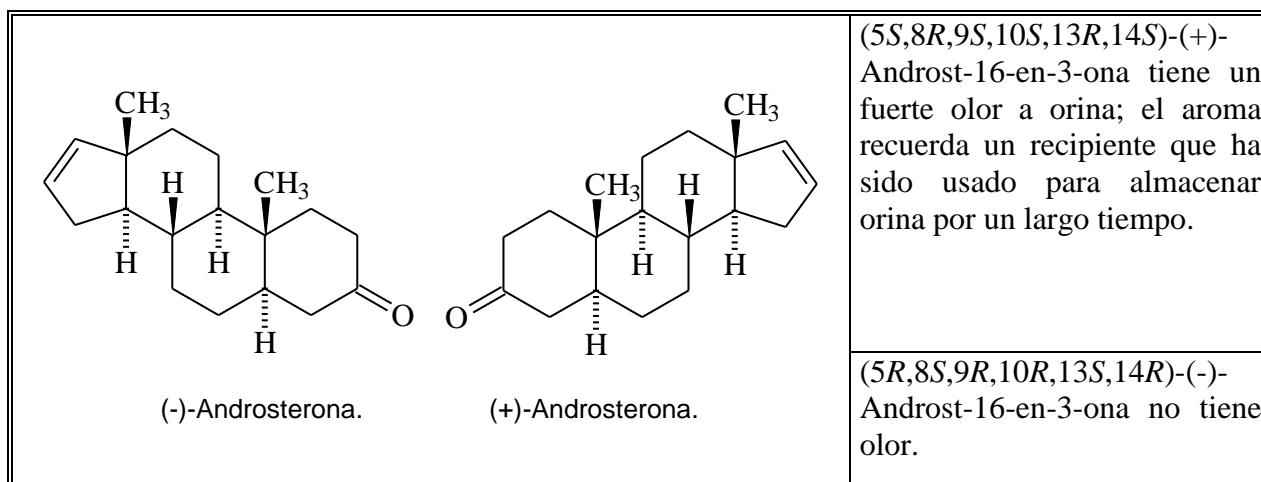
El ejemplo clásico para describir el papel que juega la quiralidad en las propiedades olfatorias es el del limoneno: el enantiómero (*R*)-(+)-Limoneno tiene un olor a naranja

mientras que el isómero (*S*)-(-)-Limoneno tiene un olor a limón. El (*R*)-(+)-Limoneno se extrae de la cáscara de los cítricos, es efectivo contra todas las plagas de las mascotas, incluyendo pulgas, piojos, acaros y garrapatas y no es tóxico para los animales de sangre caliente. El limoneno constituye el 98% del peso de los aceites de la cáscara de naranja.

Otros ejemplos típicos se presentan en la tabla 3.7:

Tabla 3.7. Diferencias olfatorias entre pares enantioméricos.

Compuesto.	Características.
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><i>R</i>-(+)-limoneno</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><i>S</i>-(-)-limoneno</p> </div> </div> <p>(4<i>R</i>)-1-metil-4-vinilciclohexeno y (4<i>S</i>)-1-metil-4-vinilciclohexeno.</p>	<p>(<i>R</i>)-(+)-Limoneno tiene olor a naranja.</p> <p>(<i>S</i>)-(-)-Limoneno tiene olor a limón.</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><i>S</i>-(+)-carvona.</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><i>R</i>-(-)-carvona.</p> </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> <p>(5<i>S</i>)-2-metil-5-vinilciclohex-2-en-1-ona y (5<i>R</i>)-2-metil-5-vinilciclohex-2-en-1-ona.</p>	<p>(<i>R</i>)-(-)-Carvona tiene olor a menta.</p> <p>(<i>S</i>)-(+)-Carvona tiene olor a carvis (Planta herbácea a la que se le asignan propiedades medicinales y mágicas). También se emplea como condimento y aromatizante en el pan de centeno y en comidas).</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(-)-(4<i>S</i>,4<i>aR</i>,6<i>S</i>)-Nootcatona</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(+)-(4<i>R</i>,4<i>aS</i>,6<i>R</i>)-Nootcatona</p> </div> </div>	<p>(4<i>S</i>,4<i>aR</i>,6<i>S</i>)- (-)-Nootcatona tiene un débil olor a madera. Prácticamente no tiene sabor.</p> <p>(4<i>R</i>,4<i>aS</i>,6<i>R</i>)-(+)-Nootcatona tiene un fuerte olor a uvas y sabe amarga.</p>



3.2.3.4. La quiralidad y sus consecuencias en el ambiente.

La contaminación ambiental es uno de los problemas más graves en la actualidad. Entre los contaminantes ambientales encontramos una gran cantidad de compuestos orgánicos por ejemplo los pesticidas, los fenoles, los plastificantes y los hidrocarburos poliaromáticos. Estos últimos son considerados como los más tóxicos debido a que son carcinogénicos y pueden dañar ciertos órganos del cuerpo como el hígado, los riñones, la médula ósea y también pueden cambiar la actividad enzimática.

En los estudios realizados a los contaminantes orgánicos quirales no se hace distinción entre enantiómeros para saber cuales están presentes y cuales son perjudiciales en mayor o menor grado.

Aproximadamente uno de cada cuatro pesticidas son quirales, por ejemplo entre los hidrocarburos poliaromáticos, encontramos el 1-cloro-2-[2,2,2-tricloro-1-(4-clorofenil)etil]benceno, mejor conocido como DDT (diclorodifeniltricloroetano) el cual fue muy usado en los 40's debido a su amplio espectro como insecticida.* Recientemente se ha observado que uno de los enantiómeros es más tóxico y por lo tanto, la absorción, el metabolismo y la excreción los dos enantiómeros es diferente. La composición enantiomérica de los contaminantes quirales puede cambiar en estos procesos —los metabolitos producidos en el caso del DDT son el DDD (diclorodifenildicloroetano) y DDE (diclorodifenildicloroetileno) los cuales son más tóxicos¹⁵—.

* El DDT fue un elemento importante en el control de enfermedades como la malaria, el paludismo, el dengue, enfermedad de Chagas, Leishmaniasis, fiebre amarilla, enfermedad del sueño, peste bubónica y encefalitis entre otras, las cuales son transportadas y transmitidas por insectos.

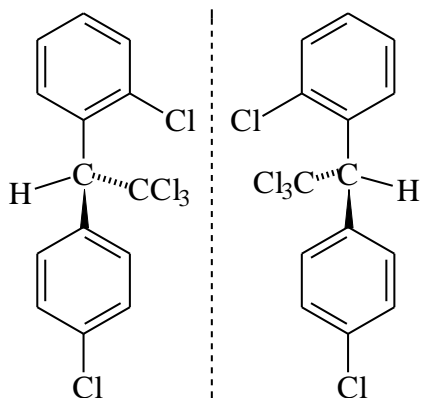


Figura 3.37 Enantiómeros del DDT: 1-cloro-2-[(1R)-2,2,2-tricloro-1-(4-clorofenil)etil]benceno y 1-cloro-2-[(1S)-2,2,2-tricloro-1-(4-clorofenil)etil]benceno

Los enantiómeros pueden reaccionar a diferentes velocidades con moléculas aquirales en presencia de catalizadores quirales. Muchas de las estructuras en la naturaleza son quirales, y por lo tanto hay grandes posibilidades de que los contaminantes quirales reaccionen a diferentes velocidades. Por lo tanto para predecir la carga exacta de contaminantes quirales se requiere determinar las toxicidades (toxicidad enantioselectiva) y las concentraciones de los enantiómeros.

A diferencia de los productos farmacéuticos la toxicidad enantioselectiva de los contaminantes quirales no ha sido investigada con detalle. El conocimiento del metabolismo estereoselectivo y la toxicidad enantioselectiva es imprescindible para el tratamiento de las enfermedades causadas por los contaminantes quirales.

3.2.3.5. Mecanismos de interacción de los fármacos con los sistemas biológicos.

La quiralidad es muy importante desde el punto de vista farmacológico. La mayoría del ambiente biológico natural consiste de moléculas enantioméricas (e.g. los aminoácidos, los carbohidratos, los fosfolípidos), por lo cual los fármacos desarrollados actualmente son preferentemente quirales.*

Después de ser administrado, un fármaco experimenta una serie de pasos (la absorción, la distribución y la excreción) antes de ejercer su actividad biológica. En cada

* Desde 1992 la oficina de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA) exige que un fármaco se administre de forma racémica sólo cuando se demuestra que el enantiómero inactivo no sea tóxico o presente efectos secundarios no deseados.

paso la droga cambia, y por lo tanto su quiralidad, lo cual influencia su metabolismo posterior.

La arquitectura tridimensional de una molécula es importante para la interacción con los receptores biológicos. En el caso de moléculas tetraédricas quirales se han propuestos dos mecanismos:

- 1). Mecanismo de interacción de tres puntos.
- 2). Mecanismo de interacción de cuatro puntos.

En el primer mecanismo, la razón para el reconocimiento quiral es una interacción del sustrato con el sitio activo del receptor mediante “tres puntos”. Así, el receptor (e.g. enzima) distingue un isómero óptico de su enantiómero, mediante el contacto con tres puntos específicos de un enantiómero ya que en su par enantiomérico dichos puntos no tienen la orientación requerida.

Como se muestra en la figura 3.38 los puntos A, B y C de un enantiómero se unen con el sitio A', B', C' de una enzima porque hay correspondencia espacial; en tanto que dicha correspondencia no es posible con el otro enantiómero porque el arreglo de los sustituyentes ocurre en sentido contrario y uno de los tres grupos estaría en posición errónea para el enlace.

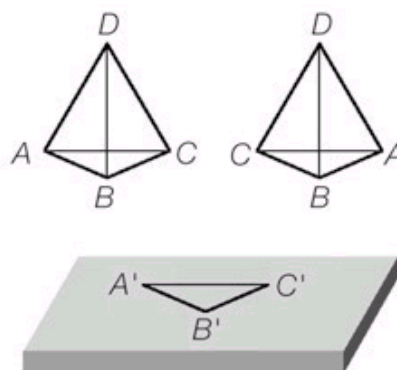


Figura 3.38. Modelo de tres puntos de enlace.

El segundo mecanismo fue propuesto por Andrew Mesecar y Daniel Koshland en un artículo publicado en *Nature* en 2000.¹⁶ Trabajaron con la enzima isocitrato deshidrogenasa y su sustrato el isocitrato y descubrieron que los tres puntos no eran suficientes para que la enzima distinga entre los enantiómeros del isocitrato, por lo cual

propusieron un nuevo modelo de cuatro puntos para explicar la interacción enzima-sustrato.¹⁷

Se toman como base las dos caras del sitio activo que contiene los tres puntos de enlace A', B', C' los cuales están arreglados en sentido de las manecillas del reloj y en sentido contrario, respectivamente. Entonces los dos enantiómeros podrían enlazarse a la enzima, uno por una cara o el otro por la cara opuesta, según corresponda el arreglo de sus grupos A, B, C, con los grupos A', B', C' de la enzima. En este caso la enzima no puede discriminar a un enantiómero del otro, sino que se requiere la existencia de un cuarto punto D' que permita a la enzima hacer la elección de uno de los dos enantiómeros; es decir, que permita a la enzima actuar estereoespecíficamente.

Este fue el resultado al que llegaron después de haber estudiado los datos de cristalografía de rayos-S de la forma en que el ácido isocitrónico se enlaza a la enzima. En condiciones normales solamente el enantiómero L aparece enlazado a la enzima sugiriendo que el enantiómero D se enlaza débilmente, pero inesperadamente, cuando el estudio se hizo en presencia de iones Mg^{++} , solamente el enantiómero D se enlazó en el sitio activo en los mismos tres puntos que el enantiómero L, sugiriendo la necesidad del cuarto sitio que enlace al sustrato o que solamente condicione la dirección en la que el sustrato debe enlazarse a la enzima. Esto significa que si un sitio activo está sobre el plano de una enzima, la enzima misma actúa como el punto D previniendo la aproximación por la parte de atrás.

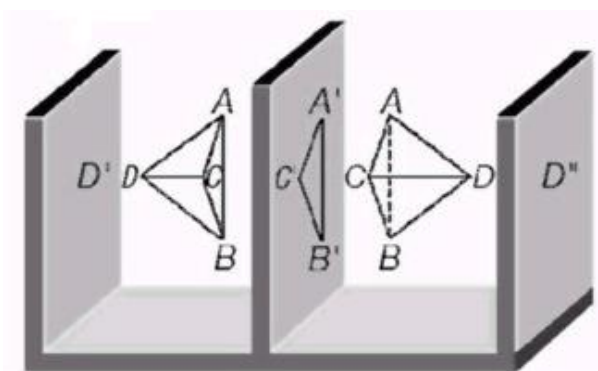


Figura 3.39. Modelo de cuatro puntos. Al usar sólo tres sitios para enlazarse, ambos isómeros ópticos podrían enlazarse si se dirigen al sitio por lados opuestos.

3.2.3.6. Importancia económica de la quiralidad.

La industria farmacéutica está lanzando al mercado nuevos y prometedores fármacos producto de la tecnología quiral y las repercusiones económicas son notables. Como ejemplo se cita el caso de dos ansiolíticos ampliamente utilizados en los Estados Unidos:

- 1). El cloracepato era vendido en 1998 a 11 dólares el frasco con 500 tabletas de racemato, la empresa Profarmaco separó los enantiómeros y ahora se vende a \$377 el frasco. Los médicos estadounidenses emiten tres millones de prescripciones al año.
- 2). Lo mismo pasó con el loracepam, cuyo racemato era vendido a \$7.30 y el enantiómero puro se vende a \$191.5 dólares.¹⁸ Los médicos estadounidenses emiten tres millones de prescripciones al año.

La tecnología quiral tiene un impacto económico enorme, está transformando las industrias químicas, farmacéuticas y la de la biotecnología. Mediante la combinación de la química orgánica y la biotecnología se ha logrado el diseño racional de fármacos, fármacos basados en el receptor biológico, inhibidores enzimáticos, etc., donde la mayor parte de las moléculas son quirales.

La tecnología quiral también es importante para el desarrollo de nuevos pesticidas, aromas/sabores, pinturas, pigmentos, polímeros, cristales líquidos, materiales ópticos no lineales, etc. Los costos estimados para el año 2004 según la compañía Business communications ascienden a 3 billones de dólares con un 9.5% de crecimiento anual.¹⁹

Hasta hace unos diez años las drogas en forma racémica dominaban el mercado. Actualmente, muchas de las drogas se desarrollan como enantiómeros puros gracias a los avances en la síntesis asimétrica y a la mejoría en las técnicas de separación y purificación de mezclas racémicas.

La venta de drogas quirales enantioméricamente puras continúa aumentando a una velocidad anual de 13 % en el 2000 a 133 billones de dólares, y a un 16.7 % en 2001 a 147.2 billones de dólares. El 40 % y el 36 % de todas las drogas vendidas en el 2000 y el 2001, respectivamente, fueron enantioméricamente puras, comparadas con el 33 % en 1999.²⁰

Según la FDA, la distribución aproximada de las drogas es: 52 % aquirales, 30 % enantioméricamente puras con varios centros quirales, 7 % enantioméricamente puras con un centro quiral, 7 % de racematos y 4 % de diastereoisómeros múltiples.⁴

La agencia de control de medicamentos y productos para el cuidado de la salud (MCA) en un estudio realizado entre los años 1996-2000, reveló la siguiente distribución de productos quirales: 36% acirales, 48% un solo enantiómero y 16% de racematos.

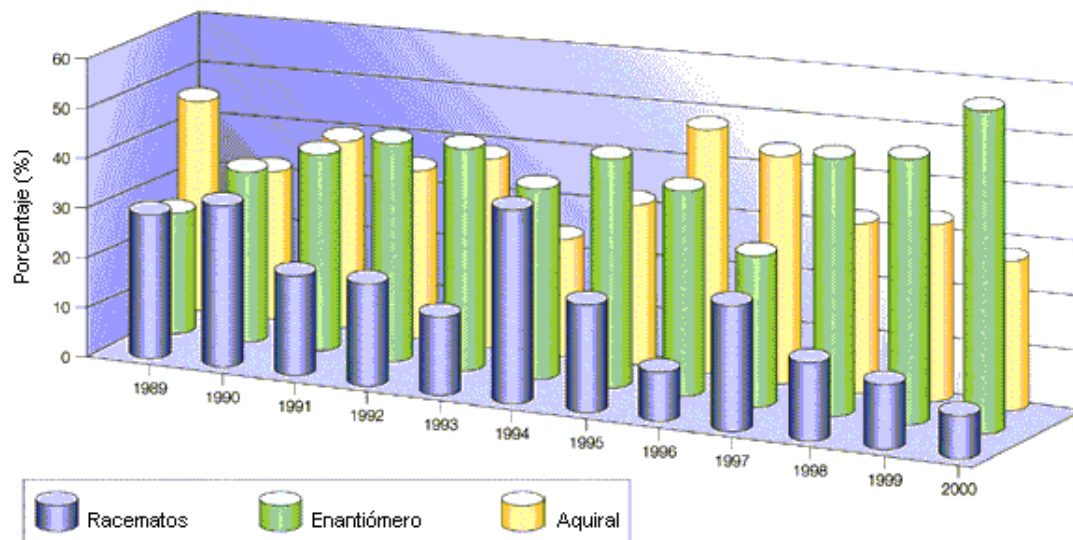


Figura 3.40. Distribución de los productos quirales entre los años 1989-2000.

Referencias.

- ¹R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog., "The specification of asymmetric configuration in organic chemistry", *Experientia*, **1956**, XII (3): 81-124.
- ²Pérez-Benítez, A. "Ejemplificando la quiralidad con un clip". *Educ. Quím.* No. 1 (2002) 33-36.
- ³E. Juaristi. "Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis". Wiley Interscience, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991.
- ⁴Cotton, F. A. *La teoría de grupos aplicada a la química*. Ed. Limusa. México, 1977. Pág. 56-57.
- ⁵Diccionario de la real academia española. [En línea]. España < <http://www.rae.es>>. [Fecha de consulta: 10 de noviembre de 2002].
- ⁶S. Herrero, M.A. Usón, *J. Chem. Educ.* **1995**, 72, 1065.
- ⁷Randolph Warren. "Compilation of Anecdotal and self-expressed Physical Degeneration of Persons born Disabled as a consequence of the drug Thalidomide". Canadá. [En línea]. <<http://www.thalidomide.ca/english/physdeg.htm>>. [Fecha de consulta: 12 de abril de 2003].
- ⁸"Thalidomide: Potential benefits and risks; an open public scientific workshop" En: "NIH thalidomide meeting, 9/9/97". [En línea]. <<http://www.fda.gov/oashi/patrep/nih99.html#warren>>. [Fecha de consulta: 12 de abril de 2003].
- ⁹Para mayor información relacionada con los nuevos usos de la talidomida consulte los sitios de la red:
 - a). Cansino, G. "Vuelve la talidomida" [En línea]. *Escepticemia*, núm. 39. 19 de noviembre de 1999. Ed. Doyma. España. <<http://www.db2.doyma.es/cgi-in/wdbcgi.exe/doyma/pescepticemia.plantilla?pident=219>> [Fecha de consulta: 5 de julio de 2002].
 - b). Singhal, S. y colaboradores. "Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma" [En línea]. *N. Eng. J. Med.* 341: 1565-1571. <<http://content.nejm.org/cgi/content/short/341/21/1565>> [Fecha de consulta: 6 de julio de 2002].

- c). Hanna, L. "Talidomida: Polémica y potencial" [En línea]. *Boletín de tratamientos experimentales contra el sida*. Mayo de 1998. <<http://www.sfaf.org/tratamiento/betaespañol/s598/s5984.html>>. [Fecha de consulta: 8 de julio de 2002].
- ¹⁰ a). Agranat, I.; Caner, H. y Caldwell, J. "Putting chirality to work: The strategy of chiral switches" En: *Nature Reviews Drug Discovery* 1; 753-768 (2002); doi:10.1038/nrd915. [En línea] <http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nrd/journal/v1/n10/toc_r.html>. [Fecha de consulta: 14 de abril de 2003].
- b). Knoche, B.; Blaschke, G. "Investigations on the in vitro racemization of thalidomide by high-performance liquid chromatography". *J Chromatogr. A* **1994**; 666 (1-2):235-40.
- ¹¹ Giachetto Gustavo. "Cuándo y cómo tratar la tos: un problema frecuente". [En línea] *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(4): 281-285. <www.sup.org.uy/Archivos/Adp72-4/pdf/giachetto.pdf>. [fecha de consulta: febrero 18 de 2003].
- ¹² "Study suggests link between aspartame and brain cancer". (CNN: 18 de noviembre de 1996). [En línea] <<http://www.cnn.com/HEALTH/9611/18/aspartame/>>. [Fecha de consulta: 22 de abril de 2003].
- ¹³ "Cancer study into artificial sweetener". (BBC news online: health. 3 de agosto de 1999). [En línea]. <<http://news.bbc.co.uk/1/low/health/410913.stm>>. [Fecha de consulta: 22 de abril de 2003].
- ¹⁴ Eusebio Juaristi, Ernest L. Eliel. "Tópicos modernos de estereoquímica". Editorial Limusa. México 1983.
- ¹⁵ Best Wayne. "Agrochemicals – Herbicides". [en línea]. <<http://home.it.net.au/~wmbest/biolchem/lecture-06.pdf>>. [Fecha de consulta: febrero 19 de 2003].
- ¹⁶ Mesecar, A. Y Koshland, D. E. Jr. "A new model for protein stereospecificity". *Nature*, **403**, 10 February 2000.
- ¹⁷ Home. [En línea]. En : Departamento de bioquímica y biofísica molecular de la universidad de Arizona. <<http://www.biochem.arizona.edu/classes/bioc462/462bH2002/462bHonorsProjects/462bHonors2000/ramin/intro.html>>. [Fecha de consulta: 10 de febrero de 2003].
- ¹⁸ Mylan laboratories, Inc. 12/98. "Mylan, Nation's Second Largest Generic Drug Maker, Charged with Restraint of Trade, Conspiracy & Monopolization". [Fecha de actualización: Diciembre 21 de 1998]. <<http://www.ftc.gov/opa/1998/9812/mylanpv.htm>> [Fecha de consulta: Febrero 14 de 2003].
- ¹⁹ RC=79N opportunities in chiral technology. "Global market for chiral technology enabling products to cross \$3 billones by 2004". [En línea]. [Fecha de actualización: Abril 24 de 2000]. <<http://www.bcresearch.com/editors/RC-079N.html>>. [Fecha de consulta: Marzo 12 de 2003].
- ²⁰ Stinson, S. C. Chiral chemistry. *Chem. Eng. News* 79, 45-56 (2001).

Bibliografía.

- Morrison R.T., Boyd R.N., *Química Orgánica*, 2^{da}. Ed. Fondo Educativo interamericano, México, 1985.
- Solomons T.W.G., *Química Orgánica*, 1^a. Ed. LIMUSA. 1979.
- Eliel H. E. *Stereochemistry of organic compounds*. Ed. A. Wiley-interscience Publication. U.S.A. 1994.
- Hanson M. Robert. *Molecular origami precision scale models from paper*. Ed. University science books. 1995.
- Juaristi E., Eliel E. L. *Tópicos modernos de estereoquímica*. Ed. Limusa. México 1983.
- Fessenden R.J., Fessenden J.S., *Química Orgánica*, 2^{da}. Ed., Grupo Editorial Iberoamericana. 1982.
- Morones Ibarra J. R., "La simetría izquierda-derecha en la naturaleza", en *Ingenierías Revista de la Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica de la Universidad Autónoma de Nuevo León*, julio-septiembre 2002, Vol. V, Num. 16. [En línea]. México. <<http://www.dsi.uanl.mx/publicaciones/ingenierias/16/pdf/16RubenMorones.pdf>>. [Fecha de consulta: 14 de abril de 2003].
- Woodcock D. "Introduction to organic nomenclature: index". [En línea]. Canadá. [Última actualización 30 de octubre de 2000]. <<http://people.ouc.bc.ca/woodcock/nomenclature/index-2.htm>>. [Fecha de consulta: 14 de abril de 2003].
- Sarfati J. "Origin of life: the chirality problem". [En línea]. <<http://www.answersingenesis.org/docs/3991.asp>>. [Fecha de consulta: 18 de abril de 2003].
- Chaves Das Neves H. J., "Quiralidade e actividade biológica". [En línea]. Portugal. [Fecha de actualización: 10 de enero de 1998]. <<http://www.dq.fct.unl.pt/qof/stereo4.html>>. [Fecha de consulta: 18 de abril de 2003].

11. “Chemistry 556. Theoretical organic chemistry”. [En línea]. Estados Unidos. [Fecha de actualización: 12 de noviembre de 2001]. <<http://chemistry.umeche.maine.edu/CHY556.html>>. [Fecha de consulta: 20 de abril de 2003].
12. Brunet E., “la química orgánica transparente”. [En línea]. España. <http://www.uam.es/departamentos/ciencias/qorg/docencia_red/qo/100/lecc.html>. [Fecha de consulta: 10 de junio de 2003].