

COLABORACIONES EN QUÍMICA

ROTURA DE LA SIMETRÍA EN LA CRISTALIZACIÓN QUIRAL: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y EL ORIGEN DE LA VIDA

INTRODUCCIÓN

Uno de los problemas más fascinantes relacionado con el origen de la vida es el hecho de que las moléculas más importantes que construyen los organismos vivos son quirales y de una sola mano. Este hecho tiene trascendental importancia porque nos convierte en entes homóqu岸ales, de una sola quiralidad, lo que marca el tipo de relación con otras moléculas quirales.

La propiedad de la quiralidad consiste en que formas que son imágenes especulares, como nuestras manos, no son superponibles. La quiralidad se puede manifestar a nivel molecular o macroscópico.

Las dos formas de una molécula quiral son llamadas enantiómeros, las cuales tienen las mismas propiedades químicas y físicas pero cuando interactúan con otras moléculas quirales lo hacen de forma diferente. Un buen ejemplo cotidiano lo tenemos al intentar ponernos un guante derecho o un zapato izquierdo: requieren la mano o el pie adecuado (Figura 1).

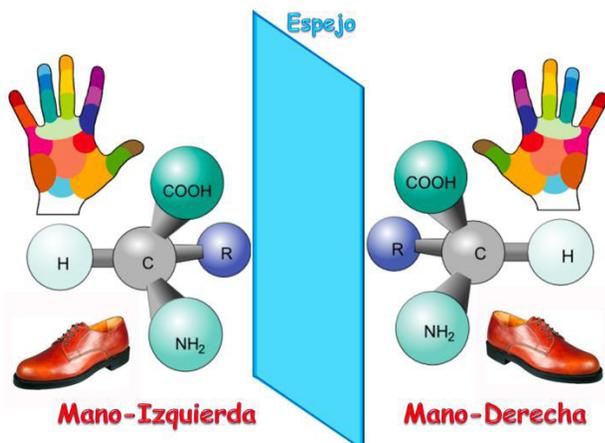


Figura 1. Los dos enantiómeros, imágenes especulares, de una molécula quiral.

El hecho de que las moléculas biológicas tengan una sola quiralidad, aminoácidos de mano izquierda y azúcares de mano derecha, es crítico para el reconocimiento molecular en los procesos bioquímicos y podría ser un prerrequisito para el origen de la vida.

La quiralidad molecular fue descubierta por Pasteur en 1848 cuando observó que los cristales de una sal del ácido tartárico aparecen en dos tipos morfológicos especulares, en algunos cristales las caras hemidrícas se inclinan a la derecha mientras que en otros se inclinan a la izquierda (Figura 2). Pasteur separó ambos enantiómeros con un pelo de vaca (no con pinzas como suele decirse) y al disolver de nuevo los enantiómeros por separado, cada disolución giraba la luz polarizada en un sentido distinto: quedaba establecido que los cristales quirales estaban formados por moléculas quirales.

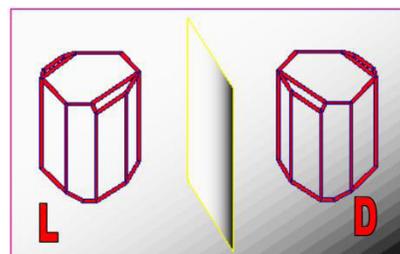


Figura 2. Cristales enantiomorfos de ácido tartárico.

Pero una molécula que no es quiral (aquiral) también puede dar lugar a un cristal que, como un todo, sí posee una estructura o morfología quiral. Un bello ejemplo de este comportamiento lo ofrece el cuarzo. La molécula SiO_4 que por repetición y condensación forma la estructura cristalina del cuarzo no es quiral, pero su estructura sí es quiral gracias a un eje helicoidal que rota en un sentido u otro, pudiendo existir cristales de cuarzo de mano derecha o izquierda, como los peldaños de una escalera de caracol que no siendo quirales individualmente generan una estructura quiral que es la escalera como un todo (Figura 3).

La síntesis de moléculas quirales en el laboratorio, en condiciones no dirigidas, o la formación de cristales de cuarzo en la Naturaleza generan aproximadamente la misma cantidad de entidades quirales de izquierda que de derecha, es decir, una mezcla "racémica" de enantió-

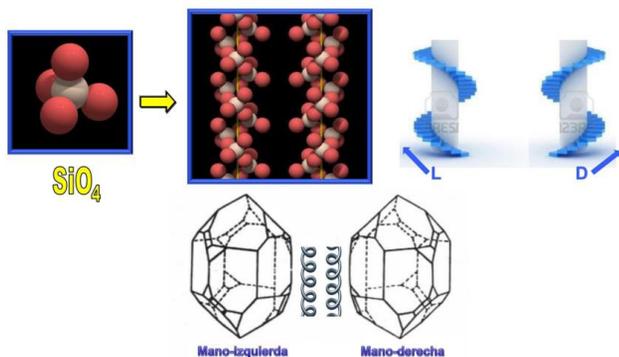


Figura 3. La molécula SiO_4 , siendo aquiral, forma cristales de cuarzo quirales.

meros. Este hecho ha sido llamado “simetría quiral” y la “rotura de la simetría quiral” implica un “exceso enantiomérico”.

Pues bien, la vida rompe la gran regla de la “simetría quiral” establecida para todas las manifestaciones quirales. Todos los procesos o productos quirales asociados a la vida aparecen normalmente en una de las dos posibilidades enantioméricas. Sólo con una mano.

Algunos ejemplos: las plantas trepadoras forman en su desarrollo un eje helicoidal siempre del mismo sentido para una especie determinada. También el eje helicoidal de cada especie de concha, bacteria o virus es siempre de la misma y única mano. Recordemos la conducta descrita para los cristales de cuarzo con sus dos sentidos de giro.

Pero la rotura de la simetría quiral más contundente y con profundas implicaciones en nuestra maquinaria biológica la proporciona, como ya hemos comentado, el hecho de que los aminoácidos que constituyen las proteínas o los azúcares del ARN y ADN son de una sola quiralidad, L y D respectivamente (Figura 4).

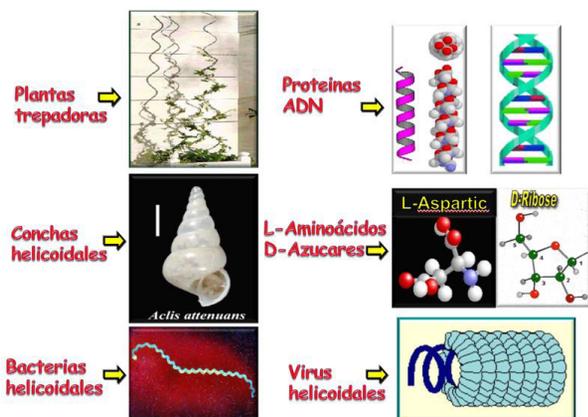


Figura 4. Todas las manifestaciones quirales asociadas a la vida rompen la gran regla de “simetría quiral” y aparecen en una única mano.

El hecho de que las principales moléculas asociadas a la vida sean de una sola mano, tiene consecuencias prácticas en la respuesta de los “organismos quirales” (como los humanos) a los diferentes enantiómeros de una molécula quiral. Un ejemplo paradigmático y cruel de esta discriminación quiral lo proporciona la talidomida uno de cuyos enantiómeros tiene propiedades excelentes como calmante de las náuseas en las mujeres embarazadas pero el otro enantiómero resulta fatal en el desarrollo del feto. Durante los años sesenta del siglo pasado, en que la droga se administraba racémica, miles de niños nacieron con graves malformaciones congénitas.

La mayoría de los compuestos farmacéuticos son quirales y después del desastre de la talidomida las regulaciones para la distribución de estos medicamentos se han vuelto muy estrictas: Necesitamos medicinas con el enantiómero correcto.

El enigma de la quiralidad única de las moléculas biológicas presenta, por tanto, dos problemas complementarios.

Uno académico: en un mundo prebiótico presumiblemente racémico... ¿cómo surgió un exceso enantiomérico y se amplificó y propagó hasta generar un mundo biológico de una sola quiralidad como el que nos rodea?

Otro práctico: necesitamos productos enantioméricamente puros... ¿cómo producir medicinas de una sola mano si ambos enantiómeros tienen las mismas propiedades físico-químicas? La producción eficiente de un único enantiómero es un asunto clave en la industria farmacéutica.

La cristalización quiral es una de las rutas más importantes usada actualmente para obtener compuestos quiralmente puros, el método más antiguo sería el usado por Pasteur al separar los cristales quirales a mano.

Al mismo tiempo los procesos de cristalización quiral proporcionan modelos de cómo obtener medios quiralmente puros a partir de sistemas previamente racémicos. Estos modelos pueden ser extrapolados a escenarios prebióticos y arrojar luz en los procesos relacionados con el origen de la vida.

Las mezclas racémicas de los compuestos quirales pueden cristalizar en dos formas: (a) como un “compuesto racémico” en que cada cristal contiene la relación 1:1 de moléculas L:D, es decir, igual cantidad de ambos enantiómeros dentro del mismo cristal; o (b) cristalizar como un “conglomerado” en que cada cristal está forma-

do por moléculas del mismo enantiómero, moléculas de la misma mano, en este caso tendremos cristales de mano derecha e izquierda que pueden ser separados físicamente como hizo Pasteur con sus “pinzas”. Los “compuestos racémicos” son mucho más abundantes que los “conglomerados” (Figura 5) [1].

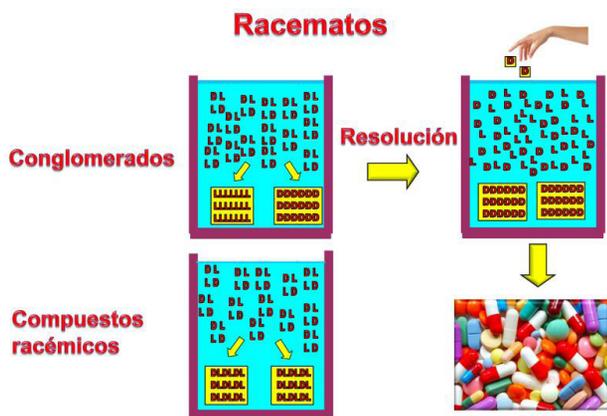


Figura 5. Los racematos pueden presentarse como conglomerados (los cristales están formados por la misma molécula quiral) o como compuesto racémico (los cristales están formados por una relación 1:1 de ambas moléculas quirales). En los conglomerados, a veces, es posible separar ambos cristales mediante resolución.

Los dos cristales enantioméricos de un conglomerado presentan la misma solubilidad, sin embargo pueden cristalizar por separado si provocamos que uno de ellos cristalice antes que el otro, por ejemplo mediante una siembra selectiva. Crecerían los cristales usados como semillas descargando la solución de la correspondiente molécula mientras su enantiómero molecular permanece en la solución. Este método de desracemización se llama “resolución” y se usa en la industria farmacéutica para obtener productos quiralmemente puros (Figura 5). Sin embargo, la cristalización selectiva o “fraccionada” de un solo enantiómero presenta a menudo grandes dificultades en el control de los sistemas y su uso está restringido a determinados compuestos. La conversión de los enantiómeros a diastereoisómeros (principalmente sales) aminora el problema aunque el control termodinámico y cinético sigue siendo difícil.

PVED (PARITY VIOLATING ENERGY DIFFERENCE)

Hasta 1956 era un paradigma aceptado que todas las manifestaciones quirales de la naturaleza, excepto las relacionadas con la vida, eran simétricas, no había preferencia para la aparición de una u otra mano o quiralidad.

Esta presunción se admitía en todas las escalas hasta el nivel atómico. Sin embargo, en ese año, los matemáticos chinos-americanos Lee y Yang [2] propusieron que podría haber una violación de la paridad quiral es decir una probabilidad mayor para la aparición de un enantiómero frente al otro. Esta propuesta estaba basada en el desarrollo de cálculos matemáticos.

Pero un año más tarde la científica chino-americana C.S Wu [3] demostró mediante un experimento que efectivamente existe una rotura de la “paridad quiral” (rotura de la simetría quiral) en la fuerza nuclear débil: durante la desintegración de las partículas alfa de los núcleos radioactivos se forman más L-electrones que D-electrones. Esto indica claramente que existe una selección quiral al nivel de las partículas elementales, pero este extraordinario fenómeno quedaba confinado para las reacciones nucleares. El Premio Nobel fue para Lee y Yang, no era tiempo de mujeres.

Sin embargo, a finales de 1967 Weinberg [4] establece la teoría que unifica la fuerza débil nuclear con las electromagnéticas, lo que supone subir la escala en las consecuencias del fenómeno de la rotura de la simetría quiral en las partículas elementales hasta el nivel molecular. Debido a la violación de la paridad una molécula quiral presenta a sus dos enantiómeros en diferente estado energético (PVED), existe una diferencia energética entre las dos especies L y D de enantiómeros.

La magnitud de esta diferencia energética es tan pequeña que no se ha podido medir experimentalmente en una molécula o conjunto de moléculas como un cristal. Se calcula que entre las redes cristalinas de dos enantiómeros de un aminoácido la diferencia energética es del orden de 10^{-14} [5].

Pero queda establecido teóricamente que hay una ligera diferencia entre las energías de las redes cristalinas de dos enantiómeros, lo que implica que hay una ligera diferencia entre las solubilidades de sus cristales.

¿Sería posible demostrar esto? Esta propuesta se convirtió en nuestro reto.

EL PROCESO DE “OSWALD RIPENING”: EL TAMAÑO SÍ QUE IMPORTA

De acuerdo a la ecuación de Gibbs-Thompson, la solubilidad de los cristales de un mismo compuesto depende de su tamaño. Los cristales más pequeños son más solubles que los cristales más grandes aunque la diferencia de solubilidad es de nuevo pequeñísima.

El equilibrio químico siempre es dinámico e implica, en nuestro caso, que la velocidad de disolución y crecimiento de los cristales en el seno de una solución saturada es la misma. Es decir, que se incorporan tantos átomos o moléculas a la superficie del cristal como átomos y moléculas abandonan esa misma superficie.

Pues bien, el fenómeno de “Oswald Ripening” demuestra que la diferencia de solubilidades entre cristales de tamaños diferentes, con ser muy pequeña, es suficiente para que en una población de cristales de tamaño heterogéneo en el seno de su solución saturada, los cristales más pequeños se disuelvan y los más grandes crezcan a sus expensas.

Observar este fenómeno lleva mucho tiempo pues la cinética de los procesos en el equilibrio es muy baja y la diferencia de solubilidad entre los cristales muy pequeña, por lo que se requieren experimentos de duración muy prolongada (en tiempo geológico la evidencia del fenómeno en cristales-minerales es abrumadora).

Pero la idea, ahora sé que descabellada, estaba ahí: ¿Sería posible que el proceso de disolución-crecimiento inherente al equilibrio pudiera magnificar también la diferencia de solubilidad entre los enantiómeros de un compuesto quiral y poder observar una variación en la distribución inicial de cristales L y cristales D?

Es decir, observar un nuevo y diferente “Oswald Ripening” basado no en la diferencia de solubilidad entre cristales debido al tamaño, sino debido a la rotura de la paridad a nivel cuántico que confiere solubilidad diferente a ambos enantiómeros.

SERENDIPIA EN LA CIENCIA

El experimento debería durar mucho tiempo, quizás años, y las moléculas en solución del producto quiral empleado debería poder alimentar a ambos enantiómeros. Elegí el clorato sódico cuyos cristales son quirales debido a un eje helicoidal, pero sus moléculas son aquirales y pueden ir de un enantiómero a otro indistintamente (un caso similar al cuarzo).

Al mismo tiempo, la identificación de la quiralidad de estos cristales es muy fácil y muy precisa de hacer empleando un par de polarizadores, cuando los cristales son lo suficientemente grandes, o bien con el uso de un microscopio petrográfico con polarizadores incorporados si trabajamos con microcristales. En ambos casos el comportamiento de los cristales al ser atravesados por la luz polarizada y girar uno de los polarizadores, establece



Figura 6. La molécula NaClO_3 , del clorato sódico no es quiral pero los cristales que forman si son quirales debido a su eje helicoidal. La identificación de los cristales que poseen la misma mano es posible gracias al uso de la luz polarizada y la rotación de uno de los polarizadores.

con total fiabilidad qué cristales tienen la misma mano (Figura 6).

Se prepararon diez sistemas con disoluciones saturadas en equilibrio con 50%-50% de cristales de clorato sódico L-D en suspensión. El experimento debería durar al menos un par de años.

Sin embargo, después de unos días no resistí la tentación de observar la posible evolución del sistema. Un conteo del número de cristales L y D presentes en cada frasco indicaba que no había cambio aparente en la paridad inicial de los dos enantiómeros, pero con una excepción: un sistema en concreto presentaba pureza quiral, todos los cristales eran de la misma mano.

Esto debía ser un error en la conformación inicial de ese frasco y repetí el experimento con mucha atención en su preparación para que todas las posibles variables fueran las mismas en todos los sistemas: la misma disolución madre inicial, los mismos cristales provenientes de la misma cosecha y frascos Erlenmeyer de las mismas características.

Al cabo de unos días, los mismos que en el primer experimento, un nuevo control de los sistemas arrojó el mismo resultado: todos los sistemas permanecían racémicos con el inicial 50%-50% de L y D cristales, excepto el mismo sistema anterior que volvía a presentar pureza quiral. El experimento fue repetido docenas de veces con pequeños cambios, como la posición de los frascos, pero siempre el sistema número 8 presentaba el extraordinario fenómeno de que las dos poblaciones iniciales de cristales L y D se convertían inexorablemente en una población de cristales de la misma mano, a veces todos los cristales eran L, y otra veces D.

Después de algunos meses de trabajo encontré una pequeña diferencia entre el sistema que generaba homo-

quiralidad y los demás: El agitador empleado en el frasco número 8 era de una marca diferente y presentaba un pequeño anillo central, los demás agitadores eran totalmente lisos. Esta diferencia hacía que los cristales fueran triturados al pasar bajo el agitador que dejaba un pequeño espacio con el fondo debido al anillo. El sistema que convertía las dos poblaciones de cristales quirales L y D en una sola población quiral de cristales L o D se comportaba como un molino, triturando los cristales (Figura 7).



Figura 7. Los sistemas con una población inicial de cristales quirales 50%-50% en suspensión en el seno de una disolución saturada permanecen sin cambios cuando usamos un agitador liso; sin embargo, alcanzan una sola quiralidad cuando el agitador tiene un anillo en el centro (sistema 8).

Para comprobar que este fenómeno físico de molienda estaba detrás de la rotura de simetría quiral cambié el agitador con anillo por otro liso y el fenómeno desaparecía. Sin embargo, al añadir bolas de cristal a los sistemas con agitador liso (molino de bolas), todos los sistemas inicialmente con cristales de ambas manos se volvían homoquirales, con cristales L o D (Figura 8). Pronto observé que cuando el experimento comenzaba con un pequeño exceso enantiomérico en los cristales ($\approx 5\%$), la evolución quiral del sistema terminaba con la sola presencia del enantiómero inicialmente mayoritario [6,7].

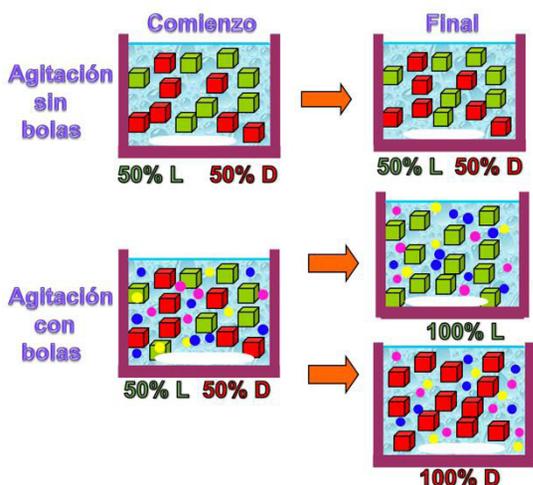


Figura 8. Los sistemas con una población inicial de cristales quirales 50%-50% en suspensión en el seno de una disolución saturada permanecen sin cambios cuando usamos un agitador liso; sin embargo, alcanzan una sola quiralidad cuando añadimos bolas de cristal al sistema.

La primera aproximación en la explicación de este sorprendente fenómeno fue atribuida a la atrición de los cristales causada por la presencia de bolas de vidrio que generaba un gran número de fragmentos y pequeños cristales, más solubles por su tamaño, que se disolvían causando una ligera sobresaturación en la disolución con respecto a los cristales más grandes que crecían a sus expensas. Cuando los cristales quirales de NaClO_3 se disuelven, las moléculas alcanzan su estado aquiral; esto quiere decir que cuando alimentan a otros cristales más grandes lo hacen independientemente de la quiralidad de esos cristales e independientemente de la quiralidad de los cristales de procedencia de las moléculas. Se establece un reciclo continuo de todas las moléculas de NaClO_3 del sistema impulsado por el "Ostwald Ripening" que está magnificado y mantenido por la permanente atrición o "molienda" de los cristales, hasta alcanzar la pureza quiral (Figura 9).



Figura 9. Los grandes cristales, a causa de la atrición o "molienda", pierden pequeños fragmentos o "cristalitos" que se disuelven alcanzando el estado molecular aquiral. Estas moléculas, o los clústeres todavía quirales, alimentan a los cristales más grandes, produciéndose un reciclo continuo de todo el material del sistema que alcanza una situación de pureza quiral.

EXTENSIÓN A LAS MOLÉCULAS QUIRALES

Es evidente que para un reciclo completo de todas las moléculas presentes en la disolución del sistema y conseguir el estado de una sola quiralidad en estado sólido se necesita que las moléculas en disolución puedan ir a cualquiera de los dos cristales-enantiómeros, lo que en el caso del NaClO_3 está garantizado por la naturaleza aquiral de las moléculas.

¿Sería posible un fenómeno semejante con cristales cuyas moléculas fueran quirales, por ejemplo, un aminoácido?

En principio parecería que no, las moléculas quirales en disolución sólo se añaden a cristales quirales de misma mano; las moléculas de mano izquierda se añadirían a cristales de izquierda y las moléculas de mano derecha se juntarían con cristales de derecha. Obviamente, en estas circunstancias, no es posible convertir un enantiómero cristalino en el otro mediante ciclos de disolución y crecimiento en una mezcla de cristales enantiomorfos. Previsiblemente los sistemas permanecerían racémicos. De hecho, los experimentos lo confirman.

Sin embargo, el fenómeno de la racemización molecular resuelve esta dificultad satisfactoriamente: las moléculas quirales pueden convertir sus formas de izquierda y derecha (L ↔ D). La misma molécula cambia su quiralidad o mano de una forma continua con una cinética que depende del medio. Este proceso permite que las moléculas “olviden” intermitentemente su característica quiral en disolución. La racemización juega el mismo papel que el estado aquiral molecular. Cualquier molécula puede, al cambiar su identidad quiral, alimentar a cualquiera de los dos enantiómeros cristalinos, permitiendo la conversión de cristales de una mano en la otra (Figura 10).



Figura 10. La racemización en disolución de moléculas quirales permite que un sistema compuesto por dos enantiómeros cristalinos, formados por moléculas quirales, evolucione hacia una fase sólida con una única quiralidad.

Paradójicamente, la racemización molecular en disolución puede ser considerada la fuerza impulsora que garantiza la pureza quiral en estado sólido en un sistema previamente racémico [7].

Estas ideas fueron verificadas experimentalmente con varios compuestos. Nosotros lo hicimos con el ácido aspártico (un aminoácido esencial proteinogénico), convirtiendo un sistema formado por los dos enantiómeros en otro de pureza quiral (Figura 11) [8].



Figura 11. Un sistema con los dos enantiómeros del ácido aspártico sometido a molienda y racemización se transforman en otro de pureza quiral.

Sin embargo, el proceso de “Oswald Ripening” no es suficiente para una completa descripción y comprensión a nivel molecular de este proceso de desracemización que ha venido a denominarse “Viedma Ripening”, una explicación complementaria puede encontrarse en las referencias [9] y [10].

PRIMERAS APLICACIONES EN LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA

Esta nueva técnica de desracemización es una ruta muy interesante para obtener productos enantioméricamente puros en la industria farmacéutica. Un ejemplo de la eficiencia del método en medicinas tradicionales lo tenemos con el Clopidogrel, una medicina comercializada con el nombre de Plavix que actúa como inhibidor de la agregación de plaquetas, contra el infarto de miocardio, la arterioesclerosis, etc. y que en el año 2009 tuvo unas ventas solo en Estados Unidos de 83.000 millones de dólares. La desracemización de este fármaco, aplicando el modelo propuesto, resulta ahora mucho más fácil con una eficiencia total y un ahorro del 40% aproximadamente en el proceso de producción.

Otro ejemplo lo ofrece el Naproxeno, medicina usada como analgésico (fiebre, dolor, hinchamiento, etc.). La resolución no sólo es total sino que se realiza con el aprovechamiento de casi el 100% del producto en el sistema.

En unos casos el proceso de desracemización puede realizarse en el estadio final, directamente sobre el producto deseado, mientras que otras veces debe de hacerse en síntesis previas antes del producto final, cuando el estado cristalino del compuesto es el de conglomerado (Figura 12).

En este momento existe un gran interés en este nuevo protocolo para la obtención de pureza quiral, como se refleja en las numerosas tesis doctorales y proyectos

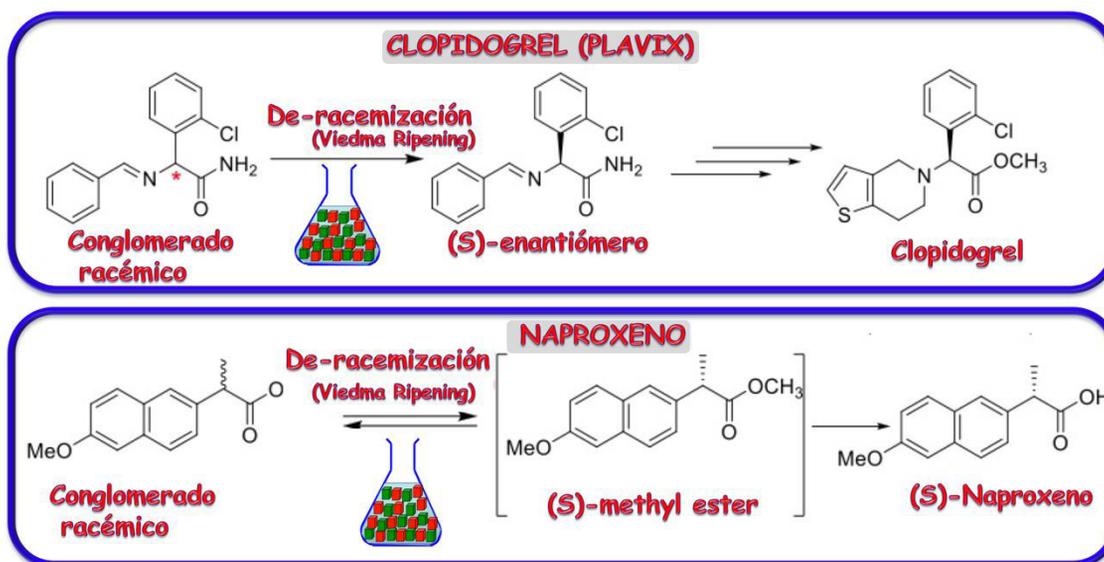


Figura 12. La producción de los medicamentos Plavix y Naproxeno en estado de pureza quiral son dos ejemplos prácticos del interés de la industria farmacéutica en este nuevo método de desracemización.

de investigación dedicados a la explicación y mejora del método, así como a su explotación en compuestos concretos. Nuevas variables están sustituyendo al proceso de trituración inicial: ultrasonido, variación de temperatura, presión, etc., incluso la combinación de alguna de ellas.

La farmacéutica holandesa DMS Pharma Chemicals, muy activa en este campo, tiene la patente sobre un mecanismo (Figura 13) que lleva a cabo el proceso con gran eficacia (tan sencillo y contundente como añadir los dos enantiómeros en la entrada del dispositivo y recoger el enantiómero deseado a la salida del mismo, todo en ciclo continuo).

Está claro que este interesante fenómeno de obtención de pureza quiral a partir de un sistema racémico formado por enantiómeros es privativo de los racematos que se manifiestan como “conglomerados”. Sólo el 12% de los racematos son conglomerados en condiciones normales. El resto son “compuestos racémicos”. De aquí el gran interés en la búsqueda de variables que permitan

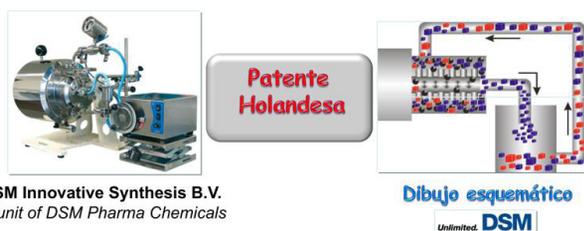
cristalizar los “compuestos racémicos” en la fase conglomerática (en definitiva, es un fenómeno parecido al polimorfismo mineral en que las diferentes fases estructurales aparecen en función del pH, temperatura, presión, naturaleza del disolvente, impurezas dopantes, etc.).

Pero la gran pregunta es: ¿sería posible, mediante un proceso semejante al descrito, obtener directamente el enantiómero deseado a partir de un “compuesto racémico”?

Posiblemente sí.

REFERENCIAS

- [1] J. Jacques, A. Collet, S.H. Wilen. *Enantiomers, Racemates and Resolutions*. Krieger Publishing Company, Florida, USA (1991).
- [2] T.D. Lee, C.N. Yang. Mass Degeneracy of the Heavy Mesons. *Phys. Rev.*, 102, 290 (1956).
- [3] C.S. Wu, E. Ambler, R.W. Hayward, D.D. Hoppes, R.P. Hudson. Experimental Test of Parity Conservation in Beta Decay. *Phys. Rev.*, 105, 1413 (1957).
- [4] S. Weinberg. A Model of Leptons. *Phys. Rev. Lett.*, 19, 1264 (1967).
- [5] S.F. Mason, G.E. Tranter. The parity-violating energy difference between enantiomeric molecules. *Chem. Phys. Lett.*, 94, 34 (1983).



DSM Innovative Synthesis B.V.
A unit of DSM Pharma Chemicals

Figura 13. Dispositivo patentado por la farmacéutica holandesa DMS Pharma Chemicals para la conversión de un producto conglomerado racémico en el enantiómero deseado.

- [6] C. Viedma. Chiral Symmetry Breaking During Crystallization: Complete Chiral Purity Induced by Nonlinear Autocatalysis and Recycling. *Phys. Rev. Lett.*, 94, 065504 (2005).
- [7] C. Viedma. Chiral Symmetry Breaking and Complete Chiral Purity by Thermodynamic-Kinetic Feedback Near Equilibrium: Implications for the Origin of Biochirality. *Astrobiology*, 7, 312 (2007).
- [8] C. Viedma, J. Ortiz, T. Torres, T. Izumi, D. Blackmond. Evolution of Solid Phase Homochirality for a Proteinogenic Amino Acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 15274 (2008).
- [9] W. Noouduin, W. Enkevort, H. Meekes, B. Kaptein, R. Kellogg, J. Tully, M. McBride, E. Vlieg. The Driving Mechanism Behind Attrition-Enhanced Deracemization. *Angew. Chem. Int. Edn.*, 49, 8435 (2010).
- [10] L-C. Sogütoglu, R.R.E. Steendam, H. Meekes, E. Vlieg, F.P.J.T. Rutjes. Viedma ripening: a reliable crystallisation method to reach single chirality. *Chem. Soc. Rev.*, DOI: 10.1039/C5CS00196J (2015).

Cristóbal Viedma Molero
Facultad de Geología, Universidad Complutense de Madrid