

De Woodward a Whitesides

Julio Delgado Martín

Cuando Miguel Ángel Sierra, editor de *Anales de Química*, me ofreció escribir un artículo que diera una visión personal de la química que me tocó vivir, estaba ya retirado en Tenerife y ejerciendo de abuelo. Agradecí su oferta. Considero que, quizás entre los lectores de *An. Quím.*, haya colegas y amigos a quienes les pueda ser útil leer reflexiones de protagonistas jubilados sobre lo que fueron sus carreras profesionales. Esta es mi oportunidad y la asumo con la mayor responsabilidad. Espero y deseo que los lectores más jóvenes encuentren en este artículo valores quizás ya olvidados por la comunidad científica y, sin embargo, esenciales para subsistir en la soledad de los laboratorios. Lo contenido en el escrito es una visión muy personal, sin ánimo alguno de polemizar o de influir, de la ciencia sobre la que me ha tocado reflexionar.

Las opiniones de los colegas que me han precedido: José Font (*An. Quím.* 111(1), 2015, 21-24), José Elguero (*An. Quím.* 111(1), 2015, 25-28) y Manuel Martín Lomas (*An. Quím.* 111(2), 2015, 77-82) sobre lo que era la química en nuestro país a mediados del siglo pasado, las comparto en su totalidad. Así que no voy a incidir más en el tema. Sólo decir que como hijo de republicano, anticlerical y socialista represaliado por la dictadura del general Franco, no fue para mí novedad lo que encontré en la universidad. Nací en un pueblo de Tenerife, Realejo Bajo, en el que, en mi niñez, las navidades se celebraron más de una vez con el Niño Jesús brazo en alto vestido de falangista. En más de una ocasión oí balbucear al pasar por mi lado una vecina ya anciana: “de los rojos no deberían haber dejado ni la semilla”. Por tanto, no resultó para mí extraño que la miseria social del franquismo estuviera también en la universidad y que la investigación oficial que se hacía fuera fruto de ella. Tuve la enorme suerte de crecer en el desafecto y sin ataduras al país y la sociedad que la dictadura ofrecía.

Inicié a los 22 años, en 1964, mi carrera como investigador en el recién inaugurado Instituto de Investigaciones Químicas de Tenerife (1963) creado por iniciativa del profesor Antonio González y González, Catedrático de Química Orgánica, en el marco de la Universidad de La Laguna, el CSIC y el Cabildo de Tenerife. Es justo reconocer que Tenerife en aquellos años era una excepción en el panorama

científico nacional. Según palabras del profesor D. H. R. Barton en una de sus visitas: “el instituto creado por el profesor González localizaba a La Laguna en el mapa de la química”. La ULL se encontraba en cuadro; el CSIC, se creó una vez finalizada la Guerra Civil con el firme objetivo, en palabras de su primer presidente, de “liquidar todas las herejías científicas que secaron los cauces de nuestra genialidad nacional y nos sumieron en la más profunda atonía y decadencia” y “crear una ciencia católica que ilumine a todo hombre que viene a este mundo”. La Universidad y el CSIC, fuera de las misas y rogativas al Espíritu Santo pidiendo sabiduría en los comienzos de cada curso académico, poca ayuda dieron al desarrollo inicial de la actividad científica del Instituto que, en el día a día, se sustentó de las ayudas que podían llegar del Cabildo Insular de Tenerife.

La segunda persona para mi inolvidable de aquellos años fue el profesor Benito Rodríguez Ríos, Catedrático de Química Inorgánica, quien se preocupó año tras año y con fondos, cómo no, del Cabildo Insular de Tenerife, que se renovaran las suscripciones de las revistas científicas en la Facultad de Ciencias de la Universidad de La Laguna. En nuestra hemeroteca estaban recogidas las aportaciones periódicas de las sociedades químicas más importantes del mundo esperando por investigadores que se interesaran en su lectura. Fue don Benito, posiblemente por razones ideológicas y debido a mi constante presencia en “su” hemeroteca, el primer catedrático que me brindó su amistad.

El Instituto de Investigaciones Químicas de Tenerife se dedicó al estudio químico de sustancias de origen natural. Era una investigación relativamente barata y asequible al nivel científico de los miembros numerarios del Instituto. El profesor González tenía que estar gran parte de su tiempo buscando fondos para mantener la investigación, por lo que recaía en los doctorandos el nivel de la investigación que allí se hacía. La organización del centro fue modélica puesto que sobre la base de un pequeño grupo de investigación inicial, los campos de trabajo se diversificaron generando nuevas líneas de investigación que favorecieron su crecimiento y consolidación. Impulsó el profesor Antonio González la estancia posdoctoral de sus alumnos en centros no españoles y la incorporación al Instituto de estudiantes extranjeros, convirtiendo en norma una práctica nada común en la España de la época. Era muy frecuente la visita de profesores extranjeros, tanto europeos como americanos. Promovió también la celebración de seminarios conjuntos entre investigadores del instituto con colegas de otros países.

Según mi cuaderno de laboratorio, en noviembre de 1964 extraje por primera vez en metanol hirviendo la planta *Euphorbia obtusifolia* con el fin de preparar el insaponi-



J. Delgado Martín

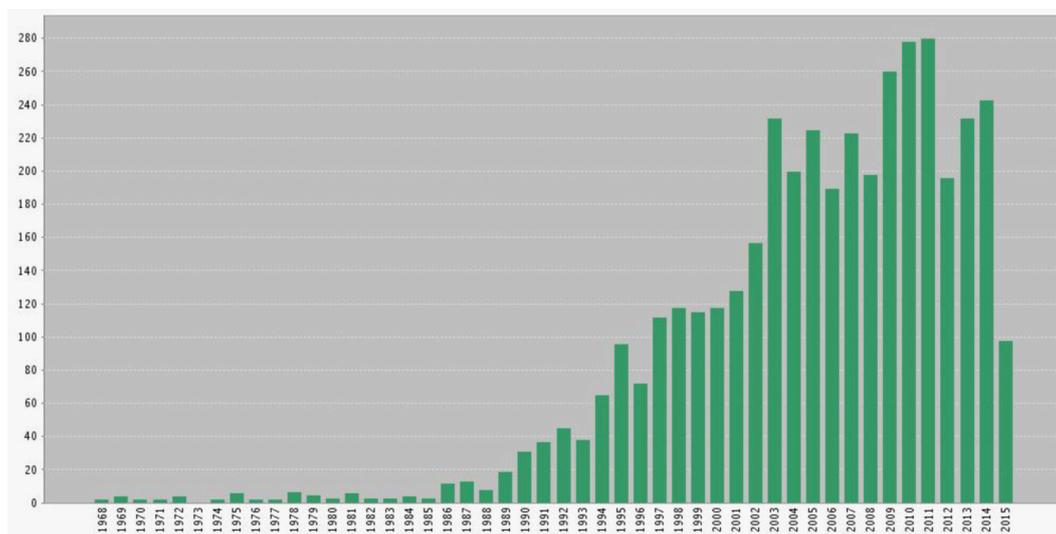
Profesor de investigación del CSIC
y catedrático de universidad retirado
C-e: jdmartin@iq.csic.es

Recibido: 24/07/2015. Aceptado: 29/07/2015.

ficable que se supone contiene el extracto terpénico de la planta. Comenzó así mi aprendizaje como investigador. Esta operación la realicé más de una docena de veces en los tres años siguientes. En marzo de 1967 presenté mi trabajo de doctorado que incluía la determinación de la estructura del obtusifoliol, un intermedio terpénico desmetilado que resultó ser fundamental para la comprensión del esquema biogenético que relaciona en el mundo vegetal y animal, los compuestos producto de la inmediata ciclación del escualeno con fitosteroles y esteroides. La importancia de los procesos naturales de metilación/desmetilación en la bioactividad de las moléculas es aún hoy día incomprensible y de importancia en los estudios biomédicos cuando se investigan a nivel de las moléculas. Permítanme que en honor al profesor Antonio González y su interés por las sustancias naturales, incluya el esquema que sigue a continuación:

El Esquema 1 se corresponde con la expresión gráfica del número de citas/año del tópico obtusifoliol, desde que le dimos el nombre y publicamos su estructura (*Anal. Real Soc. Fis. Quím. (B)* 191-196, 1967), la importancia biológica de esta molécula sigue creciendo año tras año.

El profesor Barton (Imperial College, UK) y otros muchos de los químicos y bioquímicos que nos visitaron: D. Arigoni (ETH, Zurich), G. Ourisson, P. Benveniste (Univ. Louis Pasteur, Estrasburgo), T. W. Goodwin (Univ. Liverpool)..., se interesaron por la molécula de mi tesis y pasé el verano de 1967 aislando y purificando un total de tres gramos del obtusifoliol que utilizaron para confirmar su naturaleza de intermedio mostrando su incorporación en los cultivos con que trabajaban. Fue el profesor Barton la primera persona con la que mantuve una relación científica que empezó, por mi parte, en admiración y continuó en amistad durante mi estancia posdoctoral en Inglaterra (Figura 1).



Esquema 1. Representación gráfica del número de citas del obtusifoliol/año (*Journal Citation Reports*, 25 de julio de 2015)



Figura 1. Entre Sir Derek Barton y el profesor Antonio González a principios de la década de los 70

Antes de continuar con mi biografía, considero importante contar que el interés por la Química Orgánica comenzó por un hecho fortuito en la biblioteca de la Facultad en La Laguna. Desde comienzos del año 1963 fui un asiduo lector de las revistas de las sociedades químicas, sobre todo de la americana e inglesa. Milagros, la bibliotecaria nos dejaba la llave a mi amigo Gabriel de la Fuente y a mí, por lo que teníamos libre acceso también los fines de semana. Descubrí por casualidad el trabajo de R. B. Woodward sobre la síntesis de la reserpina (*J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 2023-2025; *Tetrahedron* 1958, 2, 1-57). Gabriel y yo la estudiamos durante meses y llegamos a la conclusión de que la síntesis en química se podía hacer de manera racional. Descubrimos una metodología alternativa a las que se nos contaban en los libros de texto.

Bobby Fisher ha sido en el ajedrez el jugador más grande que ha existido; no era un jugador académico pero siempre respondía al contrario con la mejor jugada posible. No con la mejor que “supiera hacer” sino con la “mejor que podía hacerse”. De igual forma Woodward, con la síntesis de la reserpina demostró que cada intermedio sintético ha de cumplir la condición de ser la molécula más apropiada para conducir el siguiente paso de reacción. Si para jugar al ajedrez de la forma antes mencionada hay que ser inteligente además de estar muy bien instruido, imagina para ser un buen químico sintético, donde para conseguir la molécula objetivo ni siquiera se está condicionado por los materiales de partida.

Para manejar con “brillantez” tal cantidad de variables hace falta, como mínimo, conocer todo sobre las reacciones orgánicas y además, muy importante también, ser inteligente. Que las síntesis de Woodward fueran racionales, no quiere decir que cualquiera pueda practicar tal metodología. Tampoco nadie podía jugar al ajedrez como Fischer. Todas las simplificaciones posteriores y el nuevo lenguaje desarrollado: árbol de síntesis, retrosíntesis, sinton, intermedio sintético... no han conducido a que se mejorara la metodología seguida por Woodward. La prueba más evidente es que para encontrar la racionalidad presente en publicaciones equivalentes a las de Woodward de los años cincuenta, hemos tenido que esperar cincuenta años por otro químico brillante, Phil Baran, de Scripps.

En septiembre de 1967 estaba en la Universidad de Nottingham, becado por la Fundación Juan March, iniciando en el departamento de química de aquella universidad lo que sería mi estancia posdoctoral que finalizó en junio de 1970. Fue la honestidad y el rigor científico lo más que me impresionó y lo más importante que aprendí en la universidad inglesa. Conocí la élite de la ciencia mundial y tuve la oportunidad de platicar sobre la ciencia que llevaba años estudiando. Tuve la suerte de asistir al “5th International Symposium on Chemistry of Natural Products” que se celebró en el verano de 1968 en Londres, en el que R. B. Woodward dio la conferencia de clausura de título: Recent advances on the chemistry of natural products.

Con el profesor Barton hablé, cada vez que él podía, en fines de semana que me desplazaba a Londres, sobre la forma en que entendía la química y mis inquietudes en la síntesis orgánica. Las ideas que expreso a continuación fueron discutidas con él, así que me es imposible decidir si

son o no de verdad ocurrencias mías. Lo cierto es que son parte de las normas que seguí durante mi carrera como investigador. Si cada paso en el esquema de síntesis ha de ocurrir con el máximo de rendimiento (todo lo demás conceptos, p. ejem., selectividad, protección funcional, economía,... sobran, ya que se encuentran incluidos en el “rendimiento”), quiere decir que si se pudiera expresar en el marco de la termodinámica, el proceso sintético podrá representarse en una línea que exprese el balance energético (rendimiento, costo..) *versus* el progreso de la síntesis. Esto es siguiendo el mismo esquema gráfico resultado de un equilibrio químico y que homologa procesos tales como: reacción química, plegamiento de proteínas, interacción proteína/ligando, enzima/sustrato,...y son la base conceptual de la Química como Ciencia independiente.

INICIO DE LA CARRERA EN ESPAÑA COMO CIENTÍFICO INDEPENDIENTE

Desde la firme convicción de que la Ciencia es una actividad social por lo que no debe nunca dissociarse del mundo real que trata de explicar ¿qué había que hacer? estaba muy claro: rellenar los huecos vacantes en la bibliografía. ¿Qué justifica mejor la dedicación de un científico? (i) Aportar continuamente resultados de la investigación que hace, o (ii) Centrarse en un único objetivo durante largos períodos de tiempo aunque tal investigación no conduzca a resultados inmediatos. Sin tener aún claras estas ideas, después de la estancia posdoctoral en Nottingham (67-70), regresé a Tenerife con una beca de reincorporación de la Fundación Juan March, con el propósito de combinar estudios estructurales con sintéticos. El profesor González no tuvo inconveniente, Barton no fue ajeno a ello, y así comenzó mi andadura como investigador independiente en la determinación de estructuras y síntesis de moléculas de origen marino.

La primera estructura importante que sintetizamos fue la de una molécula que previamente habíamos aislado del alga *Taonia atomaria*. La síntesis del taondiol la realizamos mediante ciclación de su hipotético precursor biogénico. Nada fue original en esta síntesis y así lo reconocimos al inicio de la publicación: “The impressive work undertaken at Stanford and Harvard has reduced to laboratory practice certain aspects of stereospecific synthesis and cyclization of polyenes” (*Tet. Lett.* 1973, 3657-3660). Las primeras moléculas que preparamos creyendo que fue siguiendo una metodología original producto de nuestra reflexión fueron aceptadas con el comentario de uno de los referees: “podría haber sido un trabajo de Woodward” (*J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 516-518; 1986, 108, 7801-7811). El profesor Barton ya me lo había advertido, si en síntesis haces algo que consideras muy bueno, puede que sea que estas “plagiando” a Woodward y en química es necesario ser original.

En esta primera época mis amigos españoles eran catalanes y la persona con la que más hablé de química fue el profesor Félix Serratosa. Era también Félix Serratosa de los pocos que en España trabajaba en la síntesis de moléculas complejas siguiendo varios pasos de síntesis. En general coincidimos en muchas cosas. No estuve de acuerdo con él en que la racionalidad en la síntesis fuera susceptible de ser

extraída de contexto y analizada de forma independiente. Como el concepto del juego de Bobby Fischer era imposible encorsetarlo en estrategia alguna.

Las síntesis de Woodward sirvieron de fuente de inspiración de la síntesis química en la segunda mitad del siglo xx. “There is excitement, adventure, and challenge, and there can be great art, in organic synthesis.” (R. B. Woodward in “Perspectives in organic chemistry”). “Art in organic synthesis” o “Creativity in organic synthesis”, son títulos de libros que recopilan publicaciones de la época. En el último cuarto del siglo pasado, la síntesis química se trató de simplificar y enmarcar dentro de una calculada lógica. Del “arte” se pasó al “diseño”. Se elaboró toda una nueva metodología de trabajo que aunque carente de originalidad conceptual, permitió un nuevo léxico asumido con rapidez por los investigadores: Diseño, retrosíntesis, desconexión, síntón, equivalente sintético, árbol de síntesis...” The design of organic synthesis” o “Guidebook to organic synthesis” fueron nuevos títulos. Se mantiene la definición de la síntesis química como la ruta para llegar lo antes posible, con el rendimiento más alto y a través del menor número de pasos desde una sustancia comercial al producto final; sin embargo, el marco de actuación cambia. Muy pocos alumnos de hoy día asocian la síntesis con estequiometría, balance energético...; o retrosíntesis, síntón, equivalente sintético..., con coordenada de reacción, estado de transición, intermedio..., cuando es el mismo concepto el que engloba la reacción química con la síntesis en varios pasos y condiciona que ambos procesos sean reproducibles.

Salvo con Félix Serratos y más tarde con mi admirado amigo José Barluenga, me fue bastante difícil establecer un diálogo que me pudiera interesar en las reuniones con colegas españoles. Siempre estaban con prisas y no encontraban tiempo para hablar de química, ni siquiera para discutir sobre sus propios trabajos. Tuvieron que pasar dos y tres generaciones de profesionales con bagaje posdoctoral en el extranjero para que se atrevieran a hacer preguntas en las conferencias científicas.

Desencantado, aburrido y dando muchos tumbos: estructuras, síntesis de moléculas naturales y de modelos biológicos..., los primeros veinte años de vida como profesional de la investigación (72-92) transcurrieron sin demasiados aspavientos: colaborador científico del CSIC (1972), profesor agregado de universidad (1977), catedrático (1980), profesor de investigación del CSIC (1984). En este período de tiempo, las técnicas químicas de aislamiento y purificación de sustancias permitían la investigación de moléculas muy activas presentes en los sustratos en cantidades de nano-gramos. Las técnicas espectroscópicas resolvían también las estructuras de moléculas muy complejas con cantidades ínfimas de muestras. Nos interesamos en la ecología química marina y en las estructuras de las moléculas biodinámicas que sustentaban los equilibrios de la vida en el mar. En este campo encontré en España un alto nivel científico. El profesor Ramón Margalef, Catedrático de Ecología en la Universidad de Barcelona, colaboró con nosotros en la creación de los estudios de ciencias del mar en la Universidad de Las Palmas y en el entendimiento de la ecología a nivel molecular. Comenzamos a trabajar con

especialistas en biología marina, microbiólogos, farmacólogos, genéticos..., proyectos que se financiaron con fondos USA, Comité Conjunto Hispano-Norteamericano, en colaboración con la Universidad de Columbia (profesor K. Nakanishi) y de la Fundación Ramón Areces, en colaboración con el Instituto Español de Oceanografía, Centro Costero de A Coruña, para la investigación de las toxinas presentes en las rías gallegas. Los estudios biomédicos de algunas de las nuevas moléculas que aislamos del mar los realizó la firma farmacéutica Madaus (Colonia, Alemania). Tuve el honor de dar la conferencia de apertura en el Vth International Symposium on Marine Natural Products, París (1985). El chairman fue el profesor Derek Barton, el título “Syntheses of Marine Molecules”, un resumen de la misma se publicó: *Pure & Appl. Chem.* 1986, 58, 395-406.

En un proyecto que financió la Fundación Ramón Areces, nos interesamos en los poliéteres de origen marino, eso sí, tratando de no ser repetitivos en nuestra investigación y de evitar coincidir con planteamientos que otros hayan publicado en un campo que resultó ser muy competitivo (*Chem. Rev.* 1995, 95, 1953-1980, número especial dedicado a la “Synthesis of Biofunctional Molecules”). Los poliéteres constituían fantásticas estructuras con agrupamientos totalmente novedosos. La química sintética a nivel mundial se desvió a la preparación sintética de estas moléculas donde: Y. Kishi, en Harvard; K.C. Nicolaou, en Scripps; I. Paterson, en Cambridge; M. Hirama, Y. Yamamoto, en Sendai ; M. Isobe, Y. Mori, Nagoya; K. Tachibana, Tokyo,... son algunos de los protagonistas (*Tetrahedron* 2002, vol. 58, núm. 10, Symposium-in-Print Number 90 : “Synthesis of marine natural products containing polycyclic ethers”). Por primera vez me vi incómodo y atrapado en los esquemas que mi amigo, el ecólogo Carlos Herrera Maliani, profesor de investigación del CSIC (Estación Biológica de Doñana, La Cartuja, Sevilla) plasmó en los dos paneles que se presentan en la Figura 2. Un mismo insecto libando en distintas flores (*derecha*) y distintos insectos libando en la misma flor (*izquierda*). ¿Qué les recuerda? Pues, eso.

En España comenzó una época que me atrevería a definir de gloriosa. Nuevos químicos altamente cualificados surgieron a lo largo y ancho del territorio español. El impulso dado durante los gobiernos de Felipe González con planes nacionales de investigación puestos en marcha por científicos con responsabilidades políticas: Juan Manuel Rojo Alaminos, Alfredo Pérez Rubalcaba, Roberto Fernández de Caleyá, entre muchos otros, había dado sus frutos y la emergencia de la química puede calificarse de impresionante.

En España siempre se nada a contra corriente y no estoy seguro si el resurgir de la química no ha llegado un poco tarde y si los proyectos que se desarrollan en nuestro país están en la frontera del conocimiento. Las nuevas líneas de investigación que se abren sobre nanotecnología, biomedicina,... responden a propiedades que emergen de agrupaciones moleculares ¿son en realidad susceptibles de ser investigados bajo principios comprensibles desde la química tal como la entendemos? Hace años que intercambio estas ideas con químicos “maduros” como José Barluenga, José Elguero, Luis Castedo...; con investigadores más jóvenes como los colegas de Oviedo, José Manuel González, Al-

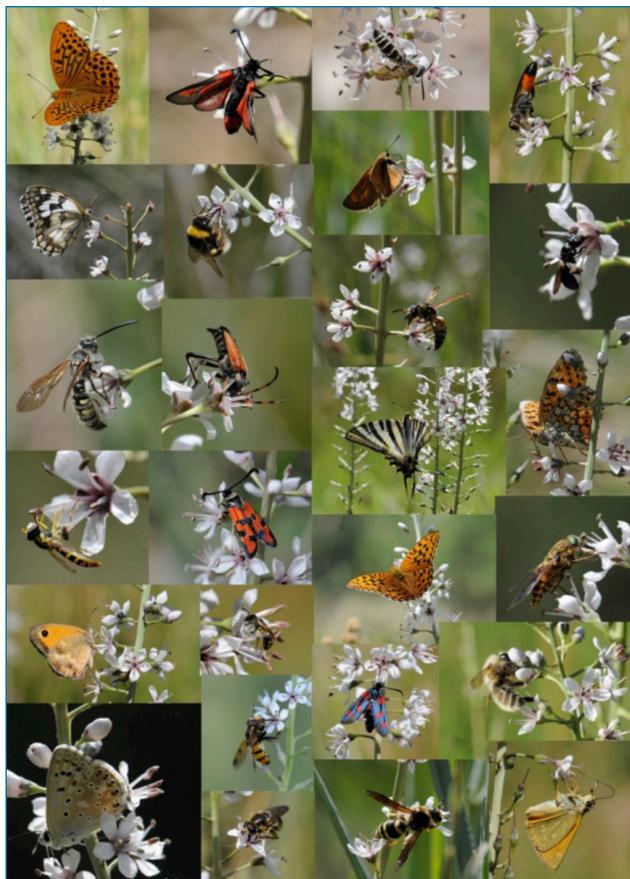


Figura 2. Lección de ecología: El mismo insecto visita diferentes flores (*Der.*). Diferentes insectos visitan la misma flor (*Izq.*)

fredo Ballesteros, Miguel Tomas.; los colegas sevillanos del instituto de La Cartuja, Pedro Nieto, Javier Rojo, José Luis de Paz, Jesús Angulo...; los compañeros de trabajo, Cirilo Pérez, Luz Cadenas, Francisco Pinto, Ricardo Pérez, Natalia Pérez... y Fernando García Tellado. Tienen ellos en común que alguna vez me contestan, lo que les agradezco.

La química, es una ciencia experimental y a diferencia de la física que se rige por “leyes”, se sustenta en “reglas empíricas”. La experimentación hace que las propiedades que se interpretan en la química a nivel molecular sean extrapolables al mundo macro. Es posible diseñar proyectos basados en conceptos establecidos por la química a nivel molecular para generar, por ejemplo, nuevos comportamientos en el mundo macro, lo que no siempre es posible en física. Los mismos físicos no están seguros sobre el resultado cuando se quiere experimentar a pequeña escala sobre conceptos que su teoría predice, el bosón de Higgs puede ser el ejemplo más reciente. Se me ocurre otro ejemplo que involucra a un joven físico tinerfeño, Carlos Untiedt (Universidad de Alicante) que investiga como metales considerados esencialmente magnéticos (hierro, cobalto, níquel..) pierden sus propiedades y dejan de serlo en la escala nano (*Nature*, 2009, 458, 1150-1153). Puede ser la química la ciencia que explique el comportamiento de las agrupaciones moleculares considerando las bases termodinámicas que las sustentan.

La física-, química- y mecánica-cuántica y -estadística, han sido la base para el desarrollo de métodos híbridos

cuántico-estadísticos, herramienta que bajo la denominación de química teórica y computacional se ha introducido para “comprender los sistemas químicos partiendo de su composición íntima”, con resultados que son “fuente de inspiración para la química y bioquímica experimental”. (Premio Nobel de Química, 2013). Las preguntas son ¿Es que no puede haber un método alternativo o, al menos, complementario al teórico, que permita profundizar en la investigación del “mecanismo” del reconocimiento molecular?. ¿No podría englobarse todo el proceso en una hipotética coordinada de reacción y evaluar el consumo energético del mismo? ¿Cómo diferenciar la contribución energética de cada uno de los participantes? En cada instante de un proceso biológico los valores de entalpía y entropía fluctúan aunque se mantienen compensados siguiendo una coordinada energética de evolución del proceso. Es la *causa* de que el caos no tenga lugar y el proceso sea reproducible. ¿Podría este fenómeno cuantificarse?

LOS ÚLTIMOS VEINTE AÑOS

Pasé los segundos veinte años de vida activa (1992-2012), trabajando sobre una conjetura que no sé de nadie que la haya expresado: “Si la vida en su forma unicelular y más simple comienza en el agua, para evolucionar, en o fuera del agua, hacia una estructura pluricelular más complicada, será necesario para mantener la vida que el agua se dis-

tribuya por todo el material biológico, por lo que los poros o canales de agua son resultado de la evolución”. La vida surgió en sus formas más simples del agua y es la evolución a formas más complejas y/o la adaptación al hábitat terrestre la causa de que para sostener las “nuevas” estructuras biológicas sea necesario hacerla circular por todo el organismo. Lo poros y canales de agua son pues consecuencia de la evolución y por ende el agua protagonista principal de tal acontecimiento.

La conclusión a que da lugar este razonamiento es que, efectivamente, el material biológico emerge como consecuencia de la evolución del equilibrio químico/termodinámico entre el agua y una selección de moléculas orgánicas (biopolímeros). El agua es pues, protagonista activo del proceso biológico y no juega el papel pasivo que, las más de las veces, se le considera. Siguiendo un razonamiento abductivo y considerando el agua y los principios termodinámicos que rigen los equilibrios, diseñamos una familia de moléculas que sintetizamos y comprobamos experimentalmente que algunos de sus miembros se estructuran en membranas lipídicas y en el estado sólido formando poros donde el agua se mueve en su interior (*J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 11970-11981). Estudiamos sus propiedades (*J. Phys. Chem. C*, 2012, 116, 9616-9630). Pudimos comprobar que la estructura (dinámica) del agua contenida era función del diámetro del poro. Y aquí nos quedamos, no pudimos cuantificar nada más allá de los resultados estequiométricos que nos permitió la química, por lo que nuestro razonamiento y modelo resultaron inadecuados para abordar y cuantificar el problema termodinámico que nos habíamos propuesto y que podemos resumir en: ¿Por qué un “polímero” emerge como “biopolímero” en presencia de agua?

Me encontraba ya rompiendo papeles y seleccionando los documentos que me podía quedar, cuando leí la publicación de George Whitesides que estaba esperando. A modo de despedida elaboré el escrito que incluyo a continuación y lo envié a mis asiduos contertulios:

Sevilla, 23 de noviembre de 2013

Estimado amigo:

De Woodward a Whitesides.

George Whitesides ha publicado un artículo de referencia: *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 15579-15584. A continuación resumo mi parecer de la investigación que se incluye en el trabajo que te adelanto considero excepcional.

La publicación de Whitesides consiste en la investigación de principios básicos que configuran el reconocimiento molecular usando un modelo de interacción proteína/ligando. Se trata de un trabajo experimental que se inicia con la rigurosa selección del modelo y adaptación del proceso “biológico” al fin que se pretende investigar. Se selecciona un modelo que evoluciona sin cambios apreciables de conformación de los ligandos y de la proteína, y se investiga la adaptación del ligando al centro activo y al compromiso de interacciones químicas estabilizadoras y desestabilizadoras. Se cuantifica la energía libre del acomodo proteína y ligando y observa que se mantiene prácticamente constante con independencia del ligando que se investigue, por lo que los cambios de entalpía/entropía

asociados a cada adaptación ligando/centro activo, ha de manifestarse e identificarse con cambios estructurales del agua testigo del proceso. El resultado de esta experiencia termodinámica queda cuantificado en la gráfica que se muestra en el sumario del trabajo y demuestra, por primera vez de forma experimental, cómo se refleja en la estructura y dinámica del agua la necesaria compensación entalpía/entropía que condiciona cada proceso reversible.

Considero que este trabajo, tal cual está e incluyendo el material suplementario, por su rigurosidad tanto en el planteamiento como en la ejecución, debería incorporarse a los libros de texto y poner en conocimiento de alumnos de ciencias experimentales. Los principios que se estudian son base del comportamiento entre moléculas con independencia del tamaño y consideración (ligando, proteína, disolvente...). Hace coincidir la biología y la química en el marco de la termodinámica, a la vez que homologa conceptos tales como “reactividad” y “emergencia”. Profundizar en los conceptos que se acumulan en esta investigación hará que todo lo que se pueda en el futuro escribir sobre el tema resulte consecuente con los principios que rigen los procesos y visualizan en la publicación de Whitesides.

No te hagas la ilusión de ver en la publicación referida un “milestone” en la Ciencia. Igual que la síntesis de la reserpina de Woodward fue en su día valorada sólo por algunos investigadores interesados en los fundamentos de la construcción molecular. Todo lo que vino después: diseño, retrosíntesis, control, inducción, funcionalidad, protección..., aunque conceptos carentes de originalidad, fueron los argumentos compartidos y, aún hoy día, celebrados por la gran mayoría de los químicos orgánicos.

La publicación de que hablamos interesa a quienes se preocupan por los fundamentos de la química y biología como Ciencia. Whitesides probablemente será premio Nóbel como lo fue Woodward, pero por las muchas otras razones que acumula de mayor interés económico. Este trabajo es de ciencia básica y permite experimentar en el futuro sobre lo que hasta ahora han sido hipótesis de trabajo y abre puertas a investigaciones mucho más profundas. Minimiza el interés en objetivos largamente perseguidos al tiempo que abre nuevas vías de estudio. Por ejemplo, simetría vs equilibrio, concepto que puede ser investigado una vez se conoce el comportamiento entre las moléculas y sobre el que se ha de profundizar antes de plantearse, por ejemplo, la síntesis en biología o de especular sobre cuestiones fundamentales como el origen de la vida.

Sobrarán en química experimental: proyectos, conceptos, principios, definiciones,... incluso muchas de las palabras originadas en la intención de dar sentido a lo que no tenía explicación. Se ganará en racionalidad y sencillez. Espero que, al menos en eso, se note.

¿Dónde queda el concepto llave/cerradura referido al comportamiento entre biopolímeros, enzima /sustrato, proteína /ligando? ¿Qué es ahora el efecto hidrofóbico? ¿Química supramolecular?

En la investigación que me concierne, considero que la síntesis de modelos de poros es el camino para entender el comportamiento del agua que se encuentra en el interior de los mismos. Estos modelos permiten variar las características de las superficies internas de los poros y estudiar con toda rigurosidad las particularidades de la estructura y dinámica de las moléculas de agua que se albergan en el interior. La

construcción de estos poros es resultado de un equilibrio termodinámico, por lo que la estructura y dinámica del agua contenida consecuencia de la compensación entalpía/entropía (manifestación de la simetría) del sistema. Esta es la hipótesis de trabajo que la experimentación de Whitesides reafirma como única. Si es así, toda la investigación teórica que estudia el comportamiento del agua en nanoporos de carbono resulta inapropiada como modelo donde experimentar sobre el comportamiento del agua en los poros naturales. Es más, la investigación teórica de clusters de agua...¿qué sentido tiene en química experimental?. La estructura y dinámica del agua es una consecuencia del entorno (única hipótesis correcta) y no debe ser investigada como entidad independiente. El ejemplo evidente es el copo de nieve, resultado de continuos cambios de simetría que los hace “casi” simétricos y distintos entre sí. El “casi” es debido a que el ambiente exterior no es exactamente igual en el entorno en que ocurre el crecimiento del copo.

Con respecto al título y contenido de la primera parte de este escrito, ya me conoces, admiro y respeto la inteligencia. Pero si hay que poner nombres, permite que elija entre los que considero aportan ideas originales.

Un abrazo, Julio

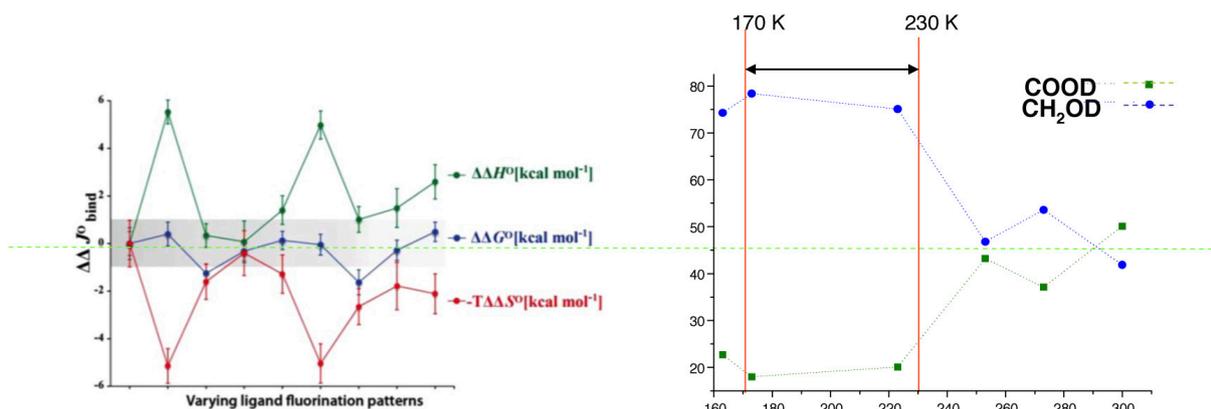
En la Figura 3 se dibujan dos esquemas que manifiestan correlaciones de simetría *vs* equilibrio, expresado como contribución de la compensación entalpía/entropía, en la adaptación proteína/ligando de Whitesides (*J.A.C.S.* 2013, 135, 15579, *izquierda*) o como cambios reversibles con la temperatura en la dinámica de las moléculas de agua y protones lábiles del compacto orgánico observada en nuestra investigación de modelos de poros hidratados (*J.A.C.S.* 2006, 128, 10008, *derecha*).

A MODO DE CONCLUSIÓN

Cuando creía que la monotonía había hecho a la química aburrida y sólo útil como lenguaje a la hora de referir resultados a nivel molecular de científicos teóricos, médicos, genéticos y biólogos en general, o investigadores en nuevos materiales en el campo de la nanotecnología, publicaciones recientes nos muestran que algo cambia, lo que podrá ilusionar el futuro de los químicos experimentales en el siglo XXI. La fotografía de la Figura 4 se corresponde con el último día de trabajo en el laboratorio.

El inmenso trabajo de George Whitesides (*J. Am. Chem. Soc.*, 2013, 135, 15579-15584), en el que de manera experimental se cuantifica en el equilibrio químico la relación equilibrio/simetría como una compensación de los parámetros termodinámicos entropía y entalpía, coincide en el tiempo con la publicación de Makoto Fujita (*Nature*, 2013, 495, 461-466). Ambos trabajos tienen en común, además de ser espléndidas publicaciones experimentales de nivel básico, comprensibles y de fácil lectura para todos los interesados en la química sean o no especialistas, profundizan en el equilibrio químico como base conceptual que hizo que la Química haya evolucionado como Ciencia independiente. La relación entre las moléculas orgánicas y las bases termodinámicas responsables de tales equilibrios se manifiestan en ambas publicaciones de manera excepcional.

El trabajo de Whitesides ya lo hemos comentado, el de Fujita entretiene al lector con una selección de ejemplos de “nada por aquí, nada por allá” que muestran con ilusión la bondad de la novedosa metodología que se incluye en la publicación. En este caso, las moléculas se deslizan



Calculated mechanism of enthalpy/entropy compensation in protein/ligand binding

J. Am. Chem. Soc., 2013, 135, 15579

Dynamic behavior of labile protons including water molecules in synthetic pores when temperature decrease from 300 K to 160 K

J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 10008

Figura 3. Simetría y equilibrios termodinámicos



Figura 4. El 2010 fue el año de mi jubilación como químico experimental

y ocupan la oquedad de una estructura “esponja” manteniendo la simetría que la termodinámica impone.

En el trabajo de Whitesides la simetría del equilibrio se evalúa en la compensación entalpía/entropía que se manifiesta en las moléculas de agua, en la publicación de Fujita la simetría hace que las moléculas que se albergan lo hagan de forma idéntica con resultados susceptibles de ser observados por difracción de rayos-X. ¡Cuántos mitos hay que destruir!

Espero que publicaciones como estas hagan reflexionar a los químicos en el futuro, piensen en el tiempo perdido y en todo lo que aún queda por avanzar en Química básica hasta: “Hacer corresponder los fundamentos de la Química y los equilibrios que gobiernan la vida en nuestro planeta”.

Bobby Fischer fue el mejor jugador de ajedrez de todos los tiempos, su estrategia era simple, consistía en mover las piezas haciendo la mejor jugada posible. Eso es lo que pienso han sido los dos grandes químicos: Woodward y Whitesides. Sólo por haber sido contemporáneo de ambos y tenido la oportunidad de oírlos y disfrutar de sus trabajos, ha valido la pena. Woodward fue el que hizo que me dedicara a la investigación en química orgánica, Whitesides el que hace que, incluso después de jubilado, pueda seguir leyendo ideas originales en química.

JULIO DELGADO MARTÍN

Profesor de química retirado

Adeje (Tenerife), 21 de julio de 2015

Submit to your society's journals
www.chempubsoc.eu