

El premio Nobel de Química (2022): Química clic y Química bioortogonal

Tres meses antes de que la Academia Sueca de Ciencias anunciara en 2001 la concesión del premio Nobel a William S. Knowles, Ryoji Noyori y Barry Sharpless, el propio Sharpless publicaba una revisión sobre lo que denominó Click Chemistry; [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11%3C2004::AID-ANIE2004%3E3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11%3C2004::AID-ANIE2004%3E3.0.CO;2-5) este año la Academia volvió a distinguirlo con el premio Nobel. Es poco frecuente que una persona consiga dos premios Nobel, más allá de la conocidísima Maria Skłodowska-Curie (Física en 1903 y Química en 1911), sólo Frederick Sanger (Química en 1958 y 1980), John Bardeen (Física en 1956 y 1972) y Linus Pauling (Química en 1954 y Paz en 1962).

El Nobel de 2022 conecta con una serie de reconocimientos a los químicos que desarrollan nuevas reacciones que permiten preparar moléculas en el laboratorio, y a escala industrial en muchos casos, para el desarrollo de nuevos materiales y fármacos usando una aproximación modular, a modo de bloques de Lego. Sólo en lo que va de siglo XXI se ha concedido en cinco ocasiones a estos menesteres: 2001 y 2021 al desarrollo de catalizadores para síntesis asimétrica, 2005 y 2010 a las reacciones de metátesis y a la formación de enlaces carbono-carbono catalizada por paladio, respectivamente, y en 2016 a la construcción de máquinas moleculares. Pero en 2022 se destaca no una reacción concreta, aunque hay un ejemplo particularmente identificador de la Click Chemistry sobre la que después se volverá, si no una estrategia que permite conectar dos fragmentos moleculares *sin que se forme ningún subproducto*. De este modo se pueden construir estructuras moleculares diversas minimizando al máximo los residuos y atendiendo a unos de los principios de la Química Sostenible: la economía atómica; esto es, no “desperdiciar” materia al tiempo que se evitan etapas de purificación de los compuestos preparados.

Pero como avanzábamos hay una reacción que es el paradigma de la Química Click: la reacción de una azida -una especie constituida por tres átomos de nitrógeno- con un hidrocarburo con un enlace triple, un alquino, que forma una nueva molécula cíclica -un 1,2,3-triazol- que incorpora todos los átomos de los reactivos iniciales aumentando notablemente la magnitud molecular. Aunque esta reacción era conocida desde 1893 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/prac.18930480114> y fue estudiada en la década de los años 50 por, entre otros, los premios Nobel Kurt Alder y Karl Ziegler, su uso estaba muy limitado hasta que, también en 2001, Morten Meldal descubrió que la catálisis por iones cobre (I) permitía realizar la reacción a temperatura ambiente, con altos rendimientos <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo011148j> con elevada selectividad y una aceleración de 10^7 respecto al procedimiento original. En este avance concurrió una vez más la serendipia ya que el resultado encontrado -la formación de un triazol- no era el objetivo de la reacción que llevaron a cabo. Este “*hallazgo valioso que se produce de manera accidental o casual*” (RAE) requiere un elevado conocimiento previo y la inteligencia para ponerlo en valor como ocurrió en el caso del Meldal. Sharpless también contribuyó en ese mismo año 2002 de una manera notable a la reacción paradigma de la Click Chemistry al realizarla en agua -el disolvente ideal en el ámbito de la Química Sostenible- [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-3773\(20020715\)41:14%3C2596::AID-ANIE2596%3E3.0.CO;2-4](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1521-3773(20020715)41:14%3C2596::AID-ANIE2596%3E3.0.CO;2-4) De este modo se abrió un panorama extraordinario para la preparación de moléculas con aplicaciones en muy diversos campos, habida cuenta de que la química ya proporcionaba en ese momento posibilidades variadas para la incorporación de una azida o de un alquino en estructuras moleculares que pueden, ahora, ser unidas con facilidad. Entre los numerosos ejemplos existentes en la literatura uno especialmente llamativo en la síntesis de una supermolécula ¡de tamaño de 4 nm! -

superbola según los autores- que son potentes inhibidores de la infección celular por un virus del Ébola artificial. La molécula contiene trece unidades de C₆₀-fullereno, decoradas hasta con 120 moléculas de carbohidratos, y que han sido unidas a través de doce reacciones Click. <https://www.nature.com/articles/nchem.2387>

Bertozzi, que trabajaba en métodos para determinar la estructura y función de los azúcares en las células, se preguntaba si era posible realizar reacciones orgánicas dentro de un organismo vivo. El desarrollo de este tipo de reacciones abrió una nueva línea en la química biológica.

En el año 2000 Bertozzi introduce el término biortogonal para definir reacciones quimioselectivas que pueden usarse en sistemas biológicos. Son reacciones que pueden realizarse en condiciones fisiológicas sin interferir ni afectarse por los procesos biológicos que ocurren en el entorno.

Su atención se centró en los glicanos, carbohidratos que se unen en la superficie celular a las proteínas de membrana en reacciones como la reacción de Staudinger (H. Staudinger premio Nobel de Química 1953) y la reacción clic de azidas y nitrilos.

Sin embargo, el uso de sales de cobre como catalizador limitaba el uso de la reacción clic en aplicaciones biológicas. Bertozzi aprovechó un descubrimiento de Huisgen, que encontró que las reacciones ocurrían muy rápidamente en sistemas tensionados. Así Bertozzi mostró que la reacción con cicloalquinos ocurría rápidamente sin necesidad de catalizador.

Pudo demostrar su concepto preparando azúcares modificados con una azida que introducidos en una célula. Esos azúcares se incorporaban a glicanos extracelulares. En un segundo paso, la reacción de cicloadición (clic) con un cicloalquino que portaba una parte fluorescente verde permitió ver su incorporación en la superficie y así se pudo rastrear la posición y función de los glicanos.

Esta reacción ha tenido múltiples aplicaciones. Por ejemplo, en el caso de Bertozzi se ha centrado en los glicanos en la superficie de células tumorales, donde ha mostrado que algunos glicanos pueden proteger a los tumores del ataque del sistema inmunitario y hacer que las células inmunitarias se apaguen. Este descubrimiento ha dado paso al desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos que utilizan anticuerpos de glicanos específicos de células tumorales. Una vez reconocida la célula tumoral a través de la unión del anticuerpo a su glicano, una segunda molécula unida mediante clic, como puede ser un radioisótopo, permite seguir el rastro a la célula tumoral mediante escaneo.

Recordando la intervención de Sharpless en 2001 al recibir el galardón, la Academia señala *“estas cuatro palabras de elogio son necesarias para hacer justicia a la química para la que él, Carolyn Bertozzi y Morten Meldal han sentado las bases. Además de ser elegante, inteligente, novedosa y útil, también aporta el mayor beneficio a la humanidad.”* Idea esta última siempre presente en la concesión de los premios Nobel como reflejó Alfred Nobel en su testamento.

Carolyn R. Bertozzi (1966, EEUU). Doctora (1993) por la Universidad de California en Berkeley, California (EEUU). Professor en la Universidad de Stanford, California (EEUU).

Morten Meldal, (1954, Dinamarca). Doctor (1986) por la Universidad Técnica de Dinamarca. Professor en la Universidad de Copenhague, Dinamarca.

K. Barry Sharpless (1941, Filadelfia, EEUU). Doctor (1968) por la Universidad de Stanford. Professor en el Scripps Research, La Jolla, California, EEUU.