

Percy Julian o el sueño americano

David Sucunza Sáenz

La oficina editorial de *Anales de Química* detectó que, en el número anterior, se produjo un error de maquetación. Este error se corrigió en el número correspondiente y a continuación se publica de nuevo la versión correcta.

Resumen: Texto narrativo que tiene como protagonista al químico estadounidense Percy Lavon Julian (1899-1975), pionero de la síntesis total de productos naturales y la producción de hormonas esteroideas.

Palabras clave: Percy Julian, fisostigmina, síntesis total, productos naturales, hormonas esteroideas.

Abstract: Narrative that features the American chemist Percy Lavon Julian (1899-1975), pioneer of the total synthesis of natural products and the production of steroid hormones.

Keywords: Percy Julian, physostigmine, total synthesis, natural products, steroid hormones.

Percy Julian se encontraba en una situación límite. Su única oportunidad pasaba por lograr un descubrimiento que le destacase dentro del panorama químico del momento. Si no lo conseguía, su carrera como científico habría terminado. Y esa era la ambición que le había movido toda su vida, por lo que tenía que agarrarse a esta última ocasión como a un clavo ardiendo. Pero no le quedaba mucho tiempo. Sus superiores en la Universidad de dePauw lo habían dejado claro, debería abandonar la institución en cuanto agotase los fondos que había obtenido para iniciar su trabajo.

Su situación no era justa, desde luego. Pero, como cualquier negro nacido en Alabama en las postrimerías del siglo XIX, sabía que no habitaba en un mundo justo. No al menos con él. Luchaba en un país de blancos con reglas puestas por blancos. Si algo había aprendido en sus treinta y cinco años de existencia era eso. El sistema de segregación que imperaba en el sur de Estados Unidos por aquella época no dejaba lugar a dudas. De hecho, si echaba la vista atrás, perfectamente podía comparar su vida con una larga y extenuante carrera de obstáculos.

Nunca había tenido la oportunidad de seguir un camino expedito. Una y otra vez se había visto frenado por una sociedad llena de prejuicios. Desde su Montgomery natal, donde los negros no podían acceder a una educación superior y hasta las bibliotecas públicas les quedaban vedadas. Para qué, si estaban destinados a labores manuales. Menos mal que sus padres nunca habían pensado así. Él empleado de ferrocarriles, ella maestra, ambos se habían esforzado en conseguir que sus hijos complementaran en casa la modesta formación escolar que el estado estimaba suficiente para los de su raza. El pequeño Percy, además, mostraría siempre una brillantez singular. En él se auna-



Figura 1. Percy Julian (en los años 40)

ban talento y determinación. Unas cualidades que en los siguientes años habría de desarrollar al límite para obtener un doctorado en química orgánica, un éxito colosal para un nieto de esclavos.

No fueron pocos los obstáculos a los que se había enfrentado para alcanzar este logro. Pero todos los fue superando gracias a una perseverancia fuera de lo corriente. A pesar de no haber podido acceder al instituto, a los 17 años había conseguido una de las pocas becas que la Universidad de dePauw concedía a estudiantes negros. Allí cumpliría con la ardua tarea de compaginar sus estudios en la facultad con otros preparatorios en un instituto, además de trabajar para costearse su manutención. Un reto del que había salido airoso gracias a la misma voluntad inquebrantable de la que haría gala toda su vida y que iba acompañada de una ambición que ni de lejos se



D. Sucunza

Universidad de Alcalá
Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica
Edificio de Farmacia. Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33,6
28871, Alcalá de Henares
C-e: david.sucunza@uah.es

Recibido: 17/06/2015. Aceptado: 30/07/2015.

vio colmada con un simple graduado. En dePauw, Julian había descubierto su vocación por la investigación química y hecho el firme propósito de no cejar en su empeño hasta obtener un doctorado.

Los prejuicios que despertaba su color de piel, sin embargo, limitaban sus posibilidades y había pasado dos años como maestro en una escuela para negros hasta encontrar una oportunidad, que finalmente llegó a través de una beca de la Universidad de Harvard. Todavía podía recordar la euforia del momento, no existía lugar mejor para iniciar una carrera científica. Poco podía imaginar en ese instante que unos meses después se vería obligado a cerrar en falso la experiencia. El motivo, demasiadas mentes bien pensantes no aceptaban que un negro fuese profesor de alumnos blancos. Y sin la posibilidad de ganar un sueldo como docente no había manera de cumplir su objetivo, por lo que había tenido que abandonar esta prestigiosa institución con tan solo una maestría.

Tardaría tres largos años hasta conseguir una segunda ocasión, esta vez gracias a una beca para estudiar en Europa de la Fundación Rockefeller. La disfrutaría en Viena, donde el nazismo todavía no había aparecido y su color de piel solo suponía una nota exótica. Allí, Julian había vivido algunos de sus años más felices, libre de prejuicios de raza que le impidiesen llevar una animada vida social y sobresalir en su trabajo. Tanto, que su supervisor en la universidad, el experto en productos naturales Ernst Späth, describiría más tarde al estadounidense como el doctorando más brillante de su larga carrera investigadora.

Y así, en 1931, el doctor Julian había regresado a Estados Unidos, dispuesto a enfrentarse de nuevo a las mismas barreras raciales que había dejado a su partida. Pero esta vez no iba a resultar fácil frenarle, la experiencia europea le había cargado de conocimientos y ánimos y no tenía ninguna intención de renunciar a su carrera científica. Este era el propósito con el que había aceptado su actual puesto de profesor asistente en la universidad de dePauw, si bien la triste realidad social de su país lo había vuelto a colocar en una situación comprometida. Como ya le había sucedido en Harvard, le habían prohibido impartir clases. La poderosa sección local de la Legión Estadounidense había presionado a sus superiores hasta conseguirlo. Por eso necesitaba significase como un investigador de prestigio, no se le ocurría otra manera de reforzar su débil posición dentro de la universidad. Estaba obligado a lograr un éxito de especial mérito. Y no había encontrado desafío más estimulante que realizar la primera síntesis de la fisostigmina, un alcaloide con importantes aplicaciones médicas e historia singular.^[1]

Las primeras crónicas sobre el *Esere* databan de mitad del siglo XIX. Procedían de distintos misioneros de la iglesia presbiteriana de Escocia que divulgaron su buena nueva en el actual sureste de Nigeria. Allí, en la desembocadura del río Calabar, se extendía por aquella época una abigarrada área portuaria donde barcos ingleses y holandeses habían recalado con frecuencia en busca de aceite

de palma, igual que unas décadas antes lo habían hecho para comprar esclavos. Y como todavía su dominio colonial no estaba plenamente asentado, tanto unos como otros habían aparentado guardar pleitesía al reyezuelo de la zona, un déspota que, de acuerdo a las narraciones conservadas, administraba justicia entre sus súbditos mediante un irracional método de origen ancestral.

Varios europeos asistieron como testigos a estos juicios divinos. Sus relatos cuentan como los sospechosos condenados por brujería, una acusación habitual en un pueblo que creía su vida regida por ocultos poderes espirituales, eran obligados a ingerir varias semillas de una leguminosa tóxica, el *Esere*, que en Europa se conocería como haba de Calabar. El veredicto llegaba solo, si el amargor de los alcaloides de las semillas llevaba al reo a vomitar, éste se salvaba y era absuelto; si por el contrario no expulsaba las habas, el veneno hacía su efecto y la muerte evidenciaba su culpabilidad. A partir de este patrón común, los testimonios atestiguan la existencia de distintas modificaciones. En ocasiones, se aplastaban las semillas y se ponían en agua, utilizando la emulsión lechosa resultante. Otras, el proceso se realizaba a petición del propio sospechoso, que veía en esta prueba una manera de demostrar su inocencia. Incluso se habían utilizado en duelos, en los que cada contrincante debía comer una mitad de una misma haba y que perfectamente podían terminar con los dos adversarios muertos.



Figura 2. Haba de Calabar

La toxicidad del *Eseré* proviene del alcaloide fisostigmina, que es segregado por la planta para alejar a sus depredadores y al que, curiosamente, también se le habían descubierto diversos usos en medicina, desde su empleo como antídoto en intoxicaciones de sustancias con propiedades anticolinérgicas hasta el tratamiento del glaucoma. Aclaremos que éste no es un caso aislado.^[2] Son varios los venenos tribales que han encontrado aplicación como fármacos. Por poner otro ejemplo, la tubocurarina presente en el temido curare, el tóxico que los indios de la Amazonía utilizan en sus cerbatanas y que mencionaron con pavor los primeros conquistadores españoles, ha sido utilizada como relajante muscular en anestesia. Un aparente contrasentido que se puede explicar acudiendo a la famosa sentencia del médico y alquimista suizo Paracelso “solamente la dosis hace al veneno”. Toda sustancia llega a ser dañina a partir de cierta cantidad y, al mismo tiempo, por debajo de ese umbral no solamente puede ser inocua sino también valiosa, como ocurre en estos casos.

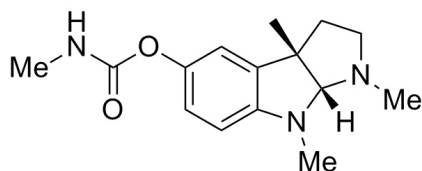


Figura 3. Estructura de la fisostigmina

Eso sí, ni todos los venenos tienen aplicaciones médicas ni el camino que lleva de un empleo a otro es trivial. En el caso de la fisostigmina, este trayecto se había completado gracias al tesón de un puñado de científicos tan brillantes como audaces.^[3] Como Robert Christison, el médico escocés que había descrito los efectos tóxicos del haba de Calabar tras experimentar con ella en propia persona, o Mary Walker, que había descubierto que este alcaloide es un eficaz tratamiento contra la miastenia gravis a pesar del desdén de sus colegas masculinos. Julian, que también sabía lo que era sufrir los prejuicios de sus iguales, pretendía sumarse a esta distinguida lista. Su síntesis no solo serviría para ratificar definitivamente la estructura química de la fisostigmina sino también para desarrollar un método de obtención alternativo a la extracción de la fuente natural.

Se trataba, sin embargo, de un desafío superlativo que estaba requiriendo un esfuerzo igual de extremo. Además, su equipo de trabajo se reducía a dos personas, su fiel compañero de fatigas Josef Píkl, con el que colaboraba desde sus felices días en Viena, y él mismo. Ambos llevaban meses compartiendo interminables jornadas laborales que se extendían a los fines de semana. No les quedaba otra ya que, a la propia dificultad del proyecto y su comprometida situación en dePauw, había que sumar un hándicap añadido. No estaban solos en la carrera. Nada menos que el gran Robert Robinson, que dirigía en la Universidad de Oxford uno de los grupos de investi-

gación en química orgánica más pujantes del momento, perseguía el mismo objetivo. Y solo habría premio para uno, para el primero que culminase con éxito la síntesis del ansiado alcaloide.

Como dos grupos de alpinistas que encaran la ascensión a un mismo pico desde distintas caras, Julian y Robinson habían diseñado dos rutas sintéticas diferentes destinadas a finalizar en un mismo punto. Pero al contrario de los montañeros, ellos podían seguir las evoluciones de su contrincante. Los artículos que ambos científicos iban publicando con sus resultados preliminares les habían servido para vigilarse desde la distancia. Y daba la sensación de que el equipo británico estaba haciendo valer su mayor fuerza de trabajo. En su última comunicación, Robinson había descrito la síntesis del intermedio eserethol, lo que le situaba a tan solo dos pasos de la meta. Pero algo no cuadraba. Julian acababa de obtener ese mismo compuesto y sus propiedades físicas no coincidían con las descritas por su rival.

¿Qué estaba ocurriendo? Sólo había una respuesta posible, en algún punto de su ruta sintética uno de los dos grupos había obtenido un compuesto no esperado y había seguido adelante sin percatarse de que se estaba alejando del camino correcto. Un error que resultaba del todo comprensible, al fin y al cabo solo disponían de dos técnicas para elucidar la estructura química de los productos obtenidos, el análisis elemental, con la que deducían la fórmula molecular, y los ensayos de derivatización, con los que determinaban los grupos funcionales presentes en ella. El problema era saber quién de los dos se había equivocado.

Julian, que había realizado los ensayos de elucidación con sus propias manos, estaba convencido de la validez de sus datos. Tenían que ser los británicos los confundidos. Pero no lo sabría con certeza hasta finalizar la síntesis de la fisostigmina y comparar las propiedades físicas del compuesto obtenido con las del alcaloide extraído del haba de Calabar. Demasiado tiempo, no podía esperar tanto. E incluso aunque pudiese no tenía la menor intención de hacerlo. Necesitaba un golpe de efecto y por ello estaba a punto de jugarse toda su todavía incipiente carrera científica a una sola carta.

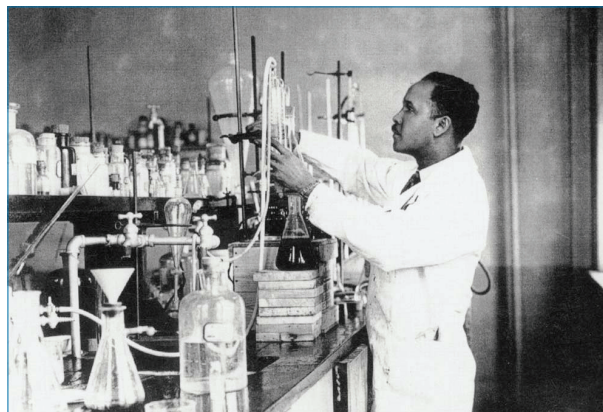


Figura 4. Percy Julian trabajando en su laboratorio

Antes de enviar su cuarta comunicación sobre la síntesis de la fisostigmina, Julian la revisó por última vez. En ella, describía su síntesis del intermedio eserethol y las discrepancias con los resultados de Robinson. Y no se había andado por las ramas:

“En una serie de diez excelentes artículos, Robinson y sus colegas han descrito las síntesis de dos compuestos, que denominan “*d,l*-Eserethol” y “*d,l*-Esermethol”. Sin embargo, su “*d,l*-Eserethol” no es el compuesto descrito en esta comunicación como “*d,l*-Eserethol”, cuya composición no admite dudas. Creemos que los autores británicos han cometido un error, el compuesto que reseñan como “*d,l*-Eserethol” no es la sustancia correcta y nosotros estamos describiendo por primera vez el verdadero “*d,l*-Eserethol”.^[4]

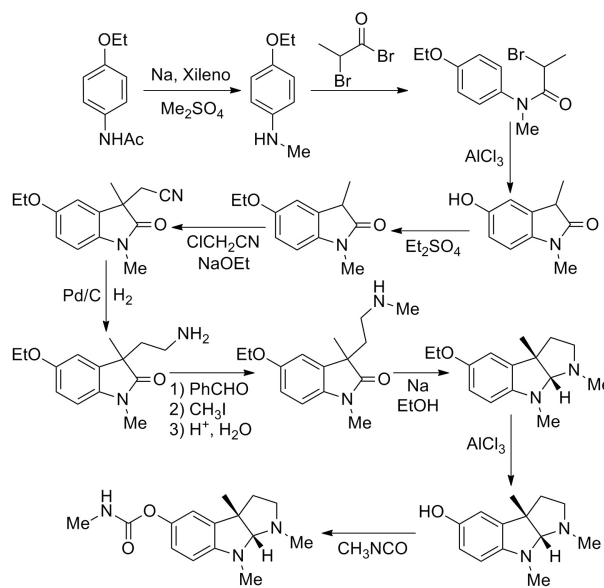
La suerte estaba echada. Si, como creía, estaba en lo cierto, su nombre reluciría como pocos en el panorama de la química orgánica del momento. Pero, si se equivocaba, habría cuestionado en falso resultados publicados por un científico de enorme prestigio y caería en el descrédito. Daba vértigo de solo pensarlo. Así que no lo hizo más, introdujo el manuscrito en un sobre y lo entregó para que fuese enviado a la sede de la *American Chemical Society*.

Las semanas siguientes fueron de enorme tensión. Julian confiaba plenamente en sus resultados pero sabía que siempre existe margen para el error. Y que este le saldría muy caro. Poco después de la publicación de su comunicación en el *Journal of American Chemical Society* recibió un telegrama de su antiguo supervisor en Harvard. Decía: “Rezo porque tengas razón. Te espera un negro futuro si no es así”.

Pero no habría de qué preocuparse. Julian y Pikel continuaron su trabajo hasta completar la síntesis de la fisostigmina y su producto fundió exactamente a la misma temperatura que el alcaloide extraído, prueba inequívoca de que se trataba del mismo compuesto químico. La carrera estaba ganada. Serían sus nombres los que figurarían como autores de la primera síntesis total de este producto natural, que publicaron en una quinta y definitiva comunicación en el *Journal of American Chemical Society*.^[5] (Véase Esquema 1).

Laboratorios de todo el mundo enviaron telegramas de felicitación. Tal y como deseaba Julian, su logro le había aupado a la primera fila del escaparate científico del momento. Pero no le sirvió para continuar en de Pauw. Los gerifaltes de la universidad aplaudieron su éxito pero mantuvieron su decisión de no renovar el contrato. No había marcha atrás. Simplemente, la sociedad en la que vivían no admitía que un negro impartiese clases a alumnos blancos. Poco importaba la brillantez de Julian, se enfrentaba a un muro infranqueable. A pesar de haberse significado como uno de los químicos más talentosos de su generación, se veía expulsado del mundo académico para no volver jamás.

La síntesis total de la fisostigmina publicada en 1935 por Julian y Pikel figura hoy como un hito de la química



Esquema 1. Síntesis total de la fisostigmina de Julian y Pikel (1935)

orgánica.^[6] En una época en la que no existían la mayoría de las técnicas de determinación estructural ni muchas de las reacciones utilizadas actualmente, constituye una de las primeras síntesis de una molécula compleja a partir de compuestos de partida simples. Un trabajo pionero que, no solo demostró el potencial de una disciplina científica que iniciaría su edad dorada una década más tarde, sino que, además, dio lugar a notables aplicaciones prácticas. Por ejemplo, posibilitó la obtención de análogos de este alcaloide, algunos de los cuales han acabado formando parte de nuestra farmacopea. La neostigmina, empleada contra la miastenia gravis, o la rivastigmina, que se ha mostrado eficaz en el tratamiento contra la demencia, se encuentran entre los más destacados.

Nuestro protagonista, sin embargo, se benefició poco de su éxito. Llegaría a ver su labor reconocida, pero para ello tuvo que esperar hasta el final de su carrera. Y mientras tanto, su vida siguió siendo un continuo porfiar en una sociedad que catalogaba a sus ciudadanos por el color de su piel. Muchas puertas se le cerraron por culpa de los prejuicios racistas. Como la de la compañía Dupont, que le llamó para una de las entrevistas de trabajo más cortas que se recuerda. “Lo siento, no sabíamos que era negro” se disculparon sus directivos al ver a Julian en persona.

No hablamos de un caso aislado, “nunca hemos contratado a un investigador negro, no sabemos si funcionaría” se convirtió en respuesta habitual a sus solicitudes de empleo en los meses siguientes a su salida de de Pauw. Aunque siempre hay alguien capaz de ver más allá. En este caso se llamaba William J. O’Brien y ejercía como vicepresidente de la compañía Glidden, quien ofreció a Julian el puesto de director de investigación en su departamento de productos procedentes de la soja, situado en Illinois. Acertó de pleno. Durante los 18 años que pasó en

Glidden, Julian desarrolló más de 100 patentes, transformando su área en la más boyante de la empresa. Desde plásticos y pegamentos hasta aditivos alimentarios y comida para perros, multitud de productos derivados de la soja inundaron el mercado. También hormonas esteroideas, para las cuales Julian desarrolló un método de obtención a escala industrial a partir del producto natural presente en la soja estigmasterol.

Al fin, Julian veía como su esfuerzo redundaba en cierto reconocimiento y bonanza económica. Glidden ganó mucho dinero gracias a él pero también le pagó en consonancia, por lo que pudo mudarse con su mujer y sus dos hijos a un elegante suburbio a las afueras de Chicago, Oak Park. Un alto salario, sin embargo, no equivale a aceptación social y hubo quien no aceptó de buen grado su llegada a este exclusivo barrio. En pocas semanas, su vivienda sufrió un incendio provocado y una explosión causada por una bomba. Nada de eso le arredró, Julian residiría en Oak Park el resto de su vida.

Allí fundaría en 1953 los laboratorios Julian, iniciando así su carrera como empresario. Una arriesgada apuesta con la que buscaba centrarse en la producción de hormonas esteroideas, industria que vivía por aquel entonces sus años de máximo esplendor,^[7] y que le obligó a abandonar Glidden y empeñar toda su fortuna, pero que se demostró totalmente acertada. Ocho años más tarde, GlaxoSmithKline compró su compañía por dos millones de dólares y le hizo millonario. Y, con este nuevo estatus, también llegaría un tardío reconocimiento del mundo académico, que le concedió diversos galardones. Pasados los sesenta años, Julian era un hombre rico y respetado, pero no por ello menos emprendedor. Gracias al dinero de la venta de sus laboratorios, acometería su última aventura, la creación del Julian Research Institute, una organización sin ánimo de lucro dedicada a formar a jóvenes químicos que dirigió hasta su muerte.

Percy Julian falleció en 1975 dejando una enorme huella tras de sí. A pesar de las enormes dificultades que se vio obligado a enfrentar, brilló en cada una de las empresas que acometió. Científico de prestigio, empresario de éxito, filántropo respetado, siempre lamentó no haber tenido la oportunidad de seguir su carrera científica de la manera que hubiese deseado, pero pocos químicos pueden presumir de una vida laboral más fructífera. Más aún, su lucha por ser valorado por sus méritos y no por su color de piel fue y sigue siendo un ejemplo para una sociedad que, en el curso de una vida humana, ha sabido evolucionar desde la segregación absoluta hasta la elección como máximo gobernante de un individuo de una raza que antaño fue vista como inferior.^[8]

AGRADECIMIENTOS

El autor quisiera agradecer a Patricia Estevan sus lecturas críticas y a Eric Calderwood su ayuda con la traducción del texto extraído de la referencia^[4].



Figura 5. Sello estadounidense dedicado a Percy Julian.
Fotografía: Arch. Soc. Esp. Oftalmol. 2012, 87, 197

BIBLIOGRAFÍA

- [1] (a) R. W. D. Nickalls, E. A. Nickalls, *Anaesthesia* **1988**, *43*, 776-779. (b) L. Spinney, *New Scientist* **2003**, *178*, 48-49. (c) A. Proudfoot, *Toxicol. Rev.* **2006**, *25*, 99-138.
- [2] M. Pijoan, *Offarm.* **2007**, *26*, 104-116.
- [3] S. Scheindlin, *Mol. Interv.* **2010**, *10*, 4-10.
- [4] P. L. Julian, J. Pikl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 563-566.
- [5] P. L. Julian, J. Pikl, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 755-757.
- [6] *Synthesis of physostigmine*, National Historic Chemical Landmarks program, American Chemical Society, **1999** <<http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/julian.html>>.
- [7] (a) *The 'Marker Degradation' and Creation of the Mexican Steroid Hormone Industry 1938-1945*, National Historic Chemical Landmarks program, American Chemical Society, **1999** <<http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/progesteronesynthesis.html>>. (b) D. Sucunza, *Cabeza de negro, Naukas* **2014** <<http://naukas.com/2014/02/06/cabeza-de-negro/>>.
- [8] Para más información sobre la vida de Percy Julian: (a) B. Witkop, *Percy Lavon Julian, 1899-1975*, en *Biographical Memoirs*, vol. 52, The National Academy Press, Washington, D.C., **1980**. (b) B. Witkop, *Heterocycles* **1998**, *49*, 9-27. (c) Documental *Forgotten Genius* del canal PBS Nova, **2007** <<http://www.pbs.org/wgbh/nova/physics/forgotten-genius.html>>. (d) Web *Science alive!: The life and science of Percy Julian* <<http://www.chemheritage.org/percy-julian/>>.