ISSN 1669-9106 MEDICINA (Buenos Aires) 0000: 00: 000-000

PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2026 POR EL DESCUBRIMIENTO DE LOS EFECTOS NO LINEALES Y LA AUTOCATÁLISIS EN LA SÍNTESIS ORGÁNICA ASIMÉTRICA

PABLO J. AZURMENDI[1, 2], ISABEL A. LÜTHY[3,4]

[1]Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, División de Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, [2]CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), [3]Instituto de Biología y Medicina Experimental - CONICET, [4] CONICET, Buenos Aires, Argentina

E-mail: azurmendi.pablo@lanari.uba.ar, i.luthy@ibyme.org.ar

La Real Academia de las Ciencias de Suecia ha decidido otorgar el Premio Nobel de Química 2026 a Henri B. Kagan y Kenso Soai por el descubrimiento de efectos no lineales en la catálisis asimétrica y la autocatálisis asimétrica[1].

Henri B. Kagan (Fig. 1A), nació en 1930 en Boulogne-Billancourt, Francia, se doctoró en 1960 en el *Collège de France*, Francia. Es Profesor emérito de la *Université Paris-Saclay*, Francia. Kenso Soai (Fig. 1B), nació en 1950 en Hiroshima, Japón, se doctoró en 1979 en la Universidad de Tokio, Japón. Es Profesor emérito de la Universidad de Ciencias de Tokio, Japón.

En su informe para la prensa, la Real Academia Sueca indica que el premio fue otorgado porque "hicieron que la química eligiera una imagen especular" (Fig. 1 C), según traducción textual del comunicado. Y explican los fundamentos.

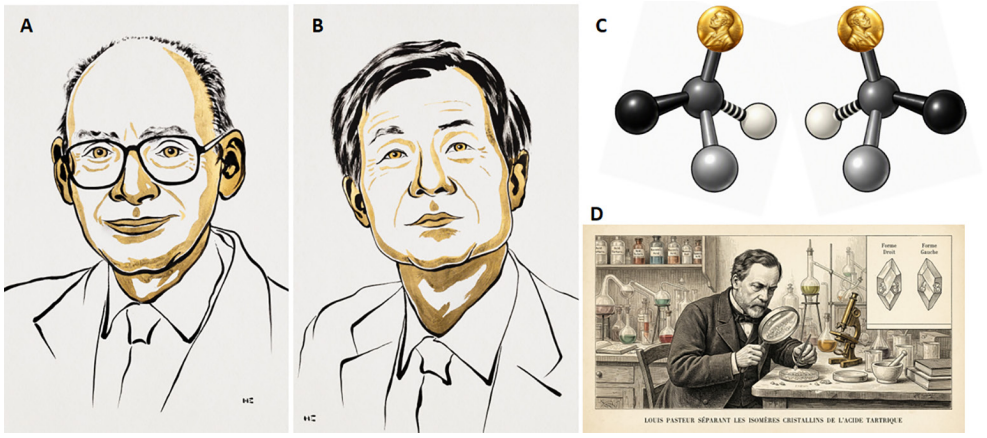
¿Qué es la homoquiralidad?

Algunas moléculas, como los aminoácidos, existen en dos variantes especulares. Sin embargo, los organismos vivos solo contienen una de ellas. El modo en que pudo surgir tal asimetría química fue un misterio para los químicos durante mucho tiempo. Henri B. Kagan y Kenso Soai son galardonados con el Premio Nobel de Química 2026 por descubrir una solución a este enigma[1].

La química de la vida es lo que los químicos denominan "homoquiral", término derivado de las palabras griegas para "mismo" y "mano". Al igual que las manos, todos los aminoácidos existen en dos variantes especulares (isómeros ópticos o enantiómeros), pero solo una de ellas se encuentra en las proteínas de nuestras células; la otra rara vez aparece en la naturaleza. Durante mucho tiempo, los químicos se preguntaron cómo podía surgir la homoquiralidad. Al experimentar con reacciones químicas capaces de generar dos moléculas especulares, siempre obtenían proporciones iguales de ambas en sus tubos de ensayo. No obstante, se esforzaban por producir una sola de éstas, ya que, en el desarrollo de moléculas destinadas a interactuar con seres vivos –como ocurre en la industria farmacéutica–, solo una de ellas produce el efecto deseado[1].

El átomo de carbono forma un centro asimétrico cuando tiene cuatro sustituyentes distintos. El organismo contiene un gran número de dianas biológicas homoquirales entre las cuales podemos citar aminoácidos (y por lo tanto proteínas y enzimas), carbohidratos y ácidos nucleicos[2]. Podríamos definir la homoquiralidad como la propiedad por la cual los seres vivos utilizan de una sola orientación tridimensional (un solo enantiómero) para construir moléculas esenciales como aminoácidos y azúcares, en lugar de

Figura 1 | A: Henri Kagan. B: Kenso Soai, ambas provienen de la página de la Real Academia Sueca de Ciencias. C: Representación de las estructuras estereoméricas del carbono en las que se asientan los avances reconocidos en esta edición del Premio Nobel de Química. D: Louis Pasteur con su clásico experimento de separación de isómeros ópticos de ácido tartárico. Los paneles C y D fueron solicitados a la IA de Copilot y de Gemini, respectivamente (sin derechos de autor).



usar una mezcla equitativa de ambas formas. El origen de la homoquiralidad en los sistemas biológicos es un enigma que ha suscitado considerable atención. Actualmente, la hipótesis predominante sostiene que la homoquiralidad surgió mediante un proceso progresivo, quizás vinculado a la evolución química abiótica, que finalmente favoreció a los azúcares D (dextrógiros o +), es decir, que giran el plano de la luz polarizada hacia la derecha (en el sentido de las agujas del reloj) y a los aminoácidos L (levógiros o -) que lo giran hacia la izquierda (en sentido contrario a las agujas del reloj). Tal escenario requiere un desequilibrio inicial entre enantiómeros y, partiendo de esta premisa, surge la pregunta: ¿qué procesos químicos podrían haber sido responsables de dicho desequilibrio inicial?[3].

Descubrimiento de la quiralidad por Luis Pasteur

Los intentos de descubrir cómo sintetizar o separar moléculas de utilidad, ya sea industrial o farmacéutica, datan de cerca de dos siglos. En 1848 Luis Pasteur describió con gran detalle una forma fascinante de resolver un enigma que enfrentaba la industria del vino, describiendo en esa investigación la quiralidad. Aparecían en su producción o almacenamiento el ácido tartárico que desviaba la luz polarizada (en ese momento mediante un polariscopio por reflexión) hacia la derecha mientras que la mezcla racémica (D-tartárico y L-tartárico), en ese momento denominada ácido racémico, no. Cristalizó ambos ácidos y descubrió que el segundo estaba formado por dos formas cristalinas diferentes. Una traducción bastante fidedigna de un párrafo crucial del artículo original sería: "He separado con cuidado los cristales que presentaban hemiedría derecha de aquellos que presentaban hemiedría izquierda, y he observado por separado sus disoluciones en el polariscopio del Sr. Biot. Ví entonces, con tanta sorpresa como alegría, que la disolución de los cristales derechos desviaba el plano de polarización hacia la derecha, y que la de los cristales izquierdos desviaba ese mismo plano hacia la izquierda, y esto en una cantidad sensiblemente igual. Si se reunían pesos iguales de estas dos especies de cristales, la disolución resultaba inactiva, porque las dos rotaciones opuestas se destruían mutuamente"[4]. En la actualidad el término hemiedría no se utiliza más, sí se utiliza los términos dextrógiro y levógiro y quiralidad, ya descriptos. Cabe destacar que Luis Pasteur los separó con una pinza (Fig. 1 D).

Desarrollo teórico de Sir Frederick Frank

Ya en el siglo pasado, en 1953, Sir Frederick Charles Frank, un físico teórico de la Universi-

dad de Bristol, propuso un modelo matemático que describía cómo puede generarse la homoquiralidad a partir de un desequilibrio inicial minúsculo entre los enantiómeros. Ello implicaba tres conceptos: (i) autocatálisis, (ii) catálisis enantioselectiva y (iii) inhibición ("antagonismo mutuo"). La autocatálasis es conocida en la química, por ejemplo, en la síntesis de ácido acético (vinagre). Los galardonados con el Premio Nobel de Química de 2001 (William Knowles, Ryoji Noyori y Barry Sharpless) descubrieron cómo construir «moldes» moleculares increíblemente específicos (catalizadores quirales), con lo que el segundo concepto podía cumplirse. Como nota de color, la no inclusión de H. Kagan en este Premio Nobel causó airados reproches tanto a nivel científico como de algunos políticos franceses. Los ganadores del Premio Nobel de Química 2021, Benjamin List y David W.C. MacMillan, describieron la organocatálisis asimétrica. Sin embargo, ni el tercer requisito —el antagonismo mutuo— ni la combinación de autocatálisis y catálisis asimétrica (la autocatálisis asimétrica) habían sido descritos antes de los descubrimientos de Kagan y Soai[3].

Por qué le otorgaron el Premio Nobel a H. Kagan

En 1986 el grupo de Kagan[5] mostró que el producto de una reacción química denominada epoxidación asimétrica presentaba un exceso de un isómero óptico superior al del catalizador utilizado para la transformación. También proporcionaron una explicación mecanicista del fenómeno. Un resumen publicado en la página de la Real Academia Sueca de Ciencias y que fue modificada para presentar aquí (Fig. 2 A) explica el principio básico. Se parte de una concentración mayor de un isómero, los compuestos se convierten en autocatalizadores y se utiliza una reacción con otro compuesto (por ejemplo, un metal) que hace que se le unan dos moléculas de autocatalizador, formándose entonces tres autocatalizadores, derecho-derecho, derecho-izquierdo e izquierdo-izquierdo. El autocatalizador mixto es menos eficaz y por lo tanto se enriquece la reacción (en el caso mostrado derecho-derecho), ya que se pierde parte de esa concentración izquierda inicial en la mezcla. Cabe destacar que se trataba de un concepto teórico.

Por qué le otorgaron el Premio Nobel a K. Soai

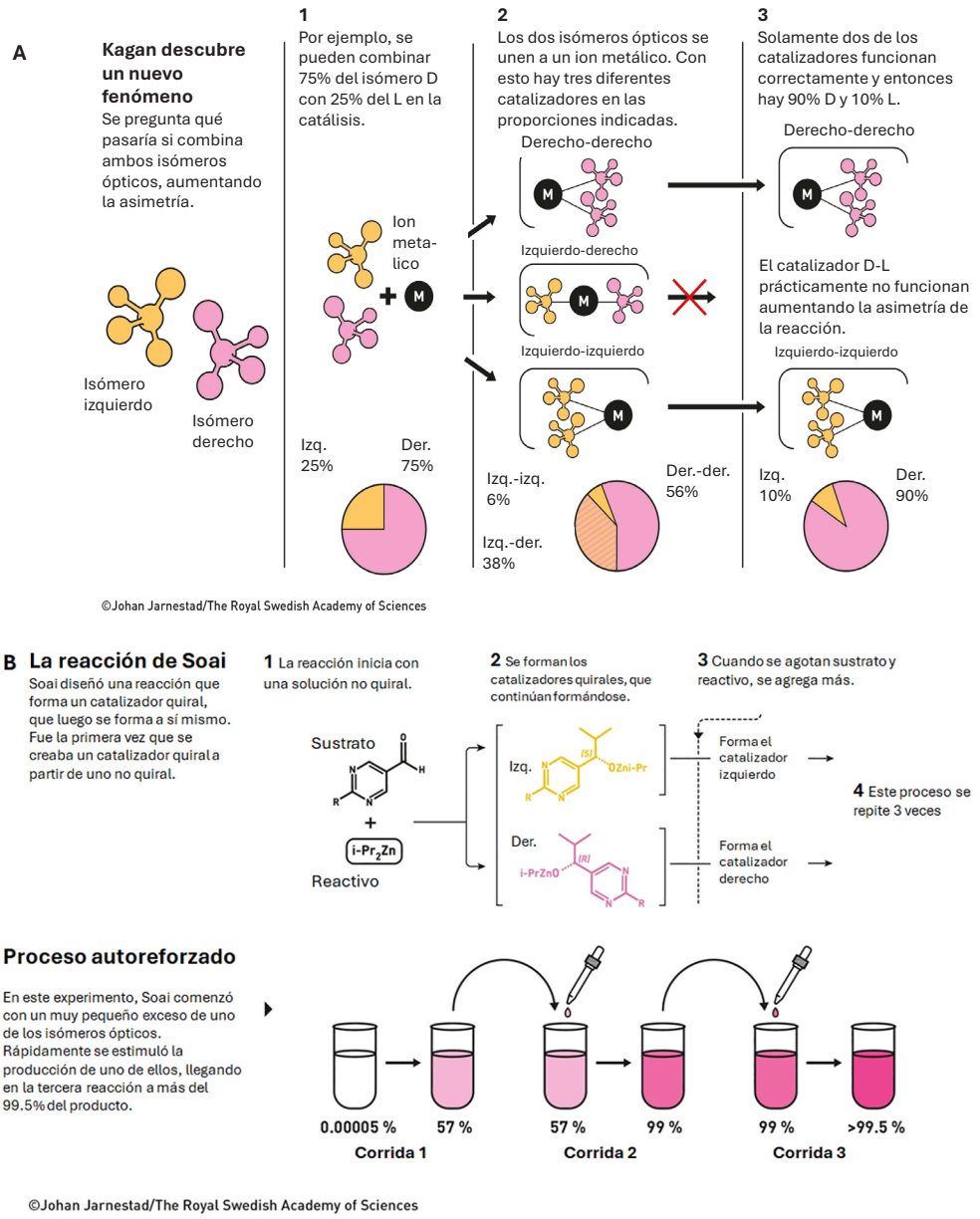
En 1995, Soai y col. describieron una reacción autocatalítica asimétrica en la que el producto presentaba un exceso levemente superior de un isómero óptico, que posteriormente perfeccionaron. Se ilustra someramente un resumen modificado de la reacción química a partir del que publicaron como explicación al Premio Nobel (Fig. 2 B). El principio es que se le agrega una substancia que provoca que un agente no quiral (sin asimetría) genere agentes quirales que a su vez son autocatalíticos, formando el dextrógiro y el levógiro. Esta asimetría se agrega con la combinación de otra sustancia. Repitiendo tres veces el proceso se obtiene un producto altamente purificado en uno de los isómeros. No entraremos en detalles químicos de la reacción, pero lo fundamental es que al realizarse esta reacción se cumplían los tres criterios del modelo de Frank: un experimento exitoso había demostrado cómo es posible generar homoquiralidad en un laboratorio químico[6,7].

En qué contribuyen estas investigaciones al conocimiento biológico y a la industria farmacéutica

Lo fundamental para nosotros en este Premio Nobel no son las reacciones químicas en sí sino las consecuencias de estos estudios. Los descubrimientos de Kagan y Soai son revolucionarios y han transformado nuestra comprensión de cómo puede generarse y amplificarse la quiralidad en un sistema vivo. Un interesante comentario acerca del Premio Nobel indica que, en una Tierra prebiótica, se generaban continuamente precursores aquirales. A partir de ahí, la autocatálisis asimétrica podía proporcionar la amplificación de la asimetría y el mantenimiento de la actividad óptica, la quiralidad. Luego los seres vivos podrían añadir pasos enzimáticos que aumenten la eficiencia a un ciclo de autocatálisis asimétrica[8].

Un aspecto práctico de estos conceptos es el de los medicamentos. La industria farmacéutica muestra un interés creciente por los medicamentos quirales. Aproximadamente entre el 50% y el 65% de los fármacos utilizados actualmente están compuestos por moléculas quirales, aunque la mayoría de ellos todavía se comercializan

Figura 2 | A: Principio básico de la teoría de Henri Kagan. B: Principio de la reacción de Soai. Ambas fueron modificadas a partir de las proporcionadas por Johan Jarnestad/*The Royal Swedish Academy of Sciences.*



en forma de racemato. En la mayoría de los fármacos racémicos, uno de los enantiómeros es el principal responsable del efecto terapéutico, mientras que el otro puede ser peligroso, inactivo o menos activo, o producir efectos farmacológicos distintos, tanto deseados como no deseados. Las ventajas de los fármacos de un solo enantiómero consisten en que poseen mayor efecto terapéutico con menor toxicidad y efectos secundarios respaldando la elección de estos medicamentos. El caso de la talidomida ilustra claramente la importancia de la quiralidad en la industria farmacéutica. Este medicamento, desarrollado como sedante a finales de la década de 1950, también se administró para aliviar las náuseas durante el embarazo. Se comercia-

lizaba como una mezcla racémica: mientras el enantiómero D producía el efecto terapéutico, el enantiómero L causaba efectos teratogénicos y provocó malformaciones congénitas en miles de niños. Por este motivo, su uso se suspendió en 1961. Los organismos reguladores, como la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE.UU. y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), promueven el desarrollo y la aprobación de fármacos de un solo enantiómero en lugar de mezclas racémicas. Entre 2013 y 2022, las aprobaciones de fármacos racémicos por la FDA disminuyeron del 11% al 3.6% respecto de la década anterior (2003–2012), mientras que la proporción de fármacos de un solo enantiómero aprobados aumentó del 57% al 59%. La EMA mostró una tendencia similar: entre 2013 y 2022 aprobó solo cuatro medicamentos nuevos en presentación racémica y, entre 2018 y 2022, aprobó 41 fármacos aquirales y 48 de un solo enantiómero[2].

La importancia de estos hallazgos para la industria farmacéutica y la salud destaca la magnitud de las contribuciones de Kagan y Soai, y respalda ampliamente la concesión del Premio Nobel de Química. Además, demuestra que la investigación básica, como la reconocida en esta ocasión, puede traducirse en avances con importantes aplicaciones prácticas.

Bibliografía

1. The Royal Swedish Academy of Sciences. Press release. Nobelprize.Org. Nobel prize outreach 2026. En: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2026/press-release/>; consultado octubre 2026.
2. Karayavuz B, Kirmizioglu CK. Chiral (stereoselective) drugs, asymmetric synthesis, and racemic resolution methods. *Chirality* 2026; 38: e70109.
3. The Royal Swedish Academy of Sciences. Advanced information. Nobelprize.Org. Nobel prize outreach 2026. En: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2026/advanced-information/>; consultado octubre 2026.
4. Pasteur L. Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire. *Annales de Chimie et de Physique* 1848; 24: 442-59.
5. Puchot C, Samuel O, Dunach E, Zhao S, Agami C, Kagan HB. Nonlinear effects in asymmetric synthesis. Examples in asymmetric oxidations and aldolization reactions. *J Am Chem Soc* 1986; 108: 2353-7.
6. Soai K, Shibata T, Morioka H, Choji K. Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule. *Nature* 1995; 378: 767–8.
7. Sato I, Urabe H, Ishiguro S, Shibata T, Soai K. Amplification of chirality from extremely low to greater than 99.5 % ee by asymmetric autocatalysis. *Angew Chem Int Ed Engl* 2003; 42: 315-7.
8. Wakley M. How asymmetric autocatalysis won the Nobel prize, 2026. En: https://www.chemistryworld.com/features/how-asymmetric-autocatalysis-won-the-nobel-prize/4024363.article; consultado octubre 2026.