

## PREMIO NOBEL PER LA CHIMICA 2021

assegnato a

*Benjamin List e David W. C. MacMillan\**

“per la scoperta dell'organocatalisi asimmetrica”

di Luigi Panza \*



\* Professore associato di chimica organica presso l'Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro" a Novara



La vita quotidiana, spesso inconsapevolmente, dipende dalla capacità dei chimici di costruire composti semplici o complessi, con svariate proprietà: nuovi materiali, con caratteristiche sempre più performanti, composti capaci di generare o di immagazzinare energia, molecole con effetti biologici e farmaceutici. Un aspetto che negli ultimi tempi si sta sempre più affermando è lo sviluppo di metodi che siano anche il più possibile rispettosi dell'ambiente.

Uno strumento potente per raggiungere questi risultati è l'utilizzo di catalizzatori, composti che agiscono come

“*facilitatori*” della reazione, modificandone il decorso e sostanzialmente abbassando

l'energia di attivazione del processo, e vengono utilizzati in quantità molto piccola rispetto ai composti che devono subire la trasformazione e, in linea di principio, si ritrovano invariati al termine del processo senza quindi fare parte dei prodotti. Sino a non molti anni fa si riteneva che i catalizzatori appartenessero a due categorie: metalli (e composti organometallici, cioè composti organici contenenti un metallo) ed enzimi, cioè catalizzatori biologici (sono i responsabili della gran parte delle reazioni che avvengono nel nostro corpo) che possono però essere prodotti e utilizzati in trasformazioni industriali.

Una caratteristica fondamentale di molti composti naturali è che questi possono essere chirali (dal greco *cheir*, mano): ciò significa che questi composti sono asimmetrici e possono esistere come enantiomeri, cioè come due immagini speculari non sovrapponibili. Per semplificare e visualizzare il concetto possiamo immaginare gli enantiomeri come una mano destra o sinistra: sono l'una l'immagine speculare dell'altra



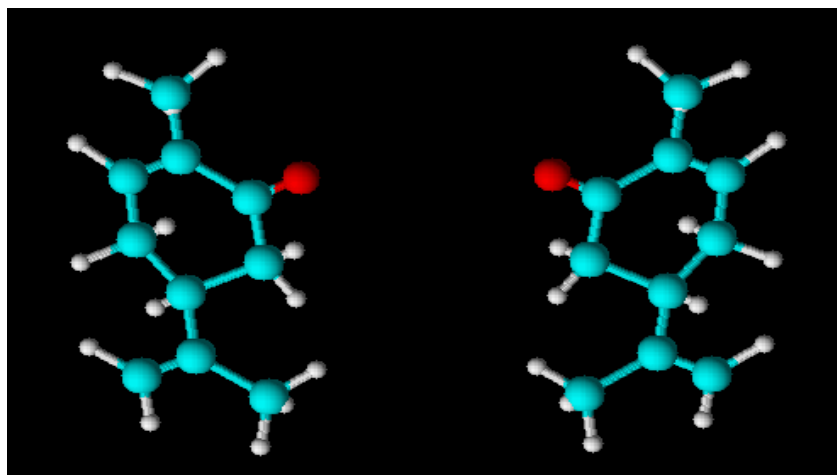
*Benjamin List e W. C. MacMillan*

ma se si mettono una sopra l'altra non sono sovrapponibili.



*Le mani sono oggetti chirali*

Gli enantiomeri possono essere distinti e comportarsi in modo diverso l'uno dall'altro quando interagiscono con qualcos'altro che sia anch'esso asimmetrico, come la luce polarizzata (che viene ruotata a destra da un enantiomero e a sinistra dall'altro) o le proteine e gli enzimi nel nostro corpo o, ad esempio, il carvone, un composto naturale che ha due enantiomeri, uno (quello di destra, che ruota a destra la luce polarizzata) ha aroma di menta mentre l'altro ha odore di cumino.



*Enantiomeri del carvone*

Questo diverso comportamento dipende dal fatto che i recettori nel nostro naso sono chirali (= asimmetrici). Questa proprietà ha un effetto di cruciale importanza in ambito farmaceutico: esistono numerosi farmaci chirali in cui un enantiomero è responsabile dell'attività, mentre l'altro, nei casi più fortunati, non ha effetti avversi, in alcuni casi può avere invece effetti dannosi. Essere in grado di guidare una reazione preferenzialmente verso un enantiomero rispetto a un altro ha quindi un'enorme importanza nel controllo degli effetti biologici di un composto.

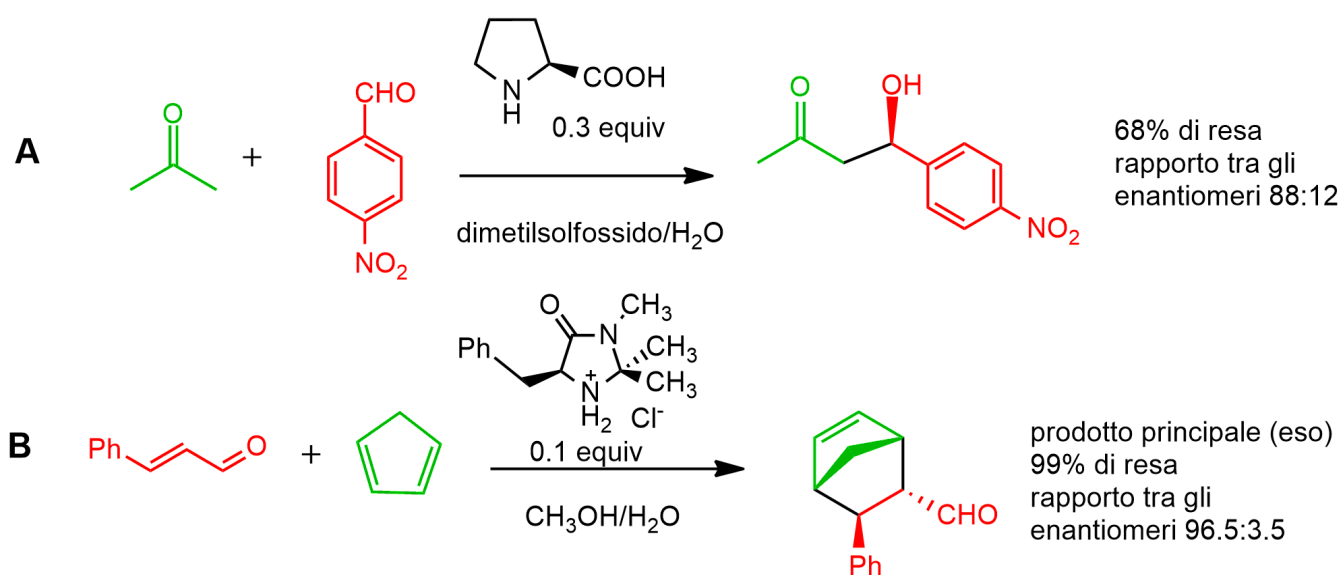
A testimonianza dell'importanza attribuita, sia alla catalisi, sia alla capacità di generare composti chirali, il premio Nobel del 2001 è stato assegnato proprio per la catalisi asimmetrica tramite l'utilizzo di catalizzatori metallici; e nel 2018 il premio è stato assegnato per ricerche finalizzate alla ottimizzazione degli enzimi.

Nel 2000 List e MacMillan hanno introdotto, indipendentemente e per la prima volta, un terzo tipo di catalisi, tramite l'utilizzo di piccole molecole organiche non solo per catalizzare alcune reazioni, ma anche per favorire la formazione preferenziale di un enantiomero rispetto all'altro. L'aspetto più interessante e rilevante è nell'innovatività dell'idea, che ha preso spunto dall'imitazione dell'attività catalitica degli enzimi, ispirandosi quindi alle basi chimiche di alcune reazioni che avvengono in natura.

Gli enzimi sono normalmente molecole molto grosse costituite da centinaia di amminoacidi. La loro attività catalitica può dipendere dalla presenza di metalli, ma ci sono molti enzimi in grado di catalizzare reazioni chimiche senza l'aiuto dei metalli. In questi casi, l'attività catalitica dipende da uno o pochi amminoacidi presenti nel sito attivo dell'enzima.

La domanda che si è posto List è stata essenzialmente se fosse possibile catalizzare una reazione chimica utilizzando un singolo aminoacido. Il tentativo è stato una scommessa, in quanto negli enzimi gli aminoacidi responsabili dell'attività catalitica sono mantenuti in una disposizione spaziale opportuna per la catalisi della struttura dell'intera catena peptidica.

List ha provato, con scarse aspettative come da lui stesso dichiarato, a catalizzare una reazione di condensazione aldolica (una reazione che unisce tra loro due molecole di un'aldeide formando un nuovo legame carbonio-carbonio generando una molecola che normalmente è chirale) utilizzando un singolo aminoacido, la L-prolina (che, ricordiamo, è chirale), probabilmente ispirandosi ad una vecchia reazione degli anni 70 (la reazione Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert), che non è stata successivamente sviluppata. La reazione ha inaspettatamente avuto successo generando non solo il prodotto atteso ma ottenendo anche la formazione preferenziale di uno dei due enantiomeri<sup>1</sup>.



A) prima reazione organocatalitica di List; B) prima reazione organocatalitica di MacMillan

Contemporaneamente, ed in modo indipendente, il gruppo di MacMillan, a quel tempo all'Università della California, Berkeley, ha introdotto un catalizzatore chirale un grado di promuovere la reazione di Diels-Alder, una reazione in grado di formare composti ciclici a 6 atomi di carbonio<sup>2</sup>.

Queste iniziali esplorazioni hanno portato a un enorme sviluppo di questo terzo tipo di catalisi<sup>3</sup>, che MacMillan ha battezzato organocatalisi. L'organocatalisi ha dimostrato di avere enormi implicazioni applicative: contribuisce a migliorare l'efficienza di processi sintetici permettendo di operare in condizioni blande e molto semplici, consente di diminuire l'uso di catalizzatori metallici che, tra l'altro, richiedono precauzioni particolari nell'uso, con evidenti vantaggi ambientali e ha già avuto un impatto considerevole nell'ambito della chimica medicinale.

La ricerca è tuttora molto attiva in questo ambito e gli scienziati usano molecole organiche per catalizzare una vasta gamma di reazioni. Questi sviluppi sono stati resi possibili da questo nuovo approccio che Benjamin List e David MacMillan hanno introdotto nei loro lavori iniziali.

Luigi Panza

(Professore associato di chimica organica presso l'Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro" a Novara)

**Riferimenti**

1. B. List, R. A. Lerner e C. F. Barbas III, Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 2395–2396.
2. K. A. Ahrendt, C. J. Borths e D. W. C. MacMillan, New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 4243–4244.
3. per una discussione generale vedi a) V. D.Oliveira, M. F.Cardoso e L. D.Forezi, Organocatalysis: A Brief Overview on Its Evolution and Applications. *Catalysts*, 2018, 8, 605. b) A. Sinibaldi, V. Nori, A. Baschieri, F. Fini, A Arcadi e A. Carlone, Organocatalysis and Beyond: Activating Reactions with Two Catalytic Species. *Catalysts*, 2019, 9, 928.