

Ensayo

La síntesis química “click” y la “bioortogonal” ganan el premio Nobel 2022

The “click” and “bioorthogonal” chemical synthesis win the Nobel Prize 2022

Este año ganaron el premio Nobel de química K. Barry Sharpless y Morten Meldal por la “síntesis click” y Carolyn R. Bertozzi por la “Bioortogonal”. (Ramström, 2022) Es muy posible que este premio hubiera empezado a gestarse cuando Sharpless recibió su primer Nobel hace 21 años (sí, así como se oye, este es su segundo Nobel en química). Desde entonces expresaba su convicción (Kolb *et al.*, 2001) de que la síntesis química debía dejar de imitar en forma precisa las moléculas naturales, y más bien moverse hacia reacciones más simples, que produjeran mucho menos productos secundarios indeseables y que por su precisión fueran muy eficientes.

La síntesis química es un asunto de gran complejidad. La formación de enlaces estables (por ejemplo, C-C) requiere mucha energía, a veces condiciones y solventes poco “amables” y generan muchos productos indeseables que son de difícil separación. En esas condiciones el rendimiento es bajo, y la producción industrial puede resultar imposible por sus costos. Por otro lado, en los compuestos biológicos se encuentran muchos enlaces débiles, que son fundamentales para su funcionalidad, pero que no podrían ser usados en síntesis por su inestabilidad.

Lo que propusieron los premiados (y otros) fue encontrar unos grupos funcionales que se acoplaran en forma dirigida, con facilidad, y que de todas formas generaran enlaces fuertes, irreversibles en las condiciones usuales en las que vivimos.

Los grupos de Sharpless y de Meldal simultáneamente describieron una buena reacción que cumple con esas condiciones: aquella que se produce entre una azida y un alquino. Las azidas son moléculas con tres átomos de nitrógeno unidos linealmente; los alquinos tienen un enlace triple entre dos carbonos. Estos compuestos reaccionan con un simbólico “click”. Es algo como lo que pasa con las fichas de un lego, que solo pueden unirse en una dirección, pero, que pueden, imaginativamente, construir estructuras muy complejas. En el caso de la “química click” imitando estructuras naturales, o inventando unas que no existen en este mundo, pero que pueden cumplir funciones importantes.

Por supuesto el asunto no es tan fácil. Para empezar, las azidas son tan reactivas que a veces explotan. Para controlar esa reacción, los dos grupos descubrieron que el cobre era un catalizador que promovía la síntesis, sin peligros colaterales, y con rendimientos extraordinarios.

Las promesas de esta tecnología desbordan la imaginación. Ya hay proyectos en todo el mundo que la usan para obtener fármacos (nuevas quimioterapias contra el cáncer y novedosos antibióticos), polímeros con funciones ‘extrañas’ como la conducción de la electricidad, herbicidas, retardantes de la corrosión, matrices para reconstrucción de tejidos vivos y la lista se extiende, mucho más.

Lo que no podían imaginar Sharpless y Meldal era que algo parecido se pudiera hacer en seres vivos. Las condiciones de la reacción de todas formas no son tan amables como para eso, y el cobre, usado como catalizador, es tóxico. Acá aparece la sorprendente contribución de Carolyn R. Bertozzi. La llamó “síntesis bioortogonal”. En geometría ortogonal se

Citación: Wasserman M. La síntesis química “click” y la “bioortogonal” ganan el premio Nobel 2022. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 46(181):999-1001, octubre-diciembre de 2022. doi: <https://doi.org/10.18257/raccefyn.1790>

Editor: Elizabeth Castañeda

Correspondencia:

Moisés Wasserman;
mwassermann@unal.edu.co

Recibido: 9 de octubre de 2022

Aceptado: 9 de octubre de 2022

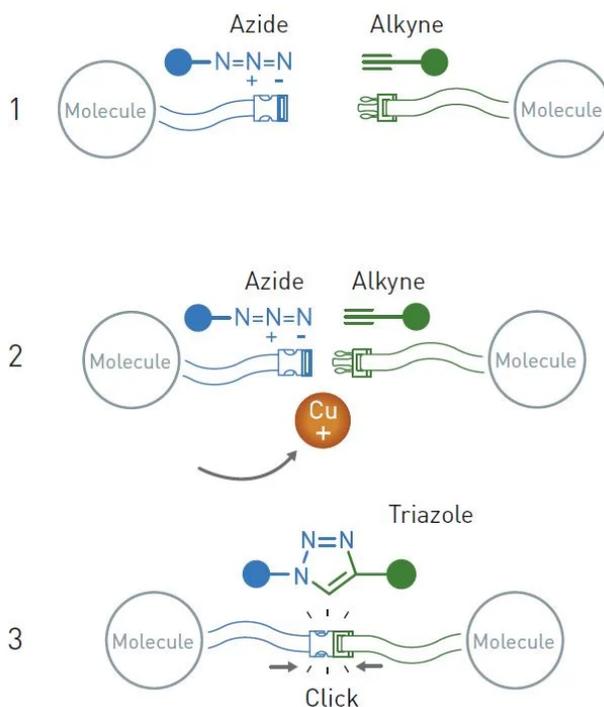
Publicado en línea: 14 de octubre de 2022



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

The click reaction that changed chemistry

Azides and alkynes react very efficiently when copper ions are added. This reaction is now used globally to link molecules together in a simple manner.



©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

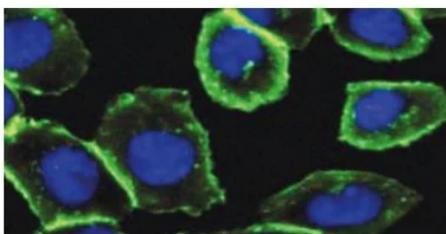
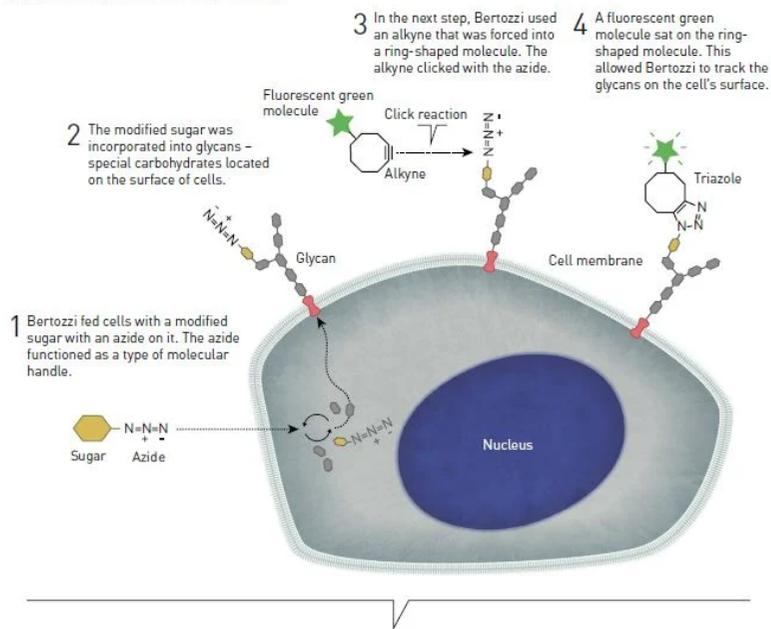
Representación de la síntesis click. Tomado de The Nobel Prize in Chemistry 2022. Popular Science Background. The Royal Swedish Academy of Science, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/popular-information/>

refiere a lo que está perpendicular a un plano. Análogamente en síntesis la ortogonalidad describiría a un conjunto de grupos químicos, completamente independientes, que podrían ser añadidos o removidos en la presencia de otras clases de compuestos, sin interactuar con ellos. Serían grupos ‘indiferentes’ ante la presencia de otros.

Los compuestos “click” desarrollados cumplen perfectamente con esta condición y Bertozzi ya había demostrado que podía lograr que algunos de ellos, tras una manipulación de algunas células, se encontraran presentes en su superficie (**Dube & Bertozzi, 2001**). Sin embargo, para lograr la reacción “click” en células vivas había que encontrar una forma de facilitarla que no dependiera del cobre, que es tóxico. La propuesta que fue desarrollando Bertozzi fue el uso de alquinos cíclicos. El estrés que genera la torción de la molécula cíclica proveía la energía necesaria para reemplazar el catalizador. Así logró algo que parecía un imposible. Poder modificar químicamente la superficie de una célula viva, sin afectar su funcionamiento normal.

También esta química “bioortogonal”, como la “click”, ha abierto posibilidades insospechadas. Ninguna de las dos fue desarrollada con las aplicaciones en mente (aunque científicos tan inteligentes no podían desconocer su potencial). Las dos son usadas hoy en muchos laboratorios, con múltiples y diversos objetivos. Se han convertido en un instrumento excelente para la síntesis química moderna.

Bioorthogonal chemistry illuminates the cell



Bertozzi used the strain-promoted click reaction to track glycans. They have a green glow in the picture. The cell nucleus is coloured blue. Thanks to the glycans' green glow, Bertozzi was able to follow them in the cell.

Image from *Proc Natl Acad Sci USA* (2007) 104:16793–16797

Representación de la química bioortogonal Tomado de The Nobel Prize in Chemistry 2022. Popular Science Background. The Royal Swedish Academy of Science, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2022/popular-information/>

Moisés Wasserman

Académico Honorario Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Referencias

Ramström, O. (2002) The Royal Swedish Academy of Sciences - 5 October 2022.

Kolb H.C., Finn, M.G., Sharpless, K.B. (2001). Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, 40, 2004–2021.

Dube, R.D., Bertozzi, C.R. (2003). Metabolic oligosaccharide engineering as a tool for glycobiology. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7, 616–625.