

Evolución histórica de algunas técnicas de trabajo en la química de los productos naturales orgánicos

Juan Ramón Herrera Arteaga^{a*} y Álvaro Díaz Torres^b

Resumen: En el presente artículo los autores pasan revista a la evolución histórica de varias técnicas de trabajo en laboratorio, especialmente en el campo de la Química Orgánica, priorizando en aquellas tendentes a la determinación estructural de las moléculas. Se finaliza con dos ejemplos históricos en los casos de la Penicilina y los Esteroides.

Palabras clave: Química Orgánica, productos naturales, técnicas de laboratorio, penicilina, esteroides.

Abstract: We are presenting in this article the historical evolution of some Organic Chemistry laboratory techniques, focusing mainly in the ones used for the determination of the structure of molecules. We will finish with two historical examples like the structure of the Penicillin and Steroids.

Keywords: Organic Chemistry, natural products, laboratory techniques, penicillin, steroids.

Los productos naturales

La denominación de *Productos Naturales* se aplica a aquellos compuestos orgánicos que se encuentran en la naturaleza en los organismos vivos, sean plantas o animales. La variedad de tipos de productos naturales orgánicos, así como su número, son realmente inmensos. Los productos naturales intervienen en una complicada variedad de funciones del organismo en que se encuentran. Pueden estar constituyendo una sustancia estructural del organismo, pueden determinar su color; ser tóxicos y servir para protegerlo de sus enemigos; intervenir en procesos metabólicos, reproductivos, u otros procesos vitales del organismo; o constituir curiosos subproductos, de función biológica desconocida. Debido a su importancia y desafiante variedad, los productos naturales han fascinado a los químicos orgánicos desde el comienzo de la Química Orgánica como ciencia, y muchos de los descubrimientos básicos más importantes de ésta se hicieron en el campo de la investigación de los productos naturales.^[1]

Sin duda fue la necesidad vital de subsistir lo que llevó al hombre, además de a buscar alimentos para aliviar el hambre, a conseguir sustancias para calmar el dolor. Probablemente fueron estos motivos primarios los que condujeron a observar la conducta de los animales salvajes para, basado en ello, establecer algo más tarde la primera clasificación útil de las plantas, diferenciando cuáles eran beneficiosas para su vida y cuáles debía evitar por ser venenosas o perjudiciales para su salud. Diversas culturas, tanto del Viejo como del Nuevo Mundo, han dejado señas evidentes del uso de las plantas para variados fines.



J. R. Herrera

A. Díaz

^{a*} Departamento de Física y Química. I.E.S. Adeje. c/ La Cruz, 45. 38670. Los Olivos. Adeje (Tenerife).

^b Departamento de Física y Química. I.E.S. Tomás de Iriarte. c/ Diego de Almagro, 1. 38010. Santa Cruz de Tenerife.

C-e: jherarte@gobiernodecanarias.org;
adiator@gobiernodecanarias.org

Recibido: 19/03/2007. Aceptado: 16/05/2007.

La consolidación de la Química Orgánica

La Química Orgánica, tal como hoy la conocemos, arranca de las postrimerías del siglo XVIII en que se hizo por primera vez el esfuerzo de aislar sustancias orgánicas puras en lugar de extractos. Durante el período de 1769 a 1786, el alemán de nacimiento, C. Scheele (1742–1786), que vivió y trabajó como boticario en Suecia, aisló diversos compuestos orgánicos puros a partir de fuentes naturales, como el *ácido tartárico*, el *láctico* o el *glicerol*, y llevó a cabo estudios químicos sobre ellos. En la historia de la Química Orgánica un punto de inflexión se produjo en 1828, año en que el químico F. Wöhler (1800–1882), calentando accidentalmente el compuesto cianato amónico, obtuvo una sustancia blanca, la urea, un compuesto propio de la orina, sin participación de ningún organismo vivo. Posteriormente, en 1843–4, H. Kolbe preparó ácido acético a partir de sustancias completamente inorgánicas.

A partir de entonces, uno de los trabajos más comunes e importantes en Química Orgánica ha sido determinar la fórmula estructural de un compuesto recién aislado de una fuente natural o que se ha sintetizado.^[2]

En ese momento, ya se disponía de un instrumental, aparatos y técnicas que, junto a importantes desarrollos teóricos, iban a permitir, en pocos años, un gran despegue de la Química Orgánica. La herencia recibida de la alquimia, sobre todo su parte material y técnica, los trabajos de J. von Liebig (1803–1873) sobre el análisis elemental orgánico iniciado por A. Lavoisier, en 1784, el concepto de isomería introducido por J. J. Berzelius (1823), la representación de edificios moleculares iniciada por F. A. Kekulé (1858) y la destrucción de la doctrina de la fuerza vital realizada por Wöhler y Kolbe al obtener por síntesis numerosos compuestos orgánicos, iba a darle el empujón que en pocos años iban a transformarla en una espléndida y próspera ciencia.^[3]

Hacia la mitad del siglo XIX, los químicos ya eran capaces de determinar los elementos y radicales presentes en un compuesto orgánico. Asimismo, poseían métodos para sintetizar un compuesto a partir de otros más sencillos. Un aspecto, sin embargo, se resistía a todos sus esfuerzos: la estructura de los compuestos orgánicos. Se sabía, por ejemplo, que tanto el alcohol etílico como el dimetiléter tenían la misma fórmula (C₂H₆O), pero sus propiedades eran muy diferentes. La diferencia entre ellos debía estar en la forma en que estaban ordenados sus átomos esto es a la estructura de sus moléculas.

Los químicos se enfrentaban a un problema excesivamente difícil para la época. Querían entender las estructuras de las moléculas orgánicas, pero el único medio de que disponían para investigar tales estructuras se basaba en las reacciones químicas que las transformaban en otras que, a su vez, la mayoría de las veces, les eran también desconocidas. Los caminos que seguían eran ciertamente tortuosos. Finalmente, en 1857, dos hombres, Kekulé en Heidelberg y Couper en La Sorbona, en París, introdujeron la "tetraatomicidad" del carbono (término propuesto por Kekulé) y una cierta representación de las moléculas mediante fórmulas gráficas.

Por otro lado, el desarrollo de nuevos medicamentos de laboratorio, extraídos de plantas o sintetizados se remonta a comienzos del siglo XIX, cuando los químicos aislaron por primera vez componentes tales como la morfina de la Adormidera (*Papaver somniferum*), o la cocaína de la Coca (*Erythroxylum coca*). A partir de este momento, los científicos hicieron avances tremendos para comprender, por un lado, el efecto que ciertas sustancias químicas aisladas tienen sobre el cuerpo y, por otro, el funcionamiento del cuerpo sano o enfermo.

Desde la década de 1860 los científicos, como Louis Pasteur, empezaron a identificar los microorganismos responsables de las enfermedades infecciosas, como la tuberculosis o la malaria. Era natural que el primer objetivo de los investigadores fuera el de hallar medicinas que atacaran directamente a los microorganismos como medio de librar al cuerpo de la amenaza. Esto condujo, por ejemplo, al descubrimiento por A. Fleming, en 1928, de la penicilina. Sin embargo, aunque los científicos del siglo XX fueron los primeros en evaluar científicamente los antibióticos, no fueron los primeros en usarlos. Los mohos antibióticos habían sido cultivados y utilizados contra las infecciones en el antiguo Egipto, en el Perú del siglo XIV y en la medicina tradicional europea.

En las décadas posteriores a la segunda guerra mundial, cuando los antibióticos empezaron a usarse, parecía que comenzaba una nueva era en la que las infecciones serían superadas y las enfermedades mortales como la sífilis, la neumonía o la tuberculosis dejarían de estar entre las principales causas de muerte en el mundo desarrollado. La medicina moderna también brindó otras drogas sumamente eficaces como los Esteroides y los antiinflamatorios.

La herencia recibida

Por su relación e importancia en la aparición de la Química Orgánica, hagamos referencia a algunos de los hitos en la evolución de la forma de entender la enfermedad y su tratamiento.

Aunque se podría retroceder aún más en el tiempo, empezemos por Pedáneo Dioscórides (40–90 d.C.), cirujano militar romano en la época de los emperadores Nerón y Vespasiano, que nos legó el primer tratado europeo de herboristería, *De Materia Medica*, en el que estudia las partes activas de casi 600 plantas. Este texto ejerció una enorme influencia sobre la medicina occidental (Figura 1).

Por su parte, Galeno, médico del emperador romano Marco Aurelio, nacido en Pérgamo (131–201 d.C.), aprovechando la oportunidad que le brindó el ser quien atendía a los gladiadores en sus graves lesiones, aprendió anatomía y los mejores remedios para la curación de las heridas. Escribió cientos de libros, en los que expuso sus postulados sobre los principios de una farmacología racional, que tanta influencia tendrían posteriormente. Sus ideas se basaban en la existencia de ali-



Figura 1. Portada del tratado de Dioscórides, De Materia Medica.

mento, veneno y medicamento: el primero, que servía para el mantenimiento y desarrollo del organismo y que fundamentalmente tenía un origen animal; el veneno, que era el causante de alteraciones negativas en el cuerpo y tenía un origen principalmente mineral; y el medicamento o remedio, que producía en el cuerpo alteraciones positivas o beneficiosas, y era de origen vegetal. Estos postulados, sin grandes modificaciones, se mantendrían durante siglos. En las boticas galénicas se podían encontrar cantidades de medicamentos elaborados a partir de las distintas partes de las plantas. Así, a fin de obtener los principios activos de las plantas, éstas se manipulaban y transformaban de diversas formas. Era habitual, por ejemplo, el sumergir las plantas en agua durante algún tiempo (*maceración*), o hervirlas en agua (*cocimiento*), o añadirles agua hirviendo (*infusión*) e incluso, exprimir aquellas con alto contenido acuoso.

En la Baja Edad Media,^[4] aparece el libro *Consideraciones sobre la Quintaesencia*, atribuido a Ramón Llull (1232–1316) (Figura 2) y a Johannes de Rupescissa (1300–1365), que vino a enriquecer los procedimientos y técnicas de preparación de medicamentos. La *quintaesencia* del vino, el alcohol, pasa a ocupar un lugar primordial. La extracción alcohólica de las diferentes partes de las plantas, permitió la obtención de muchas sustancias, y usarlas como medicamentos. Todo ello favoreció el desarrollo de las técnicas de *destilación*, la aparición de licores, aguardientes, etc., y la consiguiente renovación de los métodos de trabajo farmacéutico.



Figura 2. Ramón Llull, predicador mallorquín

De enorme influencia fue la aportación de H. Brunschwygh, médico alquimista, fallecido después de 1534, que escribió varios tratados sobre la destilación. Una nueva concepción subyace en ellos: las esencias obtenidas por destilación son los verdaderos principios activos de los medicamentos. El objetivo primordial ya no es sólo *mezclar*, sino *extraer* y formar nuevos compuestos.

El principal impulsor de estas nuevas ideas fue Paracelso (1493–1541) (Figura 3), que defiende que el objetivo de la alquimia no debe ser el descubrimiento de técnicas de transmutación, sino la obtención de remedios para curar las enfermedades, es decir, que desplaza el centro de interés de la alquimia, el oro, hacia preparación de medicamentos. Una de sus aportaciones fue la de incluir a los minerales como fuentes de medicamentos.^[5]



Figura 3. Paracelso, alquimista y médico. Defendió el uso de minerales en medicina.

La alquimia apuntaba cada vez más hacia una etapa de claridad y racionalidad.^[6]

Seguidor de Paracelso, aunque menos imbuido de superstición, fue el médico alemán Andreas Libavius (1550–1616) (Figura 4), que, en 1597, publicó su obra *Alchemia*, en la que, con un estilo claro y conciso, primero describe los instrumentos, después las operaciones, y, por último, expone las sustancias y sus propiedades. Debíó haber constituido un instrumento muy valioso para aquellos que desearon aprender una práctica técnica. Para hacernos una idea, en dicha obra define la alquimia como "el arte de perfeccionar los precipitados y extraer esencias puras de los cuerpos mezclados por medio de la separación de sus materias". Sugirió que las sustancias minerales pueden reconocerse por la forma que adoptan los cristales originados al evaporarse sus disolventes (*crystalización*). Es de destacar que fue Libavius quien proporciona las instrucciones para la preparación de ácidos fuertes.



Figura 4. Andreas Libavius, autor de *Alchemia*.

En el siglo XVII, las operaciones y técnicas utilizadas en la obtención de medicamentos se diversifican. Se hacía preciso ir separando las partes más groseras de los materiales para alcanzar, tras varias operaciones, el componente más puro. Aparte de la *pulverización*, *fusión* y *calcinación*, la *sublimación* y, sobre todo, la *destilación* (Figura 5), siguen siendo las más empleadas, sin embargo, se complementan con otras técnicas como: la *decantación* y la *filtración*, para separar los componentes sólidos; la separación de los aceites procedentes

de la primera destilación; la *destilación circular*, con el fin de purificar aún más un destilado; y la *extracción seca* de las partes más sutiles. Todo esto obligaba a disponer de muy diferentes aparatos. Así en un laboratorio de la época se podían encontrar almireces, morteros, tamices, filtros, embudos, baños de agua, hornos, alambiques, crisoles, etc. Se obtenían así una gran variedad de los denominados medicamentos químicos que tomaban la forma de *aceites*, *extractos*, *elixires*, *esencias*, *espíritus*, *tinturas*, y otros, procedentes de los tres reinos de la naturaleza.^[7]

El desarrollo de nuevos materiales y de métodos de medición cada vez más cuidadosos y precisos permitiría que, a partir del siglo XVIII, Lavoisier sentase las bases de la moderna Química.

En consecuencia, desde la perspectiva de la Química, es en el terreno práctico, en la invención y desarrollo de aparatos, instrumentos y técnicas, donde la alquimia realiza sus aportaciones más relevantes.



Figura 5. Torre de Mattioli, que permitía destilar grandes volúmenes de agua.

La determinación estructural de un compuesto orgánico. Evolución de los procesos físicos y químicos

1) Obtenida por el químico orgánico la sustancia objeto de estudio, ésta, o bien se trata de un compuesto ya descrito, y el trabajo se concretaría en su identificación, o bien es una sustancia nueva, y entonces habría que caracterizarla.

Si ya se ha descrito anteriormente, sólo se necesita demostrar que dicha sustancia es idéntica a la ya conocida. Por el contrario, si el compuesto es nuevo y no ha sido descrito antes, se debe desarrollar una prueba estructural mucho más elaborada. Aproximémonos a dicha problemática.

Lo primero que ha de hacer el químico es *aislar* y *purificar* la sustancia y determinar algunas de sus propiedades físicas, tales como su *punto de fusión*, *de ebullición*, *índice de refracción*, *solubilidad* en varios disolventes, etc. En la actualidad, además, realizaría un análisis espectroscópico de la misma, en particular el *ultravioleta (UV)*, el *infrarrojo (IR)* y el *resonancia magnética nuclear (RMN)*. Por su parte, el *espectro de masas (EM)* le proporcionaría una masa molecular muy precisa y la técnica de la *difracción de rayos X* la posición de los diferentes átomos en su molécula, a condición de que la sustancia sea cristalina.

Un *análisis elemental* le permitiría conocer los elementos químicos que están presentes y su fórmula empírica que, combinada con la masa molecular ya obtenida, permitiría obtener su fórmula molecular.

El químico se enfrenta con una difícil, pero atractiva, tarea: tiene ante sí un compuesto nuevo y debe comprobar su estructura.

Es el momento de estudiar su comportamiento frente a diferentes reactivos, de realizar una *degradación*, o sea, desmenuzar la molécula, identificar los fragmentos y deducir cuál debe haber sido la estructura original.

Para confirmar toda prueba estructural, debería *sintetizar* la sustancia desconocida por un método que no deje dudas acerca de su estructura.

2) Prestemos, ahora, atención a algunos aspectos relevantes de la evolución de los anteriores procesos:

a) Generalmente, el *aislamiento* y la *purificación* de las sustancias consumen gran parte del tiempo y del esfuerzo del químico. El aislamiento y purificación de los compuestos orgánicos son aspectos decisivos de cualquier investigación experimental en Química Orgánica, ya se refiera a la determinación de la estructura de un producto natural, a la síntesis de un antibiótico o al estudio fundamental de una reacción orgánica. Se comprende que los procedimientos empleados en el aislamiento y en la purificación sean a menudo similares, ya que el aislamiento es, en esencia, una purificación. La elección de un proceso particular para el aislamiento o la purificación viene determinada por la naturaleza física o química de la sustancia en cuestión, con la restricción importante de que el proceso en sí no debe alterar químicamente el producto final deseado.

Como ya se ha indicado, muchos son los procedimientos que los alquimistas ya utilizaban de forma sistemática.



Figura 6. Frederick Sanger, Premio Nobel en 1958, por su trabajo sobre la estructura de las proteínas.

Quizás el más importante de todos los métodos de separación sea el *cromatográfico*, que ha sido desarrollado para casi todo tipo de compuestos. La técnica de la cromatografía, introducida inicialmente por el botánico ruso Mijail S. Tsvett (1872–1919), vino a revolucionar el trabajo experimental de los químicos orgánicos.^[8] Aunque en un principio pasó desapercibida, a comienzos de los años cincuenta, fue la técnica que permitió a F. Sanger, aislar cada uno de los cincuenta aminoácidos que componían la insulina.

La técnica de la cromatografía, que se ha venido perfeccionando desde entonces hasta nuestros días, ha sido desarrollada para casi todo tipo de compuestos. En la actualidad, varias son las técnicas cromatográficas al uso: la de papel, la de capa fina y la de columna, entre las más habituales, siendo la de gases (CG) y la líquida de alta presión (HPLC) las más sofisticadas.

La cromatografía es considerada uno de los mayores triunfos para la investigación química.

Otro método de separación, que también tuvo especial

importancia en la separación y purificación de proteínas, fue ideado por el químico sueco A. W. K. Tiselius (1902–1971), quien, en 1927, ideó un método, la *electroforesis*, para separar las moléculas gigantes en base a las distribuciones de carga eléctrica sobre la superficie molecular.

b) Fue Lavoisier quien, en 1784, ideó el primer método de *análisis elemental*. Consistió en quemar una muestra de un compuesto orgánico, recogiendo y analizando los productos de combustión y, aunque tenía una precisión limitada, fue capaz de investigar la presencia de carbono e hidrógeno y de dar una somera idea de la cantidad presente de cada uno de ellos. Posteriormente, durante los años de 1811 a 1831 se desarrollaron mejores métodos analíticos, principalmente por Gay-Lussac, Thenard y Dumas en París; Berzelius en Estocolmo y von Liebig en Giessen, Alemania. Los químicos aprendieron a determinar no sólo la clase de elementos presentes en un compuesto, sino también las proporciones en que se encontraban: se partía de una cantidad determinada de sustancia y se recogían y pesaban el dióxido de carbono y el vapor de agua, productos de su combustión, con lo que ya se podía calcular la proporción de carbono e hidrógeno; con las aportaciones de Dumas y de Kjerdahl se pudo determinar la cantidad de nitrógeno; los demás elementos se transformaban convenientemente al estado iónico (haluros, sulfatos, fosfatos, etc.). La proporción de oxígeno se podía calcular por diferencia.

La desventaja del método de von Liebig en su forma original consistía en que se necesitaban 0,5 a 1,0 g de sustancia para cada análisis. El aislamiento de un compuesto orgánico en estado de alta pureza a partir de un producto natural era y es, con frecuencia, muy difícil y muchos compuestos que se han estudiado en los últimos años sólo han sido asequibles en cantidades mucho menores que las necesarias para ese análisis. Normalmente, el material disponible para los análisis era muy escaso, de modo que los análisis eran inciertos en el mejor de los casos, e imposibles muchas veces.

Fue el químico austriaco Fritz Pregl^[9] (Figura 7), en 1911, quien introdujo una eficaz técnica de microanálisis. Utilizando el método básico de von Liebig, pero perfeccionando el diseño de finas piezas de vidrio y de los distintos instrumentos y accesorios, especialmente la sensibilidad de la balanza empleada en el pesado. Pregl pudo perfeccionar el método hasta el punto de poderse realizar análisis con sólo 3–4 mg de sustancia. Los análisis de muestras pequeñas, hasta entonces impracticables, se convirtieron ahora en un proceso muy exacto.

Con el análisis elemental se puede obtener la *fórmula empírica*, es decir, la fórmula que expresa la relación correcta de los elementos mediante el menor grupo posible de



Figura 7. Fritz Pregl (1869–1930), introductor del microanálisis.

números enteros. La fórmula real, la *fórmula molecular* puede ser un múltiplo de aquella y, para ello, se necesita conocer la *masa molecular* del compuesto.

La determinación de la masa molecular de una sustancia gaseosa descansaba en determinar la masa de sustancia contenida en un volumen conocido (método de Dumas), o en hallar el volumen de gas producido por una masa dada de sustancia (método de Victor Meyer). Por otra parte, las propiedades coligativas de las disoluciones, al depender del número de moléculas de soluto disueltas en una masa dada de disolvente, permitían hallar la masa molecular de la sustancia disuelta. Los más habituales fueron los métodos basados en la disminución de la presión de vapor, en el descenso del punto de congelación y en la elevación del punto de ebullición, necesitándose para ello disponer de termómetros con una precisión de una centésima de grado. Un tipo de termómetro que proporcionaba una precisión de 0,002 °C, debido al alemán E. Beckmann (1853–1923), vino a resolver tal dificultad.

Es de señalar, por haber sido muy utilizado, hasta la aparición de los espectrómetros de masas, en los laboratorios de productos naturales, el *método del alcanfor de Rast*. Esta técnica, aplicable a muchas sustancias orgánicas solubles en el alcanfor, tiene la ventaja de que puede realizarse con un termómetro ordinario, que aprecie la décima de grado.

A medida que avanzó el siglo XX fueron introduciéndose métodos físicos que utilizaban la absorción de la luz, los cambios en la conductividad eléctrica y otras técnicas, hasta la aparición del instrumento denominado *espectrómetro de masas*.^[10] En este aparato es necesario ionizar las moléculas y obtener los iones formados en fase gaseosa. Actualmente, existen diferentes técnicas para realizarlo, tales como: Impacto electrónico (EI), Bombardeo con átomos rápidos (FAB), Electrospray (ESI) o Desorción/ionización por láser asistida por matriz (MALDI). Los iones generados son acelerados hacia un analizador y separados en función de su relación masa/carga. De las masas de esos iones es posible deducir la fórmula molecular exacta de la molécula original.

c) Los métodos cuyo fundamento son las *relaciones que existen entre los datos de tipo estructural y las propiedades físicas* revolucionaron el trabajo de investigación no sólo sobre el conocimiento de estructuras moleculares, sino también, sobre el análisis y los métodos de preparación de las sustancias, y ello, gracias a que, estos métodos permitían: la obtención de información más precisa acerca de una estructura molecular que la lograda por los métodos clásicos; la adquisición de dicha información en poco tiempo y registrada en una gráfica; la utilización de una cantidad de muestra pequeña que podía, generalmente, recuperarse; el análisis de mezclas complicadas de compuestos íntimamente relacionados; el descubrimiento de impurezas; un seguimiento continuo de los diversos procesos; la detección, identificación y medida de la concentración de intermedios de vida corta, cuya existencia era sólo especulativa hasta no hace mucho; en definitiva, el examen de un sistema sin interferir en su composición.

De hecho, muchos de los recientes éxitos en la determinación de estructuras en gran número de compuestos naturales, de gran complejidad, no se habrían logrado sin el empleo de estos métodos.

Fue desde finales del primer tercio del siglo XX, cuando se empezaron a emplear radiaciones electromagnéticas de longitudes de onda muy diferente para investigar diversos aspectos de la estructura molecular.

Los *espectros visible y ultravioleta*,^[11] cuya zona utilizable está comprendida aproximadamente entre 200 y 780 nm, están asociados a la transición de niveles electrónicos de energía. Por encima de 200 nm, la excitación de los electrones de orbitales p, d y π , y en especial de sistemas conjugados π , producen espectros útiles y medibles con facilidad. Fueron estudiados con dedicación durante los años 1930–1940, consiguiéndose una instrumentación adecuada alrededor de 1950, perfeccionándose constantemente.

Los principios del *espectro infrarrojo*^[12] fueron desarrollados principalmente en 1940; espectroscopios, que permitían hacer uso de la absorción, por parte de la sustancia a analizar, de la radiación electromagnética entre 2,5 y 35 μm , dando como resultado las vibraciones, bien de los átomos, de los enlaces individuales o de unidades estructurales superiores; fue a partir de 1950, cuando los sencillos instrumentos fueron adquiridos por muchos laboratorios.

El conocimiento del sistema conjugado, obtenido por el espectro ultravioleta, unido al de los grupos funcionales, aportado por el espectro infrarrojo, proporciona una visión considerable de los elementos estructurales que forman la estructura total. Sin embargo, esa información, no siempre da una idea muy clara de los "alrededores" y de la distribución relativa de estos elementos. Este conocimiento, afortunadamente, pudo ser conseguido por medio del espectro de resonancia magnética nuclear.

La *resonancia magnética nuclear*^[13,14] fue desarrollada desde mediados de 1950 con un crecimiento espectacular. Muchos laboratorios adquirieron aparatos al final de 1950 y el progreso en ellos continúa imparable hoy en día. La *resonancia magnética nuclear* utiliza las longitudes de onda más largas de la radiación electromagnética. Inicialmente las muestras se colocaban en un campo magnético intenso, para la época, de 5000 a 23.000 gauss e irradiaban a radiofrecuencias cuyo valor dependía del núcleo. Las proximidades químicas de los núcleos influyen sobre el campo magnético local y, por lo tanto, sobre la posición de absorción de cualquier núcleo. Además, el número y disposición de los núcleos magnéticos vecinos influyen en la aparición de la absorción de una manera bien determinada. El resultado, en especial con los núcleos de hidrógeno, siempre presentes, es una información considerable sobre la distribución de los grupos funcionales y restos hidrocarbonados de la molécula. Un paso muy importante en el desarrollo de la RMN se produjo en los años 70, al demostrarse que era posible someter una muestra a uno o varios pulsos de radiofrecuencia, obtener la señal de RMN emitida por los núcleos de la misma y transformarla en un espectro normal de RMN. Todo ello permitió el paso de la monodimensionalidad en la RMN a la bi-, y más tarde a la multidimensionalidad.^[15]

Una investigación estructural comenzará por la aplicación de las técnicas espectroscópicas que puedan ser realizadas rápidamente y no exijan el empleo de cristales moleculares bien formados. Si este método no conduce a una estructura determinada y el análisis no se muestra prometedor, es probable que haya que recurrir al análisis de rayos X.

La técnica de la *difracción de rayos X*,^[16] permite estudiar los centros de alta densidad electrónica (es el caso de los átomos), y es utilizada para determinar la posición de los átomos en una molécula. Esta técnica exige el empleo de cristales perfectamente formados y que contengan, preferentemente, un átomo al menos de un elemento relativamente pesado. La

compensación de esta premisa es la obtención de una estructura bien determinada en detalle estereoquímico.

d) Un principio fundamental de los estudios primitivos referente a la estructura es el del *cambio químico*. Éste se basa en el concepto de grupo funcional. Como muchas reacciones ocurren y afectan solamente al grupo funcional, el esqueleto carbonado permanece inalterado y se encuentran grupos nuevos que ocupan las mismas posiciones que los grupos originales.

Este principio permite al químico convertir un compuesto de estructura desconocida en otro afín de estructura conocida y, por tanto, determinar la naturaleza del esqueleto carbonado y las posiciones de los grupos funcionales en el compuesto desconocido.

Desafortunadamente, el principio del mínimo cambio sólo puede aplicarse con confianza a un número limitado de reacciones, aunque para un número mucho mayor, puede aceptarse mientras no haya pruebas en contra. Ciertas reacciones aplicadas a determinados tipos de estructuras, especialmente aquellas con grupos desplazables en los átomos de carbono primarios o secundarios contiguos a cadenas ramificadas, tienden a experimentar transposiciones.

Aunque al principio, las transposiciones sorprendieron e importunaron a los químicos orgánicos, ahora son bien conocidas y relativamente previsibles, se las anticipa y, por sus propias características, constituyen una prueba para determinados tipos de estructuras.

Los tipos de conversiones químicas más útiles como pruebas estructurales, son: síntesis de unidades conocidas, más pequeñas; la degradación a unidades más pequeñas de estructura conocida y el desplazamiento o formación de derivados para relacionar una estructura con otra conocida.

e) La confirmación de toda prueba estructural es la *síntesis* de la sustancia desconocida por un método que no deje dudas acerca de su arquitectura molecular.

En este proceso son los fundamentos de la teoría electrónica y estructural de la Química Orgánica los que van a permitir relacionar lógicamente las propiedades físicas y químicas de los compuestos orgánicos, y pasan a tener el mismo valor que las reglas que rigen, por ejemplo, los movimientos de las piezas de ajedrez, para el que pretende jugar al mismo.

Además, el químico que desea transformar un compuesto en otro debe poseer un conocimiento general de las reacciones orgánicas. Más aún, deberá contar con las especificaciones acumuladas en la literatura experimental orgánica desde el siglo XIX.

Con todo ello, en función de la complejidad del compuesto a sintetizar, de la naturaleza de las materias primas disponibles, y del ingenio del químico, una síntesis puede implicar desde una secuencia de dos pasos de reacción sencillos, hasta una obra maestra intelectual de veinte o más operaciones perfectamente planeadas.

No es menos importante indicar que casi toda la tecnología del mundo moderno reposa en la síntesis orgánica, que produce nuevos fármacos, plásticos, colorantes, detergentes, insecticidas y otros innumerables tipos de productos. Nuestra capacidad para predecir la utilidad de una estructura orgánica nueva, aún no preparada, es por ahora muy limitada, sobre todo si se trata de su utilidad farmacológica. Por esta razón, muchas industrias químicas llevan a cabo continuamente síntesis de toda clase de compuestos nuevos por muy complica-

dos y exóticos que sean.

En este contexto, la ayuda que proporciona el cálculo computacional se ha transformado en una herramienta imprescindible para el químico orgánico.

Aunque aún hoy en día, el conocimiento que se posee sobre el comportamiento químico de moléculas conformacionalmente flexibles y con varios grupos funcionales es bastante limitado, sin embargo, podemos decir que, con la tecnología y el conocimiento existente, cualquier molécula sería, a priori, susceptible de ser sintetizada, lo que no quita que el esfuerzo para lograrlo pueda llegar a ser enorme.^[17]

Describamos a continuación los casos históricos de la *Penicilina* y los *Esteroides*, enfatizando el protagonismo del advenimiento y aplicación de nuevas técnicas operativas como factores decisivos en el avance de sus respectivas investigaciones.

Ejemplificaciones históricas. La Penicilina y los Esteroides

a) La Penicilina

La penicilina ha sido uno de los productos naturales cuya historia ha constituido uno de los casos más apasionantes de la colaboración fructífera entre varias disciplinas científicas, tales como la Medicina, la Química, la Micología, la Bacteriología y la Fisiología. De todo ello parece claro que, hoy más que nunca, el concepto de *Equipo de Trabajo* ha sido y es esencial e indispensable para el avance de la Ciencia, por más que hayan habido y, sin duda, seguirán habiendo, ideas individuales brillantes en todos los ámbitos científicos. Lejos quedan en la actualidad los tiempos del "sabio" aislado del mundo exterior y guardando celosamente los resultados de sus "descubrimientos" de miradas indiscretas de personas indeseables.

Volviendo a nuestro tema, todo comenzó en 1928, en el que un joven y enérgico bacteriólogo escocés llamado Alexander Fleming, que formaba parte del equipo aglutinado alrededor de Almroth Wright, responsable del Laboratorio de Bacteriología del Hospital Saint Mary's de Londres, se encontraba trabajando repitiendo una investigación inconclusa que había iniciado un colega del equipo, Melvin Pryce, el cual causó baja en el laboratorio de Wright, sobre las mutaciones genéticas anormales de un tipo de bacterias, los estafilococos. Fleming tenía que examinar numerosas colonias de estafilococos cultivadas sobre gelosa en placas Petri (las cuales eran de vidrio en la época) y para ello debía quitar las tapas de las placas y dejarlas abiertas algún tiempo bajo el microscopio. Algunas de las placas Petri con los cultivos de estafilococos después de las observaciones al microscopio continuaron sin ser cerradas con sus tapas, quizás por despiste de Fleming o por otras causas, durante varios días.

El caso es que un día que había recibido en el laboratorio la visita de su ex-colega Pryce, se dio cuenta de que algunas de dichas placas Petri tenían la gelosa contaminada con moho y, sorprendentemente, alrededor del moho las colonias de estafilococos se habían disuelto, se habían destruido. Allí había ocurrido un proceso de *antibiosis*, término acuñado en 1889 por el francés Vuillemin para referirse a la unión íntima entre dos cuerpos vivos en la cual uno de ellos ejerce una acción destructora sobre una porción más o menos grande del otro.

A partir de ese momento, ante Fleming surgió un problema el cual no pudo resolver solo.^[18] Trataremos de describir lo más pormenorizadamente posible las distintas fases de "ataque" al problema científico que tenía ante sus ojos, destacando que en ese momento la opinión de Wright en su laboratorio era totalmente opuesta a la quimioterapia, pues no estaba convencido de que no se viesan afectadas el resto de las células sanas de los organismos superiores, lo que no disuadió a Fleming, quien a partir de ese momento dejó de lado sus otros trabajos, focalizando su atención hacia su misterioso moho.

Lo primero que hizo Fleming fue reproducir el moho sobre otras placas Petri con gelosa, cosa que consiguió al cabo de 4 ó 5 días al haber transferido unas cuantas esporas del hongo a la gelosa y mantenerlas a la temperatura del laboratorio, en torno a 18°C. Quería ver como actuaba frente a otros microbios y para ello distribuyó en tiras radiales varias bacterias, disponiendo el moho en el centro de la placa Petri. Después de la incubación de rigor comprobó que ciertos microbios sobrevivían a la vecindad del hongo, mientras que otros eran detenidos por él, a una distancia considerable. Así, el estreplococo, el estafilococo, el bacilo de la difteria y el del ántrax eran afectados, pero no lo era el bacilo del tífus.

Cultivó el hongo en un recipiente de mayor capacidad, que contenía un "caldo nutritivo", verificando que al cabo de unos días se formaba sobre la superficie del caldo una masa espesa, afelpada, estampada, de color blanco al principio que pasaba a verde y negra al final, y que el color del caldo variaba también al pasar varios días del color relativamente claro inicial a un color amarillo intenso.

Separó cuidadosamente la masa verde oscura de la superficie del caldo y comprobó con gran sorpresa de su parte, que el caldo amarillo seguía teniendo actividad antibiótica frente a los mismos bacilos ensayados anteriormente frente al moho colocado sobre la placa Petri con gelosa, incluso a concentraciones más diluidas, al 1/20, al 1/40, 1/200 e incluso al 1/500. Una siguiente fase implicaba la identificación del moho.

Fleming, en primera instancia, después de consultar algunos libros, opinó que se debía tratar de un hongo tipo *Penicillium*, pero ¿cuál de ellos? Consultó con un joven irlandés, compañero micólogo que trabajaba en el Saint Mary's, C. J. La Touche, el cual, después de estudiarlo decidió, de forma errónea que debía de ser el *Penicillium rubrum*. Fleming, en su primer informe empleó ese nombre para el hongo. Dos años más tarde, Thom, un reputado micólogo estadounidense identificó al hongo como *Penicillium notatum*, haciendo notar que había sido descrito por primera vez por el farmacéutico sueco Westling al observar una superficie cuajada, de Hisopo (*Hissopus officinalis*).

Bien, el siguiente nivel consistía en averiguar las mejores condiciones de conservación del moho. Estas resultaron ser a pH neutro y temperatura ambiental 20°C, aunque variaciones leves sobre dichas condiciones inutilizaban el misterioso principio activo contenido en el moho, que fue bautizado (antes de ser aislado y purificado y caracterizado) con el nombre de *Penicilina*.^[19]

El aislamiento y purificación del principio activo resultó tremendamente arduo. El primer intento fue realizado, a instancias de Fleming, por dos investigadores que no eran químicos profesionales, sino médicos aficionados a la química, en 1929. Se trataba del joven ayudante de Fleming, S. Craddock y del Dr. Ridley, que ya había ayudado a Fleming

en 1926 a purificar lisozima. Ellos probaron extrayendo el caldo de cultivo con éter etílico, acetona y con etanol, evaporando las disoluciones orgánicas a baja temperatura y a vacío. En el fondo del envase obtenían, en todos los casos, una masa espesa y oscura que conservaban en el refrigerador y que al cabo de casi diez días perdía todo su poder antibiótico, al descomponerse. Por más que lo intentaron no pudieron obtener otra cosa que la misma masa espesa, una y otra vez y, por si fuera poco, con un alto grado de inestabilidad. Al cabo de unas semanas Ridley y Craddock arrojaron la toalla, sin saber que, inconscientemente, habían estado muy cerca de resolver el problema. La *extracción, filtración y evaporación* no resultaron suficientes para resolver el problema. Era evidente que resultaba imprescindible el concurso de un químico y, además, bueno.

El siguiente intento de purificación fue llevado a cabo a finales de 1930 por uno de los mejores químicos ingleses de la época, Harold Raistrick, que trabajaba en esos años en la Escuela de Medicina e Higiene Tropicales. Junto a un joven ayudante, también químico, Clutterbuck y un bacteriólogo, Lowell, trataron de abordar el problema. Consiguieron cultivar el hongo, no sobre un caldo nutritivo natural como Fleming, sino sobre un soporte sintético que contenía una disolución de algunas sales inorgánicas y algo de glucosa. El equipo consiguió extraer el pigmento de familiar color amarillo, demostrando que *no* contenía la sustancia antibacteriana. Se consiguió extraerlo en éter etílico, esperando que al evaporarse el éter en condiciones muy suaves quedaría en el fondo del recipiente la penicilina pura. El caso es que en el transcurso de esta operación siempre les desaparecía la escurridiza penicilina. Incluso, el filtrado etéreo, si se trataba de conservar sin evaporación, a baja temperatura, perdía toda su actividad antibiótica al cabo de pocos días. Raistrick comprobó amargamente que también la eficacia de la penicilina contenida en el filtrado fresco quedaba destruida, lo mismo en medio alcalino que en ácido. En presencia de tales dificultades, el equipo de Raistrick abandonó la investigación.

En 1934, un químico llamado Holt ayudaba a Fleming en la preparación de antitoxinas y aceptó efectuar una tentativa de purificación. No pudo llegar más allá que Raistrick, aún variando el disolvente, de éter etílico hacia el acetato de etilo; la penicilina se descomponía bruscamente. Después de múltiples intentos, Holt se dio por vencido. Aquello parecía no tener solución con las técnicas operativas de la época, que empleaba métodos de *disolución, extracción, filtración y cristalización*. Fleming se encontró desazonado por un tiempo hasta que se cruzaron en su camino Chain y Florey.

Ernst Boris Chain (Figura 8) era un joven químico alemán nacido en Berlín en 1906, de padre ruso y madre alemana. Se graduó en Química Orgánica y Bioquímica en la universidad Friedrich Wilhelm y recién graduado trabajó en el Instituto de Patología del Hospital Charité del berlinés barrio de Steglitz. El ascenso nazi en Alemania en 1933 lo lleva a desplazarse, ya con su doctorado, al Reino Unido, donde trabajó formando parte del equipo de investigación del premio Nobel de medicina en 1922, Frederick G. Hopkins, en la Escuela de Bioquímica de la universidad de Cambridge. Luego de un par de años, Hopkins le preguntó si le gustaría ir a la universidad de Oxford donde Howard Walter Florey estaba formando un equipo multidisciplinar, ya que lo había recomendado. Chain se mostró encantado y hacia allí partió.

Por aquella época, el farmacólogo australiano Florey se



Figura 8. E. B. Chain (1906–1979), químico ganador del Premio Nobel de Medicina en 1945.

mostraba interesado en la acción bacteriolítica de varias sustancias, entre ellas la lisozima, por lo que le encargó al químico Chain que abordara su forma de actuar. Chain fue capaz de comprobar, junto con un joven becario, Epstein, que la lisozima era una enzima como había sugerido Fleming y que su mecanismo de acción implicaba la existencia sobre la bacteria de un sustrato adecuado. De la famosa bacteria *Micrococcus lysodeicticus* aislaron una sustancia de naturaleza polisacárida que era descompuesta por la enzima. El mecanismo de acción enzima-sustrato había sido comprobado para la lisozima-*Micrococcus lysodeicticus*. Lo siguiente implicaba un buceo bibliográfico acerca de lo que sobre el tema de las sustancias bacteriolíticas se había publicado, lo que llevó a Chain y Florey a interesarse por la penicilina de Fleming. A Chain le resultó curiosa la cuestión de la imposibilidad hasta esa fecha de aislamiento y purificación del principio activo contenido en el hongo *P. notatum* y decidió acometer el reto de su aislamiento.

Chain trató a la nueva sustancia admitiendo que se necesitaban métodos químicos como los que se empleaban con las enzimas, que él conocía bien. Pensó (*de forma errónea, aunque eficaz para sus fines, y por lo que la historia de la química le está agradecida!*) que la penicilina debía de ser una enzima y como tal, en solución debería de perder su actividad cuando se trataba de concentrar por evaporación, ya que, a la vez que la enzima, se concentraban todas las sustancias no activas que la destruirían.

El caso es que ahora, en 1939, se disponía de una técnica nueva, la *Liofilización*, que se venía ya utilizando en las unidades de hematología de los hospitales para la conservación de plasma sanguíneo. El principio es muy simple: en el vacío, las disoluciones acuosas congeladas pasan directamente del estado sólido al gaseoso. Este fenómeno se puede comprobar muy bien en las cimas de las altas montañas, donde el hielo es sublimado sin fundirse. Ahora bien, cuando una disolución acuosa que contiene más de una sustancia se congela, estas sustancias que se han vuelto sólidas, ya no actúan las unas sobre las otras, al no haber un "disolvente comunicador" líquido entre ellas. Si, por consiguiente, el agua es eliminada en seguida por sublimación, las sustancias sólidas que forman el residuo seco conservan su actividad *casi* indefinidamente. Este era el método para "salvar" la penicilina. Chain *liofilizó* el líquido de cultivo y obtuvo un polvo oscuro que contenía, además de la penicilina, impurezas (fundamentalmente proteínas y sales). Disolvió el sólido en alcohol absoluto, intentando extraer la penicilina y fracasó, aunque no le sorprendió, al haber supuesto que la penicilina era una enzima y, por consiguiente, no soluble en alcohol absoluto.

Pero, en cambio, con gran asombro comprobó que al utilizar metanol sí que lo conseguía, al menos parcialmente; una parte de las impurezas quedaron eliminadas, aunque la huida de penicilina disuelta en metanol volvía a ser inestable, por lo que diluyó la disolución con agua y recurrió otra vez a la *lio-filización*, lo que le permitió disponer de penicilina casi pura.

En este punto Chain se hizo ayudar por el joven investigador danés Heatley. Por fin pudieron disponer de un método práctico y puesto a punto para la extracción y purificación de la penicilina que, esencialmente y simplificando mucho, constaba de: 1º) trabajar a muy baja temperatura, 2º) trabajar estrictamente a pH neutro y 3º) *lio-filizar*^[20] la disolución acuosa neutra, para obtener una sal de penicilina en polvo.

Es de destacar que el método así puesto a punto por Chain fue el mismo que utilizó la industria hasta 1946. Sin la *lio-filización* hubiera sido imposible fabricar penicilina en cantidades masivas. Chain, además, fue uno de los primeros científicos en utilizar la *lio-filización* para el estudio generalizado de las enzimas.

Actualmente la *lio-filización* constituye uno de los métodos industriales más poderosos para la manufacturación industrial, tanto de la penicilina como de multitud de presentaciones medicamentosas y alimentarias. La mayor parte de los antibióticos inyectables se elaboran *lio-filizados*^[21] (Figura 9). La astronáutica, por ejemplo, ha empleado alimentos *lio-filizados* para los astronautas durante sus viajes y estancias espaciales.

Para completar la historia de la primitiva penicilina natural (la penicilina G),^[22] hemos de comentar, que una vez aislada y purificada, fue elucidada estructuralmente de forma inequívoca (Figura 10) por Dorothy Crowfoot Hodgkin^[23] (Figura 11) y su equipo en 1946, efectuando tediosos estudios



Figura 9. Liofilizador de sobremesa.

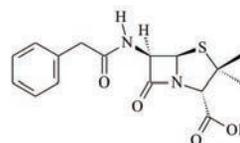


Figura 10. Estructura de la penicilina G.



Figura 11. D. C. Hodgkin (1910–1994), Premio Nobel de Química en 1964.

de difracción de rayos X, con laboriosas medidas y cálculos de densidad electrónica molecular.

A partir de esta asignación estructural se pudo abordar el problema de la síntesis total de la penicilina G, lograda en 1964, previa síntesis total, en 1957 del ácido penicilínico por el equipo de trabajo de John Sheehan.

b) Los Esteroides

No menos apasionante históricamente resultó la aventura de los esteroides.

Aunque el nombre general "Esteroides" se acuñó en 1936, los químicos venían ya trabajando con sustancias de esa naturaleza, desde finales del siglo XIX, aunque, evidentemente, los métodos de aislamiento y purificación a disposición de los químicos orgánicos en aquellos años eran muchísimo más limitados que en la actualidad. Sólo la realización de titánicos y pacientes trabajos llevados a cabo a comienzos del siglo XX por los equipos de investigación alemanes de Wieland, en Friburgo y Windaus en Gotinga, permitieron un cierto avance, que consistió en la "errónea" determinación de las estructuras de los anillos esteroidales, apoyándose en tediosas reacciones de degradación de las moléculas, paso a paso y la aplicación de la llamada regla de Blanc (Figura 12), que hacía referencia a que los ácidos orgánicos que poseen en su molécula dos grupos carboxilo muy próximos pueden sufrir reacciones pirólicas características. Por ejemplo, según Blanc, si no se hallan especialmente impedidos estéricamente, los ácidos 1,6-dicarboxílicos dan ciclopentanonas por pirólisis, en tanto que los 1,4 ó 1,5-dicarboxílicos dan anhídridos.^[24]

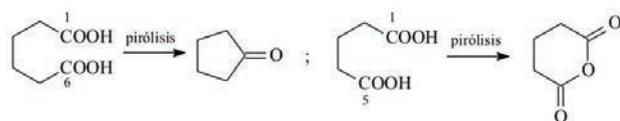


Figura 12. Regla de Blanc para ácidos 1,5- y 1,6- dicarboxílicos.

El caso es que la regla de Blanc contenía un fallo: cuando ciertos ácidos dicarboxílicos 1,6 se hallan comprimidos por estar unidos los grupos carboxilos a anillos diferentes, también dan anhídridos. Este fallo causó muchos quebraderos de cabeza a los químicos pioneros que trataban de elucidar la estructura del núcleo esteroide, y fue una de las causas principales que llevó a Wieland y Windaus a proponer en 1928, el mismo año en que recibieron el premio Nobel de química, la errónea estructura siguiente para el colesterol, "el esteroide por antonomasia", que implicaba un sistema anular con dos anillos carbonados pentagonales (Figura 13), teniendo todavía dudas acerca de la naturaleza de dos átomos de carbono (los ubicados sobre C-10). Téngase en cuenta que tecnológicamente, poco se podía hacer en esa época para tratar de elucidar correcta e inequívocamente este tipo de moléculas complicadas.

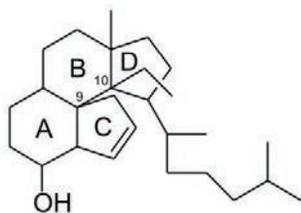


Figura 13. Primera propuesta de estructura para el Colesterol (Wieland y Windaus, 1928).

Como la Ciencia siempre avanza, el primer indicio de que la propuesta estructural de Windaus-Wieland podría ser errónea, vino por el hecho de que Diels en 1927 demostró que cuando se destila (deshidrogena) con selenio/paladio a 360°C cualquier esteroide da, entre otras sustancias, el llamado hidrocarburo de Diels. Incluso, cuando las condiciones se forzaban a 420°C se aislaba criseno, como producto principal y pequeñas cantidades de piceno (Figura 14). Este hecho no cuadraba bien con que el colesterol (y todos los esteroides, por extensión) tuviese una estructura con un átomo de carbono cuaternario bloqueado en C-9.^[25]

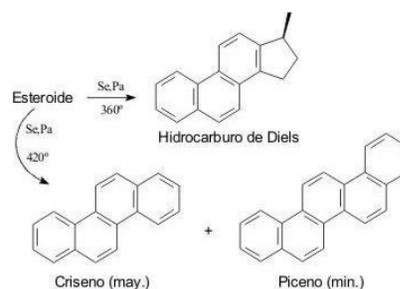


Figura 14. Reacciones de Diels sobre núcleos esteroides, en 1927.

El callejón sin salida en el que se encontraban los químicos orgánicos no se podía resolver con los métodos y técnicas de uso cotidiano en esa época. La técnica de la difracción de rayos X resultó definitiva para resolver el misterio.

En 1932, Bernal, un experto en cristalografía estructural, realizó un detenido estudio sobre la difracción de rayos X que sufrían cristales de colesterol, ergosterol y otros esteroides, y demostró que las moléculas eran todas de poco espesor, *cuasi planas*, cuestión que entraba en conflicto con la disposición espacial de la molécula ilustrada en la Figura 13, que debería ser, a todas luces, voluminosa.

Todos estos hechos llevaron en 1932 a dos investigadores, Rosenheim y King, que trabajaban para el Instituto Nacional para la Investigación Médica de Londres, a sugerir que todo lo propuesto por Wieland y Windaus para la estructura del colesterol, debería ser sustituido por una estructura más plana, tal como la aceptada hoy día (Figura 15), aunque en un principio creían que el anillo D debía ser de seis eslabones. Curiosamente Wieland también sugirió casi simultáneamente, aunque un poco más tarde, dicha modificación estructural (Figuras 16 y 17).

El fino trabajo de Bernal,^[24] complementado más adelante en 1937, por el de la nombrada más atrás, D. C. Hodgkin,^[26] fue el primer gran éxito del método de la difracción de rayos X en la química orgánica estructural.

Actualmente la técnica de difracción de rayos X tiene un uso masivo en Química Orgánica estructural, habiéndose constituido casi en la "herramienta definitiva" para llevar a buen puerto propuestas estructurales inequívocas, a condición de disponer de cristales de buena calidad, no maclados.

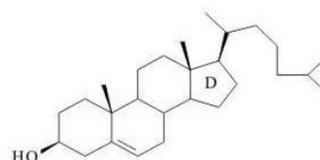
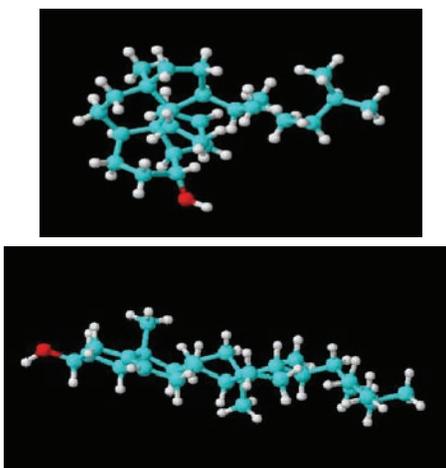


Figura 15. Estructura definitiva del Colesterol.



Figuras 16 y 17. Primera propuesta de estructura y estructura definitiva del Colesterol.

Conclusiones

Sin ser exhaustivos, hemos pretendido mostrar que, aún siendo muy notables los éxitos de la Química Orgánica durante el siglo XIX y la primera mitad del siglo XX, todos ellos se debieron básicamente a los mismos procesos utilizados por los alquimistas de épocas pretéritas: mezcla, separación y calentamiento de sustancias. Solamente el advenimiento, a partir de la segunda mitad del siglo XX, de las técnicas de análisis instrumental y de los nuevos métodos de síntesis química, permitió un avance significativo en el conocimiento de la estructura íntima de la materia, al mismo tiempo que revolucionó el trabajo cotidiano del químico orgánico. Aprovechamos para ilustrar aspectos de esa evolución con los casos de la Penicilina y los Esteroides.

Referencias

- [1] Antonio G. González. *La botánica, Sventenius y yo*. Centro de la Cultura Popular Canaria. Santa Cruz de Tenerife. **2001**.
- [2] R. Taton. *Historia General de las Ciencias*. Editorial Destino. Barcelona. **1989**.
- [3] W. H. Brock. *Historia de la química*. Alianza Editorial. Madrid. **1998**.
- [4] Juan Esteva de Sagrera. *La Química sagrada. De la alquimia a la química en el siglo XVII. En Historia de la Ciencia y de la Técnica n° 19*. Ediciones Akal, S.A. Madrid. **1991**.
- [5] Soledad Esteban Santos. Paracelso el médico, paracelso el alquimista. *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2003**, *99(4)*, 53–61.
- [6] X. Doménech. Paracelso: el principio del fin de la Alquimia. *Mundo Científico* **1993**, *134*, 13.
- [7] Guillermina Martín Reyes. *Breve historia de la Alquimia. En Materiales de historia de la Ciencia*. Fundación Canaria Orotava de Historia de la Ciencia. La Orotava (Tenerife). **2004**.
- [8] W. H. Stein y S. Moore. *Chromatography*. Scientific American. Marzo. **1951**, March.
- [9] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1923/pregl-bio.html
- [10] F. J. Norton. A Model Mass Spectrometer. *J. Chem. Educ.* **1948**, *25*, 677.
- [11] M. Klotz. Ultraviolet Absorption Spectroscopy. *J. Chem. Educ.* **1945**, *22*, 328.
- [12] B. Crawford. *Chemical Analysis by Infrared*. Scientific American. October. **1953**, October.
- [13] J. D. Roberts. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Chem. Educ.* **1961**, *38*, 581.
- [14] Jesús Jiménez-Barbero. El Premio Nobel de Química 2002. *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2002**, *98(4)*, 18–23.
- [15] Alfredo Sanz-Medel. Revolución en la espectrometría atómica analítica al comienzo del milenio: ¿Fotones o iones, átomos o moléculas? *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2003**, *99(2)*, 231–243.
- [16] http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1914/laue-bio.html
- [17] María C. de la Torre y Miguel A. Sierra. Tópicos y realidades en síntesis orgánica. *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2003**, *99(1)*, 14–25.
- [18] André Maurois. *Fleming*. Ediciones Cid. Madrid. **1963**.
- [19] <http://100cia.com/monografias/quimica/antibioticos>
- [20] <http://www.textoscientificos.com/antibioticos/penicilina>
- [21] http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol4_1_98/sint5198.htm
- [22] <http://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina>
- [23] William P. Jensen, Gus J. Palenik and Il-Hwan Suh. *Journal of Chemical Education* **2003**, *Vol. 80*, N° 7, July .
- [24] W. Klyne. *Química de los Esteroides*. Compañía Editorial Continental, S. A. Barcelona. **1970**.
- [25] I. L. Finar. *Química Orgánica II*. Editorial Alhambra. Madrid. **1966**.
- [26] <http://es.wikipedia.org/wiki/Colesterol>

