

# La investigación básica y el Premio Nobel de Química 2021



Gustavo F. Gonzales<sup>1</sup>

## Resumen

El Premio Nobel de Química del 2021 fue otorgado a dos investigadores, Benjamín List de Alemania, y David W.C. MacMillan de Escocia, por el descubrimiento de una nueva forma de catálisis diferente al de las enzimas y de los metales, en la que utilizando moléculas simples pueden desarrollar de manera selectiva y a muy bajo costo productos que son de gran utilidad en la medicina. Esta nueva manera de catálisis se denomina “la biocatálisis orgánica asimétrica”. El trabajo de estos investigadores y sus grupos, uno en Europa y otro en Estados Unidos, nos muestra la importancia en la actualidad de la investigación básica y pura, y por lo tanto los gobiernos como el nuestro deberían apoyar este tipo de investigación.

Palabras claves: Premio Nóbel, química, catálisis, biocatálisis orgánica asimétrica.

## Abstract

The 2021 Nobel Prize in Chemistry was awarded to two researchers, Benjamin List of Germany, and David W.C. MacMillan of Scotland, for the discovery of a new form of catalysis different from that of enzymes and metals, in which using simple molecules they can selectively and at very low cost develop products that are very useful in medicine. This new form of catalysis is called “asymmetric organic biocatalysis.” The work of these researchers and their groups, one in Europe and one in the United States, shows us the importance today of basic and pure research, and therefore governments like ours should support this type of research.

Keywords: Nobel Prize, chemistry, catalysis, asymmetric organic biocatalysis.

La investigación científica puede ser básica o pura y aplicada. En nuestro país y tal vez en toda América Latina se trata de promover la investigación aplicada que permita una solución inmediata a un problema. Cada vez la investigación básica es menos considerada principalmente para tener posibilidades

de conseguir fondos de investigación.<sup>1</sup> ¿En el Perú cuánto dinero se invierte para investigación básica en química?

Muchas veces la utilidad de una investigación puede no ser visualizada por el investigador que la realiza. Puede pasar mucho tiempo desde su desarrollo hasta que tenga una importante utilidad práctica. Un ejemplo de ello es el descubrimiento del sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 que evita la degradación del GMP cíclico y permite una mayor actividad del óxido nítrico, y que desde los años noventa se usa para el tratamiento de la disfunción eréctil. El sildenafil, desarrollado por Pfizer, se sintetizó en 1989 en el Reino Unido, y es uno de los fármacos más recetados.<sup>2</sup>

Gracias a la investigación básica se logró en los años sesenta del siglo pasado, la purificación y caracterización de la actividad de las fosfodiesterasas y que pronto permitió el desarrollo de los inhibidores de la actividad de estas fosfodiesterasas.<sup>3</sup> Específicamente, la fosfodiesterasa-5 (PDE5) se dirige al GMP cíclico (GMPc) generada por la guanidil ciclasa (GC) soluble activado por el óxido nítrico (NO), catalizando la hidrólisis del enlace fosfodiéster en GMPc a través de su dominio catalítico, convirtiendo así GMPc a su forma inactiva 5'-GMP.<sup>4</sup> El óxido nítrico es un potente vasodilatador que induce la relajación en los músculos cavernosos favoreciendo la erección. Es importante entender el proceso de selectividad, pues un inhibidor de la fosfodiesterasa-1 no producirá el efecto de un inhibidor de la fosfodiesterasa-5.

<sup>1</sup> Profesor principal. Facultad de Ciencias y Filosofía, e Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Vicepresidente de la Academia Nacional de Medicina, Lima, Perú.

El ejemplo de la fosfodiesterasa 5 también nos sirve para explicar el concepto de catalizadores; esto es como una enzima, en este caso la fosfodiesterasa favorece de manera selectiva la conversión de una molécula activa (GMPc) en otra que es inactiva (5'-GMP). Los catalizadores que todos conocemos, y que pensábamos eran los únicos en la naturaleza con este efecto selectivo, son las enzimas o aquellos catalizadores elaborados que contenían metales.

Esto no fue así pues a partir del año 2000, dos investigadores de manera independiente, Benjamin List (Fráncfort, Alemania, 1968)<sup>5</sup> y David W.C. MacMillan (Belshill, Escocia, 1968)<sup>6</sup> descubrieron una tercera forma de catálisis, la biocatálisis orgánica asimétrica. Por ello, el 6 de octubre de 2021, la Academia de Ciencias Sueca reconoció con el Premio Nobel de Química a estos dos investigadores por tan importante descubrimiento.

Benjamín List se hizo la pregunta de si es necesario toda una enzima para generar una catálisis orgánica o si era posible hacerlo con moléculas más pequeñas como los amino ácidos, y su idea funcionó demostrando que moléculas simples pueden actuar como catalizadores de una reacción química.<sup>7</sup> Estas investigaciones consideradas como básica ya tienen una implicancia práctica enorme en la medicina para el desarrollo de medicamentos, como el caso de darunavir un fármaco antirretroviral para el tratamiento del VIH donde se usó al amino ácido prolina como catalizador.<sup>8</sup>

La órgano-catálisis, es la catálisis con compuestos de bajo peso molecular en la que un metal no forma parte del principio catalítico o del sustrato de reacción y que puede ser tan eficiente y selectiva a la catálisis como lo hace el metal o las enzimas (biocatálisis). Los órgano-catalizadores se clasifican como catalizadores de base de Lewis, ácido de Lewis, base de Brønsted o ácido de Brønsted.<sup>9</sup>

Los descubrimientos importantes en esta área incluyen nuevos procesos enantio-selectivos

catalizados por la base de Lewis y, más recientemente, órgano-catalizadores de ácido de Brønsted simples que son más eficientes y de menor costo que los catalizadores de ácido de Lewis asimétricos tradicionales a base de metales.<sup>10</sup> List y col. han desarrollado conceptos nuevos y ampliamente útiles, como la catálisis de enamina (producto que se forma al condensarse un aldehído o una cetona enolizables con una amina secundaria) y la catálisis asimétrica dirigida por el contra-anión. Para entender el concepto de contra-anión usamos a la sal o cloruro de sodio, el sodio (Na<sup>+</sup>) es un catión y el cloro un anión (Cl<sup>-</sup>); en este caso, el sodio es el contra-anión. Como un ejemplo, en su laboratorio se descubrió la reacción aldol intermolecular asimétrica directa catalizada por prolina e introdujo varias otras reacciones órgano-catalíticas usando moléculas pequeñas como catalizadores.

Es así, que las moléculas orgánicas pequeñas, como el aminoácido prolina, surgieron como una tercera clase de catalizadores asimétricos, ampliamente útiles, que dirigen las reacciones para producir predominantemente un producto quiral (objeto que no se superpone con su imagen en espejo), algo así como la mano izquierda y la mano derecha. Esta nueva clase complementa a los catalizadores clásicos como las enzimas y los complejos metálicos. Así, el aminoácido prolina y sus derivados son útiles para la activación catalítica de nuevos compuestos quirales y biológicamente relevantes. Con este procedimiento se generan compuestos con altísima selectividad a los enantiómeros como productos deseables, como intermediarios de fármacos y en la síntesis de otras moléculas biológicamente activas.<sup>11</sup>

En química, los enantiómeros, también llamados isómeros ópticos, son una clase de estereoisómeros (moléculas quirales) tales que en la pareja de compuestos la molécula de uno es imagen especular de la molécula del otro y no son superponibles. Cada uno de ellos tiene, en su nombre, la letra correspondiente: R (Rectus o derecho o sentido

horario de rotación) o S (Siniestrus o izquierdo o sentido anti-horario de rotación).

Las funciones de un enantiómero R generalmente son diferentes a las funciones de un enantiómero S. En medicina esto puede tener una gran implicancia, como sucedió con el caso de la talidomida.<sup>12</sup> La talidomida fue retirada del mercado en los 1960s debido a su efecto teratogénico, siendo muy conocido su efecto en generar focomelia. Esto fue debido al uso del enantiómero S de la talidomida<sup>13</sup>, en tanto que el enantiómero R de la talidomida no es teratogénico.<sup>14</sup> Este hecho pone de manifiesto cuán importante es el conocimiento de la estereoquímica de las moléculas en las medicinas y que, siendo un mismo compuesto, un enantiómero puede ejercer una actividad biológica diferente que el otro enantiómero.



Benjamin List

Benjamin List nació en 1968 en Frankfurt, Alemania. Se graduó de la Universidad Freie de Berlín (1993) y recibió su Ph.D. (1997) de la Universidad de Frankfurt bajo la supervisión del Prof. J. Mulzer. Después de estudios postdoctorales (1997-1998) como Feodor Lynen Fellow de la fundación Alexander von Humboldt en el Instituto de Investigación Scripps con el Prof. R. A. Lerner, se convirtió en profesor asistente en enero de 1999. En 2003, se trasladó al Max-Planck-Institut für Kohlenforschung (Instituto Max Planck de Investigación del Carbón), donde ha sido director desde 2005. Desde 2012 hasta 2014, ha sido el director general del instituto. Desde 2004, se

ha desempeñado como profesor honorario en la Universidad de Colonia, y desde 2020 ha sido profesor especialmente nombrado en la Universidad de Hokkaido, Japón. Sus intereses de investigación son los nuevos conceptos de catálisis y la síntesis química en general. Ha desarrollado varios conceptos, incluyendo aminocatálisis, catálisis de enamina y catálisis asimétrica dirigida por el contra-anión (ACDC). En 2021 obtuvo el Premio Nobel de Química 2021 por su trabajo pionero en organocatálisis asimétrica.<sup>5</sup> El instituto que dirige Benjamin List, con más de 100 años de antigüedad, desarrolla actividades de investigación de energías y transformaciones químicas para el ahorro de recursos, poniendo el énfasis en la catálisis en todas sus facetas. El objetivo de los investigadores es desarrollar nuevos catalizadores hechos a medida que aceleran las reacciones químicas sin sufrir modificaciones. Los catalizadores se pueden usar para sintetizar eficientemente productos naturales o sustancias medicinales de construcción compleja, o para convertir la biomasa en combustibles y productos químicos básicos.<sup>15</sup>



David M.C. MacMillan

David W.C. MacMillan nació en Bellshill, Escocia, y recibió su licenciatura en química en la Universidad de Glasgow, donde trabajó con el Dr. Ernie Colvin. En 1990, dejó el Reino Unido para comenzar sus estudios de doctorado bajo la dirección del profesor Larry Overman en la Universidad de California, Irvine. En 1996, se trasladó a un puesto postdoctoral con el profesor David Evans en la Universidad de

Harvard, donde sus estudios se centraron en la catálisis enantio-selectiva. Comenzó su carrera independiente en la Universidad de California, Berkeley en julio de 1998 y luego se movió al Instituto de Tecnología de California en junio de 2000. En 2003, fue promovido a profesor titular en Caltech antes de ser nombrado catedrático Earle C. Anthony de Química Orgánica en 2004. En 2006, David fue a la costa este de los Estados Unidos para ocupar un puesto en la Universidad de Princeton como catedrático de Química A. Barton Hepburn y director del Centro Merck de Catálisis de la Universidad de Princeton. Se convirtió en el jefe del Departamento de Química de Princeton en julio de 2010, y en julio de 2011 fue profesor distinguido de la Universidad James S. McDonnell. MacMillan fue incluido como Fellowship of the Royal Society (2012) y elegido miembro de la Academia Americana de Artes y Ciencias (2012). La investigación en el grupo MacMillan se centra en la síntesis química con intereses específicos en el desarrollo de nuevas reacciones, la organocatálisis enantioselectiva y la rápida construcción de la complejidad molecular.<sup>6</sup>

Con el descubrimiento de los ganadores del Premio Nóbel de Química 2021 es posible obtener un determinado enantiómero por lo que se hace de gran utilidad para la medicina al desarrollar productos para combatir enfermedades y evitar el uso de otros que puedan ocasionar efectos indeseables.

Otra manera de desarrollar catálisis con moléculas pequeñas es a través del uso de la luz visible. Para ello los fotocatalizadores actúan como una antena y transmiten a una molécula la energía del espectro de luz visible. La fotocatalisis es el área que se encarga del desarrollo de nuevos procesos sintéticos empleando la luz como fuente de energía.<sup>16</sup>

Un objetivo fundamental en el campo de la organocatálisis es el desarrollo de nuevos modos de activación de moléculas pequeñas. Un enfoque hacia la activación catalítica de moléculas orgánicas

que ha recibido mucha atención recientemente es la catálisis fotorredox de luz visible. En un sentido general, este enfoque se basa en la capacidad de los complejos metálicos y los colorantes orgánicos para participar en procesos de transferencia de un solo electrón con sustratos orgánicos tras la fotoexcitación con luz visible.<sup>6</sup> Esta es la contribución de MacMillan y su grupo de trabajo en Estados Unidos que ha sido reconocido con el Premio Nóbel de Química 2021. MacMillan utiliza fotocatalizadores mediante los cuales se acelera la velocidad de una reacción química. La catálisis fotorredox también ha demostrado ser una herramienta valiosa para la construcción de moléculas complejas. Para ello, las funcionalidades simples, típicamente inertes en los materiales de partida, se transforman en intermediarios reactivos.<sup>6</sup>

Estos nuevos protocolos de catálisis en cascada permiten la invención de una serie de enantiómeros de manera selectiva que antes eran desconocidos. Así, las vías de catálisis en cascada se modulan fácilmente para proporcionar un resultado diastereo (no son superponibles, pero tampoco son imágenes especulares, o sea no son enantiómeros) y enantioselectivo requerido.<sup>17</sup>

Mac Millan emplea radicales intermediarios en su enfoque para aprovechar la reactividad química innata de sustratos no activados. Para ello utiliza fotocatalizadores disponibles comercialmente y una bombilla doméstica. Con ello abarata los costos de generación de nuevos productos y desarrolla una metodología de amplia utilidad para la síntesis y el desarrollo de nuevos agentes medicinales.<sup>18</sup>

Además, los desafíos de realizar la catálisis fotorredox de manera eficiente a gran escala se han abordado recientemente utilizando la química de flujo continuo. Las diversas aplicaciones de esta química, así como la gran cantidad de estudios de investigación en el área que ha aparecido desde 2008, demuestran que la catálisis fotorredox de luz visible es una herramienta poderosa para el

desarrollo de nuevas y valiosas transformaciones de moléculas orgánicas.<sup>6</sup>

El Premio Nóbel en Química 2021 a los investigadores List y MacMillan demuestra la importancia de la investigación pura y básica y como ella puede tener una gran aplicación práctica, como ya ha sido demostrado para el uso a gran escala del descubrimiento de la órgano-catálisis asimétrica.

En conclusión, el trabajo de estos investigadores y sus grupos, uno en Europa y otro en Estados Unidos, nos muestra la importancia, en la actualidad, de la investigación básica y pura, y por lo tanto los gobiernos como el nuestro deberían apoyar este tipo de investigación.

## Referencias Bibliográficas

- Ceroni Galloso M. (2010). ¿Investigación básica, aplicada o sólo investigación? *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 2010; 76(1): 5-6. URL disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1810-634X2010000100001&lng=es&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2010000100001&lng=es&lng=es).
- Barbas R, Llinas A, Prohens R. The solid state landscape of the sildenafil drug. *J Pharm Sci*. 2021 Aug 19;S0022-3549(21)00422-6. doi: 10.1016/j.xphs.2021.08.019.
- Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev*. 1995 Oct;75(4):725-48. doi: 10.1152/physrev.1995.75.4.725. PMID: 7480160.
- Ahmed WS, Geethakumari AM, Biswas KH. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomed Pharmacother*. 2021 Feb;134:111128. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111128.
- Kennemur JL, Maji R, Scharf MJ, List B. Catalytic Asymmetric Hydroalkoxylation of C-C Multiple Bonds. *Chem Rev*. 2021 Dec 22;121(24)
- Fecha de recepción: 11-02-2022;14649-14681. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00620.
- Prier CK, Rankic DA, MacMillan DW. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis. *Chem Rev*. 2013 Jul 10;113(7):5322-63. doi: 10.1021/cr300503r.
- List B, Hoang L, Martin HJ. New mechanistic studies on the proline-catalyzed aldol reaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 20;101(16):5839-42. doi: 10.1073/pnas.0307979101.
- Moore GL, Stringham RW, Teager DS, Yue TY. Practical synthesis of the bicyclic darunavir side chain: (3R,3aS,6aR)-Hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-ol from Monopotassium Isocitrate. *Org Process Res Dev*. 2017 Jan 20;21(1):98-106. doi: 10.1021/acs.oprd.6b00377.
- Seayad J, List B. Asymmetric organocatalysis. *Org Biomol Chem*. 2005 Mar 7;3(5):719-24. doi: 10.1039/b415217b.
- Pan SC, List B. New concepts for organocatalysis. *Ernst Schering Found Symp Proc*. 2007;(2):1-43. PMID: 18646300.
- Yang JW, Chandler C, Stadler M, Kampen D, List B. Proline-catalysed Mannich reactions of acetaldehyde. *Nature*. 2008 Mar 27;452(7186):453-5. doi: 10.1038/nature06740.
- Vargesson N, Stephens T. Thalidomide: history, withdrawal, renaissance, and safety concerns. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Dec;20(12):1455-1457. doi: 10.1080/14740338.2021.1991307.
- Blanco S, Macario A, López JC. The structure of isolated thalidomide as reference for its chirality-dependent biological activity: a laser-ablation rotational study. *Phys Chem Chem Phys*. 2021 Jun 23;23(24):13705-13713. doi: 10.1039/d1cp01691a. PMID: 34128013.
- Tokunaga E, Yamamoto T, Ito E, Shibata N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. *Sci Rep*. 2018 Nov 20;8(1):17131. doi: 10.1038/s41598-018-35457-6. PMID: 30459439; PMCID: PMC6244226.
- Sociedad Max Planck Oficina de Enlace para América latina. Instituto Max Planck de Investigación del Carbón. <https://www.latam.mpg.de/56524/instituto-max-planck-de-investigaci-n-del-carb-n>
- Marzo L, Martínez-Haya R. Breve introducción a la fotocatalisis homogénea: modos de activación y aplicación sintéticas. *An Quim*. 2018; 114(3):141-148.
- Huang Y, Walji AM, Larsen CH, MacMillan DW. Enantioselective organo-cascade catalysis. *J Am Chem Soc*. 2005 Nov 2;127(43):15051-3. doi: 10.1021/ja055545d. PMID: 16248643.
- Nagib DA, MacMillan DW. Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis. *Nature*. 2011 Dec 8;480(7376):224-8. doi: 10.1038/nature10647. PMID: 22158245; PMCID: PMC3310175.

## Correspondencia:

Gustavo F. Gonzales

[gustavo.gonzales@upch.pe](mailto:gustavo.gonzales@upch.pe)

Fecha de recepción: 11-02-2022.

Fecha de aceptación: 28-02-2022.

Conflicto de interés: ninguno, según el autor.

Financiamiento: por el autor.