

El trencament espontani de la simetria especular i l'origen de l'homoquiralitat biològica

Spontaneous mirror-symmetry breaking and the origin of biological homochirality

Joaquim Crusats^{1,2} i Albert Moyano¹

¹ Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament de Química Inorgànica i Orgànica. Secció de Química Orgànica

² Institut d'Estudis Espacials de Catalunya (IEEC). Institut de Ciències del Cosmos de la Universitat de Barcelona (ICCUB)

Resum: Per a explicar l'origen de l'homoquiralitat biològica (el fet que les biomolècules es trobin en una sola forma enantiomèrica), hom assumeix l'aparició d'un excés enantiomèric inicial causat per trencament espontani de la simetria especular (TESE). Els exemples experimentals de l'assoliment del TESE en reaccions químiques són, però, molt escassos. En canvi, el TESE és molt més comú en processos d'autoassemblatge, en els quals el signe de quiralitat pot ser controlat per forces quirals macroscòpiques. Hem proposat un nou mecanisme per al sorgiment de la quiralitat molecular, en què un monòmer aquiral es converteix amb TESE en un agregat quiral no racèmic que és catalíticament actiu i pot transferir la seva quiralitat al nivell de les molècules en solució (catàlisi asimètrica absoluta).

Paraules clau: Autocatàlisi, catàlisi asimètrica absoluta, catàlisi supramolecular, homoquiralitat biològica, trencament espontani de la simetria especular.

Abstract: In order to explain the origin of biological homochirality (the fact that only one enantiomeric form of the molecules of life is consistently found), the appearance of an initial enantiomeric excess caused by spontaneous mirror-symmetry breaking (SMSB) has been assumed. However, experimental examples of the achievement of SMSB in chemical reactions are very rare. The occurrence of SMSB in self-assembly processes is much more common and its chiral outcome can be controlled by macroscopic chiral forces. We propose a new mechanism for the emergence of molecular chirality, in which an achiral monomer is converted under SMSB to a nonracemic chiral aggregate that is catalytically active and can transfer its chirality at the molecular solution level (absolute asymmetric catalysis).

Keywords: Autocatalysis, absolute asymmetric catalysis, supramolecular catalysis, biological homochirality, spontaneous mirror-symmetry breaking.

Quiralitat biològica i síntesi asimètrica absoluta

El 1848, un jove Louis Pasteur va iniciar les seves investigacions sobre la possible connexió entre la rotació òptica —un fenomen macroscòpic— i la quiralitat —aleshores anomenada *dissimetria*— molecular [1a]. Ell fou el primer a remarcar que les molècules orgàniques òpticament inactives són molt poc freqüents en els éssers vius, i que, quan hi apareixen, es tracta gairebé sempre de compostos senzills que no estan implicats en processos essencials per a la vida. Pasteur va intuir que aquest fet havia d'estar relacionat amb una asimetria fonamental en les lleis físiques

[1b]. El fet que les unitats bàsiques de les macromolècules biològiques no solament es trobin en només una de les seves dues formes enantiomèriques possibles, sinó que a més presentin una gran uniformitat en el tipus de quiralitat (tots els carbohidrats tenen configuració D, els α -aminoàcids proteïnogènics tenen configuració L en la notació de Fischer), es coneix com a *homoquiralitat biològica* (figura 1), i el seu origen ha intrigat la comunitat científica des de les primeres observacions de Pasteur. Gairebé dos segles després, seguim sense tenir cap resposta clara a aquesta qüestió, per bé que disposem d'algunes peces del trencaclosques.

Des del punt de vista purament químic, la pregunta essencial és com, abans de l'aparició dels catalitzadors biològics, les reaccions que donaren lloc als sucres i als aminoàcids a partir de precursors aquirals senzills podien haver originat aquestes substàncies en forma enantiomèricament homogènia. Aquest és, de fet, un problema clàssic en síntesi orgànica: la formació de compostos quirals enriquits de manera enantiomèrica a

Correspondència: Albert Moyano
Universitat de Barcelona. Facultat de Química. Departament de Química Inorgànica i Orgànica
C. de Martí i Franquès, 1-11. 08028 Barcelona
Tel.: +34 934 021 245
A/e: amoyano@ub.edu

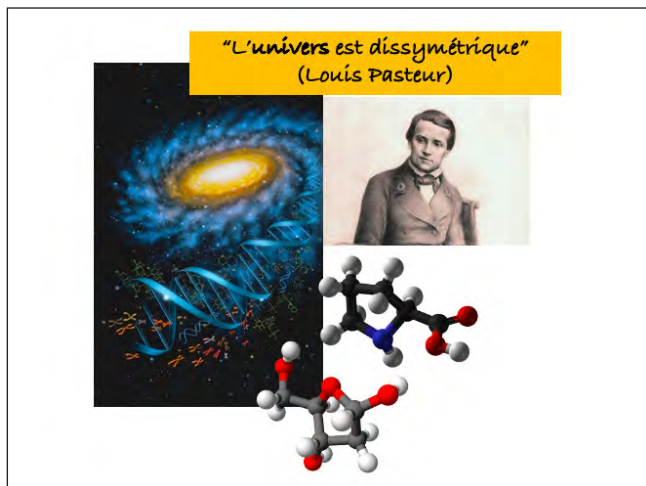


FIGURA 1. La dissimetria de l'Univers, Louis Pasteur i l'homoquiralitat biològica. Elaboració pròpia a partir d'imatges de la Wikipedia de lliure accés.

partir de precursors aquirals sense la intervenció prèvia de cap espècie química òpticament activa, que es coneix com a *síntesi asimètrica absoluta* [2]. En els primers estadis de la química prebiòtica, on només les forces físiques quirals naturals (violació de la paritat en la força nuclear feble, radiació polaritzada circularment, vòrtexs hidrodinàmics...) podien induir diferències d'energia molt petites entre els dos enantiòmers d'un estat de transició o d'un producte d'una reacció quiral determinada —tant en condicions de control cinètic com de control termodinàmic—, hom hauria d'obtenir excessos enantiomèrics no superiors als que resulten de les inevitables fluctuacions estadístiques, de l'ordre de l'invers de l'arrel quadrada del nombre de molècules N , al voltant de la composició racèmica (aproximadament, $10^{-10}\%$ d'excés enantiomèric, ee), i, per tant, totalment indetectables. En definitiva, la biosíntesi d'aminoàcids i carbohidrats en només una de les seves formes enantiomèriques es basa en reaccions catalitzades per enzims que alhora provenen de la polimerització d'aminoàcids en la mateixa forma enantiomèricament pura, i es fa difícil pensar com en condicions abiòtiques una única reacció entre compostos aquirals pot trencar aquest cercle viciós.

El model de Frank i el trencament espontani de la simetria especular (TESE)

El 1953, el físic britànic Frederick Charles Frank va trobar una solució aparentment senzilla a aquest dilema: per a explicar

«l'asimetria òptica de la matèria viva» només cal suposar l'existència «d'una substància química que és un catalitzador de la seva pròpia producció i un anticatalitzador de la formació del seu enantiòmer» (*antímer òptic*, en paraules de Frank) [3]. El sistema bàsic proposat per Frank (figura 2a) consta d'un material de partida aquiral A, i d'un producte quiral que pot existir en dues formes enantiomèriques, L i D. La transformació directa, no catalitzada de A en L/D donarà lloc a la mescla racèmica; tanmateix, si cada enantiòmer actua com a catalitzador per a la seva pròpia formació (autocatàlisi enantioselectiva, amb una constant de velocitat k_a), alhora que inhibeix la formació de l'enantiòmer oposat mitjançant la destrucció recíproca cap a un compost aquiral i catalíticament inactiu P (inhibició mútua, amb constant de velocitat k_i), el resultat és totalment diferent. Frank demostrà que amb l'aportació contínua del material aquiral A i la formació irreversible de P, el quocient $[L]/[D]$ augmenta o disminueix amb una velocitat doblement exponencial quan les concentracions inicials del producte són diferents, $[L]_0 \neq [D]_0$, segons l'equació:

$$[L]/[D] = ([L]_0 / [D]_0) \cdot \exp[(k_i/k_a)([L]_0 - [D]_0)(e^{k_a \cdot t} - 1)]$$

La condició clau és la inhibició mútua entre enantiòmers, ja que, quan $k_i = 0$, l'equació només indica que la relació enantiomèrica inicial no canvia amb el temps (és a dir, només amb l'autocatàlisi enantioselectiva no hi pot haver cap amplificació de l' ee). En canvi, si $k_i > 0$, es pot veure fàcilment que es produeix un ràpid augment de l' ee del producte ja als primers estadis de la reacció (figura 2b).

Ni tan sols començant amb una mescla estrictament racèmica amb $[L]_0 - [D]_0 = 0$, hom no obtindria una mescla equimolecular de L i D ja que, de fet, aquesta és una situació d'equilibri inestable, i la presència de les fluctuacions estadístiques inevitables al voltant del racèmic inexorablement portarà el sistema, amb la mateixa probabilitat, cap a un dels dos estats finals on només es produeix un enantiòmer. Això es deu a l'elevadíssima dependència no lineal (d'exponencial doble) de la relació enantiomèrica respecte a la diferència inicial de les poblacions dels dos enantiòmers. De fet, les simulacions numèriques mostren que, per als valors usuals de les constants cinètiques i amb un flux adient de matèria, amb un % ee inicial de només 10^{-18} l'estat final enantiomèricament pur s'assolirà en uns segons.

La xarxa de reaccions de Frank és un exemple senzill del principi general segons el qual la *síntesi asimètrica absoluta* en

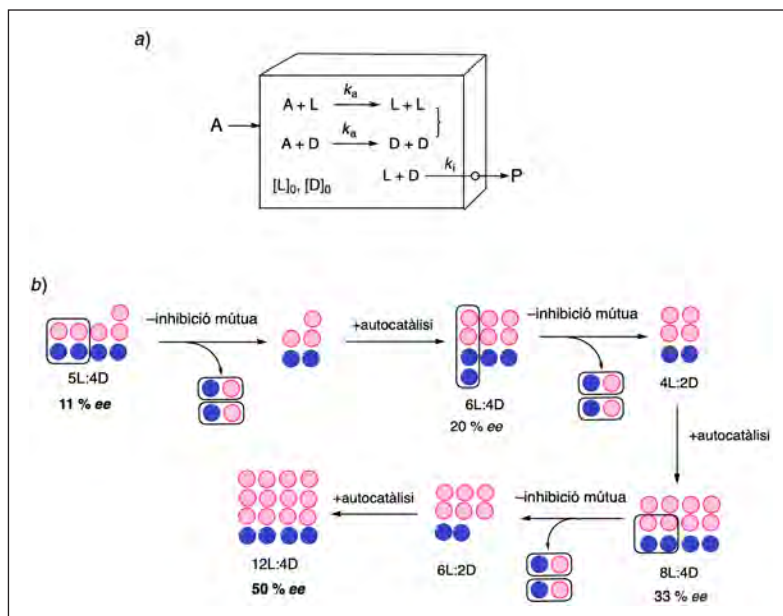


FIGURA 2. a) Model de Frank i b) amplificació asimètrica. Elaboració pròpia.

transformacions químiques és perfectament possible, com a resultat d'una dependència cinètica no lineal en l'autocatàlisi asimètrica, en un sistema dinàmic que es manté lluny de l'equilibri termodinàmic. El 1984, Kondepudi i Nelson [4] van reformular el model de Frank en el context dels TESE en estructures dissipatives. El model de Kondepudi-Nelson és similar al de la figura 2a, si bé hi ha dues diferències significatives: a) l'autocatàlisi enantioselectiva i la inhibició mútua poden ser ambdues reversibles (constants de velocitat k_a/k_{-a} i k_i/k_{-i} , respectivament), i b) inclou la formació directa de L i D a partir de A mitjançant un parell enantiomèric de reaccions reversibles (constants de velocitat k_d/k_{-d}), de manera que ja no cal una quantitat inicial de L i D per a activar l'autocatàlisi. Òbviament, en aquestes condicions hom arribarà a un estat d'equilibri racèmic estable per al sistema tancat. Tot i això, el sistema es pot mantenir fora de l'equilibri mitjançant un flux d'entrada constant del reactiu A (i amb el corresponent flux de sortida del producte d'inhibició P). En aquest cas, hom pot demostrar que s'assolirà un estat estacionari de no equilibri (*non-equilibrium steady state*, NESS), que pot ser racèmic o no dependent de la concentració en excés del reactiu A respecte de la d'equilibri $[A]_e$, que en un cas general esdevé un paràmetre de control λ . Quan λ és molt petit, el sistema està en règim lineal, molt a prop de l'equilibri, i el NESS racèmic amb un $ee = 0\%$ és l'únic estat estable. D'altra banda, quan λ ($[A]_e$ en el model de Frank) ultrapassa un valor crític λ_c , el NESS racèmic deixa de ser estable i l'un o l'altre dels dos NESS

amb un $ee > 0\%$ o un $ee < 0\%$ esdevé l'estat final (figura 3a), com en el cas del model original de Frank. En l'anomenat *punt de bifurcació* ($\lambda = \lambda_c$) el sistema és extraordinàriament sensible a les desviacions de la composició racèmica *exacta*, i així el signe inicial d'una fluctuació estadística (o d'un biaix enantiomèric molt petit causat per una polarització física) determinarà quin dels dos enantiòmers, L o D, predominarà a la composició estacionària del producte (figura 3b). En general, λ_c és una funció complicada de les constants de velocitat directa i de les

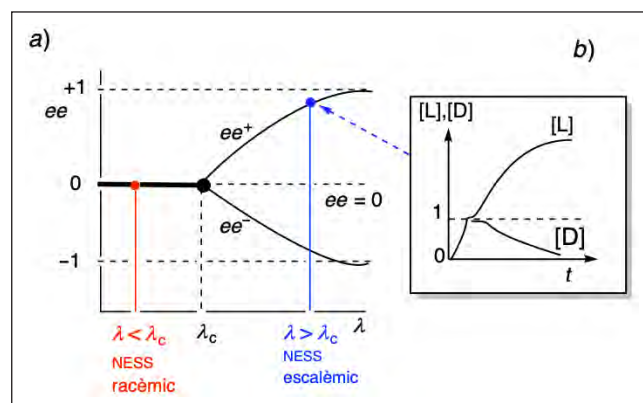


FIGURA 3. a) Diagrama que mostra la naturalesa racèmica (quiralment simètrica) o no racèmica (com a resultat d'un TESE) dels estats estacionaris de no equilibri (NESS) del sistema, en funció del paràmetre λ . Elaboració pròpia. b) Diagrama on s'observa l'evolució temporal del sistema quan $\lambda > \lambda_c$. Inicialment [L] i [D] creixen a la mateixa velocitat, però una petita fluctuació en la composició racèmica cap a l'enantiòmer L augmenta fins a assolir un estat estacionari quiralment asimètric en què $[L] > [D]$ ($ee > 0\%$). Elaboració pròpia.

reaccions químiques implicades [5]. Això no obstant, quan la inhibició mútua és forta i irreversible ($k_i \gg k_{-a}$ i $k_i \gg k_{-d}$), λ_c és senzillament k_{-d}/k_a , i hom recupera el resultat intuïtiu que la concentració crítica de A ($[A]_c$) necessària perquè es produeixi un TESE serà alta si la racemització és ràpida en comparació amb l'autocatàlisi enantioselectiva, i baixa, en cas contrari (autocatàlisi enantioselectiva eficient, racemització lenta).

Més enllà del valor crític λ_c , la producció de la mescla racèmica esdevé menys favorable que la d'un sol enantiòmer perquè el sistema es manté lluny de l'equilibri, i, després de la formació de les primeres molècules de L i de D, recuperem les condicions del model irreversible de Frank de la figura 2a, en què la probabilitat de partir d'una situació en la qual els dos enantiòmers del producte/catalitzador tinguin exactament el mateix nombre de molècules era pràcticament zero.

Una crítica habitual en relació amb el model de Frank —i també pel que fa a d'altres que han estat proposats per a explicar el TESE en transformacions químiques— és que en la realitat les reaccions gairebé sempre tenen lloc en un sistema homogeni termodinàmicament tancat. Atès que es necessita una aportació constant d'energia selectiva que permeti esquivar l'efecte del principi de balanç detallat (per exemple, a partir de reactius que actuen sobre determinades reaccions del sistema com un veritable combustible químic, amb etapes fotoquímiques, aportant energia mecànica només a algunes espècies, amb l'efecte de gradients de temperatura en sistemes compartimentalitzats, etc.) per a mantenir el NESS no racèmic, tan bon punt s'extingeix la font externa d'energia, l'enriquiment enantiomèric no és viable i el principi de reversibilitat microscòpica (l'expressió estadística del segon principi de la termodinàmica) conduirà inexorablement el sistema vers l'equilibri termodinàmic, que només és compatible amb la composició racèmica del producte quiral. Les simulacions numèriques mostren, però, que en un sistema de tipus Frank reversible, homogeni i tancat (en què l'entrada del reactiu A i la sortida del producte d'inhibició P s'han suprimit), el TESE també es pot assolir de manera transitòria en absència de polaritzacions quirals. En general, l'homoquiralitat s'assoleix poc després del temps necessari per a la conversió total del reactiu A, mentre que la racemització té lloc força més tard (sempre que $k_i > k_s$; figura 4 [6]. Així, el TESE es pot produir com a resultat d'*excursions quirals* fins i tot en reaccions moderadament exergòniques que transcorren en reactors tancats.

Aquestes *síntesis asimètriques absolutes transitòries* poden

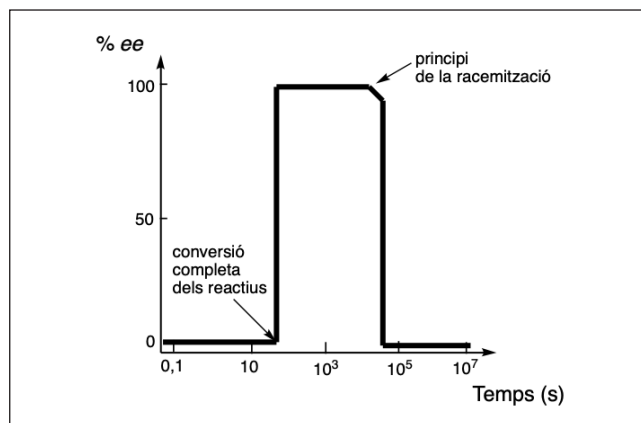


FIGURA 4. Representació esquemàtica de l'evolució de l'excés enantiomèric per a un model de Frank reversible en un sistema tancat, amb $[A]_0 = 1,0 \text{ M}$, $ee_0 = 5 \times 10^{-8} \%$, i amb $k_i/k_s = 10^6$ (vegeu la referència [6] per a més detalls). La puresa enantiomèrica del producte s'assoleix en uns minuts, mentre que cal esperar uns quants dies perquè la racemització sigui total. Elaboració pròpia.

durar desenes de milers de segons abans no tingui lloc la racemització dels productes i, des del punt de vista pràctic, són equivalents al TESE estacionari que s'obté amb el NESS de la mateixa reacció química en un sistema obert.

Models químics experimentals per al TESE: la reacció de Soai i...?

En una revisió publicada l'any 1996 sobre les possibles causes físiques del fenomen de l'homoquiralitat biològica, Avetisov i Goldanskii [7] deien que la primera «evidència experimental sobre processos químics que transcorren amb trencament espontani de la simetria» havia aparegut «feia poc», al·ludint a «l'anunci encoratjador» efectuat un any abans per Soai d'una forta amplificació de l'excés enantiomèric en l'addició autocatalítica de reactius de dialquilzinc als pirimidinil-5-carbaldehids [8]. Un quart de segle més tard, la reacció de Soai (figura 5) encara es descriu com «l'únic exemple d'una transformació química autocatalítica, de no equilibri i irreversible capaç de produir una amplificació asimètrica robusta» [9].

En els primers experiments de Soai, un 0,05% d'ee a l'alcohol 2a conduïa els productes d'1a amb un ee fins al 85%. Posteriorment, aldehids pirimidínics amb grups alquil, com per exemple 1c, donaren lloc a amplificacions molt més grans del % d'ee, i produïren l'alcohol 2c enantiomèricament pur en només tres reaccions consecutives a partir d'excés enantiomèrics extremament baixos (figura 5a). Una altra característica

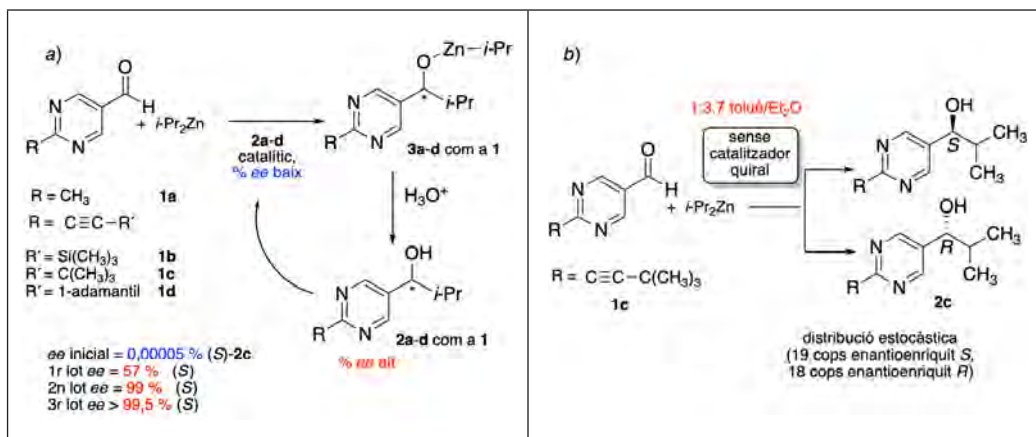


FIGURA 5. a) Reacció autocatalítica asimètrica de Soai i b) demostració experimental d'un TESE a nivell molecular en solució mitjançant la reacció de Soai. Elaboració pròpia.

de la reacció de Soai és la seva capacitat de furnir alcohols 2 no racèmics fins i tot quan els aldehids 1 reaccionen amb diisopropilzinc en absència de qualsevol influència quiral (figura 5b). Això constitueix la demostració experimental d'un TESE en solucions moleculars (síntesi asimètrica absoluta), que parteix de la desviació estadística de la composició racèmica del producte (*ca.* $10^{-10}\%$ ee) format als instants inicials de la reacció, i que evoluciona cap a un dels dos NESS no racèmics que hem discutit en el context de la reformulació de Kondepudi-Nelson del model de Frank (vegeu la figura 3a). Si bé el model de Frank (autocatàlisi enantioselectiva irreversible, acoblada a un pas d'inhibició mútua entre enantiòmers de configuració oposada) pot reproduir els trets experimentals més importants de la reacció de Soai [6], han passat més de vint anys des del seu descobriment sense que els detalls de la xarxa essencial de reaccions acoblades que intervenen en el seu mecanisme s'hagin pogut establir inequívocament, i els estudis mecanístics tant de caire experimental com teòric continuen apareixent amb un ritme sostingut [9].

La reacció de Soai destaca com a paradigma experimental per a la síntesi asimètrica absoluta en absència de polaritzacions quirals externes, però el seu paper com a model dels processos químics implicats en l'emergència de l'homoquiralitat biològica ha estat qüestionat amb raó, atès que implica l'ús de compostos organometàl·lics extremament reactius que no són compatibles amb les condicions aquoses de la química prebiòtica terrestre. No és sorprenent, per tant, que la recerca de TESE en reaccions moderadament exergòniques i que puguin tenir lloc en medi aquós sigui especialment important en aquest context. Alguns resultats relatius a l'observació de

TESE en reaccions aldòliques i de Mannich han resultat poc reproduïbles des del punt de vista experimental, com a conseqüència de la seva reversibilitat i de la dependència difícil d'esbrinar amb les condicions de reacció concretes. Tanmateix, hem pogut detectar biaixos transitoris de la composició racèmica en els productes d'una addició aldòlica, si bé la naturalesa exacta de la xarxa de reaccions autocatalítiques que genera TESE fugissers en aquest procés resta encara per determinar [10]. Les reaccions autocatalítiques altament enantioselectives sembla que són, doncs, poc freqüents en solucions moleculars, sobretot en reaccions moderadament exergòniques, i els avenços en aquest camp probablement dependran del desenvolupament de metodologies sintètiques en condicions de flux continu, que haurien d'augmentar la probabilitat d'assolir el TESE en reaccions sintètiques duent-les a terme en arranjaments d'energia dissipativa.

El TESE en química de mesofases: la mida sí que importa

Contrastant fortament amb l'escassetat d'exemples de TESE en solucions moleculars, el TESE en l'autoassemblatge d'unitats aquirals que condueix a l'emergència neta de quiralitat supramolecular en mesofases o en sistemes col·loïdals és un fenomen molt més comú i ben establert [11]. Cal destacar que no hi ha diferències fonamentals entre la ben coneguda resolució espontània de compostos que forneixen conglomerats cristal·lins i la formació de mesofases quirals a partir de compostos aquirals (o quirals que racemitzen ràpidament); ambdós tipus de sistemes presenten efectes cooperatius homoqui-

als que donen lloc a la dinàmica no lineal en l'autocatàlisi enantioselectiva que possibilita l'assoliment d'un TESE en condicions de no equilibri. Un exemple particularment rellevant de la generació de mesofases quirals no racèmiques per agregació (és a dir, per polimerització no covalent) és el de l'autoassemblatge de les formes diprotonades de les porfirines amfifíliques mesosubstituïdes. Un membre representatiu d'aquesta sèrie és la 5,10,15,20-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirina (3-H_2), que forneix entitats supramoleculares estables (anomenades *agregats J i H*) en medi àcid aquós [12]. Quan els àtoms de nitrogen sp^2 pirròlics es protonen a valors de pH inferiors a 4,8, el compost experimenta una agregació jeràrquica promoguda per la concentració, i que es pot detectar pels senyals característics dels agregats a l'espectre d'UV-Vis (figura 6). Fins i tot en absència de qualsevol substància quiral no racèmica, l'agregat normalment presenta una quiralitat supramolecular neta, que es manifesta en l'aparició d'un senyal de dicroisme circular bisignat, i que indica que en el procés global d'agregació té lloc un TESE.

Els agregats J quirals de H_4TPPS_4 constituïts per TESE poden formar nanoestructures tubulars relativament llargues

(ca. $1,7 \mu\text{m}$ de llarg) amb un diàmetre mitjà de $12,8 \text{ nm}$ i una paret de $2,4 \text{ nm}$ de gruix (aproximadament, la longitud molecular de 3) per agregació de nuclis primaris més curts (ca. 260 nm de llarg) consistents amb un arranjament bidimensional quiral dels monòmers protonats.

Quina és la raó per a la relativa facilitat d'un TESE en la formació de sistemes supramoleculares quirals que donen lloc a cristalls o a mesofases, en comparació amb les reaccions químiques que produeixen molècules quirals en solució? Si analitzem els models que s'han proposat per a les polimeritzacions no covalents quirals [11b], veiem que les característiques necessàries per al TESE en la formació dels agregats són les següents: a) hi ha una preferència per l'arranjament homoquiral en els petits agregats inicials de mesògens; b) els polímers homoquirals de qualsevol longitud actuen com a plantilles per a la formació d'agregats homoquirals més grans de la mateixa configuració (autocatàlisi enantioselectiva en etapes successives, que comporta un creixement jeràrquic dels agregats); c) la formació dels agregats homoquirals és pràcticament irreversible —especialment en les etapes tardanes de la polimerització—, en canvi, els agregats hetero-

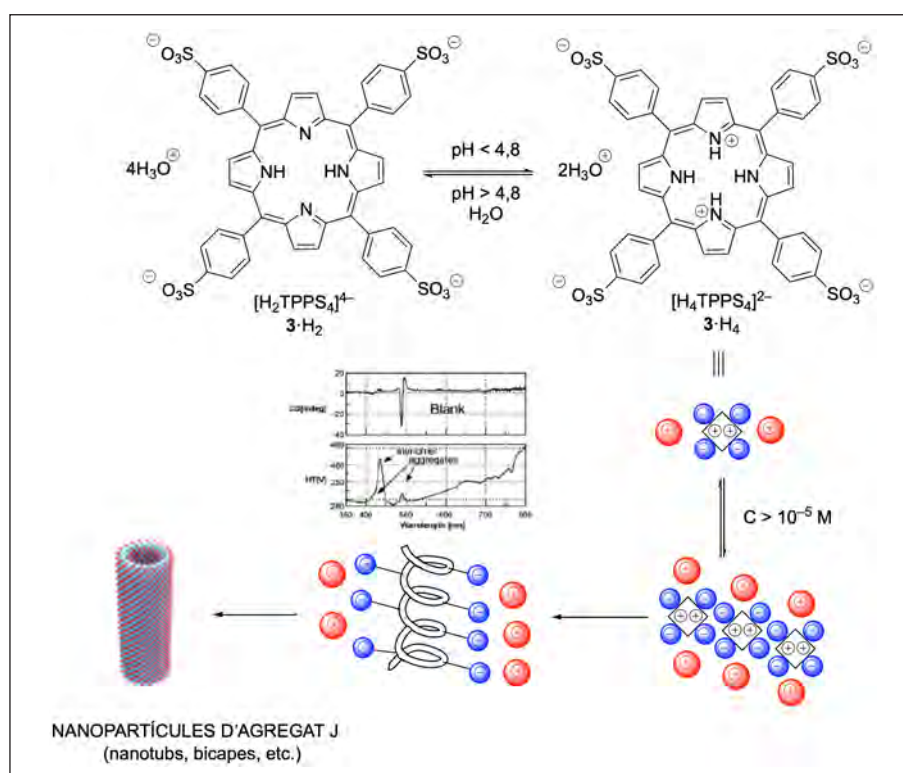


FIGURA 6. Representació esquemàtica de la formació d'agregats J quirals en solucions aquoses àcides d'una porfirina amfifílica mesosubstituïda. L'ús de l'hèlix només simbolitza la naturalesa quiral de l'agregat. Elaboració pròpia.

quirals es formen reversiblement mitjançant reaccions d'heteropolimerització entre parells d'agregats de quiralitat oposada, però no poden provenir del creixement autocatalític no selectiu, i d) la formació d'aquests heteropolímers té un paper similar al de la inhibició mútua, i és essencial per a l'assoliment del TESE. L'existència d'aquests efectes cooperatius en una xarxa adient de processos acoblats genera una dinàmica autocatalítica no lineal, que condueix al TESE en la formació dels agregats quirals, els quals romanen lluny de l'equilibri termodinàmic durant períodes temporals extensos (figura 7).

Una altra diferència fonamental entre el TESE en solucions moleculars i en la formació de sistemes supramoleculars rau en el comportament davant les polaritzacions quirals. Com ja hem comentat anteriorment, en condicions nominalment aquirals les fluctuacions estadístiques de la composició racèmica determinaran el signe de quiralitat del NESS final (escenari estocàstic, on tots dos estats enantiomòrfics es poden obtenir amb la mateixa probabilitat). D'altra banda, si el sistema creua lentament el punt de bifurcació (figura 3a), una polarització quiral que generi un petit biaix en les poblacions dels dos enantiòmers del producte pot portar a la formació preferencial d'un dels dos NESS enantiomòrfics finals (escenari determinista). En el cas de transformacions químiques de molècules petites en solució que transcorren amb TESE, només l'enantioselectivitat de la reacció de Soai es pot seleccionar de manera determinista per a una gran varietat d'espè-

cies quirals. Recentment, Hawbaker i Blackmond [13] han mostrat experimentalment que la mínima diferència d'energia que es necessita per a assolir un escenari determinista en la reacció de Soai està entre els $1,5 \cdot 10^{-7}$ i $1,5 \cdot 10^{-8}$ kJ/mol. Aquest valor és més de cinc ordres de magnitud més gran que la diferència d'energies entre enantiòmers de molècules amb pesos moleculars mitjans (ca. 10^{-12} kJ/mol o menys, calculada teòricament) deguda a l'asimetria de la força nuclear feble (DEVP, diferència d'energia de violació de la paritat). Aquests valors mostren que els desequilibris enantiomèrics a causa de la DEVP són de l'ordre de 10^{-15} % ee per a α -aminoàcids (a favor dels isòmers naturals de configuració L). Aquests % ee són, però, molt inferiors als deguts a la fluctuació estadística de la composició racèmica, i, de fet, no s'ha pogut observar mai cap efecte causat per la DEVP a nivell molecular. Així mateix, la selecció *de dalt a baix* del signe de quiralitat mitjançant una polarització o força quiral macroscòpica —un vòrtex hidrodinàmic, per exemple— en reaccions de molècules discretes que tinguin lloc amb TESE en solució no es pot considerar una possibilitat viable, car el terme estocàstic de l'energia tèrmica ($k_B T$) predominarà sobre els efectes de les forces macroscòpiques en les energies d'espècies moleculars de mida petita o mitjana en solució.

La situació és completament diferent quan considerem el TESE en la generació de sistemes supramoleculars quirals de mida superior. En aquest cas, és ben conegut que els vòrtexs quirals generats per agitació d'un líquid poden dur a la selecció del signe de quiralitat en diversos sistemes. Un exemple especialment adient és la publicació seminal de Ribó i col·laboradors de l'any 2001 [14], en la qual es descriu que, quan els agregats J de la forma diprotonada de la 5-fenil-10,15,20-tris(4-sulfonatofenil)porfirina ($[H_4TPPS_3]^{2-}$, 4-H₄) s'autoagreguen lentament per concentració sota l'acció d'un vòrtex d'agitació, hom obté conjunts d'agregats de signes de quiralitat oposada —com s'evidencia pels signes dels espectres de dicroisme circular bisignats—, segons el sentit de rotació —horari o antihorari— del vòrtex (figura 8). Després d'un cert escepticisme inicial, aquest resultat fou confirmat experimentalment per altres grups de recerca [11].

L'efecte dels vòrtexs es pot explicar mitjançant parells de forces hidrodinàmiques causades per l'agitació. En condicions d'agregació jeràrquica lenta, els vòrtexs hidrodinàmics es constitueixen en una polarització quiral efectiva que actua al nivell del TESE en els primers estadis de nucleació que con-

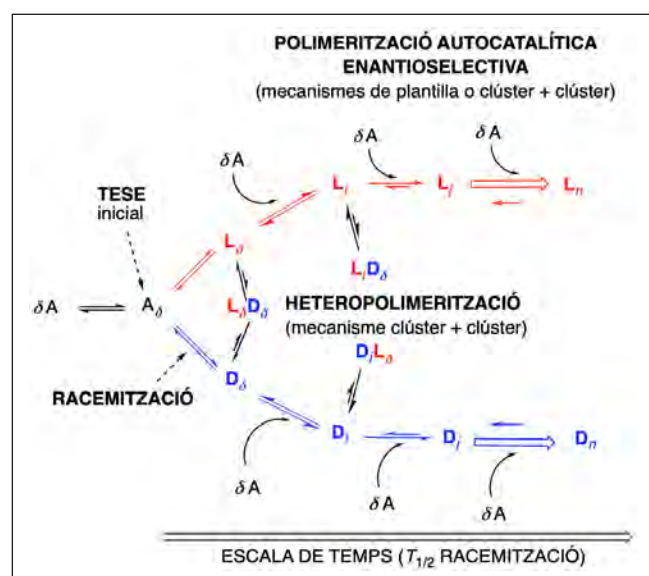


FIGURA 7. Representació simplificada d'un model dinàmic per a la polimerització no covalent amb formació d'agregats quirals en presència d'un TESE. Elaboració pròpia.

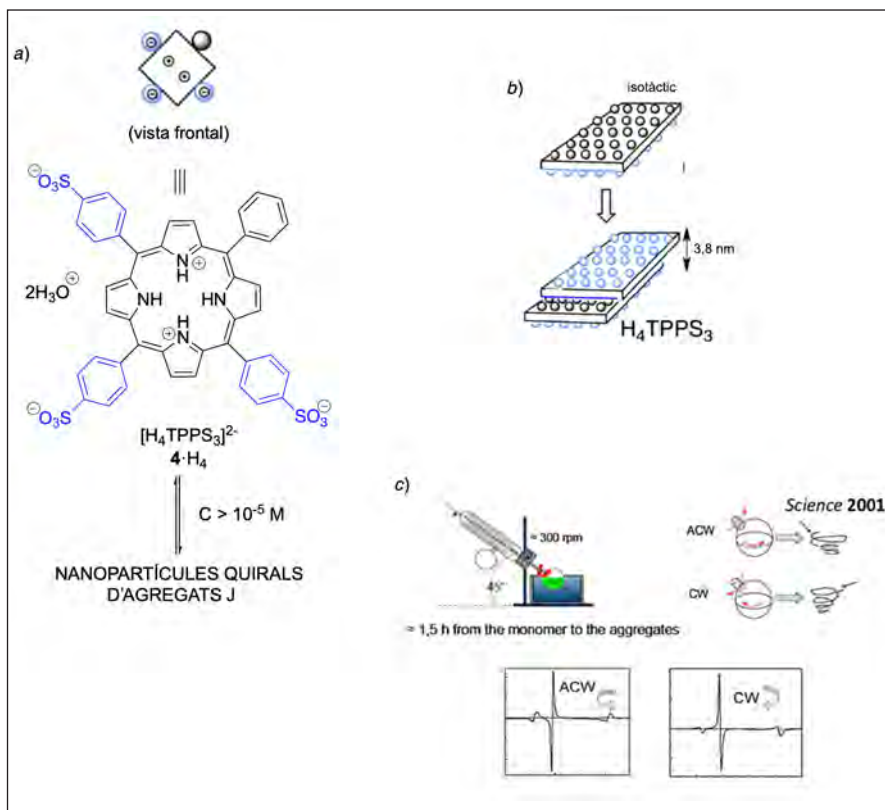


FIGURA 8. a) TESE determinista en l'agregació de la porfirina amfifílica 4-H_4 . b) Les interaccions hidrofòbiques entre els grups Ph d'agregats laminars isotàctics formen bicapes quirals que s'uneixen per a formar cintes d'uns 400 nm de llargada, que donen lloc a espirals o helicoides per acció de parells de forces hidrodinàmiques. c) L'evaporació lenta amb agitació permet que el sistema creui lentament el punt de bifurcació (figura 3a), on la polarització quiral del vòrtex selecciona el signe de quiralitat dels agregats. Elaboració pròpia.

dueixen als agregats quirals (vegeu la figura 7). La quiralitat física dels parells de forces pot donar lloc a efectes diastereomèrics en partícules enantiomòrfiques que finalment determinen decisivament el biaix de quiralitat del creixement enantioselectiu de les partícules.

Pel que fa a la influència dels camps físics fonamentals quirals per a assolir un TESE determinista, s'ha publicat recentment [15] que l'efecte dels raigs còsmics polaritzats magnèticament és molt feble en monòmers quirals, però que la interacció amb biopolímers helicoidals és molt més forta i pot imposar un biaix quiral persistent en la destrucció preferent de les hèlixs de mà esquerra. Aquest efecte podria explicar l'emergència d'una única forma de vida quiral en una escala de temps de l'evolució, que conduiria a l'homoquiralitat després d'un nombre adient de cicles d'autoreplicació, i permet racionalitzar el signe de quiralitat homogeni de biopolímers com l'ADN, format per les hèlixs de mà dreta que s'obtenen per assemblatge de D-nucleòtids.

En resum, el TESE en la formació de sistemes supramoleculars quirals no solament és molt més freqüent que en reaccions químiques en solució (a causa de la presència del reconeixement i la replicació homoquirals en molts d'aquests sistemes), sinó que també és molt més sensible a les forces físiques de polarització quiral (ja siguin macroscòpiques o bé camps de forces), la qual cosa suggereix que aquest fet podria haver tingut un paper fonamental en l'origen de l'homoquiralitat biològica.

La catàlisi asimètrica absoluta (CASA) com a mecanisme alternatiu per a l'emergència de quiralitat a escala molecular

Aquestes consideracions ens han conduït a la proposta d'un nou mecanisme per a la generació de quiralitat neta en siste-

mes moleculars, en què el TESE té lloc en la formació d'estructures supramoleculares quirals de mida gran (mesofases o agregats) a partir de monòmers aquirals. El biaix enantiomèric resultant es transmet posteriorment a una reacció catalítica enantioselectiva estàndard, i esquiva així el requisit fortament restrictiu de trobar xarxes de reaccions en solució que transcorrin amb autocatàlisi enantioselectiva eficient i amb dinàmica no lineal. Hem suggerit la denominació *catàlisi asimètrica absoluta* (CASA) per a aquesta aproximació, en la qual un monòmer aquiral forneix un agregat quiral no racèmic que és catalíticament actiu.

La catàlisi asimètrica mitjançant nanoestructures supramoleculares quirals havia estat descrita en diverses ocasions [11a], si bé abans de la nostra proposta la inducció asimètrica es podia atribuir als centres quirals dels monòmers incorporats a la supramolècula. En definitiva, si un sistema supramolecular quiral obtingut de manera no racèmica (com a resultat d'un TESE en l'agregació d'espècies monomèriques aquirals) es pogués emprar com a catalitzador enantioselectiu en una reacció en solució, hom tindria una manera prèviament desconeguda de generar quiralitat neta a nivell molecular. En aquest cas, la transferència de quiralitat seria *de dalt a baix*, i no caldria que la TESE tingués lloc en la reacció emprada. En el cas concret dels agregats de porfirina que hem discutit en l'apartat anterior, hom demostraria, per primer cop, que la quiralitat física macroscòpica d'una força de tall hidrodinàmica es pot transferir al nivell de les molècules en solució, emprant la quiralitat morfològica de l'estructura supramolecular com un *repetidor* a nivell de mesoescala. Aquesta quiralitat mesoscò-

pica (longitud de l'ordre de nm) es trasllada aleshores a escala molecular —és a dir, a l'entorn local en què té lloc la catàlisi (longitud de l'ordre de pm)—, com es pot veure pels senyals de DC. Finalment, l'agregat es pot despolimeritzar per dilució i reciclar cap als monòmers aquirals, i es tanca així el cicle catalític (figura 9).

El pas clau en aquest cicle catalític controlat per TESE era, doncs, el de l'existència d'un mecanisme de catàlisi viable per a la transferència de la quiralitat des de l'agregat quiral fins a molècules en solució. En absència de cations metàl·lics i d'altres contraions, els agregats J derivats de la porfirina monomèrica aquiral $3 \cdot H_2$ es poden visualitzar com a àcids sulfònics supramoleculares zwitteriònics quirals que regulen el pH del medi per la seva concentració ($[H_4TPPS_4][H_3O^+]_2$). Això suggereix que els compostos orgànics catiònics se situarien a prop dels anions fenilsulfonat perifèrics de l'agregat. Vam intuir que la seva quiralitat local es podria traslladar a nivell molecular mitjançant un mecanisme de catàlisi asimètrica dirigida per contraanions (*asymmetric counteranion-directed catalysis*, ACDC) [16]. La reacció que vam escollir per assajar aquesta hipòtesi fou la cicloaddició de Diels-Alder entre el *trans*-cinamaldehyd i el ciclopentadiè, una reacció que transcorre en medi aquós mitjançant cations imini intermedis emprant sals quirals de pirrolidina com a organocatalitzadors enantioselectius (figura 10).

Per obtenir els agregats quirals de porfirina en forma zwitteriònica (i evitar així la presència de contraanions aquirals que poguessin interferir en el mecanisme d'ACDC), vam preparar

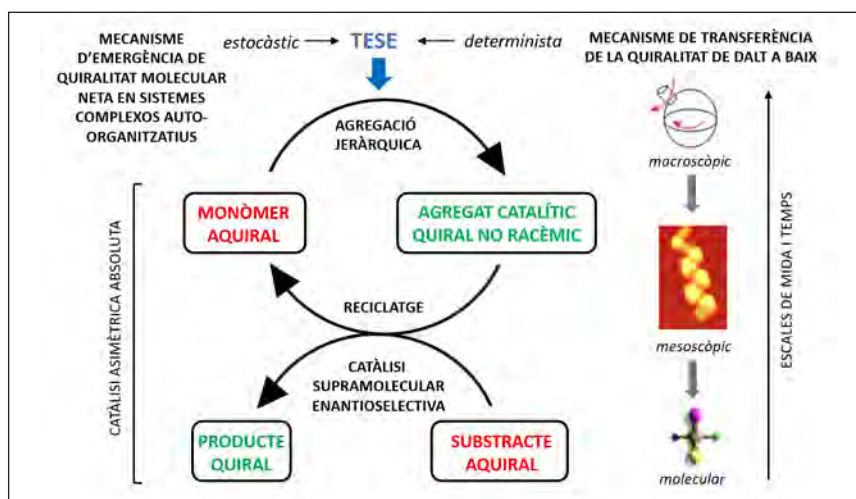


FIGURA 9. Emergència de quiralitat molecular mitjançant catàlisi asimètrica absoluta (CASA). Elaboració pròpia.

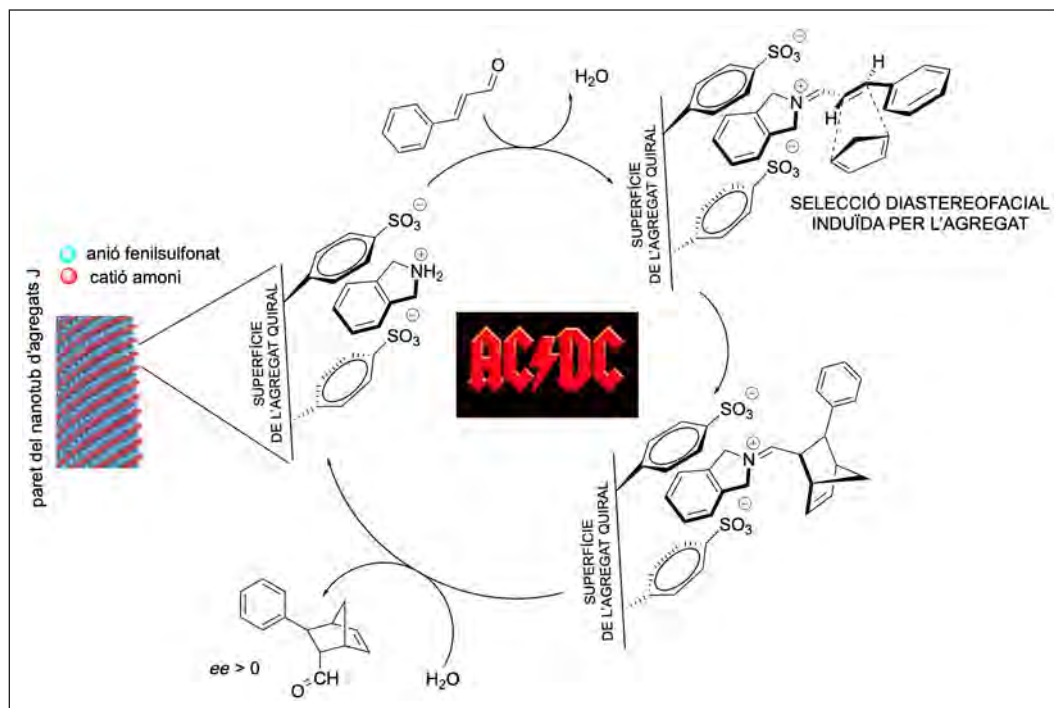


FIGURA 10. Representació esquemàtica de la transferència de quiralitat de l'agregat de la porfirina protonada 3-H_4 a una molècula discreta mitjançant la reacció de Diels-Alder assistida per ions imini, emprant una amina secundària cíclica aquiral (isoindolina) conjuntament amb l'agregat zwitteriònic de TPPS₄ com a contraíon quiral. Elaboració pròpia.

la sal de dihidroni $[\text{H}_4\text{TPPS}_4][\text{H}_3\text{O}^+]_2$ per sulfonació directa de la 5,10,15,20-tetrafenilporfirina (TPP), seguida de purificació de l'agregat àcid per centrifugació. L'addició de dos equivalents molars d'una amina aquiral secundària (isoindolina, vegeu la figura 10) a una suspensió aquosa de la forma zwitteriònica va proporcionar els heteroagregats iònics quirals $[\text{H}_4\text{TPPS}_4\cdot(\text{amoni})_2]$ desitjats. Els espectres d'UV-Vis i de DC van mostrar que l'estructura d'agregat J i la quiralitat neta es mantenen després de la substitució dels ions hidroni pels ions amoni. La utilització d'aquests heteroagregats com a catalitzadors va produir desviacions clarament mesurables de la composició racèmica (excessos enantiomèrics de fins al 5,9%) en els productes quirals resultants de la cicloaddició de Diels-Alder entre el ciclopentadiè i el *trans*-cinamaldehid. A més, el sentit de la inducció asimètrica en aquesta reacció (és a dir, la configuració absoluta dels enantiòmers majoritaris dels adductes) es correlaciona de manera inequívoca amb el signe de la quiralitat supramolecular dels heteroagregats catalítics, que es pot escollir controlant les condicions inicials del procés d'agregació [17]. Aquests resultats han proporcionat per primer cop evidència directa de la possibilitat de transmissió de la quiralitat purament supramolecular generada per TESE a nivell molecular, i donen suport a la viabilitat

dels processos de CASA en l'obtenció enantioselectiva de compostos quirals partint de substrats aquirals i emprant les reaccions habituals de síntesi asimètrica catalítica.

Coda (a tall de conclusió)

La formació determinista de sistemes supramoleculars amb control de la seva quiralitat neta a partir de monòmers aquirals podria haver tingut un paper clau en l'evolució química terrestre. En aquest context, resulta especialment atractiva la hipòtesi de la generació de biaixos quirals inicials en catalitzadors macromoleculars autoassemblats en la proximitat de fumaroles o xemeneies hidrotermals profundes en els oceans primitius, que presenten ambients químicament reactius amb condicions adients per a la síntesi prebiòtica continuada de compostos orgànics [18]. A causa dels grans gradients de temperatura a prop de les xemeneies, es generen microvòrtexs d'alta velocitat (10^4 rpm, amb una mida entre els 10^{-5} m i 10^{-4} m) als microporus de les roques. Aquests microvòrtexs poden comportar l'emergència de quiralitat supramolecular per TESE durant el procés d'agregació d'unitats aquirals en condicions de flux continu, fora de l'equilibri [19]; de fet, han

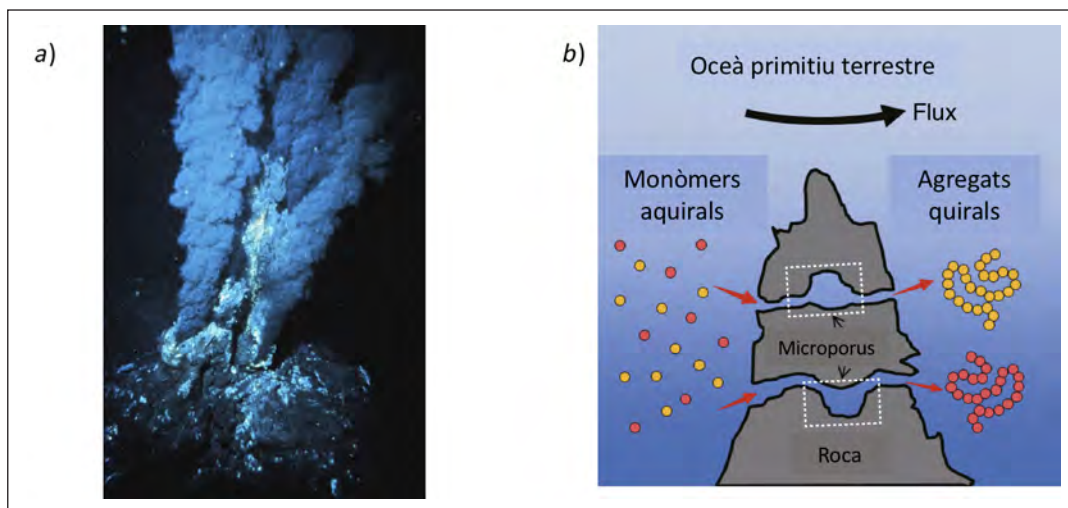


FIGURA 11. a) Fumarola hidrotermal actualment, a uns 2 100 m de fondària. Fotografia de domini públic amb llicència Wikimedia Commons. b) Hipòtesi esquemàtica de l'emergència de la quiralitat supramolecular causada per TESE en l'autoagregació de monòmers aquirals en el si de microporus de roques submarines. Adaptat de [19], sota llicència Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

estat proposats com a escenaris per a la formació de polímers autoreplicatius i, fins i tot, d'organismes vius primigenis. Així, hom pot imaginar un escenari plausible en què molècules prebiòtiques aquirals es poden autoassemblar en els microporus rocosos de les fumaroles hidrotermals; els microvòrtexs quirals creats per la circulació de fluids en aquests microporus exercirien un parell de forces hidrodinàmics als nuclis formats en els estadis inicials del procés d'agregació, que tindria lloc amb TESE (figura 11). La propagació subsegüent d'aquest desequilibri enantiomèric mitjançant *catàlisi asimètrica absoluta* a reaccions protometabòliques relativament senzilles podria resultar en l'emergència de quiralitat neta a nivell molecular, i evitaria així les severes restriccions mecanístiques per a l'existència d'un TESE a reaccions químiques en solució (és a dir, xarxes de reacció no lineals basades en autocatàlisi enantioselectiva altament eficient). Atès que els sistemes supramoleculares mesoscòpics poden generar biaixos quirals persistents amb molta més facilitat que els monòmers quirals senzills en llur interacció amb els raigs còsmics polaritzats magnèticament [15], aquest escenari també podria explicar l'emergència d'una quiralitat uniforme per als biopolímers catalítics en l'escala temporal de l'evolució prebiòtica.

En definitiva, si bé encara estem molt lluny de poder donar una resposta consensuada a la pregunta de com es va arribar a una quiralitat homogènia en les molècules biològiques, en les darreres dècades els avenços experimentals i teòrics en els processos de trencament espontani de la simetria (TESE), es-

pecialment a nivell de xarxes de reacció complexes i de sistemes autoassemblants, ens apropen cada cop més a la comprensió d'aquest fenomen i, de retruc, a la qüestió encara més fonamental de l'origen de la vida.

Agraïments

El nostre agraïment ha d'anar en primer lloc al doctor Josep Maria Ribó, professor emèrit de la Universitat de Barcelona, qui ens va introduir en la temàtica dels trencaments espontanis de simetria especular, pel seu mestratge. Volem agrair també al doctor David Hochberg (CSIC-INTA, Madrid) la seva disponibilitat permanent per a respondre les nostres qüestions.

Referències

- [1] a) PASTEUR, L. «Relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarization rotatoire». *Ann. Chim. Phys.*, 26 (1848), p. 535-538. b) PASTEUR, L. *Leçons de chimie professées en 1860*. Paris: Librairie de L. Hachette et Cie, 1860.
- [2] FERİNGA, B. L.; DELDEN, R. A. van. «Absolute asymmetric synthesis: The origin, control, and amplification of chirality». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 38 (1999), p. 3418-3438.
- [3] FRANK, F. C. «On spontaneous asymmetric synthesis». *Biochim. Biophys. Acta*, 11 (1953), p. 459-463.

- [4] KONDEPUDI, D. K.; NELSON, G. W. «Chiral symmetry-breaking states and their sensitivity in nonequilibrium chemical systems». *Physica A*, 125 (1984), p. 465-496.
- [5] KONDEPUDI, D. K.; PRIGOFINE, I. *Modern thermodynamics: From heat engines to dissipative structures*. 2a ed. Chichester: J. Wiley & Sons, 2015.
- [6] CRUSATS, J.; HOCHBERG, D.; MOYANO, A.; RIBÓ, J. M. «Frank model and spontaneous emergence of chirality in closed systems». *ChemPhysChem*, 10 (2009), p. 2123-2131.
- [7] AVETISOV, V.; GOLDANSKII, V. «Mirror symmetry breaking at the molecular level». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93 (1996), p. 11435-11442.
- [8] SOAI, K.; SHIBATA, T.; MORIOKA, H.; CHOJI, K. «Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule». *Nature*, 378 (1995), p. 767-768.
- [9] ATHAVALE, S. V.; SIMON, A.; HOUK, K. N.; DENMARK, S. E. «Structural contributions to autocatalysis and asymmetric amplification in the Soai reaction». *J. Am. Chem. Soc.*, 142 (2020), p. 18387-18406.
- [10] a) VALERO, G.; RIBÓ, J. M.; MOYANO, A. «A closer look at spontaneous symmetry breaking in aldol reactions». *Chem. Eur. J.*, 20 (2014), p. 17395-17408. b) VALERO, G.; MOYANO, A. «Searching for spontaneous mirror-symmetry breaking in organoautocatalytic reactions». A: PÁLVI, G.; KURDI, R.; ZUCCHI, C. (ed.). *Advances in asymmetric autocatalysis and related topics*. Londres: Academic Press, 2017, p. 241-258.
- [11] a) LIU, M.; ZHANG, L.; WANG, T. «Supramolecular chirality in self-assembled systems». *Chem. Rev.*, 115 (2015), p. 7304-7397. b) BUHSE, T.; CRUZ, J.-M.; NOBLE-TERÁN, M.; HOCHBERG, D.; RIBÓ, J. M.; CRUSATS, J.; MICHEAU, J.-C. «Spontaneous deracemizations». *Chem. Rev.*, 121 (2021), p. 2147-2229.
- [12] OHNO, O.; KAIZU, Y.; KOBAYASHI, H. «J-aggregate formation of a water-soluble porphyrin in acidic aqueous media». *J. Chem. Phys.*, 99 (1993), p. 4128-4139.
- [13] HAWBAKER, N. A.; BLACKMOND, D. G. «Energy threshold for chiral symmetry breaking in molecular self-replication». *Nat. Chem.*, 11 (2019), p. 957-962.
- [14] RIBÓ, J. M.; CRUSATS, J.; SAGUÉS, F.; CLARET, J.; RUBIRES, R. «Chiral sign induction by vortices during the formation of mesophases in stirred solutions». *Science*, 292 (2001), p. 2063-2066.
- [15] GLOBUS, N.; BLANDFORD, R. D. «The chiral puzzle of life». *Astrophys. J. Lett.*, 895 (2020), p. L11. 14 p.
- [16] MAHLAU, M.; LIST, B. «Asymmetric counteranion-directed catalysis: Concept, definition, and applications». *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52 (2013), p. 518-533.
- [17] ARLEGUI, A.; SOLER, B.; GALINDO, A.; ARTEAGA, O.; CANILLAS, A.; RIBÓ, J. M.; EL-HACHEMI, Z.; CRUSATS, J.; MOYANO, A. «Spontaneous mirror-symmetry breaking coupled to top-bottom chirality transfer: from porphyrin self-assembly to scalemic Diels-Alder adducts». *Chem. Commun.*, 55 (2019), p. 12219-12222.
- [18] a) BAROSS, J. A.; HOFFMAN, S. E. «Submarine hydrothermal vents and associated gradient environments as sites for the origin and evolution of life». *Orig. Life Evol. Biosph.*, 15 (1985), p. 327-345. b) MARTIN, W.; BAROSS, J.; KELLEY, D.; RUSSELL, M. J. «Hydrothermal vents and the origin of life». *Nature Rev. Microbiol.*, 6 (2008), p. 805-814.
- [19] SUN, J.; LI, Y.; YAN, F.; LIU, C.; SANG, Y.; TIAN, F.; FENG, Q.; DUAN, P.; ZHANG, L.; SHI, X.; DING, B.; LIU, M. «Control over the emerging chirality in supramolecular gels and solutions by chiral microvortices in milliseconds». *Nat. Commun.*, 9 (2018), p. 2599. 8 p.



J. Crusats



A. Moyano

Joaquim Crusats és llicenciat en química per la Universitat de Barcelona (UB, 1989), on també obtingué el doctorat en química orgànica sota la direcció del professor Josep M. Ribó treballant en el camp de les porfirines autoassemblants. Després d'una estada postdoctoral de divuit mesos a la Universitat de Kyoto, es reincorporà a la UB, on ha estat professor ajudant i investigador Ramon y Cajal i on actualment és professor agregat de química orgànica des del 2007.

Albert Moyano va néixer el 1955 a Barcelona. És llicenciat en química per la Universitat de Barcelona (UB, 1978), on també es va doctorar en química orgànica, sota la direcció del doctor Fèlix Serratosa. Després d'una estada postdoctoral a la Universitat de Grenoble (1985–1986) amb el doctor Andrew Greene, on va prendre contacte amb la síntesi asimètrica, tornà a la UB, on és catedràtic des del 2003. Les seves línies de recerca actuals se centren en nous mètodes de catàlisi asimètrica i en l'estudi dels processos de trencament espontani de la simetria especular.