



Premio Nobel de Química 2021 Organocatálisis Asimétrica

Ana L. Guerrero-Villalobos¹, César R. Solorio-Alvarado^{1*}

¹Universidad de Guanajuato, Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato. Noria Alta S/N, 36050, Guanajuato, Gto., México

Resumen

El Premio Nobel de Química 2021 fue otorgado a Benjamin List y David MacMillan por desarrollar una ingeniosa herramienta para la construcción de nuevas moléculas. La llamada organocatálisis asimétrica, se define como la capacidad de pequeñas moléculas orgánicas quirales, sin metales presentes en su estructura, para catalizar ciertas transformaciones químicas formando sustratos enantiopuros. List presentó por primera vez a la L-prolina como catalizador enantioselectivo en reacciones aldólicas asimétricas vía enamina, mientras que MacMillan llevó a cabo la primera reacción de Diels-Alder catalizada mediante el uso de aminas secundarias vía la formación enantioselectiva de iones iminio.

Palabras clave: *Organocatálisis asimétrica, catalizador, L-prolina, enantioselectivo, reacciones asimétricas*

Abstract

The Nobel Prize in Chemistry 2021 was awarded to Benjamin List and David MacMillan for their efforts in developing an ingenious tool to build new molecules. The so-called asymmetric organocatalysis is defined as the ability of small chiral organic molecules, without metals in their structure, to catalyze certain chemical transformations forming enantiopure substrates. List and co-workers presented by first, the L-proline as an enantioselective catalyst in asymmetric aldol reactions and reactions via enamine. On the other hand MacMillan and collaborators catalyzed the first intramolecular Diels-Alder reaction using enantiopure secondary amines via iminium ions.

Key words: *Asymmetric organocatalysis, catalyst, L-proline, enantioselective, asymmetric reactions*

INTRODUCCIÓN

El pasado 6 de octubre La Real Academia de las Ciencias de Suecia galardonó con su mayor reconocimiento a Benjamin List y David MacMillan otorgándoles el Premio Nobel de Química 2021 por “*el desarrollo de la organocatálisis asimétrica*,” una ingeniosa y precisa manera de construir moléculas. (Martín, & Ramírez, 2021)

El profesor Benjamin List nació en 1968 en Frankfurt, Alemania. En 1993 obtuvo su grado de Licenciatura en Química por la Universidad Libre de Berlín y más tarde en 1997 en la Universidad Johann Wolfgang Goethe de Frankfurt desarrolló su tesis doctoral “*Síntesis de una semicorrina de vitamina B12*”. Tras



terminar su doctorado continuó sus estudios posdoctorales en el Instituto de Investigación Scripps, donde también fue



Profesor **Benjamín List**

profesor (1999-2003). En 2003 List se convirtió en líder de grupo en el Instituto Max Planck de Investigación del Carbón, y desde 2005 a la actualidad ha sido director del instituto. Además, desde 2004 List es profesor honorario en la Universidad de Colonia. (Martín, & Ramírez, 2021)



Profesor **David W. C. MacMillan**

David William Cross MacMillan nació en 1968, en Bellshill Escocia. Licenciado en Química y Doctor, por la Universidad de Glasgow y California en Irvine bajo la dirección del professor Larry Overman. Aceptó en 1996 un puesto postdoctoral en la Universidad de Harvard en el laboratorio del profesor David Evans. Tras completar su educación, MacMillan forma parte de la Universidad de Princeton como profesor distinguido desde 2006. (Montoya, 2021)

En el año 2000 fueron publicados dos artículos simultáneamente, uno de ellos publicado por Benjamin List, Carlos Barbas y Richard Lerner (List, 2000), y por otro lado el publicado por Ahrendt, Borths y David W. C. MacMillan (Ahrendt, 2000). Hasta principios del mismo año, las únicas dos formas posibles de catalizar reacciones era mediante enzimas o metales de transición, estos últimos con un proceso de extracción con gran impacto ambiental. (Martín, & Ramírez, 2021)

Benjamin List y David MacMillan desarrollaron lo que ahora es para la química orgánica clave para su avance, un método que permite formar enlaces carbono-carbono de forma selectiva y sostenible. Esto dio pie a que en las últimas décadas se haya visto reflejado un aumento en el interés por desarrollar nuevos métodos que permitan llevar a cabo este tipo de reacciones de forma estereoselectiva, catalítica y directa. (Carneros, 2018)

Dentro de la síntesis enantioselectiva, la organocatálisis asimétrica se define como la capacidad de pequeñas moléculas orgánicas quirales no metálicas de



catalizar ciertas transformaciones químicas formando sustratos enantiopuros. Lo que hoy en día es una herramienta fundamental para la química orgánica moderna. Una gran parte de la catálisis asimétrica se basa en la catálisis mediante enaminas e iones iminio. (Carneros, 2018)

Benjamin List, Lerner y Barbas (List, 2000) presentaron por primera vez a la L-prolina como un catalizador capaz de inducir quiralidad en la reacción aldólica asimétrica de la acetona con aldehídos (Figura 1). (Carneros, 2018)

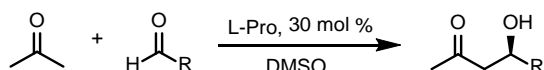


Figura 1. Reacción aldólica catalizada por L-prolina

Sin embargo, la primera reacción enantioselectiva en la que se utilizó prolina fue descrita hace 30 años y ha sido ampliamente utilizada desde la década de los 70 en su versión intramolecular. La anulación de Robinson catalizada por prolina es una vía altamente enantioselectiva mediante la cual se accede a un conjunto de cetonas útiles, especialmente esteroides. Esta reacción al ser vista como algo puntual y no con un enfoque interconectado dentro del campo de la catálisis orgánica, fue olvidado. (Carneros, 2018)

Como ya se mencionó List y colaboradores demostraron que el mecanismo de la reacción aldólica asimétrica de Hajos-Parrish podía aplicarse a otro tipo de transformaciones, ampliando su campo de acción a reacciones aldólicas intramoleculares. Mostraron además la capacidad de

pequeñas moléculas orgánicas, como la prolina, para catalizar el mismo tipo de reacciones orgánicas que enzimas. Estas son moléculas mucho más grandes, mediante mecanismos iguales (Figura 2). List *et al.* describieron la utilidad de la prolina para catalizar reacciones vía enamina, enfatizando en la similitud que presenta la prolina respecto a anticuerpos de aldolasa desarrollados anteriormente, y a enzimas naturales de aldolasa que pasan por un intermedio enamínico. (Carneros, 2018)

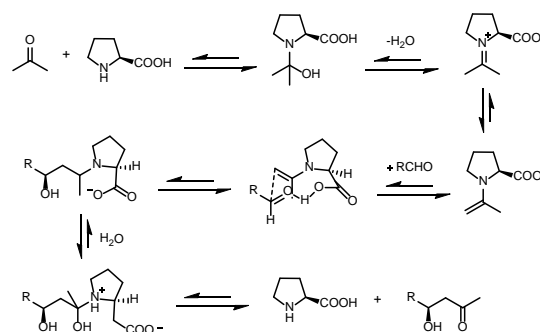


Figura 2. Mecanismo propuesto por List y colaboradores para la reacción aldólica catalizada por L-prolina.

Durante el ciclo de las reacciones organocatalíticas llevadas a cabo con L-prolina, se encuentran ciertas singularidades debido a la presencia del grupo carboxilo en la molécula. El ciclo catalítico consiste primeramente en el ataque del nitrógeno de la prolina al carbonilo, dando lugar a la formación del hemiaminal correspondiente. Posteriormente el hemiaminal se deshidratará para formar la sal de iminio. A partir de ello en el equilibrio estarán involucradas varias especies, como la oxazolidinona, que se forma al ciclar un anillo de 5 miembros de la sal de iminio correspondiente. En el equilibrio también



se encuentra la correspondiente enamina, especie nucleófila que reaccionará con el electrófilo para dar el producto de reacción. (Carneros, 2018)

List y su grupo de trabajo determinaron por primera vez las constantes de equilibrio de las reacciones de formación de oxazolidinonas por condensación de L-prolina con cetonas en reacciones aldólicas. (Carneros, 2018)

List y Barbas en 2001, pusieron a prueba a la L-prolina como catalizador enantioselectivo en la adición de Michael de cetonas a *trans*- β -nitroestireno, pero resultó dar pésimas enantioselectividades (0-23% ee) (Figura 3). (Carneros, 2018)

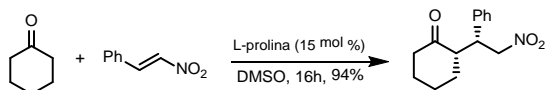


Figura 3. Primera reacción de Michael organocatalítica

Cabe mencionar que derivado del uso de L-prolina que List y colaboradores elucidaron, se ha utilizado también tanto la L-prolina como sus derivados en reacciones enantioselectivas de Mannich asimétricas para la formación de β -aminoacetonas o β -aminoalcoholes con altos rendimientos. (Carneros, 2018)

Por otro lado, MacMillan y colaboradores fueron los primeros en utilizar aminas secundarias como catalizadores en reacciones organocatalíticas, específicamente en la reacción de Diels-Alder intermolecular vía iones iminio (Figura 4). Los catalizadores se basaban en estructuras pirrolidínicas modificadas en las que se introducen grupos voluminosos. Estos, además de aumentar su solubilidad,

por su diseño estructural permite al electrófilo acercarse por una de sus caras, la menos impedida, siendo éste un control estérico. Este principio ha sido aplicado también para distintos catalizadores basados en aminas secundarias. (Carneros, 2018)

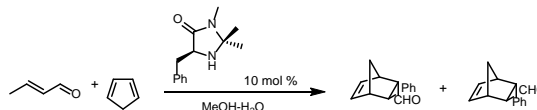


Figura 4. Primera reacción de Diels-Alder Organocatalítica

En lo que respecta a modos de activación, MacMillan y colaboradores desarrollaron un nuevo concepto. Su hipótesis era la formación de un catión radical con tres electrones π . Este nuevo modo de activación procede vía SOMO (*Singly Occupied Molecular Orbital*), a partir de la oxidación de la enamina (Figura 5). (Carneros, 2018)

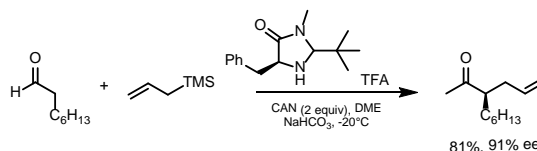


Figura 5. Reacción organocatalítica vía SOMO con el catalizador de MacMillan

Las aminas secundarias quirales son de gran importancia para la organocatálisis, presentando tres métodos de activación (Figura 6). (Carneros, 2018)

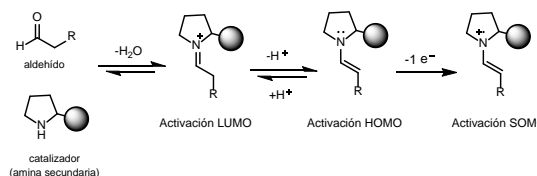


Figura 6. Métodos de activación de organocatálisis



CONCLUSIONES

Las ventajas que presenta la organocatálisis respecto a métodos utilizados anteriormente en síntesis asimétrica se han vuelto evidentes, tales como su bajo costo, baja toxicidad, simplicidad, y sostenibilidad debido a la reducción de residuos producidos. Además, presentan una gran estabilidad frente al oxígeno y la humedad atmosférica, y ya que están basados en compuestos orgánicos que se pueden encontrar de forma enantiopura en la naturaleza su preparación es económica. Es así como Benjamin List y David MacMillan abrieron un amplio campo de nuevas posibilidades para la formación de compuestos enantioselectos con importancia farmacológica e industrial mediante organocatálisis, marcando el inicio de la química orgánica moderna.

REFERENCIAS

Careros, H. Organocatálisis asimétrica. Desarrollo de catalizadores y estudio de los mecanismos implicados. *Universitat de Barcelona*, **2018**, 3-12.

Montoya, L. Historia y biografía de David MacMillan, **2021**, <https://historia-biografia.com/david-macmillan/amp/>

Martín, J. & Ramírez, Y., La organocatálisis asimétrica, nueva herramienta en el área. *Gaceta UNAM*, **2021**, <https://www.gaceta.unam.mx/laorganocatalis-asimetrica-nueva-herramienta-en-el-area/>