

EL PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2021

Herramientas que revolucionaron la síntesis de moléculas

*Los químicos pueden crear nuevas moléculas uniendo elementos químicos, pero manejar esos pequeños bloques invisibles para que se unan de la manera deseada es difícil. **Benjamin List y David MacMillan** reciben el Premio Nobel de Química 2021 por el desarrollo de una nueva e ingeniosa herramienta para la construcción de moléculas: **la organocatálisis**. Sus usos incluyen la investigación de nuevos productos farmacéuticos y también ha ayudado a que la química sea más ecológica.*

Muchas industrias y campos de investigación dependen de la capacidad de los químicos para construir moléculas nuevas y funcionales, desde sustancias que capturan la luz en las células solares o almacenan energía en las baterías, hasta materiales con los que se pueden fabricar ligeras zapatillas para correr o moléculas para inhibir el progreso de una enfermedad.



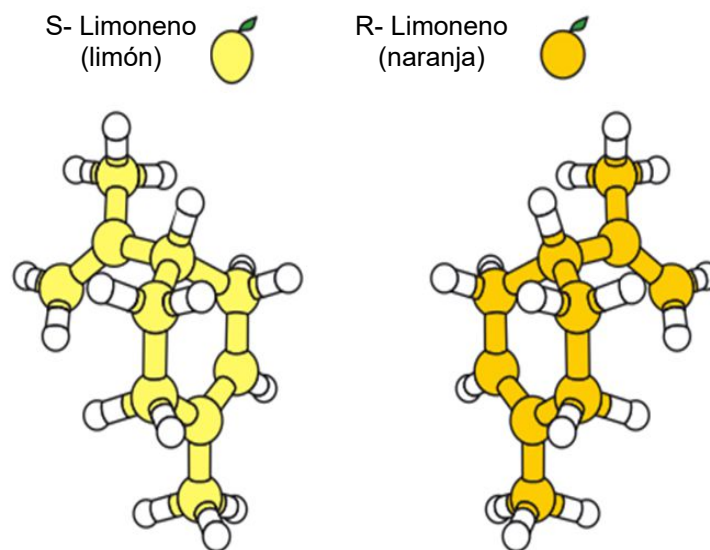
Sin embargo, si comparamos la capacidad de la naturaleza para construir sustancias químicas con la nuestra, nosotros estamos en la Edad de Piedra. La evolución ha desarrollado unas herramientas increíblemente específicas, las enzimas, para poder construir las complejas moléculas que dan a la vida sus formas, colores y funciones. Inicialmente, cuando los químicos aislaron estas pequeñas obras maestras, simplemente las contemplaron con admiración. Las herramientas de las que disponían para la construcción molecular eran toscas y poco confiables, por lo que a menudo se originaban muchos subproductos no deseados al tratar de copiar lo producido de forma natural.

Nuevas herramientas para una química más fina

Cada nueva herramienta que los químicos han descubierto ha aumentado la precisión de las construcciones moleculares. De forma lenta pero segura, la química ha progresado desde el tallado de la piedra hasta algo más parecido a la artesanía fina, lo que ha supuesto un gran beneficio para la humanidad y, por ello, algunas de estas herramientas han sido premiadas con el Nobel.

El descubrimiento que ha recibido el Premio Nobel de Química 2021 ha llevado la construcción molecular a un nivel completamente nuevo. No solo ha hecho que la química sea más verde, sino que también ha facilitado mucho la producción de moléculas asimétricas.

Durante la síntesis química, a menudo se pueden formar dos moléculas que, al igual que nuestras manos, son imágenes especulares. Muchas veces solo se desea sintetizar una de ellas, particularmente cuando se fabrican productos farmacéuticos, pero ha sido difícil encontrar métodos eficientes para hacerlo



©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

Muchas moléculas existen en dos formas isómeras, una es imagen especular de la otra. Esto isómeros tienen, a menudo, efectos muy diferentes. Por ejemplo, una versión de la molécula de limoneno tiene olor a limón, mientras que la otra huele a naranja.

El concepto desarrollado por Benjamin List y David MacMillan, la **organocatálisis asimétrica**, es tan simple como brillante. El hecho es que mucha gente se ha preguntado por qué no lo habíamos pensado antes.

¿Por qué? Esta no es una pregunta fácil de responder. Antes debemos echar un vistazo rápido a la historia. Definiremos términos como catálisis y catalizador, y prepararemos el escenario para el Premio Nobel de Química 2021.

El descubrimiento que ha recibido el Premio Nobel de Química 2021 ha llevado la construcción molecular a un nivel completamente nuevo. No solo ha hecho que la química sea más verde, sino que también ha facilitado mucho la producción de moléculas asimétricas. Durante la síntesis química, a menudo se pueden formar dos moléculas que, al igual que nuestras manos, son imágenes especulares. Muchas veces solo se desea sintetizar una de ellas, particularmente cuando se fabrican productos farmacéuticos, pero ha sido difícil encontrar métodos eficientes para hacer esto. El concepto desarrollado por Benjamin List y David MacMillan, la **organocatálisis asimétrica**, es tan simple como brillante. El hecho es que mucha gente se ha preguntado por qué no lo habíamos pensado antes.

¿Por qué? Esta no es una pregunta fácil de responder. Antes debemos echar un vistazo rápido a la historia. Definiremos términos como catálisis y catalizador, y prepararemos el escenario para el Premio Nobel de Química 2021.

Los catalizadores aceleran las reacciones químicas

En el siglo XIX, cuando los químicos comenzaron a explorar las formas en que los diferentes productos químicos reaccionan entre sí, hicieron algunos descubrimientos curiosos. Por ejemplo, si añades plata al peróxido de hidrógeno (H₂O₂), comienza a descomponerse en agua (H₂O) y oxígeno (O₂), pero la plata no parece que intervenga en la reacción. De manera similar, una sustancia obtenida de semillas germinadas, descompone el almidón en glucosa.

En 1835, el conocido químico sueco Jacob Berzelius, en el informe anual de la Real Academia de Ciencias de Suecia, que describe los últimos avances en física y química, escribe sobre una nueva "fuerza" que puede "generar actividad química". Enumeró varios ejemplos en los que la sola presencia de una sustancia iniciaba una reacción, indicando que este fenómeno parecía ser

mucho más común de lo que se pensaba. Creía que la sustancia tenía una fuerza capaz de producir la reacción y llamó al fenómeno, *catálisis*.

Los catalizadores producen plásticos, perfumes y sabrosos alimentos

Una gran cantidad de agua ha corrido por las pipetas de los químicos desde la época de Berzelius. Desde entonces han descubierto multitud de catalizadores que pueden formar o descomponer moléculas. Gracias a ellos se pudieron sintetizar miles de sustancias diferentes que utilizamos en nuestra vida diaria, como productos farmacéuticos, plásticos, perfumes y alimentos. Se estima que el 35% del PIB total del mundo está ligado a procesos que implican catálisis química.

En principio, todos los catalizadores descubiertos antes del año 2000 pertenecían a uno de estos dos grupos: eran metales o enzimas. Los metales son a menudo excelentes catalizadores porque tienen una capacidad especial para tomar o dar electrones a otras moléculas durante la reacción. Esto ayuda a debilitar los enlaces entre los átomos, por lo que los enlaces que de otro modo serían fuertes, se pueden romper y formar otros nuevos.

Sin embargo, el problema de algunos catalizadores metálicos es que son muy sensibles al oxígeno y al agua, por lo que, para que funcionen, necesitan un entorno libre de oxígeno y humedad. Esto es difícil de lograr en procesos industriales a gran escala. Además, muchos catalizadores metálicos son metales pesados que pueden ser perjudiciales para el medio ambiente.

Los catalizadores de la vida funcionan con una asombrosa precisión

Una segunda categoría de catalizadores está compuesta por proteínas conocidas como enzimas. Todos los seres vivos tienen miles de enzimas diferentes que impulsan las reacciones químicas necesarias para la vida. Muchas enzimas son especialistas en catálisis asimétrica y, en principio, siempre forman uno de los dos isómeros posibles. También trabajan en cadena, cuando una enzima termina, otra entra en acción. De esta forma, pueden construir moléculas complicadas con una precisión asombrosa, como el colesterol, la clorofila o la toxina estricnina, que es una de las moléculas más complejas que conocemos (volveremos sobre ella).

Debido a que las enzimas son catalizadores tan eficientes, los investigadores en la década de 1990 intentaron desarrollar nuevas variantes de enzimas para impulsar las reacciones químicas. Uno de los grupos de investigación trabajaba en el *Instituto de Investigación Scripps* en el sur de California, y estaba dirigido por el fallecido Carlos F. Barbas III.

Benjamin List tenía un puesto postdoctoral en el grupo de Barbas cuando nació la brillante idea que condujo a uno de los descubrimientos que motivaron el Premio Nobel de Química.

Benjamin List pensó de manera distinta ...

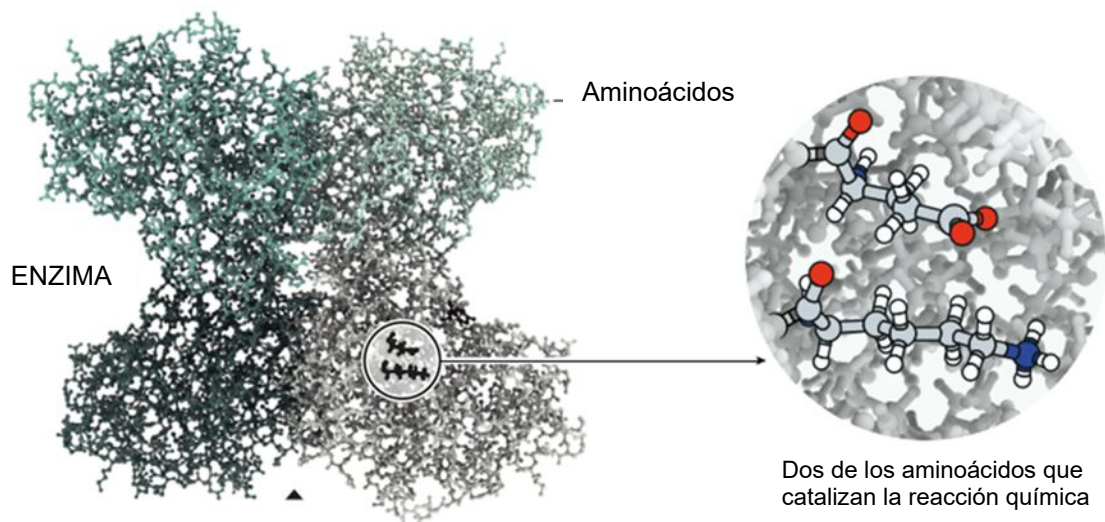
Benjamin List trabajaba con anticuerpos que podían actuar como catalizadores. Normalmente los anticuerpos se adhieren a virus o bacterias, pero los investigadores del Scripps los rediseñaron para que pudieran producir reacciones químicas.

Durante su trabajo con anticuerpos catalíticos, Benjamin List comenzó a pensar en cómo funcionan realmente las enzimas. Suelen ser moléculas enormes que se construyen a partir de cientos de aminoácidos. Además de estos aminoácidos, una proporción significativa de enzimas también tienen metales que ayudan a impulsar los procesos químicos. Pero, y esto es lo básico, muchas enzimas catalizan reacciones químicas sin la ayuda de metales. Además, las reacciones son impulsadas por uno o unos pocos aminoácidos individuales. La pregunta de Benjamin List fue: *¿los aminoácidos tienen que formar parte de una enzima para catalizar una reacción química? ¿O podría un solo aminoácido, u otras moléculas simples similares, hacer ese trabajo?*

... con un resultado revolucionario

Él sabía que había investigaciones de principios de la década de 1970 en las que un aminoácido llamado *prolina* se había utilizado como catalizador, pero eso fue hace más de 25 años. Si la prolina hubiera sido realmente un catalizador efectivo, ¿no se habría seguido investigando?

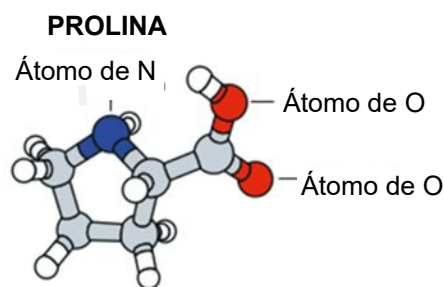
Benjamin List; supuso que la razón por la que nadie había continuado estudiando el fenómeno era porque no había funcionado bien. Sin muchas expectativas probó si la prolina podría catalizar una reacción aldólica, en la que se crean enlaces C-C entre dos moléculas. Fue un intento simple que, sorprendentemente, funcionó de inmediato.



1. Benjamin List probó si un simple aminoácido, la prolina, podría catalizar una reacción química. Funcionó.

La prolina tiene un átomo de nitrógeno que puede ceder o tomar electrones durante las reacciones químicas

2. Las enzimas constan de cientos de aminoácidos, pero con frecuencia solo algunos de estos están involucrados en la catálisis. Benjamin List se preguntó si se necesitaba una enzima completa para obtener un catalizador



©Johan Jarnestad, Agnes Moe/The Royal Swedish Academy of Sciences

Benjamin List predice el futuro

Con sus experimentos, Benjamin List no solo demostró que la prolina es un catalizador eficiente, sino que este aminoácido puede también impulsar la catálisis asimétrica. De las dos posibles imágenes especulares, se obtenía más cantidad de una que de la otra.

A diferencia de los investigadores que habían probado previamente la prolina como catalizador, entendió el enorme potencial que podría tener. En comparación con los metales y las enzimas, la prolina es una herramienta mágica para los químicos. Es una molécula muy sencilla, barata y respetuosa con el medio ambiente. Cuando publicó su descubrimiento en febrero de 2000, List habló de la catálisis asimétrica con moléculas orgánicas como un nuevo concepto con muchas oportunidades: *“El diseño y cribado de estos catalizadores es uno de nuestros objetivos futuros”*.

No obstante, no estaba solo en esto. En un laboratorio más al norte de California, David MacMillan también estaba trabajando en la misma dirección.

David MacMillan abandona los catalizadores metálicos...

Dos años antes, David MacMillan se había mudado de Harvard a la UC Berkeley. En Harvard había trabajado para mejorar la catálisis asimétrica utilizando metales. Era un área que estaba atrayendo mucha atención, pero MacMillan advirtió que los catalizadores desarrollados, rara vez se usaban en la industria. Los metales requeridos eran demasiado costosos y difíciles de usar. Lograr las condiciones libres de oxígeno y humedad que exigen algunos catalizadores metálicos es relativamente simple en un laboratorio, pero en una fabricación industrial a gran escala es complicado.

Su conclusión fue que si quería que los catalizadores que estaba desarrollando fueran útiles, necesitaba un replanteamiento. Por eso, cuando se mudó a Berkeley, dejó de trabajar con catalizadores metálicos.

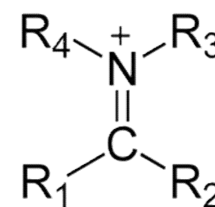
... y desarrolla un catalizador más simple

David MacMillan comenzó a diseñar moléculas orgánicas simples que, al igual que los metales, pudieran funcionar como dadores/aceptores de electrones.

Necesitamos definir, aquí, qué son las moléculas orgánicas; en resumen, son las moléculas que forman todos los seres vivos. Constan de cadenas de átomos de carbono con grupos activos que están unidos a esta estructura de carbono y que, a menudo, contienen oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo.

Por tanto, las moléculas orgánicas constan de elementos muy simples, pero, dependiendo de cómo se enlacen, pueden tener propiedades muy complejas.

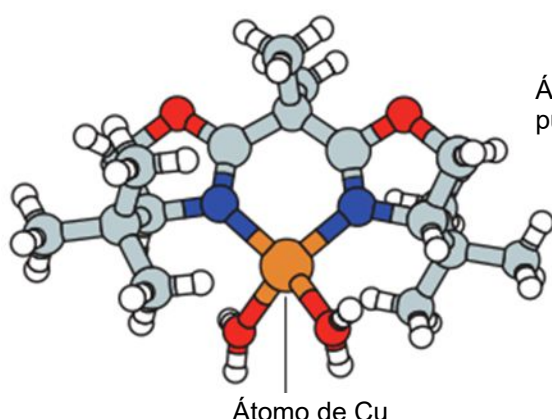
MacMillan, apoyándose en su experiencia, intuyó que para que una molécula orgánica pudiera catalizar una reacción, debería de tener un **ion iminio**, debido a que posee su átomo de nitrógeno que tiene una elevada afinidad por los electrones.



Ion iminio

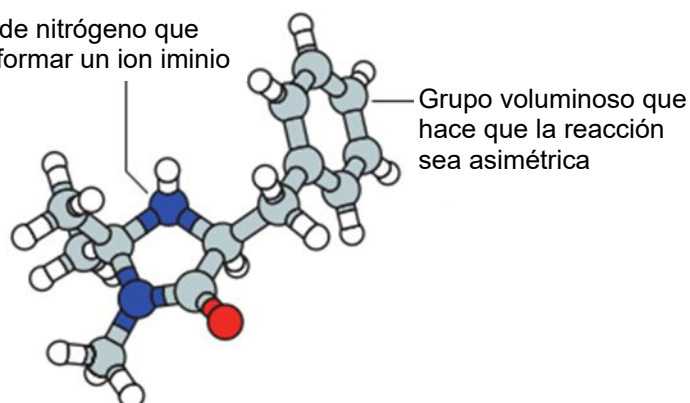
Seleccionó varias moléculas orgánicas y luego probó su capacidad para impulsar la reacción de Diels-Alder, muy utilizada por los químicos para sintetizar anillos de átomos de carbono. Tal como había esperado, funcionó estupendamente. Algunas moléculas orgánicas también funcionaron muy bien en catálisis asimétrica, ya que uno de los dos posibles isómeros constituía más del 90 % de los productos.

CATALIZADOR METÁLICO



CATALIZADOR ORGÁNICO
DE MACMILLAN

Átomo de nitrógeno que
puede formar un ion iminio



1. Los catalizadores metálicos con los que trabajaba David MacMillan se estropeaban fácilmente con la humedad. Por tanto, comenzó a preguntarse cómo desarrollar un tipo de catalizador más duradero.
2. Diseñó algunas moléculas simples que podrían crear iones iminio. Uno de estos demostró ser excelente en catálisis asimétrica.

David MacMillan acuña el término organocatálisis

Cuando David MacMillan estuvo listo para publicar sus resultados, pensó en un nombre para el concepto de catálisis que había descubierto. El hecho es que los investigadores habían logrado catalizar reacciones químicas utilizando pequeñas moléculas orgánicas, pero estos eran ejemplos aislados y nadie se había dado cuenta de que el método podía generalizarse.

Quería encontrar un término para que otros investigadores entendieran que había más catalizadores orgánicos por descubrir. Su elección fue **organocatálisis**.

En enero de 2000, justo antes de que Benjamin List publicara su descubrimiento, David MacMillan envió el manuscrito para su publicación en una revista científica. En la introducción se puede leer: *"En este documento presentamos una nueva estrategia para la organocatálisis que esperamos sea utilizable en una gran cantidad de reacciones asimétricas"*.

El uso de la organocatálisis se dispara

De forma independiente, Benjamin List y David MacMillan habían descubierto un concepto de catálisis completamente nuevo. Desde el 2000 los desarrollos en esta área han sido enormes y List y MacMillan mantienen posiciones de liderazgo. Han diseñado multitud de catalizadores orgánicos económicos y estables que pueden utilizarse para impulsar una gran variedad de reacciones químicas.

Los catalizadores orgánicos no solo consisten en moléculas simples, además, en algunos casos, al igual que las enzimas naturales, pueden trabajar en cadena. Anteriormente, en los procesos de producción, era necesario aislar y purificar cada producto intermedio, para evitar una gran cantidad de subproductos. Esto implicaba pérdidas en cada paso del proceso.

Los organocatalizadores son mucho más versátiles ya que, con relativa frecuencia, se pueden realizar varios pasos del proceso en una secuencia ininterrumpida. La reacción en cascada puede reducir considerablemente el desperdicio en la fabricación.

La síntesis de la estricnina ahora es 7000 veces más eficiente

Un ejemplo de cómo la organocatálisis ha llevado a construcciones moleculares más eficientes es la síntesis de la molécula de estricnina, una molécula natural y asombrosamente compleja. Mucha gente recordará la estricnina de los libros de Agatha Christie, la reina del misterio y del asesinato. Sin embargo, para los químicos, la estricnina es como un cubo de Rubik: un desafío que se trata de resolver con la menor cantidad de pasos posible.

Cuando se sintetizó por primera vez la estricnina, en 1952, requirió 29 reacciones químicas diferentes y sólo el 0,0009 por ciento del material inicial formó estricnina. El resto se desperdició.

En 2011 los investigadores pudieron usar organocatálisis y una reacción en cascada para construir estricnina en solo 12 pasos, y el proceso de producción fue 7000 veces más eficiente.

La organocatálisis es muy importante en la producción farmacéutica.

La organocatálisis ha tenido un impacto significativo en la investigación farmacéutica, que con frecuencia requiere catálisis asimétrica. Hasta que los químicos pudieron realizar la catálisis asimétrica, muchos productos farmacéuticos contenían los dos isómeros de una molécula; uno de ellos era el principio activo, mientras que el otro, en ocasiones, podía tener efectos no deseados. Un ejemplo catastrófico de esto fue el escándalo de la talidomida en la década de 1960, en el que uno de los isómeros de la talidomida causó graves deformidades en miles de embriones humanos.

Usando organocatálisis los investigadores pueden obtener grandes cantidades de los diferentes isómeros de forma relativamente simple. Por ejemplo, pueden producir sustancias potencialmente curativas que, de lo contrario, solo podrían obtenerse en pequeñas cantidades de plantas raras u organismos que viven en aguas profundas.

En las empresas farmacéuticas el método también se utiliza para facilitar la producción de productos farmacéuticos ya existentes. Ejemplos de esto son la *paroxetina*, que se usa para tratar la ansiedad y la depresión, y el medicamento antiviral *oseltamivir*, que se usa para tratar infecciones respiratorias.

Las ideas simples suelen ser las más difíciles de concebir

Es posible enumerar miles de ejemplos de cómo se usa la organocatálisis, pero ¿por qué a nadie se le ocurrió antes este concepto simple, verde y barato para la catálisis asimétrica? Esta pregunta tiene muchas respuestas. Una es que las ideas simples son a menudo las más difíciles de concebir. Nuestra visión está oscurecida por fuertes ideas preconcebidas sobre cómo debería funcionar el mundo, como la idea de que solo los metales o las enzimas pueden impulsar reacciones químicas. Benjamin List y David MacMillan lograron superar estas ideas preconcebidas para encontrar una solución ingeniosa a un problema con el que los químicos habían luchado durante décadas. Los organocatalizadores, en este momento, están aportando un gran beneficio a la humanidad.

OTRAS LECTURAS

Información adicional sobre los premios de este año, incluyendo información científica en inglés, está disponible en el sitio web de la Real Academia de Ciencias de Suecia, <https://www.kva.se/sv/startside>, y en <https://www.nobelprize.org>, donde se puede ver el vídeo de las conferencias de prensa, las conferencias Nobel y más. La información sobre exposiciones y actividades relacionadas con los Premios Nobel y el Premio de Ciencias Económicas está disponible en www.nobelprizemuseum.se,

La Real Academia Sueca de Ciencias ha decidido otorgar el Premio Nobel de Química 2021 a

BENJAMIN LIST	DAVID W.C. MACMILLAN
Born 1968 in Frankfurt, Germany. Ph.D. 1997 from Goethe University Frankfurt, Germany. Director of the Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, Germany.	Born 1968 in Bellshill, UK. Ph.D. 1996 from University of California, Irvine, USA. Professor at Princeton University, USA.

“por el desarrollo de la **organocatálisis asimétrica**”