

## 2021. Kimikako Nobel Saria natura imitatzeari. Biomimetikaren eragina organokatalisiaren garapenean

(The Nobel Prize in Chemistry 2021 for Imitating Nature:  
The Influence of Biomimetic on the Development of Organocatalysis)

*Liher Prieto, Efraím Reyes\*, Uxue Uria, Luisa Carrillo, Jose L. Vicario*

Kimika Organikoa eta Ezorganikoen Saila,  
Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU)

**LABURPENA:** Prozesu biokimikoen behaketak eta ulerkuntzak ikertzailea inspiratu du entzimen jarrera antzeratzen duten molekula organiko bakunak aurkitzeko. 2021eko Kimikako Nobel Sariak biomimetikan oinarritutako organokatalisian egin den garapena nabarmendu du; gainera, organokatalizatzaileek zenbait abantaila ditzute jatorrizko aitzindari entzimatiakoekin alderatuta, hautakortasun eta espezifikotasun hobetua erakusten baitute, besteak beste.

**HITZ GAKOAK:** Organokatalisia; Sintesi Asimetrikoa; Kiraltasuna; Nobel Saria.

**ABSTRACT:** *Observation and understanding of biochemical processes has inspired the researcher to find simple organic molecules that resemble the mechanism of action of certain enzymes. The 2021 Nobel Prize in Chemistry recognizes the development of organocatalysis which is based on biomimetics, but in comparison with enzyme precursors organocatalysts have advantages, showing improved selectivity and specificity.*

**KEYWORDS:** *Organocatalysis, Asymmetric Synthesis, Chirality, Nobel Prize.*

\* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Efraím Reyes. Kimika Organikoa eta Ezorganikoen Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Sarriena Auzoa, z/g (48940 Leioa, Bizkaia-Espainia). – efraim.reyes@ehu.eus – <https://orcid.org/0000-0003-2038-9925>

**Nola aipatu / How to cite:** Prieto, Liher; Reyes, Efraím; Uria, Uxue; Carrillo, Luisa; Vicario, Jose L. (2023). «2021. Kimikako Nobel Saria natura imitatzeari. Biomimetikaren eragina organokatalisiaren garapenean». *Ekaia*, 43, 2023, 59-66. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.23224>).

Jasotze-data: 2021, azaroak 29; Onartze-data: 2022, otsailak 7.

ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2023 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

## 1. SARRERA

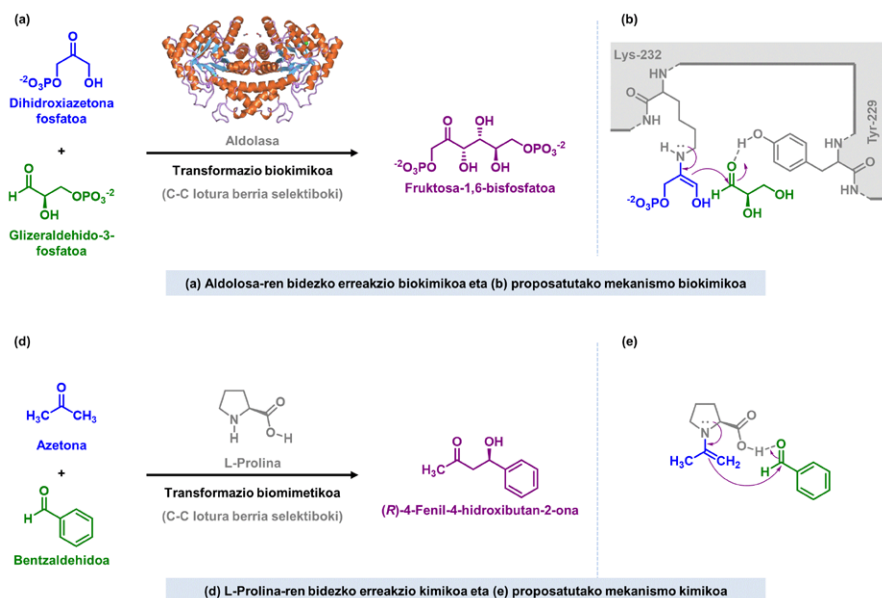
Gizakiok txunditurik uzten gaitu ikusteak era errazean burutzen dituela naturak konplexutasun handia duten eraldaketa kimikoak. Jakina da organismo bizien molekula organikoen funtzio- eta egitura-aldaketan entzimak direla eragileak. Entzimek zentro aktiboak dituzte, non behar den eraldaketa biokimikoa gauzatzen den espezifikotasun eta hautakortasun handiz eta energia-kostu txikienez. Sofistikazio gradu hau lortu nahian, zientzialariek erreakzioen mekanismo biokimikoen azterketan zehar lortutako ezagutza aprobetxatu dute, naturan gertatzen diren prozesuak laborategi kimikoetara eramateko eta molekula konplexuen sintesia osatzeko erreaktibo sinple eta arruntak erabiliz.

Biomimetikaren arloan, aurrerakuntza garratsitzuenetarikoen jomuga prozesu biokimikoak aurrera eramateko entzimen ezaugarriak imitatzen dituzten pisu molekular txikiko molekula organikoen prestakuntza izaten da. Hau da, selektibitate handiz eta energia kostu txikienez prozesu biomimetikoak gidatzeko aktiboak diren molekula organikoen erabilerara zuzentzen da arreta. Ildo honetatik, katalizatzaile organikoek edo «organokatalizatzaileek» aipatutako entzimen pareko hainbat eskakizun dituzte, egitura eta funtzio arlokoak, eginkizun mimetikoa betetzeko. Organokatalizatzaileak, alde batetik, erreakzioa jasango duen substratua aktibatu behar du eta, beste aldetik, egitura zehatz bat selektiboki eraiki (produktu bakar bat sortzeko). Alabaina, espezifikotasun handiko entzimek ez bezala, hasierako substratu ezberdinak onartzeko gai diren katalizatzaileen garapena azkeneko helburua delarik, helburua lortu ahal izateko, prozesu kimiko anitz ahalbidetu behar du eta, beraz, aplikazio-eremua zabaldu.

Horrela, azken urteotan organokatalizatzaile asko diseinatu dira egitura eta funtzio anitzekin balio handiko molekulen (agrokimikoak, farmakoak, industria kimikoaren materialen egiturarako osagaiak...) eskala handi zein txikiko produkzioan erabili direnak. Ideia honen erabileraren arrakastaren isla izan da organokatalisiaren garapenari emandako 2021eko Kimikako Nobel Saria [1].

## 2. ORGANOKATALISIA ETA PROZESU BIOMIMETIKOEN KONPARAKETA

Aurtengo Nobel Sari horren oinarrietako bat L-Prolinak organokatalizatzaile gisa izan duen erabilera izan da. Izan ere, aurkitu zen aipatutako molekula —funtsezko hogeia aminoazidoetako bat— gai zela fruktosa bezalako azukreen glikolisi eta glukogenesi prozesuen [2] arduraduna den aldolasa entzimaren jarrera imitatzeko [3] (1. irudia).



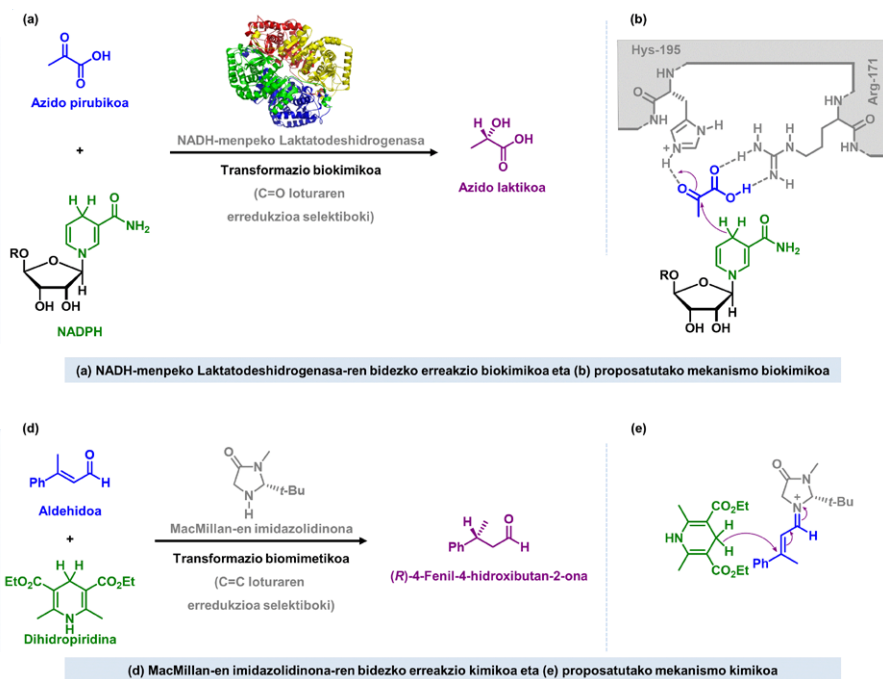
**1. irudia.** Aldolasa-ren (a-b) eta L-Prolina-ren (d-e) erreakzio eta mekanismoak.

Horrela, aminoazido honen erabilerak erreakzio aldolikoak burutzea ahalbidetu du; hau da, konposatu  $\beta$ -hidroxikarbonilikoak sintetizatzea, C-C lotura berri bat eratzean *R* konfigurazioa duen estereozentro bakar bat selektiboki sortuz. Era berean, konposatu hauek beste konposatu interesgarri askoren aitzindariak dira.

Aurreko garapenearen aurkikuntzaren sasoi berean, imidazolidinona motako katalizatzaileekin lotu zen aldehido  $\alpha,\beta$ -asegabe baten aktibazioa. Laktodeshidrogenasa entzimak azido laktikoaren biosintesian egiten duen transformazioaren antzera, imidazolidinona organokatalizatzailea ere gai da, iminio ioi bitartekari erreaktiboa eratuz eta nikotinamida adenina dinukleotido fosfato (NADPH) bezalako deribatu sintetiko bat erabiliz, konposatu karbonilkoen erredukzio enantioselektiboa aurrera eramateko (2. irudia) [4-5]. Aktibazio modu honen baliagarritasunaren isla dira mende hasierako hamarkadetan garatu diren hainbat transformazio kimiko enantioselektibo.

Aurrekari hauek bultzatu dituzte L-Prolina, imidazolidinona eta ondorengo urteetan garatutako organokatalizatzaileak erabiliz organokatalisi metodologiaren erreakzio kimiko anitzen hedakuntza eta haien ondorioz sortutako aurkikuntzak, organokatalisia 2021ean Kimikan Nobel Sariaren merezidun egin arte [1]. Garapen hauek molekula organiko konplexuak (farmakoak, azukreak, feromonak eta hormonak besteak beste) prestatzea

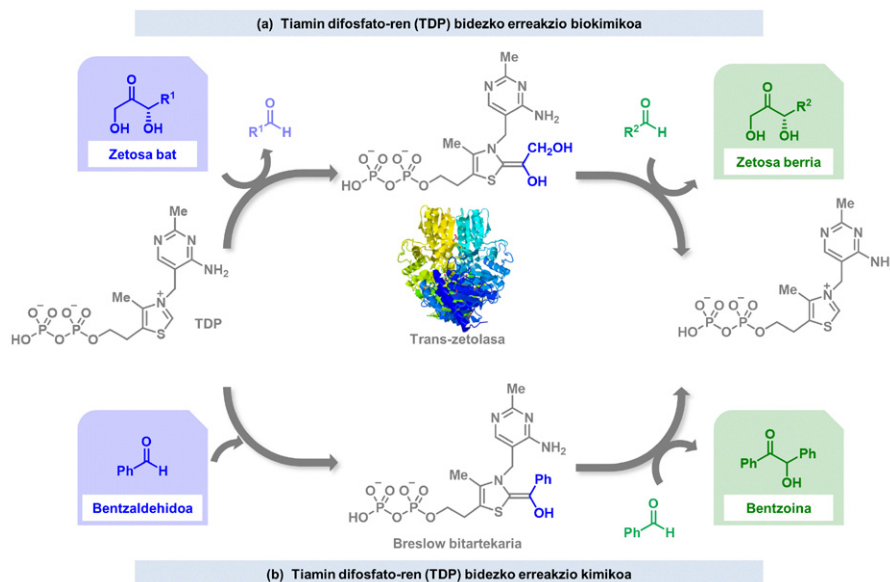
ahalbidetu dute, eta horrela agerian jarri dute sistema katalitiko hauek duten eraginkortasuna errektibitate-eredu berriak ezartzeko. Gainera, katalizatzaileak kiraltasuna izateak posible egiten du azken aduktua enantioselektiboki prestatzea.



**2. irudia.** Laktatodeshidrogenasa-ren (a-b) eta Macmillan-en imidazolidinonaren (d-e) erreakzio eta mekanismoak.

Arrakasta handia duen beste sistema katalitikoetako bat «tiamina-difosfato» edo TDP kofaktore entzimatikoa oinarrituta dago. Kofaktore honek pirubatoen deskarboxilazio-erreakzioaren bitartekoak egonkortzen ditu. Are gehiago, TDPak beste erreakzio biokimiko batean ere parte hartzen du: *trans*-zetolizazioan, transzetolasa entzima motak gidatutako azukreen prozesu metabolikoetan gertatzen den erreakzioan, hain zuzen. Prozesu biokimiko horretan zehar, kofaktore honetan dagoen tiazolidiniko taldeak lotura kobalentea eratzen du tetrosa edo pentosa batekin, lehenik, aldehido molekula bat kanporatuz eta, gero, beste aldehido molekula batekin erreakzioa ahalbidetuz. Zetosa berri bat sortzen da hortik (3a irudia). Prozesu biologiko hori aurreko erreakzio biomimetikoko kofaktore bera erabiliz eta *trans*-zetolizazioaren entzima arduraduna barik burutzen den erreakzio benzoinikoa da (3b irudia). Hau da, aldehido molekula bat beste aldehido

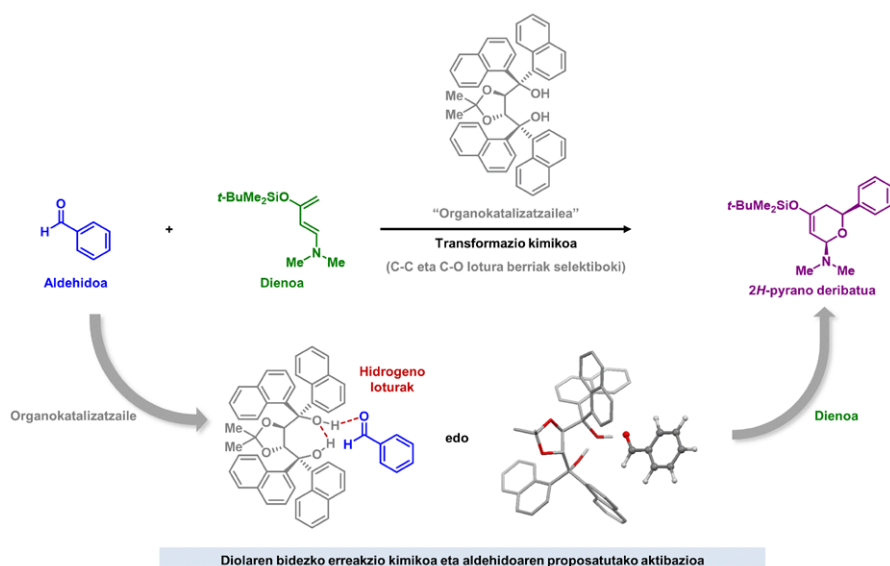
molekula bati gehitzen zaio Breslowen erreazio bitartekariaren bidez eta, horrela,  $\alpha$ -hidroxizetona bat lortzen da eratutako C–C lotura berriaren ondorioz. Berriz ere, arlo honetan aurrerakuntza esanguratsuenak erreaktivitatea eta selektibitatea erakusten duten organokatalizatzaile berriak garatu ondoren gertatu dira. Organokatalizatzaile hauek konplexutasun handieneko konposatuen eraketa sustatzen dute [7].



**3. irudia.** Trans-zetolasaren (goian) eta TDParen (behean) bidezko erreazio (bio)kimikoak.

Eztabaida gehien sortu duen entzimetako bat Diels-Alderasa entzima izan da. Entzima honek ahalbidetzen du dienoen eta aldehidoen arteko ziklazioak —Diels-Alder erreazioa hain zuzen ere— elkarrekintza ez-kobalenteen bidez (hidrogeno-loturak nagusiki) modu katalitikoan gauzatzea. Entzima hauek makromolekulak prestatu eta manipulatzeko —hots, konplexutasun handiko egitura molekularrak eratzeko— gai direnez, horien antzeko egitura sinplekun organokatalizatzaileak aztertu dira. Horrela, posible izan da molekula sinpleetatik (dieno eta aldehido aromatikoak) sei katebegiko konposatu ziklikoak zuzenean eratzeta. Sistema entzimatikoko horiek substratu-katalizatzaile gunea eratzeaz eta aldehidoa aktibatzeaz ez ezik, transformazio horri lotutako hesi energetikoa murrizteaz ere arduratzen dira. Diol motako organokatalizatzaileen kasuan [8], sistema entzimatikokoetan askotan agertzen diren entzima-substratu hidrogeno-interakzio egonkortzaileak imitatzea lortzen du (4. irudia). Prozesu katalitiko biomi-

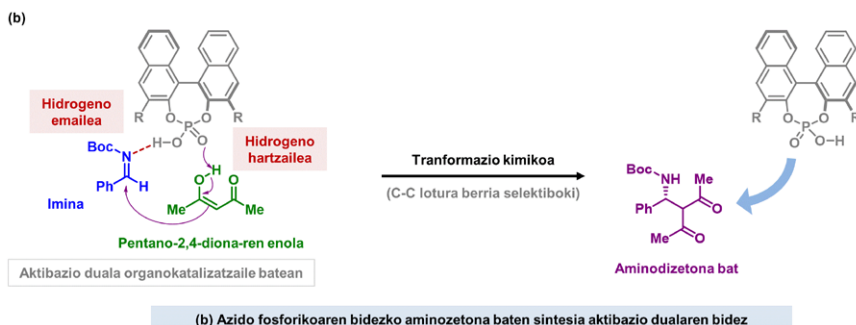
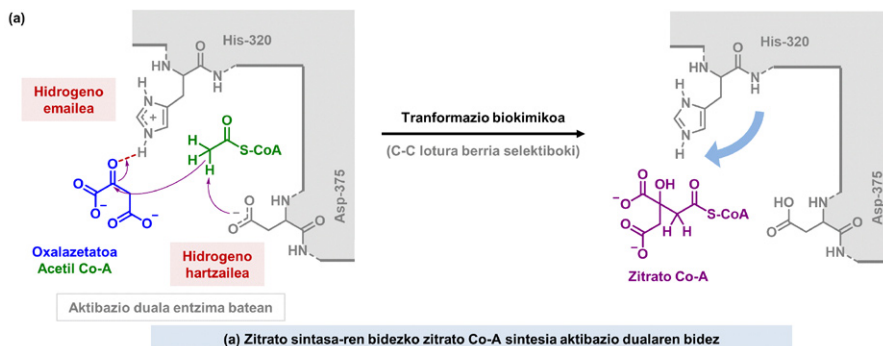
metiko honek garapen handia izan du beste sistema eraginkorrago batzuk aurkitu direlako. Gainera oso interesgarria izan da industriaren ikuspegitik, aplikazio-eremua handitu dutelako eta, batez ere, katalizatzaile gisa jarduteko gai diren molekulen aniztasun handiagatik.



#### 4. irudia. Organokatalizatzailearen bidezko Diel-Aldersa-ren mekanismo kimikoa.

Beste sistema biomimetiko interesgarrietako bat, eraginkortasunaren eta aplikazio-eremuaren ikuspegitik, azido edo base gisa jarduten duten organokatalizatzaileak dira. Horiek eta substratuak elkarri eragiten diote protonazio edo desprotonazio bidezko aktibazioaren bidez. Bi substratu aldi berean aktibatuzko, katalizatzaile bakarra erabil daiteke, aktibazio mota biak erabiliz; aktibazio duala alegia. Gainera, katalizatzailearen eta substratuaren arteko elkarrekintza kobalentea ez izateak aukera ematen du katalizatzailearen kantitate oso txikia erabiltzeko eta kostuak aurrezteko. Azterketa-eremu honetako adibiderik interesgarrietako bat azido fosforikoaren deribatuena da. Katalizatzaile hauek izaera azidoko (P–O–H) eta basikoko (P=O) bi funtzionalitate dituzte, eta, horrela, protonazio edo desprotonazio bidez bi substraturen aldi bereko aktibazioa ahalbidetzen dute (5. irudia) [9]. Transformazio mota hau prozesu entzimatikoa anitzen antzekoa da; adibidez, zitrato sintasa entzimaren eremu aktiboan dauden aminoazidoak aktibatu daitezke, azetil koentzima-A (azetil Co-A) desprotonazio bidez, eta azido fosforikoak katalizatutako oxalazetatoaren protonazioz, dizetonearen oxigeno batek protoi baten hartzea ahalbidetzen du, eta, aldi berean,

protoi bat imina bati ematen dio (hidroxilo protoi emaile baten bidez). Aipatutakoa substratuaren eta katalizatzailearen arteko elektroimugimendugisa irudika daitekeen prozesua da. Aurkeztutako organokatalizatzaileek ahalbidetzen dituzten erreakzioak enantioselektiboki ere egin daitezke; hau da, *R* konfigurazioko isomeroaren eraketarekin nagusiki.



**5. irudia.** Zitrato sintasaren (goian) eta azido fosforikoaren (behean) bidezko erreakzio (bio)kimikoak.

Ondorioz, azken urteotan, entzimen gune aktiboak mimitizatuz sortutako pisu molekular txikiko substantzia organiko edo organokatalizatzaile berriei esker, modu errazean prestatu ahal izan dira intereseko molekula organiko ugari. Horregatik, merezimendu osoz jaso du organokatalisiaren arloak aurtengo Kimikako Nobel Saria. Organokatalizatzaile biomimetikoen eta dagokien entzimen artean gertatzen den biomimesia substratu bat edo batzuk aktibatzearen bidez gertatzen da. Substratu horiek erretegitate areagotuko espezieak eratuz erreakzionatzen dute, (a) lotura kobalenteak eratuz, hala nola L-Prolina, imidazolidinona eta tiamina difosfatoa (TDP), (b) hidrogeno-loturak eratuz, eta (c) aktibazio dualaren bidez, azido fosforikoak bezala. Ikerketa arlo honen etorkizunerako aukerak zabalak dira; batez ere, organokatalizatzaileek, duten moldakortasunagatik, hainbat erreak-

tibo berriren eraldaketa susta dezaketelako, baina baita selektibitateagatik ere, edozein sistema entzimatikoa berezkoa den bezala.

## ESKER ONA

Artikulu hau honako hauei esker gauzatu da: «Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (MCIU) (FEDER-CTQ2017-83633P / FEDER-PID2020-118422-GB-I00)» eta Eusko Jaurlaritza (IT908-16 / IT1558-22).

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Nobel Sariaren URL-a: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/> (2022 urriaren 1a)
- [2] DU J., SAY R.F., LÜ W., FUCHS G., EINSLE O. 2011. «Active-site remodelling in the bifunctional fructose-1,6-bifosfate aldolase/phosphatase». *Nature*, **478**, 534-538.
- [3] LIST B., LERNER R.A., BARBAS III C.F. 2000. «Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions». *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395-2396.
- [4] SWIDEREK K., PANETH P. 2011. «Differences and similarities in binding of pyruvate and l-lactate in the active site of M4 and H4 isoforms of human lactate dehydrogenase». *Arch. Biochem. Biophys.*, **505**, 33-41.
- [5] OUELLET S.G., TUTTLE J.B., MACMILLAN D.W.C. 2005. «Enantioselective organocatalytic hydride reduction». *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 32-33. Ikusi ere jatorrizko ikerketa: AHRENDT K.A., BORTHS C.J., MACMILLAN D.W.C. 2000. «New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction». *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243-4244.
- [6] MOLANDER G.A., KNOCHEL P. 2014. «Comprehensive Organic Synthesis 2nd Edition». Elsevier: Oxford, Erresuma Batua.
- [7] REYES E., URÍA U., CARRILLO L., VICARIO J.L. 2017. «Enantioselective cascade reactions under N-heterocyclic carbene catalysis». *Synthesis*, **49**, 451-471.
- [8] HUANG Y., UNNI A. K., THADANI, A.N., RAWAL V.H. 2003. «Single enantiomers from chiral-alcohol catalyst». *Nature*, **424**, 146.
- [9] URAGUCHI D., TERADA M. 2004. «Chiral Brønsted acid-catalyzed direct Mannich reactions via electrophilic activation». *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5356-5357.