

LA QUÍMICA Y LA VIDA

ERNESTO CARMONA GUZMÁN *

* Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Departamento de Química Inorgánica e Instituto de Investigaciones Químicas. Universidad de Sevilla y Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

RESUMEN

El desarrollo de las Ciencias Químicas durante el siglo XX ha tenido una notabilísima influencia en el de la industria química farmacéutica, que se ha traducido en mejoras sin precedentes en la calidad de la vida del ser humano. En los comienzos del siglo XIX, cuando la fabricación en gran escala de medicamentos específicos se encontraba todavía en ciernes, la esperanza de vida se situaba en torno a los 45 años, mientras que en la actualidad, con una industria farmacéutica muy potente, capaz de producir fármacos especialmente diseñados para el tratamiento de muchas disfunciones, que pueden además ser administrados a los pacientes durante prolongados períodos de tiempo, con pocas o inapreciables consecuencias adversas, la vida media alcanza casi los 80 años. El conocimiento de la estructura de muchas moléculas de la vida y el desarrollo de nuevas y muy eficaces metodologías sintéticas, han tenido una influencia decisiva en la consecución de estos grandes logros.

I. INTRODUCCIÓN

La Química es la ciencia que estudia la materia y sus transformaciones. En mayor o menor medida se manifiesta en todo el universo, y sus orígenes se remontan a casi los propios de éste: instantes después de la *gran explosión* la materia comenzó a enfriarse, las partículas subatómicas se unieron y formaron átomos, estos originaron a su vez moléculas, que fueron siendo cada vez más complejas y se asociaron para constituir agregados y membranas, de los que

posiblemente surgieron las células primitivas que dieron origen a la vida. La vida constituye la máxima expresión de la Química, es química en el más alto grado de complejidad imaginable.

En un nuestro planeta, la práctica de la Química, siquiera de forma rudimentaria, alcanza tiempos muy remotos, de hecho a la propia presencia del ser humano en él, porque como señala Hoffman (Ref 1) *“la química existía en la Tierra desde antes de que se acuñara la palabra que la designa en cualquier idioma en que nos expresemos, ya que ha sido siempre característica definitoria del ser humano su deseo de transformar la materia utilizando su inteligencia y sus manos, es decir, mediante la experimentación racional”*.

Ya en épocas más recientes, hace poco más de 200 años, la formulación de la Teoría Atómica de Dalton dio lugar a la configuración de la Química como una de las Ciencias Naturales. En aquellos tiempos el objetivo esencial de la Química era el análisis, la determinación de la constitución de las sustancias, y aunque el progreso en la Química del elemento carbono, que hoy conocemos como Química Orgánica, fue rápido, no podía decirse lo mismo de la Química de los restantes elementos, buen número de ellos aún desconocidos como elementos químicos individuales, y los ya identificados, todavía sin clasificar atendiendo a la periodicidad de sus propiedades. La clasificación de Mendeleiev, hacia 1870, dio origen a la Tabla Periódica y propició el notabilísimo avance que la Química experimentó durante las últimas décadas del siglo XIX. Como consecuencia de este progreso, a

comienzos del siglo XX los químicos se planteaban como cuestiones fundamentales cómo y por qué ocurren las reacciones químicas. Las repuestas a estas preguntas llegaron primero de la mano de la Termodinámica, con el estudio de Haber sobre el equilibrio de síntesis del NH_3 , y después en forma de múltiples y muy variados descubrimientos que no procede discutir aquí. En estos momentos, en los albores del nuevo siglo, podemos preguntarnos cómo es nuestra Química, la que conocemos y practicamos, y también si es o no muy diferente de la que se realizaba hace 100 años.

Casi no se necesita respuesta: el progreso ha sido tan evidente, tan notorio, que, la química actual, nuestro universo químico, resultaría inimaginable para nuestros colegas de entonces. Si los más destacados de entre ellos, los grandes químicos de cien años atrás, pudieran ver nuestro mundo actual, no saldrían de su asombro ante tan extraordinario avance del conocimiento. ¿Cómo imaginar que pudieran sintetizarse en el laboratorio moléculas muy complejas de importante actividad biológica, como la vitamina B_{12} (Fig. 1), cuya preparación exigió un ímprobo esfuerzo, resultado de la colaboración de los grupos de Eschenmoser y Woodward, con la participación de

más de cien investigadores, durante más de diez años, y cuya caracterización estructural por Dorothy Hodgkin mereció la concesión del Premio Nobel de Química de 1964. O, dando un importante salto en el tiempo, la síntesis reciente de una amplia gama de sustancias análogas al antibiótico tetraciclina, capaces de eliminar bacterias resistentes a la mayoría de los antibióticos conocidos, de nuevo una empresa muy difícil que ha requerido más de diez años de trabajo (Ref. 2). La síntesis catalítica enantioselectiva de moléculas quirales como la L-Dopa, a la que se hará referencia más adelante por su calidad de fármaco muy eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, o la del (1)-mentol, un aditivo común en la industria alimentaria. Pero también la síntesis de materiales sólidos con propiedades técnicas de gran valor, mediante métodos de altas eficacia y reproducibilidad: materiales superconductores de alta temperatura crítica, que conducen la corriente eléctrica sin resistencia bajo determinadas condiciones, materiales mesoporosos, zeolitas utilizadas como catalizadores muy eficientes en las refinerías de petróleo, etc.

En otro orden de cosas, las modernas técnicas de caracterización proporcionan información valiosísima, con relativa facilidad. Por ejemplo una imagen tridimensional de la estructura de una molécula mediante difracción de rayos X, con distancias y ángulos de enlace medidos con gran precisión; o la masa molecular de moléculas muy variadas —en casos favorables incluso de moléculas de interés biológico de gran tamaño— que se obtiene mediante la espectrometría de masas de alta resolución; o la secuencia precisa de átomos y enlaces en la moléculas, incluso las estructuras de las proteínas y otras biomoléculas, que pueden deducirse de intrincados estudios de RMN bi y tridimensional. Y casi rozando el límite de la perfección instrumental y los límites de medida que impone la propia naturaleza, la observación en tiempo real de cómo giran las moléculas, o cómo vibran sus átomos, estirando, acortando o flexionando los enlaces que los unen, asimismo cómo se rompen estas uniones, gracias al desarrollo de las técnicas de espectroscopía laser de femtosegundo.

A pesar de que, como se acaba de mostrar, la metodología de la Química actual supone un acervo de valor incalculable y posee un potencial casi ilimitado (Ref. 3), el objetivo fundamental de nuestra Ciencia es

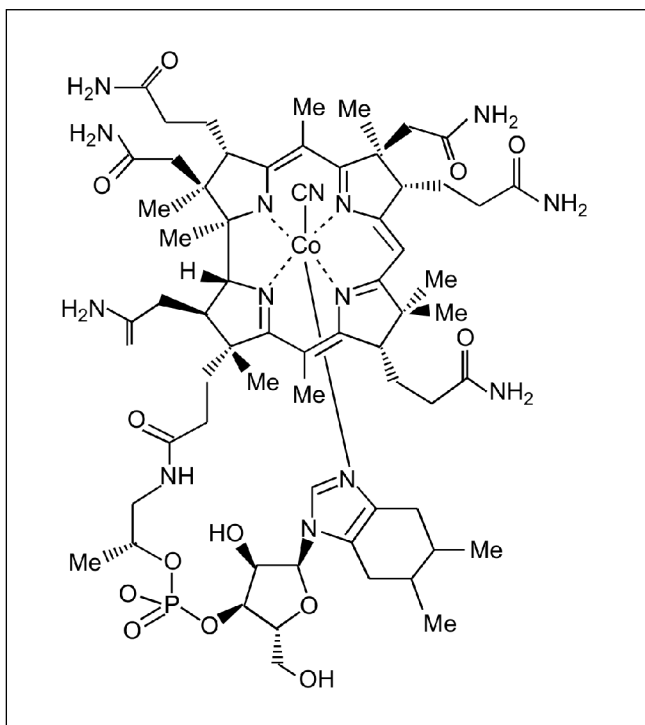


Figura 1. Estructura molecular de la vitamina B_{12} .

la síntesis, que se configura como su núcleo definitorio, el corazón de las Ciencias Químicas. Parafraseando de nuevo a Hoffmann, la Química es la Ciencia de las moléculas (Ref. 4), y aunque los químicos, cuando producen nuevas sustancias estudian sus propiedades, las analizan, elaboran teorías para saber por qué adoptan la estructura que tienen, o para explicar su estabilidad, su color u otras propiedades, y estudian los mecanismos de formación, el corazón de su ciencia es la síntesis, la generación de nuevos compuestos y nuevos materiales, con nuevas propiedades.

El motor que ha impulsado la síntesis a lo largo de la historia ha sido, y continúa siendo la búsqueda del conocimiento, nuestro afán de conocer la Naturaleza y las leyes que la rigen, o sea, el conocimiento científico, pero la Química ha tenido siempre una finalidad práctica, incluso desde antes de adquirir el carácter de una verdadera Ciencia. En muchas ocasiones el objetivo fundamental de la síntesis es la aplicación, y con el paso de los años la búsqueda de lo útil ha creado una industria muy compleja, económica y socialmente muy poderosa. La industria química actual comprende no sólo la que podríamos llamar clásica —amoníaco, fosfatos y otros fertilizantes; ácido sulfúrico y sus derivados; colorantes; hidrocarburos, y otros derivados del petróleo, etc.— sino también una más moderna, muy sofisticada, capaz de producir materiales de diseño, por ejemplo polímeros, o semiconductores, de propiedades específicas, cristales líquidos, fibras ópticas o materiales eléctricos y magnéticos de muy alto valor añadido. En esta Industria Química moderna se encuadra gran parte de la Industria Farmacéutica, de la que todos hacemos uso puesto que todos, sin excepción, nos convertimos en pacientes, en enfermos, en diferentes etapas de nuestras vidas. En suma, además de proporcionar bienestar, la Química, junto con otras disciplinas científicas, ha contribuido de forma decisiva a mejorar nuestra salud.

II. EL ORIGEN DE LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA MODERNA

Uno de los grandes logros de la Ciencia en las últimas décadas ha sido la comprensión, al nivel molecular, de muchos de los procesos de la vida, conocimiento que se ha traducido en la aparición de una nueva rama de la Ciencia, la Biología Molecular.

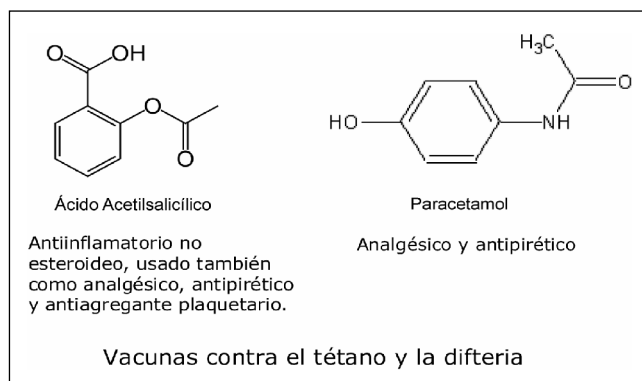


Figura 2. Algunos medicamentos ya utilizados a finales del siglo XIX.

A principios del siglo XX la esperanza de vida era de tan sólo 45 años y alrededor de un 15% de los infantes moría antes de cumplir los 5 años, debiéndose la mayoría de las muertes prematuras a infecciones bacterianas. En la actualidad, la esperanza de vida se sitúa sobre los 75-80 años, y como todos saben, muchas personas se medican a diario, durante años, incluso décadas, sin riesgos visibles para su salud, ni merma de su capacidad física o intelectual. En aquellas fechas apenas existía la industria química farmacéutica. La industria química fabricaba fundamentalmente explosivos, fertilizantes, derivados del petróleo, colorantes, etc. La industria farmacéutica actual tiene su origen, por una parte en las boticas que a mediados del siglo XIX iniciaron la venta al por mayor de diversos fármacos como la quinina, la morfina o la estricnina, y de otra en algunas firmas químicas que fabricaban colorantes y otros productos químicos, que decidieron crear laboratorios de investigación, con amplias miras científicas y gran libertad investigadora, en los que, con el paso del tiempo se descubrieron aplicaciones médicas en muchos de los nuevos productos que se prepararon. Este es el origen de empresas hoy tan conocidas como Merck, Schörling, Hoffmann-La Roche, Bayer, Ciba o Sandoz, entre otras muchas, y la transformación ocurrió en los últimos años del siglo XIX y primeros del XX (Fig. 2).

La quimioterapia fue inventada, por el científico alemán Paul Ehrlich, (Premio Nobel de Medicina, 1908), quien usó el azul de metileno en el tratamiento de la malaria, y posteriormente un compuesto de arsénico, el Salvarsan para el tratamiento de la sífilis, terrible enfermedad, entonces incurable, que aquejaba a millones de europeos, y cuyas consecuencias finales

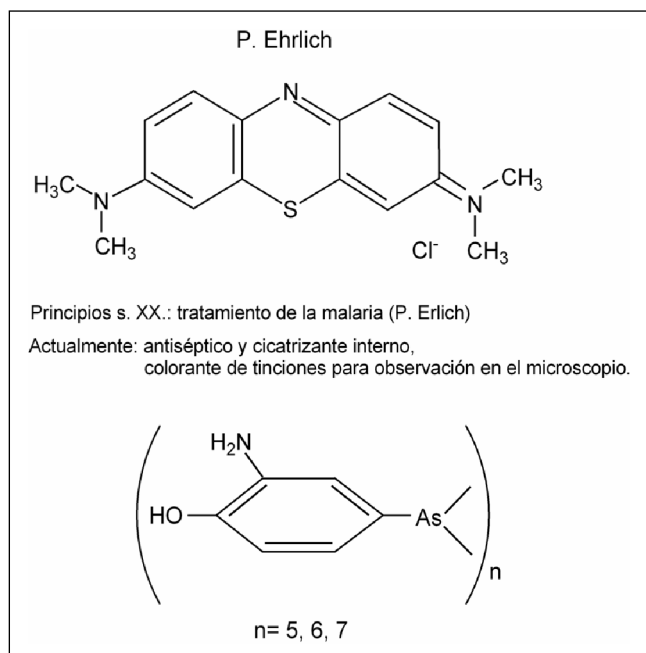


Figura 3. La estructura del Salvarsan.

eran la demencia y la muerte. Es interesante comentar que la fórmula atribuida por Ehrlich al Salvarsan, una molécula dímica con enlace doble $\text{As}=\text{As}$, es incorrecta. La sustancia es una mezcla de las que se muestran en la Fig. 3, como se ha determinado en fechas recientes (Ref. 5).

Años después otro colorante, el Prontosil rubrum, de color rojo, curó de forma casi milagrosa a un niño de corta edad que padecía una septicemia producida por estafilococos. Éste fue el descubrimiento (entonces accidental) de la actividad antibacteriana de las sulfamidas, ya que hacia 1949 se demostró que el Prontosil rubrum se degrada en el intestino delgado produciendo la sulfanilamida, que actúa como inhibidor de las enzimas de la bacteria que son responsables de sus factores de crecimiento. Años más tarde, el Prontosil salvó también de la muerte al hijo mayor de Roosevelt, entonces Presidente de EEUU, acontecimiento que proporcionó una gran publicidad a este medicamento. Durante la segunda guerra mundial los soldados norteamericanos poseían un frasco de sulfamida en polvo en su botiquín de primera ayuda, y también tabletas de sulfamida. Y aunque pudiera resultar anecdótico, es históricamente importante que una sulfamida, la sulfapiridina, curara a Churchill en 1943 de una neumonía, muy poco antes del fin de la segunda guerra mundial.

A pesar de la importancia, que tuvieron durante casi todo el siglo XX, las sulfamidas fueron muy pronto eclipsadas por las penicilinas. Fleming, uno de los grandes benefactores de la Humanidad, descubrió en 1928 la potente actividad antibacteriana del hongo *Penicillium notatum*, y aunque éste fue el principio del uso de los antibióticos, el aislamiento y la caracterización de las moléculas activas de las penicilinas tuvo que aguardar hasta la década de 1940. En 1945, la ya mencionada Dorothy Hodgkin determinó mediante difracción de rayos X la estructura de la penicilina V, poniéndose de manifiesto que la unidad básica es un anillo de β -lactama. Su gran reactividad frente a los ácidos y los álcalis retrasó la producción de penicilinas sintéticas hasta casi finales de la década de los años 1950, aunque en el período previo se obtuvieron grandes cantidades de penicilinas semisintéticas, mediante un proceso combinado de fermentación microbiana y funcionalización colateral, entre ellas la

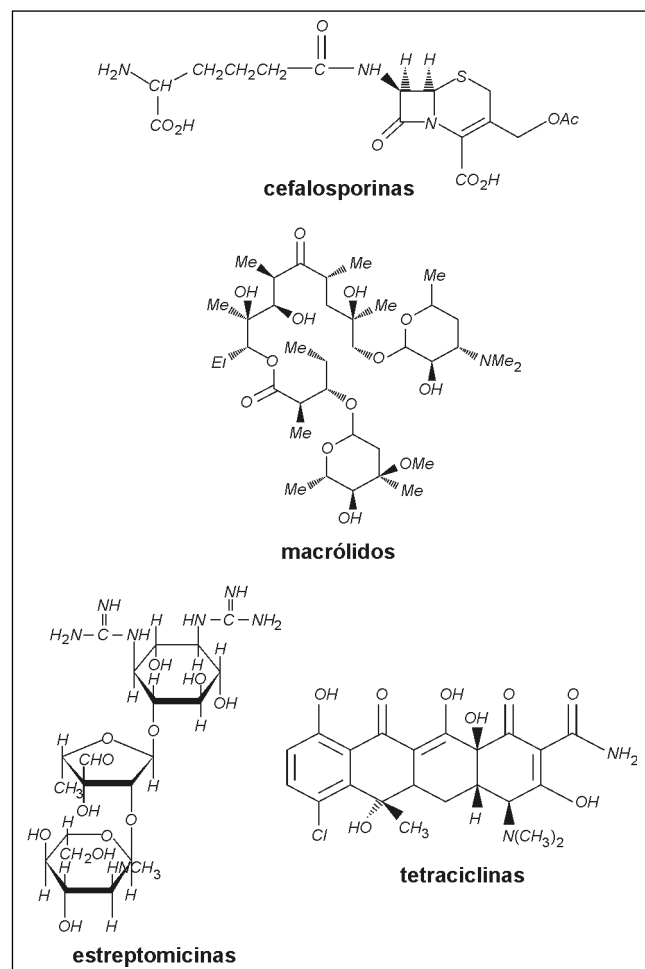


Figura 4. Composición y estructura de algunos antibióticos.

ya mencionada penicilina-V, que por su estabilidad frente a los ácidos fue la primera que pudo suministrarse por vía oral. Entre los antibióticos preparados y utilizados en los últimos 50 años se encuentran algunos tan conocidos como las cefalosporinas, las tetraciclinas, la estreptomicina o los macrólidos (Fig. 4).

Estos medicamentos, y otros muchos como la aspirina, la efedrina o la morfina, se usaban por su conocida eficacia, pero sin comprender su modo de acción, lo cual limitaba de forma notable su importancia y aplicabilidad. Este conocimiento se alcanzó una vez que se desvelaron las propiedades químicas de las enzimas y la estructura del ADN, y de otras biomoléculas.

III. ESTRUCTURA DE ALGUNAS DE LAS MOLÉCULAS DE LA VIDA

El conocimiento estructural de las proteínas fue proporcionado por la difracción de rayos X, destacando los trabajos pioneros de Linus Pauling, Premio Nobel de Química en 1954, con el descubrimiento de la denominada hélice- α , un motivo estructural común en la estructura secundaria de muchas proteínas. A este hallazgo siguieron otros igualmente importantes, como la caracterización estructural de la mioglobina y la hemoglobina por Kendrew y Perutz. Y sobre todo la propuesta de Watson y Crick de la estructura característica del ADN, sin ninguna duda la “estructura del siglo XX”, (Figuras 5 y 6).

En trabajos contemporáneos a estas determinaciones estructurales de péptidos, proteínas, enzimas, etc. los químicos orgánicos fueron capaces de determinar en el laboratorio la secuencia precisa de los aminoácidos de una cadena de polipéptido, utilizando los métodos de degradación desarrollados por Sanger, Premio Nobel de Química en 1958 y 1980, y por Edman. El procedimiento de Sanger adolece del inconveniente de la hidrólisis completa del polipéptido que se ha fijado a su reactivo, el 1-fluoro-2,4-dinitrobenzenceno, mientras que el de Edman, que utiliza el isotiocianato de fenilo, permite eliminar, y por consiguiente identificar, de forma gradual sólo al aminoácido terminal. Una vez descubierta la secuencia de aminoácidos de algunos polipéptidos, los químicos

emprendieron su síntesis, que resultó posible gracias al método de Merrifield que se conoce como síntesis en fase sólida, en la que el aminoácido terminal se une a un polímero inerte, por ejemplo poliestireno, y se procede a la unión química, en etapas sucesivas, de los aminoácidos subsiguientes. No es necesario purificar tras cada etapa, sino simplemente lavar y filtrar. Merrifield diseñó una máquina capaz de efectuar estas operaciones de forma automática y consiguió así la síntesis total de la hormona insulina: más de 5.000 operaciones para ensamblar los 51 aminoácidos (total) de las dos cadenas separadas, en sólo unos cuantos días.

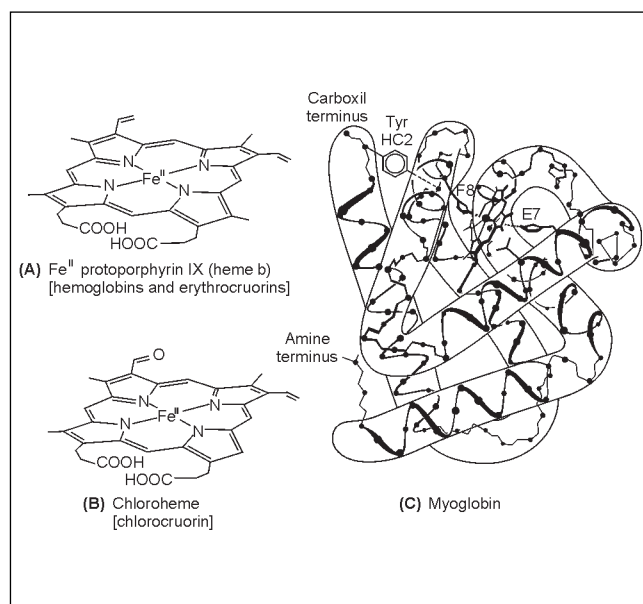


Figura 5. Unidades estructurales de tipo *heme* y la estructura de la mioglobina.

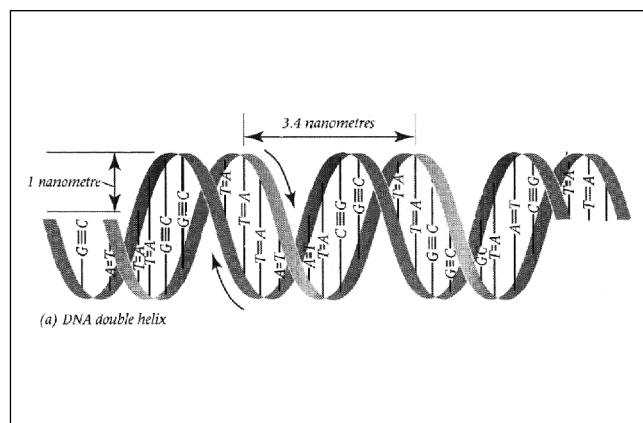


Figura 6. La estructura de doble hélice del ADN.

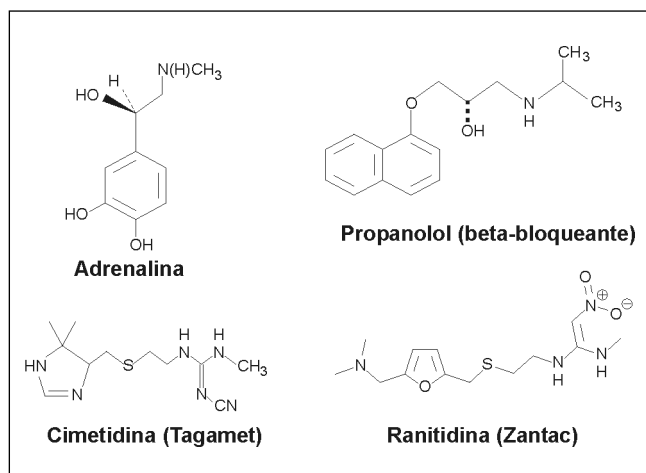


Figura 7. Moléculas diseñadas por el tratamiento de enfermedades específicas.

IV. DISEÑO DE ALGUNOS MEDICAMENTOS

Este conocimiento estructural fue esencial para el desarrollo de los acontecimientos que se describirán a continuación. Prácticamente todos los procesos de la vida dependen de cómo interaccionan las proteínas y otras biomoléculas con diversas moléculas orgánicas o inorgánicas de tamaño más pequeño sobre las que ejercen una acción específica. En la mayoría de los casos, una proteína, por ejemplo, se pliega y envuelve a la molécula, situándola en las proximidades del sitio activo, en el que se produce la transformación correspondiente. El conocimiento de estos procesos y de los modos de bloquearlos es esencial para el tratamiento de muchas disfunciones (Ref. 6). Así las sustancias llamadas beta-bloqueantes, como el propanolol, compiten con la adrenalina (hormona estimulante, segregada por las glándulas suprarrenales, véase Fig. 7) y bloquean eficazmente sus receptores en la superficie de las células del músculo del corazón, evitando su respuesta, que tiene como consecuencia última la liberación de iones Ca^{2+} , depositados en el citoplasma celular y el consiguiente incremento de la actividad cardiomuscular. Otro ejemplo bien conocido es el uso de la cimetidina o tagamet, posteriormente el de la ranitidina (Zantac), en el tratamiento de las úlceras de estómago e intestinales (Fig. 7), bloqueando la activación por la histamina de las células de la pared del estómago y reduciendo la secreción de ácido. En fechas más recientes estos medicamentos se han sustituido por el omeprazol, que fue el primer inhibidor de

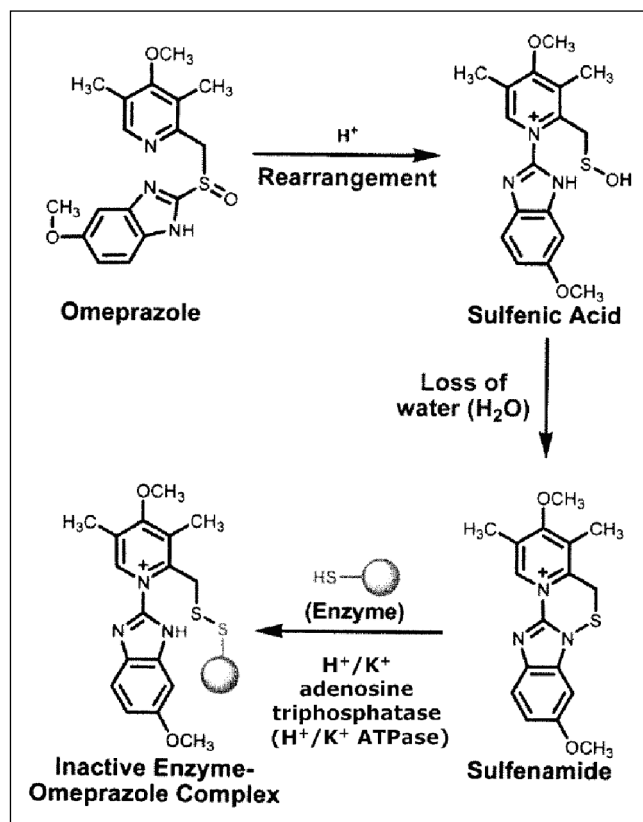


Figura 8. Acción química del omeoprazol.

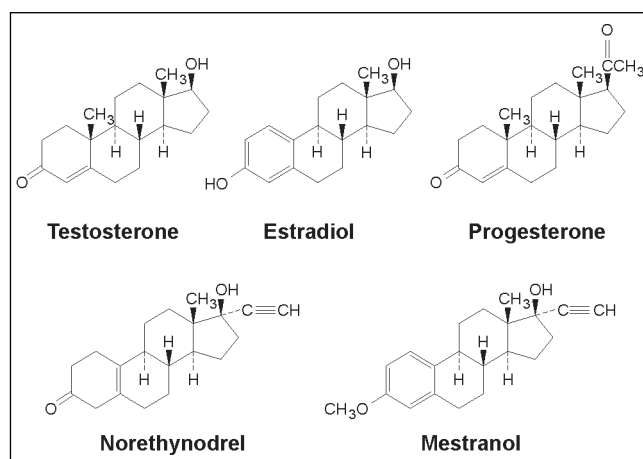


Figura 9. Ejemplo de hormonas sexuales naturales y sintéticas.

la bomba gástrica de protones, que bloquea de forma irreversible el sistema enzimático H^+/K^+ adenosina trifosfatasa, responsable de la secreción de ácido en el estómago. Al alcanzar el omeprazol las células parietales del estómago, a través del torrente sanguíneo, experimenta una reorganización catalizada por el ácido (Fig. 8) que produce una sulfenamida muy reactiva,

que ataca e inactiva la enzima adenosinatrifosfatasa de H^+ y K^+ , detiene el funcionamiento de la bomba de protones y disminuye la acidez. El omeprazol es una mezcla racémica pero sólo uno de sus enantiómeros, el *S*, o esomeprazol, es activo y se comercializa con el nombre comercial de Nexium (Ref. 7).

Un ejemplo adicional, del que se benefician millones de seres humanos, sobre todo mujeres, es el de los esteroides sintéticos. Las hormonas esteroides como los estrógenos, la progesterona y los andrógenos, pasan al interior de las células sin interactuar con los receptores de su superficie y una vez en el citoplasma se unen a ciertas proteínas receptoras, formando un complejo que pasa al núcleo donde interacciona con el ADN.

Cuando ocurre el embarazo el organismo femenino produce cantidades adicionales de estrógenos y de progesterona que evitan que se produzca una nueva ovulación. La píldora contra el embarazo es una mezcla de derivados sintéticos de estrógenos y de progesterona, más potentes que los naturales, y cuando se ingiere durante el ciclo menstrual evita el desarrollo del óvulo y la ovulación. Con palabras sencillas, la píldora administrada de forma regular, engaña al organismo femenino, le hace creer que existe un embarazo, e impide así la fertilización del óvulo.

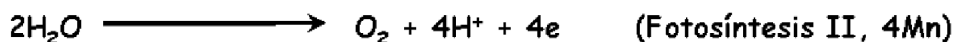
V. ¿PUEDE SER LA VIDA “INORGÁNICA”?

Es obligado poner de manifiesto que, en contra de la creencia general, una parte importante de la vida es inorgánica, es decir, descansa en la química de los metales y sus compuestos. Algunos elementos metálicos como el Na, el K, el Ca, el Fe o el Zn están presentes en los seres vivos en concentraciones relativamente elevadas, mientras que otros como el V, el Mo, o el Cu, existen en cantidades muy pequeñas, pero son sin embargo indispensables para muchos procesos biológicos.

La química molecular de los metales de transición es mucho más compleja y variada que la de los metales de pre y de postransición, es decir, los de los G1 y 2 y 12 á 18, respectivamente. No deja, por ello de ser interesante que muchos de ellos posean una función biológica importante y sean parte del sitio activo de algunas proteínas y otras macromoléculas. La Figura 10 muestra algunos procesos biológicos que requieren un control muy especial. En las hemoglobinas, ya consideradas, que constituyen la familia más importante de transportadores de O_2 , el sitio activo es un grupo heme, es decir una porfirina de Fe, encapsulado en una proteína (el Cu en las hemocianinas). Otros procesos muy complejos son los que implican la reducción por

- Unión selectiva, reversible del O_2 a los átomos de Fe de la hemoglobina.

- Reacciones de reducción ($4e^-$ o $6e^-$):



- Oxidación del CH_4 a CH_3OH

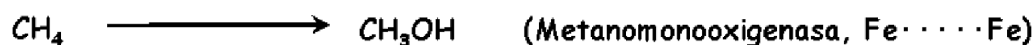


Figura 10. Algunos procesos biológicos complejos que requieren un control especial.

$4e^-$ de una molécula de O_2 a dos de H_2O , que es catalizada por el citocromo c oxidasa, una enzima muy compleja con un centro bimetalico de Fe y Cu, y los contrarios de oxidación del H_2O a O_2 con ayuda de la luz, catalizada por una enzima que contiene cuatro átomos de Mn, en un sistema muy complejo, denominado Fotosíntesis II, responsable de la fotosíntesis, y del que forma parte la clorofila.

Debe destacarse también la fijación del N_2 por la nitrogenasa proceso en el que se rompe un enlace muy fuerte $N\equiv N$, formándose dos iones NH_4^+ , en una reacción de reducción que requiere seis electrones por cada molécula de nitrógeno y que se desarrolla a la temperatura ambiente y una presión de 0.8 atm., mientras que la fijación artificial (Haber-Bosch) requiere $\sim 500^\circ C$ y ~ 300 -500 atm. Y por último la hidroxilación del CH_4 a CH_3OH (el CH_4 es el hidrocarburo más difícil de hidroxilar), sorprendente reacción aún no reproducida en el laboratorio, que transcurre sobre un centro de dos átomos de Fe de la enzima metanomonooxigenasa. Tanto la reducción del dinitrógeno a amoníaco como la oxidación del metano a metanol bajo condiciones suaves similares a las fisiológicas, son transformaciones intensamente estudiadas en la actualidad por su extraordinaria importancia económica. Parece de lo anterior que, cuando la Naturaleza ha querido efectuar un proceso complejo, tras fracasar en múltiples ocasiones con los metales más sencillos a lo largo de los miles o millones de años del proceso evolutivo, no ha encontrado otra solución

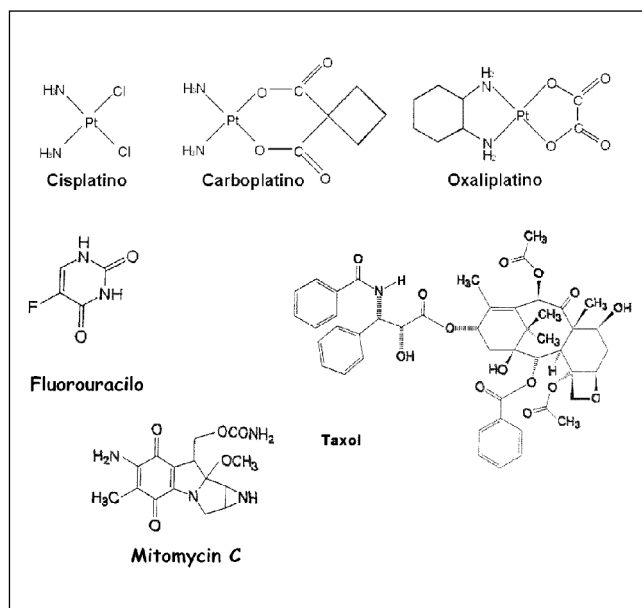


Figura 12. Ejemplos de moléculas inorgánicas y orgánicas de contrastada acción antitumoral.

que incorporar un átomo de un metal de transición, o un grupo de ellos, a una macromolécula orgánica.

Pero además de lo anterior, los compuestos inorgánicos se utilizan de modo intensivo como suplementos minerales de elementos esenciales, como agentes terapéuticos o para el diagnóstico de numerosas dolencias (Fig. 11).

Destacan las aplicaciones terapéuticas del litio (Li_2CO_3 ; como antidepresivo), del platino como agente anticancerígeno, del oro como antiartrítico o del bismuto contra las úlceras estomacales. Los agentes de diagnóstico se aplican en rayos X (bario o yodo) o en Resonancia Magnética de Imagen, RMI (gadolinio y manganeso), aunque también se emplean algunos radioisótopos, especialmente, el ^{99m}Tc , con fines diagnósticos de infartos cerebrales o de episodios cardiovasculares.

De todas estas sustancias merece una mención especial el cisplatino, que junto con otros compuestos de Pt constituyen los agentes antitumorales más usados en el mundo, con un crecimiento anual verdaderamente destacable. El cisplatino ha hecho que el cáncer de testículos se convierta en una enfermedad curable en el 90% de los casos, en lugar de suponer una sentencia de muerte cierta. Éste y otros com-

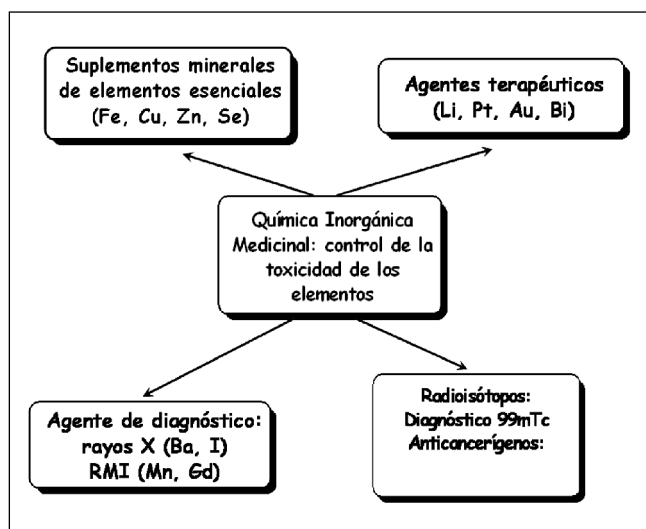


Figura 11. Aplicaciones médicas de compuestos inorgánicos.

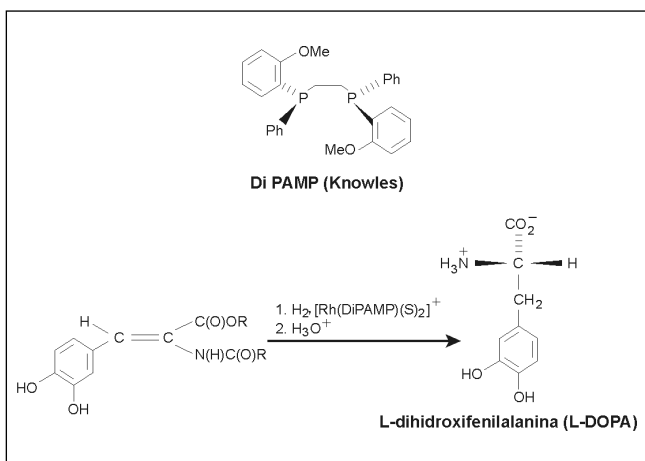


Figura 13. Síntesis catalítica por Knowles de la L-Dopa.

puestos de Pt, como el carboplatino, el oxaliplatino, administrados aisladamente o como quimioterapia combinada, se utilizan también en la actualidad en el tratamiento del cáncer de pulmón, del de ovario y del colon rectal. Hay además decenas de moléculas orgánicas como el taxol, el fluorouracilo o la mito-

micina C, entre otras, que han tenido, y seguirán teniendo en los próximos años, una importancia decisiva en la lucha contra el cáncer (Fig. 12).

VI. DESARROLLO DE NUEVAS METODOLOGÍAS SINTÉTICAS

El uso generalizado de las sustancias que se han mencionado como fármacos muy comunes para el tratamiento de algunas dolencias, está basado en el extraordinario desarrollo que ha experimentado la síntesis química en los últimos dos siglos, especialmente durante la segunda mitad del siglo XX. Para concluir querría hacer referencia a una metodología sintética que ha tenido una importantísima influencia en el desarrollo de nuevos y muy eficaces medicamentos, la catálisis asimétrica, que es también de gran utilidad para la preparación de insecticidas y fungicidas de uso agrícola, así como en perfumería, para la síntesis de aromas y fragancias.

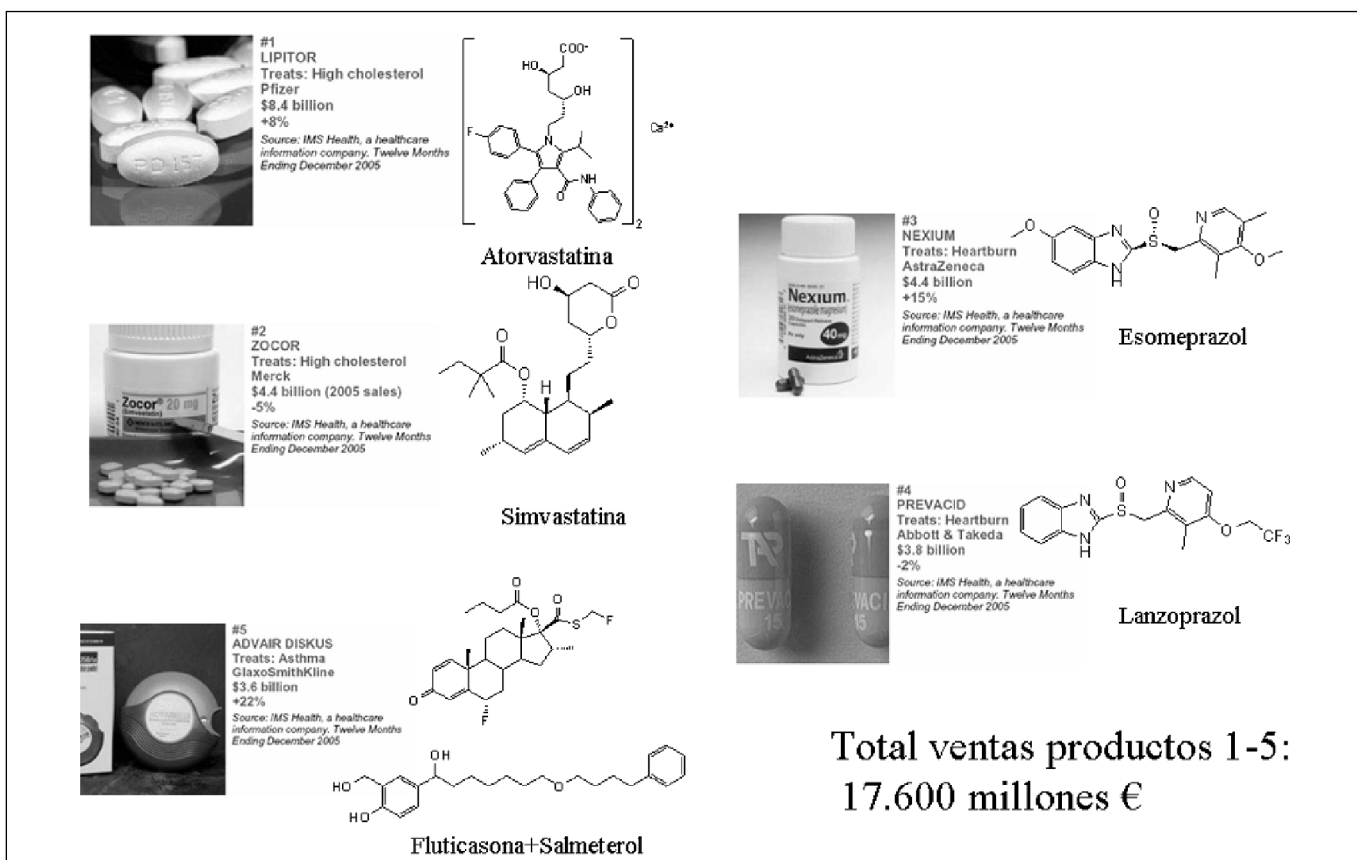


Figura 14. Importancia de los Productos Quirales en la Industria Farmacéutica.

La vida es quiral, es decir, asimétrica, puesto que muchas moléculas de la vida como enzimas, proteínas, ADN, etc., son quirales y existen en los seres vivos como uno de los dos enantiómeros posibles. Un receptor fisiológico quiral puede reconocer a un enantiómero pero no al otro, y en algunas ocasiones las diferencias de comportamiento químico son sorprendentes. Por ejemplo, sólo uno de los enantiómeros del naproxeno tiene propiedades antiinflamatorias, mientras que el otro es tóxico para el hígado; sólo uno de los cuatro estereoisómeros del aspartamo es edulcorante, mientras que los otros tres producen amargor.

La generación de uno sólo de los dos enantiómeros de una molécula quiral, en lugar de la mezcla racémica que se obtiene mediante la síntesis convencional, ha sido siempre un objetivo importante en Química Orgánica. De las diferentes metodologías utilizadas, destaca en la actualidad la Catálisis Asimétrica, que, a partir de cantidades muy pequeñas de un catalizador quiral —casi siempre un complejo de un metal de transición— produce decenas de miles, o incluso cientos de miles de moléculas, de una sustancia quiral, en forma de sólo uno de los dos enantiómeros posibles.

Con el conocimiento de que el denominado catalizador de Wilkinson, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, que no es quiral sino plano, es muy eficaz para la hidrogenación de los alquenos, en 1974 Knowles, utilizó un catalizador parecido, pero conteniendo un ligando difosfina quiral (Fig. 13), para preparar la L-Dopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina), que sigue siendo todavía el fármaco más eficaz que se conoce para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En los años siguientes, otros investigadores, entre lo que destacan Kagan, Noyori y sobre todo Sharpless, efectuaron contribuciones decisivas en este campo, uno de los más importantes de la Química moderna. Los dos últimos y Knowles fueron distinguidos con el Premio Nobel de Química de 2001. La aplicación de esta metodología sintética en la industria farmacéutica ha causado una auténtica revolución al producir medicamentos de gran eficacia. La Figura 14 ilustra esta importancia con tan sólo cinco medicamentos, uti-

lizados como ejemplos representativos. Sus ventas anuales en todo el mundo alcanzan cifras cercanas a 18.000 millones de euros. En este mismo orden de cosas, el 80% de los fármacos aprobados por la estadounidense Food and Drug Administration (FDA) en 2006 fueron moléculas quirales, y de ellas sólo el 25% en forma racémica y el 75% restante como compuestos enantiopuros.

A modo de epílogo, sólo resta añadir que la Química ejerce una influencia trascendental en los seres humanos, en su salud, en la mejora de la calidad del medio ambiente en el que se desenvuelven, en los materiales y utensilios que emplean a diario, en definitiva, en su bienestar. En el campo de la industria farmacéutica, y en concreto en el desarrollo de nuevos medicamentos, la actividad es incesante (Ref. 8), de manera que los hallazgos importantes, casi siempre frutos del diseño, y también de correcta planificación y ejecución, pero a veces inesperados, se suceden con rapidez. En estrecha colaboración con otras ramas de la Ciencia, la Química contribuye de forma decisiva a prolongar la vida del ser humano en óptimas condiciones, sin merma de su capacidad física e intelectual.

REFERENCIAS

1. Hoffmann, R. En: *The New Chemistry* Ed.: Hall, N. Cambridge University Press, (2000).
2. M.G. Charest y otros. *Science* **2005**, 308, 398.
3. *The Age of the Molecule* Ed.: Hall, N. The Royal Society of Chemistry (2000).
4. Hoffmann, R. *The Same and not the Same* Columbia University Press (1995).
5. Lloyd, N.C. y otros. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 941.
6. K.C. Nicolaou, Montagnon, T. *Molecules that Changed the World*. Wiley-VHC (2008).
7. Corey, E.I.; Czakó, B.; Kürti, L. *Molecules and Medicine*. John Wiley and Sons (2007).
8. *Top Pharmaceuticals*. *Chem. Eng. News*. June 20 (2005).