



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES

**La química
orgánica sintética
como ciencia esencial
en el desarrollo
de la humanidad**

VÍCTOR SOTERO MARTÍN GARCÍA



SERIE LECCIONES INAUGURALES / 24

La química orgánica sintética
como ciencia esencial
en el desarrollo de la humanidad

La química orgánica sintética como ciencia esencial en el desarrollo de la humanidad

LECCIÓN INAUGURAL
DEL CURSO ACADÉMICO 2021-2022

Pronunciada por el
Dr. don VÍCTOR SOTERO MARTÍN GARCÍA
Catedrático de Química Orgánica

24 de septiembre, 2021

SERVICIO DE PUBLICACIONES
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA, 2021

Colección:
PUBLICACIONES INSTITUCIONALES

Serie:
LECCIONES INAUGURALES/24

Edita:
Servicio de Publicaciones
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
Campus Central
38200 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife
Teléfono: +34 922 319 198

Diseño editorial:
Jaime H. Vera.
Javier Torres. Cristóbal Ruiz.

1.^a edición: 2021
*Prohibida la reproducción total o parcial
de esta obra sin permiso del editor*

Preimpresión:
SERVICIO DE PUBLICACIONES

Impresión:
GRAFIEXPRESS

Depósito Legal: TF 415/2021

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	9
LOS INICIOS	10
LA CONSOLIDACIÓN	15
SITUACIÓN ACTUAL	22
REFLEXIÓN SOBRE EL FUTURO	24

Excelentísimo Sr. presidente del Gobierno de Canarias,
excelentísima señora rectora magnífica de la Universidad de La
Laguna,
Excmas. e Ilmas. autoridades,
miembros de la comunidad universitaria,
compañeras y compañeros, amigos y amigas claustrales,
señoras y señores:

INTRODUCCIÓN

La vida en nuestro planeta es una expresión de la química molecular. Como definieron en 1973 los biólogos chilenos Maturana y Varela, la vida se puede considerar un conjunto de moléculas que reaccionan e interactúan entre sí originando un sistema con entidad propia, que puede crear o destruir elementos del mismo como respuesta a las perturbaciones de su entorno (acuñaron el término «autopoiesis» para definir estos sistemas)¹.

La aproximación humana a la fabricación de moléculas nuevas o conocidas, incluyendo las implicadas en la vida, mediante reacciones químicas se conoce como síntesis química. La presente lección la centraré fundamentalmente en la síntesis química orgánica, entendiéndolo por ello la dirigida a la fabricación de compuestos orgánicos. Sin embargo, debo establecer desde el principio que, al igual que con otras ramas de

¹ MATURANA, H. R. «The organization of the living: A theory of the living organization». *Int. J. Man-Mach. Stud.* 1975, 7, 313-332, DOI: [doi.org/10.1016/S0020-7373\(75\)80015-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7373(75)80015-0)

la ciencia, la frontera definitoria de lo que se conoce como «orgánico» puede a veces ser difusa.

Por definición, un compuesto orgánico es aquel donde su estructura molecular está basada en el carbono y otros pocos elementos químicos tales como hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, fósforo, halógenos, azufre y silicio. La principal característica estructural diferenciadora del elemento químico carbono, en relación con los otros 117 elementos reseñados actualmente en la tabla periódica, es su capacidad de formar uniones químicas (conocidas como el enlace químico) con otros carbonos formando cadenas lineales o ramificadas. Esta capacidad de formar cadenas carbono-carbono, de cualquier número de eslabones, hace que podamos considerar casi como infinito el número de compuestos orgánicos que puedan existir, incluidas las moléculas que hacen posible la vida. De hecho, se estiman en más de 100 millones los compuestos orgánicos conocidos actualmente y su número aumenta de manera continua y exponencial.

LOS INICIOS

Durante siglos se consideró que para la fabricación de las moléculas que hacen posible la vida era necesaria la acción de un ser vivo. Sin embargo, en 1838 Wöhler accidentalmente logró sintetizar la urea, un compuesto conocido desde 1773 como componente mayoritario de la orina de los mamíferos y considerado netamente orgánico, a partir de la sal inorgánica cianato amónico. Con este descubrimiento demostró que esta teoría vitalista no era correcta y dio lugar al nacimiento de la química y la síntesis orgánica como disciplinas científicas². Junto a la consolidación de la teoría estructural de la química orgánica y el avance de las técnicas de aislamiento, purificación y determinación estructural de productos orgánicos aislados de fuentes naturales, se empezó a considerar seriamente la posibilidad de que las nuevas sustancias conocidas y caracterizadas estructuralmente se pudieran sintetizar en un laboratorio. Como un resultado de estos esfuerzos iniciales, unos años más tarde, en

² KINNE-SAFFRAN, E.; KINNE, R. K. H. «Vitalism and Synthesis of Urea». *Am. J. Nephrol.* 1999, 19, 290-294, DOI: [10.1159/000013463](https://doi.org/10.1159/000013463).

1856, Perkin, también de manera imprevista, fabricó el colorante púrpura de anilina, también conocido como mauveína, en un intento fallido de preparar el producto natural quinina, usado como antimalárico³. Este descubrimiento se considera, de hecho, el origen de la industria química orgánica moderna y más concretamente de la industria de los colorantes sintéticos.

El impacto de esta nueva industria de los colorantes en la sociedad fue inmediato. La fuerte competencia entre Gran Bretaña, Francia y Alemania propició la puesta en marcha de un número importante de nuevas fábricas químicas con un fuerte impacto en el mundo de la moda. Pero el descubrimiento de Perkin empezó a tener consecuencias en otros campos de la ciencia. Por ejemplo, los colorantes fueron fundamentales para que Fleming pudiera colorear células y estudiar los cromosomas en el microscopio⁴. Sirvió también para que Koch, tras colorear un esputo de un paciente en 1882, pudiera descubrir el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* como responsable de la tuberculosis⁵.

Además, el uso de los tintes artificiales fue crucial para los estudios de Ehrlich en la investigación de la quimioterapia. Sus métodos de tinción de tejidos le permitieron diferenciar entre distintas células de la sangre y, en consecuencia, diagnosticar diferentes enfermedades de la misma. En sus laboratorios, en 1907, sintetizó el fármaco arsfenamina, conocido como salvarsán, y demostró sus propiedades en el tratamiento de la sífilis, siendo considerado este producto el primer agente antimicrobiano moderno. Pero además Ehrlich con este descubrimiento implementó una serie de nuevos conceptos fundamentales en la investigación biomédica. Por ejemplo, demostró que era posible descubrir moléculas con una actividad biológica específica por evaluación de muchas moléculas sintetizadas al efecto (cribado molecular masivo). Introdujo además la idea de optimización de las propiedades biológicas de moléculas por

³ COVA, T. F. G. G.; PAIS, A. A. C. C.; SEIXAS DE MELO, J. S. «Reconstructing the historical synthesis of mauveine from Perkin and Caro: procedure and details». *Nature Sci. Rep.* 2017, 7, 6806, DOI: [10.1038/s41598-017-07239-z](https://doi.org/10.1038/s41598-017-07239-z).

⁴ PAWELETZ, N. WALTHER FLEMMING. «Pioneer of mitosis research». *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2001, 2, 72-75, DOI: doi.org/10.1038/35048077.

⁵ SAKULA, A. ROBERT KOCH. «Centenary of the Discovery of the Tubercle Bacillus», 1882. *Can. Vet. J.* 1983, 24, 127-131, DOI: [10.1136/thx.37.4.246](https://doi.org/10.1136/thx.37.4.246).

modificación estructural de un compuesto *leader* y la idea de que era posible la interacción entre una sustancia bioactiva y un receptor biológico específico (la denominada «bala mágica»).

En la evolución de la síntesis orgánica como ciencia ha jugado un papel especialmente importante la denominada química de los productos naturales. Se entiende como tales un conjunto de moléculas que generalmente no son esenciales para el crecimiento, desarrollo o reproducción de un organismo y cuya presencia suele ser específica de cada tipo de organismo vivo. Estas moléculas se producen como resultado de la adaptación de seres vivos a su entorno circundante, para actuar como un posible mecanismo de defensa contra los depredadores, para relacionarse con otros miembros de su especie o sencillamente para ayudar en su supervivencia. Estos productos naturales, también conocidos como metabolitos secundarios, no deben confundirse con las moléculas esenciales para la vida en todos los organismos vivos, a saber, las proteínas, grasas, ácidos nucleicos y carbohidratos, cuyas biosíntesis y transformaciones se conocen como metabolismo primario. En general, los metabolitos secundarios son biosintetizados por bacterias, algas, corales, esponjas, plantas y animales inferiores y no son, o lo son con muy poca frecuencia, producidos por animales superiores. Su origen único, de innumerables organismos terrestres y marinos, proporciona estructuras químicas singulares que poseen actividades biológicas extraordinarias⁶.

Las prácticas medicinales tradicionales han formado la base de la mayoría de los primeros medicamentos, seguidas de estudios clínicos, farmacológicos y químicos posteriores. El estudio de los principios activos (productos naturales) ha proporcionado en innumerables casos el descubrimiento y desarrollo de fármacos de amplio uso. Probablemente el ejemplo más famoso y conocido hasta la fecha sea el descubrimiento del ácido acetilsalicílico derivado del producto natural salicina, aislado de la corteza del sauce *Salix alba* L. Aunque el extracto de corteza de sauce era conocido desde muy antiguo (Egipto, Grecia clásica, etc.), por sus efectos específicos sobre la fiebre y el dolor, fue a comienzos del siglo XIX cuando se empezó a usar con fines terapéuticos el principio activo salicina, aislado del sauce. A partir de salicina se obtuvo en 1938 el ácido

⁶ CLARDY, J.; WALSH, C. «Lessons from natural molecules». *Nature* 2004, 432, 829-837, DOI: [10.1038/nature03194](https://doi.org/10.1038/nature03194).

salicílico como componente activo y en 1853 el químico Gerhardt logró sintetizar por primera vez el derivado ácido acetilsalicílico. Unos años más tarde la empresa Bayer industrializó la producción de este derivado dándole el popular nombre de aspirina. Es interesante mencionar que la fuente de ácido salicílico usada fue la planta herbácea *Filipendula ulmaria* (conocida como reina de los prados o aspirina vegetal) y no de la corteza del sauce⁷.

Estos descubrimientos, junto con otros en la química de los productos naturales y los colorantes artificiales, fueron testigos de una rápida transición de la síntesis orgánica a una ciencia precisa. Los constituyentes del mundo natural representaron las arquitecturas moleculares con estructuras más complejas de las moléculas conocidas y se convirtieron en el punto de referencia para probar la creciente sofisticación de la síntesis orgánica.

Aplicando los métodos introducidos por Ehrlich relativos a la búsqueda de nuevas entidades químicas dirigidas a una determinada acción biológica por el método de cribado masivo de sustancias, la firma Bayer, después de un estudio de varios años, utilizando miles de compuestos diseñados para hallar colorantes artificiales que pudieran actuar como medicamentos antibacterianos, encontró que el colorante denominado prontosil cumplía este cometido. Los ensayos biológicos en ratones fueron realizados a finales de 1932 por Domagk, encontrando que el colorante era efectivo contra algunas infecciones bacterianas importantes⁸. Sorprendentemente, el prontosil no podía matar bacterias que crecieran en un tubo de ensayo o medio de cultivo. En 1935, investigadores del Instituto Pasteur de París (Fourneau, Tréfouël, Bovet y Nitti) descubrieron que prontosil se transformaba en el cuerpo de los pacientes a sulfanilamida, un compuesto mucho más simple de sintetizar, y responsable realmente de la acción antimicrobiana⁹. Este descu-

⁷ MONTINARIA M. R.; MINELLI, S.; DE CATERINA, R. «The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary». *Vasc. Pharmacol.* 2019, 113, 1-8 DOI: [10.1016/j.vph.2018.10.008](https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008).

⁸ RAJU, T. N. K. «The Nobel Chronicles». *The Lancet* 1999, 353, 681, DOI: [10.1016/S0140-6736\(05\)75485-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)75485-4).

⁹ BENTLEY, R. «Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence beta-lactams)». *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2009, 36, 775-786, DOI: [10.1007/s10295-009-0553-8](https://doi.org/10.1007/s10295-009-0553-8).

brimiento fue esencial y se englobó en el término profármaco definido como un medicamento o compuesto que, después de la administración, se metaboliza (es decir, se transforma químicamente dentro del cuerpo) en un fármaco biológicamente activo. La sulfanilamida era fácil de producir y de enlazar con otras moléculas. Los químicos sintéticos pronto sintetizaron cientos de sulfonamidas de segunda generación. Además, como la molécula ya había sido sintetizada a comienzo de siglo (sin ninguna referencia a su uso médico), ya estaba fuera de patente cuando sus propiedades antibacterianas se hicieron públicas por primera vez. Como resultado, prontosil no logró obtener las ganancias en el mercado que esperaba Bayer. Aunque rápidamente fue eclipsado por estas nuevas «sulfonamidas» y por la penicilina y otros antibacterianos descubiertos en las décadas de 1940-1950, que demostraron ser más eficaces contra más tipos de bacterias, prontosil permaneció en el mercado hasta la década de 1960. Sin embargo, a pesar de sus deficiencias el descubrimiento de prontosil marcó el comienzo de una nueva era de los medicamentos antibacterianos y tuvo un efecto profundo en la investigación farmacéutica y las leyes de los medicamentos.

El descubrimiento de la penicilina fue realizado en 1928 por Fleming y, aunque inicialmente comprobó que su «zumo de moho» era capaz de matar una amplia gama de bacterias dañinas, como estreptococos, meningococos y el bacilo de la difteria, solo hizo referencia muy de pasada en su publicación en 1929 a los potenciales beneficios terapéuticos de la misma¹⁰. El principio activo fue muy difícil de purificar, debido fundamentalmente a su inestabilidad química, y curiosamente el interés inicial de la penicilina recayó en la posibilidad de separar los microorganismos que eran sensibles frente a los que no al nuevo producto. Florey, Chain y Dunn, de la Universidad de Oxford hicieron que la penicilina pasase de ser una curiosidad de laboratorio a un fármaco que salva vidas¹¹.

¹⁰ FLEMING, A. «On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*». *Br. J. Exp. Pathol.* 1929, 10, 226-236, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75001>.

¹¹ GAYNES, R. «The Discovery of Penicillin-New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use». *Emerg. Infect. Dis.* 2017, 23, 849–853, DOI: [10.3201/eid2305.161556](https://doi.org/10.3201/eid2305.161556).

LA CONSOLIDACIÓN

A pesar de los beneficios demostrados en los campos de la moda y la medicina, los estímulos no fueron aún suficientes para la rápida consolidación de la síntesis orgánica como ciencia. No fue hasta que apareció un gran conflicto como la Segunda Guerra Mundial cuando se exacerbó la necesidad y demanda de utilizar los nuevos hallazgos. Así, la necesidad de encontrar un reemplazo para el caucho natural necesario para los neumáticos de los vehículos impulsó el desarrollo de la industria de los polímeros, mientras que la disponibilidad de grandes cantidades de penicilina y quinina para mejorar los desafíos del campo de batalla incentivó la producción sintética de las mismas.

En 1944, Prelog logró establecer de manera inequívoca la estructura tridimensional de la quinina¹². La estructura química de la penicilina fue propuesta por primera vez por Abraham en 1942 y posteriormente fue confirmada, en 1945, mediante cristalografía de rayos X por Hodgkin, quien también trabajaba en Oxford¹³. La primera síntesis de la quinina fue realizada por Woodward y Doering en 1944¹⁴, en la Universidad de Harvard, y aunque ni un solo miligramo de este antimalárico se comercializó por vía sintética, sí sirvió como un hito importante para el comienzo de la síntesis orgánica con un propósito más allá del establecimiento de la estructura. De igual manera y ante la creencia, entonces asumida, de la imposibilidad de sintetizar las penicilinas, en 1956 el grupo de Sheehan del MIT publicó la primera síntesis de la penicilina-V. Nuevamente, y aunque esta síntesis tampoco sirvió para su aplicación industrial, en la misma se utilizó un precursor más sencillo (el ácido 6-amino-penicilánico) que

¹² PRELOG, V.; ZALAN, E. «Über China-Alkaloide. (5. Mitteilung). Über die Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3, 4 und 8 der China-Alkaloide». *Helv. Chim. Acta*, 1944, 27, 535-545, DOI: [10.1002/hlca.19440270166](https://doi.org/10.1002/hlca.19440270166).

¹³ CROWFOOT, D.; BUNN, C. W.; ROGERS-LOW, B. W.; TURNER-JONES, A. «X-ray crystallographic investigation of the structure of penicillin». In CLARKE, H. T.; JOHNSON, J. R.; ROBINSON, R. (eds.). *Chemistry of Penicillin*. Princeton University Press. (1949) pp. 310-367, DOI: [10.1515/9781400874910](https://doi.org/10.1515/9781400874910).

¹⁴ WOODWARD R. B.; DOERING W. «The Total Synthesis of Quinine. E». *J. Am. Chem. Soc.* 1945, 67, 860-874, DOI: [10.1021/ja01221a051](https://doi.org/10.1021/ja01221a051).

posteriormente permitió la preparación de un número muy importante de penicilinas sintéticas¹⁵.

Gran parte del éxito de la síntesis orgánica del siglo xx se debió al desarrollo metodológico motivado fundamentalmente por la introducción de metales en las reacciones químicas usadas¹⁶. La formación de enlaces carbono-carbono, como esencia del proceso de construcción de cualquier molécula orgánica, fue posible gracias a los trabajos de los franceses Barbier y Grignard mediante los acoplamientos de compuestos orgánicos (aldehídos y cetonas) e hidrocarburos halogenados usando metales (magnesio, zinc, samario, aluminio, etc.)¹⁷. Fue a comienzos del siglo xx cuando el también francés Sabatier descubrió que ciertos metales inducen reacciones de alto interés práctico tales como la hidrogenación y la transformación de dióxido de carbono e hidrógeno en metano y agua¹⁸. Esta aceleración de las reacciones químicas mediante componentes que no se consumen en la misma fue acuñada como catálisis en 1836 por Berzelius y sistemáticamente estudiada posteriormente por el alemán Ostwald¹⁹. Es interesante señalar que el uso de catalizadores y la reacción de Sabatier son la base química de un ingenioso proceso de generación de agua a partir del dióxido de carbono producido por la respiración de los tripulantes en la actual Estación Espacial Internacional.

La catálisis, en sus dos modalidades homogénea (una sola fase, usualmente líquida) y heterogénea (varias fases, siendo una sólida), fue

¹⁵ SHEEHAN, J. C.; HENERY-LOGAN K. R. «The Total Synthesis of Penicillin V». *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 1262-1263, DOI: [10.1021/ja01562a063](https://doi.org/10.1021/ja01562a063).

¹⁶ (a) NEGISHI, E. «Organometallics in organic synthesis». Wiley, 1980, ISBN 0-471-03193-3 (b) HEGEDUS L. S.; SÖDERBERG B. C. G. «Transition metals in the synthesis of complex organic molecules». University Science Books, 2010, ISBN-13: 978-1891389597.

¹⁷ GRIGNARD, V. «Sur quelques nouvelles combinaisons organométalliques du magnésium et leur application à des synthèses d'alcools et d'hydrocarbures». *Compt. Rend.* 1900, 130, 1322-25, <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k3086n/f1322.table>.

¹⁸ SABATIER, P. «La Catalyse en Chimie Organique», en *Encyclopédie de Science Chimique Appliquée*, Librairie Polytechnique, Ch. Béranger. Éditeur, 1913, ISBN 13 : 9782329303772.

¹⁹ WISNIAK J. «The History of Catalysis. From the Beginning to Nobel Prizes». *Educ. Quím.* 2010, 21, 60-69, ISSN 0187-893X.

también la base de muchos descubrimientos fundamentales en Alemania durante la primera mitad del siglo xx. En 1922, Fischer y Tropsch informaron de la reacción catalizada heterogéneamente entre monóxido de carbono e hidrógeno (conocido como gas de síntesis y producido a partir de carbón y agua) para formar mezclas de hidrocarburos lineales con pocos compuestos oxigenados como subproductos (el denominado proceso Fischer-Tropsch, desarrollado industrialmente en 1925)²⁰. Alemania, pobre en recursos petrolíferos, pero rica en carbón, utilizó el proceso Fischer-Tropsch durante la Segunda Guerra Mundial para producir combustibles alternativos a los obtenidos del petróleo. Durante este conflicto, la producción de combustibles por el proceso de Fischer-Tropsch representó aproximadamente el 9% de total y un 25% para el uso en automóviles. En la investigación de este proceso fueron descubiertas otro número importante de nuevas reacciones utilizando materias primas fácilmente disponibles y transformándolas en moléculas de alto valor añadido. Por ejemplo, el químico alemán Roelen en 1938 descubrió la reacción de hidroformilación que permite transformar olefinas y monóxido de carbono en alcoholes²¹: el también alemán Reppe desarrolló un conjunto de procesos usando el gas acetileno, fácilmente disponible de carburos metálicos, capaces de obtener benceno y derivados²²; y sobre todo Ziegler y Natta desarrollaron catalizadores metálicos para realizar la polimerización de olefinas²³. Este último descubrimiento permitió la síntesis de plásticos de amplio uso. Como dato significativo del impacto de este descubrimiento en el mundo actual, cabe indicar que, en 2010, el volumen total de plásticos, elastómeros y cauchos producidos anualmente a partir de olefinas con catalizadores Ziegler-Natta y relacionados superó los 100 millones de toneladas.

²⁰ DE KLERK, A. «Fischer-Tropsch Process». En *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.*, Wiley, 2000, 1-36, DOI: [10.1002/0471238961.fiscdekl.a01](https://doi.org/10.1002/0471238961.fiscdekl.a01).

²¹ PRUETT, R. L. «Hydroformylation». En *Adv. Organomet. Chem.*, 1979, 17, 1-60, DOI: [10.1016/S0065-3055\(08\)60320-2](https://doi.org/10.1016/S0065-3055(08)60320-2).

²² REPPE, W.; VETTER, H. «Carbonylierung VI. Synthesen mit Metallcarbonylwasserstoffen». *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1953, 582, 133-161, DOI: [10.1002/jlac.19535820107](https://doi.org/10.1002/jlac.19535820107).

²³ FISCH, A. G. «Ziegler-Natta Catalysts». En *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.*, Wiley, 2019, 26, 1-22, DOI: [10.1002/0471238961.2609050703050303.a01.pub2](https://doi.org/10.1002/0471238961.2609050703050303.a01.pub2).

Con estos descubrimientos académicos e industriales, a mediados del siglo xx, la síntesis orgánica pasó, de manera creciente, a ser una ciencia altamente sofisticada, dándose en llamar la era woodwardiana, pero que, sin embargo, dependía en gran medida de la percepción personal y la experiencia previa del químico experimental. Sin embargo, no pasó mucho tiempo hasta que entrara en escena la siguiente fase transformadora de la síntesis orgánica: la formalización conceptual del denominado análisis retrosintético por parte de Corey, que en términos coloquiales podríamos definir como hacer síntesis al revés. El proceso que implementó Corey, en Harvard, se basó en un experimento mental, donde los enlaces químicos, juiciosamente seleccionados en la molécula objetivo, se rompían secuencialmente en función de un conjunto de reacciones y principios estructurales conocidos²⁴. Al hacerlo, se podían deducir precursores sintéticos, con un tamaño molecular y una complejidad muy reducidos, como punto de partida potencial de la síntesis de la molécula objetivo. Aun cuando el concepto de análisis retrosintético puede parecer bastante intuitivo, lo cierto es que, al igual que con otros «conceptos científicos», la formalización de estas ideas, aparentemente triviales, influyó en la mentalidad y la práctica de la síntesis orgánica de una manera muy profunda y racional.

Es también durante este periodo cuando la síntesis orgánica, tanto a nivel industrial como en centros de investigación, creció de manera exponencial. La línea divisoria entre ambos mundos se hizo totalmente difusa produciéndose un flujo de sabiduría incesante en ambas direcciones. Además, el refinamiento en las técnicas espectroscópicas, analíticas, cromatográficas, controles de temperatura, altas presiones, corrosión, etc., actuó como elemento dinamizante en el desarrollo y aplicación de la síntesis orgánica.

Un ejemplo particularmente interesante es la síntesis de las moléculas estructurales de los seres vivos. La mayoría de las estructuras que componen los animales, las plantas y los microbios están formadas por cuatro clases de moléculas básicas: aminoácidos, monosacáridos, nucleótidos y lípidos. La polimerización de los tres primeros tipos produce macromoléculas esenciales para la vida. Así, la combinación de unos 20

²⁴ COREY E. J. ROBERT ROBINSON. «Lecture. Retrosynthetic Thinking-Essentials and Examples». *Chem. Soc. Rev.* 1988, 17, 111-133, DOI: [10.1039/CS9881700111](https://doi.org/10.1039/CS9881700111).

aminoácidos produce péptidos y proteínas, la de 4 nucleótidos genera los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y la polimerización de los monosacáridos genera los polisacáridos. La síntesis química, a partir de las unidades básicas, de las estructuras complejas macromoleculares presenta dos dificultades especiales. La primera es que las unidades monoméricas tienen estructuras muy similares, y por tanto difíciles de diferenciar químicamente. La segunda, que las moléculas acopladas también se asemejan estructuralmente a las moléculas de partida para poder distinguirlas en un proceso continuo. Un mayor avance en el campo fue introducido por Merrifield desarrollando la denominada síntesis en fase sólida²⁵. El método se basa en unir las moléculas básicas a un material sólido que actúa como soporte (y que no interviene en la síntesis). A partir de estas unidades ancladas al sólido se sintetizan paso a paso, en un solo reactor, las unidades de mayor complejidad, que siempre siguen unidas al soporte. Los procesos de purificación se consiguen por simples lavados y al finalizar la construcción de la macromolécula deseada, sencillamente, esta se libera del soporte sólido usado. Una de las implicaciones más importantes de esta metodología de síntesis en fase sólida es la posibilidad de realizar los procesos de síntesis de oligonucleótidos y péptidos en sintetizadores químicos totalmente automatizados²⁶.

Los organismos vivos están formados de moléculas quirales. Este fenómeno surge de la distribución espacial de los átomos. Al igual que nuestra mano derecha no se puede superponer a nuestra mano izquierda, una molécula quiral no se puede superponer a su imagen en el espejo, también conocida como su enantiómero²⁷. Los organismos vivos contienen solo una forma enantiomérica de una molécula, y esa es

²⁵ MERRIFIELD, B. «Solid phase synthesis». *Science* 1986, 232, 341-347, DOI: [10.1126/science.3961484](https://doi.org/10.1126/science.3961484).

²⁶ (a) MADE, V.; ELS-HEINDL, S.; BECK-SICKINGER, A. G. «Automated solid-phase peptide synthesis to obtain therapeutic peptides». *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, 10, 1197-1212, DOI: [10.3762/bjoc.10.118](https://doi.org/10.3762/bjoc.10.118). (b) COLLINS, N. STOUT, D.; LIM, J.-P.; P. MALERICH, J. P.; WHITE, J. D.; MADRID, P. B.; LATENDRESSE, M.; KRIEGER, D.; SZETO, J.; VU, V.-A.; RUCKER, K.; DELEO, M.; GORFU, Y.; KRUMMENACKER, M.; HOKAMA, L. A.; KARP, P.; MALLYA, S. «Fully Automated Chemical Synthesis: Toward the Universal Synthesizer». *Org. Process Res. Dev.* 2020, 24, 2064-2077, DOI: [10.1021/acs.oprd.0c00143](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00143).

²⁷ CAHN, R. S.; INGOLD, S. C.; PRELOG, V. «Specification of Molecular Chirality». *Angew. Chem. Int. Ed.* 1966, 5, 385-415, DOI: [10.1002/anie.196603851](https://doi.org/10.1002/anie.196603851).

una selectividad que ha prevalecido a lo largo de la evolución. Aunque no existe aún una idea clara del origen de la quiralidad, sí existe, sin embargo, un gran consenso científico relativo a que la vida viene asociada a este fenómeno. Nuestras proteínas, ácidos nucleicos e hidratos de carbono son quirales, por lo que la interacción de los sistemas biológicos con una molécula quiral depende de su única distribución espacial. Estas interacciones hacen que una molécula con una determinada estructura tridimensional tenga diferentes sabores²⁸, olores²⁹ y actividad biológica a la molécula especular³⁰. Uno de los grandes problemas tanto en la síntesis de productos naturales como de nuevas moléculas quirales radica en esta configuración espacial. Grandes esfuerzos han sido realizados tanto por la industria como por el mundo académico para lograr la síntesis de moléculas quirales tal como los sistemas enzimáticos de los seres vivos son capaces de producirlas. Los comienzos iniciales por utilización de materias primas naturales con los requerimientos estructurales adecuados y la laboriosa separación física de enantiómeros han orientado todos los esfuerzos al diseño de nuevos catalizadores que permitan obtener compuestos enantioméricamente puros en una única reacción química. Este campo específico se conoce como síntesis enantioselectiva y en su desarrollo se ha hecho uso de catalizadores metálicos modificados capaces de producir un enantiómero prácticamente puro³¹. La síntesis enantioselectiva catalizada por metales fue pionera con Knowles, Noyori y Sharpless. Knowles y Noyori comenzaron con el desarrollo de la hidrogenación asimétrica (reducción), que desarrollaron de forma independiente en 1968. Knowles fue el primero en aplicar estos catalizadores a la síntesis a escala industrial en la empresa Monsanto, y

²⁸ GAL, J. «The Discovery of Stereoselectivity at Biological Receptors: Arnaldo Piutti and the Taste of the Asparagine Enantiomers-History and Analysis on the 125th Anniversary». *Chirality* 2012, 24, 959-976, DOI: [10.1002/chir.22071](https://doi.org/10.1002/chir.22071).

²⁹ LEITEREG, T. J.; GUADAGNI, D. G.; HARRIS, J.; MON, T. R.; TERANISHI R. «Chemical and sensory data supporting the difference between the odors of the enantiomeric carvones». *J. Agric. Food Chem.* 1971, 19, 785-787, DOI: [10.1021/jf60176a035](https://doi.org/10.1021/jf60176a035).

³⁰ JAFFE, I.; ALTMAN, K.; MERRYMAN, P. «The Antipyridoxine Effect of Penicillamine in Man». *J. Clin. Inv.* 1964, 43, 1869-1873, DOI: [10.1172/JCI105060](https://doi.org/10.1172/JCI105060).

³¹ BAUER, E. B. «Chiral-at-metal complexes and their catalytic applications in organic synthesis». *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 3153-3156, DOI: [10.1039/C2CS15234G](https://doi.org/10.1039/C2CS15234G).

desarrolló un paso de hidrogenación para la producción industrial del *L*-DOPA, utilizado ampliamente en el tratamiento del párkinson³². La metodología de hidrogenación desarrollada por Noyori se utiliza para la producción comercial de fármaco antiinflamatorio naproxeno enantioméricamente puro³³. Sharpless por su parte trabajó en procesos de oxidación desarrollando una gama de reacciones tales como la epoxidación³⁴ y la síntesis de alcoholes vecinos utilizando titanio y osmio como metales principales³⁵. Sus métodos son utilizados de manera rutinaria tanto a nivel académico como industrial en síntesis de compuestos de alto valor añadido que incluyen sacáridos, terpenos, leucotrienos, prostaglandinas, feromonas y antibióticos.

El uso de estas nuevas metodologías ha permitido la síntesis de los varios millones de compuestos orgánicos producidos durante el último siglo y principios del actual, que están directamente relacionados con aplicaciones importantes en la vida cotidiana: productos farmacéuticos de todo tipo que pueden curar o prevenir enfermedades, anticonceptivos, insecticidas, pesticidas, feromonas de insectos para el control de plagas, hormonas de plantas y animales para aumentar la producción de alimentos y la calidad nutricional, polímeros, telas, tintes, cosméticos, detergentes, artículos fotográficos y electrónicos, y otros materiales de alta tecnología utilizados en la industria automotriz, aeronáutica e informática, por citar solo algunos ejemplos de inventos maravillosos indispensables en nuestra calidad de vida actual. Pero además el impacto de la síntesis orgánica en la ciencia y la tecnología no se detiene en la biología y la medicina. Abarca muchos otros esfuerzos científicos y tecnológicos y facilita su mejora y alcance. Entre los campos más destacados que se beneficiaron enormemente de las aplicaciones de la

³² VINEYARD, B. D.; KNOWLES, W. S.; SABACKY, M. J.; BACHMAN, G. L.; WEINKAUFF, D. J. «Asymmetric hydrogenation. Rhodium chiral bisphosphine catalyst». *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 5946-5952, DOI: [10.1021/ja00460a018](https://doi.org/10.1021/ja00460a018).

³³ TAKAYA, H.; OHTA, T.; SAYO, N.; KUMOBAYASHI, H.; AKUTAGAWA, S.; INOUE, S.; KASAHARA, I.; NOYORI R. «Enantioselective hydrogenation of allylic and homoallylic alcohols». *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5, 1596-1597, DOI: [10.1021/ja00239a065](https://doi.org/10.1021/ja00239a065).

³⁴ KATSUKI, T.; K. BARRY SHARPLESS. «The first practical method for asymmetric epoxidation». *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5974-5976, DOI: [10.1021/ja00538a077](https://doi.org/10.1021/ja00538a077).

³⁵ KOLB, H. C.; VAN NIEUWENHZE, M. S.; SHARPLESS, K. B. «Catalytic Asymmetric Dihydroxylation». *Chem. Rev.* 1994, 94, 2483-2547, DOI: [10.1021/cr00032a009](https://doi.org/10.1021/cr00032a009).

síntesis orgánica se encuentran los del reconocimiento molecular y la química supramolecular, la ciencia de los materiales, la nanotecnología y la biología química.

SITUACIÓN ACTUAL

Aunque es difícil imaginar otra disciplina que haya tenido un mayor impacto en la vida humana que la química y la química orgánica sintética, en particular, una pregunta que cabe hacer en este momento podría ser ¿continúa siendo la síntesis orgánica una ciencia en evolución o por el contrario ya está descubierto lo más trascendente? La perspectiva actual que existe de la química orgánica sintética es que con suficiente financiación y personal adecuadamente formado se puede fabricar cualquier molécula conocida o propuesta. Dos ejemplos espectaculares de este poderío sintético podrían ser la síntesis de Woodward-Eschenmoser³⁶ de la vitamina B₁₂ y de la palitoxina (la toxina de mayor peso molecular aislada y con altísima complejidad estructural) de Kishi³⁷, y que indudablemente representan un largo camino desde la síntesis de la urea de Wohler. Sin embargo, incluso estas gestas son solo etapas en el largo camino hacia la perfección sintética.

Nuestra lejanía de la «perfección sintética» queda reflejada en el hecho de que gran parte de las síntesis de moléculas de alta complejidad estructural realizadas hasta la fecha no son económicamente viables para su utilidad comercial, incluso siendo sustancias de muy alto valor añadido. Nuestra eficiencia sintética está a distancias inmedibles de la alta eficiencia que tienen los sistemas vivos. Los químicos sintéticos optimizamos los reactores donde realizamos las reacciones de manera aislada. Necesitamos materias primas disponibles y económicas, catalizadores para que las reacciones ocurran, disolventes (usualmente orgánicos) para realizar las reacciones que tenemos que recuperar y procesar, y final-

³⁶ MARCO, J. A. «Vitamina B₁₂: De fármaco contra la anemia perniciosa a monte Everest de la síntesis orgánica». *An. Quím.* 2021, 117, 16-28, <https://analesdequimica.es/index.php/AnalesQuimica/issue/view/92/29>.

³⁷ KISHI, Y. y col. «Total synthesis of palytoxin carboxylic acid and palytoxin amide». *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 7530-7533, DOI: [10.1021/ja00201a038](https://doi.org/10.1021/ja00201a038).

mente tenemos que purificar y aislar el producto final en el que estamos interesados. El proceso en su conjunto está sujeto a selectividad química, espacial y rendimientos limitados, creación de residuos, alto consumo de energía, etc. Los sistemas vivos, por el contrario, optimizan el sistema en su conjunto. Al necesitar un metabolito determinado un organismo vivo, usa su entorno vital para escoger la molécula de partida más adecuada, su estructura enzimática para realizar las transformaciones químicas pertinentes con completa eficiencia química y estructural, en un medio acuoso y liberando la molécula final en su propio sistema biológico sin necesidad de ningún tipo de purificación o aislamiento adicional³⁸.

Estas limitaciones han hecho que la industria química, desde la década de 1990, se haya centrado fundamentalmente en la mejora de procesos y haya introducido pocos productos esencialmente nuevos. La industria sigue haciendo algunas apuestas a gran escala en la investigación, pero el número y la audacia de las mismas han disminuido drásticamente si lo comparamos con el periodo 1950-80. Incluso la industria farmacéutica, un contribuyente a largo plazo y usuario de la química orgánica sintética sofisticada, considera cada vez más la síntesis como una habilidad valiosa, pero principalmente técnica, y ha recurrido a la biología de organismos y enfermedades como fuente de nuevos productos y servicios. La creciente evolución de la industria química hacia un modelo de negocio de productos básicos y servicios hace a la química sintética esencial, pero quizás no emocionante³⁹. Esto se ha traducido en una disminución de la asociación intelectual, única y mutuamente beneficiosa, entre la química industrial y académica que caracterizó las décadas de 1960 a 1980, limitando enormemente el número de puestos de trabajo para los químicos y haciendo a la química una ciencia menos atractiva para los estudiantes.

³⁸ GAICH, T.; BARAN, P. S. «Aiming for the Ideal Synthesis». *J. Org. Chem.* 2010, 75, 4657-4673, DOI: [10.1021/jo1006812](https://doi.org/10.1021/jo1006812).

³⁹ ELGUERO, J. «Cómo ganar el Premio Nobel de Química (PNQ)». *An. Quím.* 2009, 105, 234-238, <https://analesdequimica.es/index.php/AnalesQuimica/article/view/806/952>.

REFLEXIÓN SOBRE EL FUTURO

Y en la situación actual no es que la sociedad se haya quedado sin problemas para que la química los resuelva. Al contrario, una rápida mirada a los problemas a los que nos enfrentamos y las habilidades de la química como ciencia, indica que posiblemente sea la única que pueda resolverlos. Pero las estructuras que sirvieron tan bien en el pasado no lo harán igualmente bien en el futuro. Lo que ahora y en un futuro se llame «química» puede ser solo un pariente lejano de la química de hace 50 años⁴⁰.

Aun cuando la predicción en ciencia es muy difícil de hacer, entre otras cosas, porque lo realmente novedoso aún no se ha descubierto y por tanto no es predecible, es posible que, como dijo el físico Feynman, referente a las leyes de la naturaleza, no habrá una novedad continua y perpetua. Es como el descubrimiento de América: solo se descubre una vez. La época en la que vivimos es la época en la que estamos descubriendo las leyes fundamentales de la naturaleza, y ese día no volverá nunca más⁴¹. Sin embargo, lo que sí podemos plantear sin temor a equivocarnos es que la humanidad aún se enfrenta a retos apasionantes tales como el descubrimiento de la base molecular y el origen de la vida, del conjunto de procesos químicos que permiten el pensamiento por el cerebro, el agua y la comprensión de su papel único en la vida, la generación, uso, almacenamiento y conservación de energía, la fabricación de materiales considerados «imposibles» en la actualidad, el uso y producción de materiales no contaminantes, la eliminación de pesticidas, el cambio climático, el espacio y, por supuesto, la salud humana.

De estas discusiones debería quedar claro que la síntesis orgánica podría proporcionar una parte de la solución potenciándose a través de un amplio espectro de disciplinas dependientes de la misma. Es posible que los límites entre las disciplinas, que alguna vez estuvieron segregadas, se vuelvan cada vez menos definidos, y algún día podrían volverse obsoletos a medida que la comunidad científica busque colectivamente

⁴⁰ WHITESIDES, G. M. «Reinventing Chemistry». *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 3196-3209, DOI: [10.1002/anie.201410884](https://doi.org/10.1002/anie.201410884).

⁴¹ FEYNMAN R. «The Character of Physical Law», *THE M.I.T. PRESS* (1967, 2017), 172, ISBN-13 978-0262533416.

el avance de la especie humana. No me cabe ninguna duda de que la química sintética en los próximos 20 a 30 años y en el futuro seguirá generando nuevos y emocionantes avances previstos e imprevistos. Y por supuesto, y aunque es obvio, debemos indicar que en el desarrollo de estos retos la investigación es la base de la innovación y del desarrollo humano, y como centro educativo superior somos responsables de inculcar a las nuevas generaciones esta idea fundamental.

Como ha expresado recientemente Frances Arnold, la primera investigadora en conseguir formar enlaces carbono-silicio mediante el uso de un mutante de la bacteria *Rhodothermus marinus*⁴², quiero finalizar con un mensaje a nuestros estudiantes: «La vida es larga, puedes tener muchas vidas diferentes. Puedes aprender muchas cosas distintas, nunca se sabe cuándo te servirán, así que aprende todo lo que puedas y combina tus conocimientos de manera novedosa. Adapta-te, sé flexible y aprende permanentemente».

Muchas gracias

⁴² KAN, S. B. J.; LEWIS, R. D.; CHEN, K.; ARNOLD, F. H. «Directed evolution of cytochrome c for carbon–silicon bond formation: Bringing silicon to life». *Science* 2016, 354, 1048–1051, DOI: [10.1126/science.aah6219](https://doi.org/10.1126/science.aah6219).

La presente edición de *Lecciones inaugurales*, núm. 24 de la colección Publicaciones Institucionales del Servicio de Publicaciones de la Universidad de La Laguna, se terminó de imprimir en los talleres de Grafiexpress el día 2 de septiembre de 2021.

