

**TENDENCIAS ACTUALES DE LA INVESTIGACION
EN QUIMICA ORGANICA**

por **M. Moreno**

Publicado en Anales de la Sección de Ciencias del Colegio
Universitario de Gerona, Año IV, n°4, abril de 1979.

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

PHYSICS DEPARTMENT

PHYS 433

LECTURE 10: QUANTUM MECHANICS OF PARTICLES IN POTENTIALS

TENDENCIAS ACTUALES DE LA INVESTIGACION EN
QUIMICA ORGANICA

por M. Moreno Mañas*

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias
Universidad Autónoma de Barcelona
Bellaterra (Barcelona). España.

La consideración del presente y del futuro de la investigación en una rama del saber del tipo experimental aconseja centrar la división entre investigación básica e investigación aplicada, o al menos intentarlo. El primer tipo de actividad no está dirigido de una forma inmediata a encontrar aplicaciones prácticas de índole económica o de incidencia en la vida cotidiana, objetivos a los que, por otra parte, tiende el segundo tipo de investigación. Sin embargo, es claro que la investigación básica constituye un magnífico soporte de conocimientos que en su momento pueden ser utilizados con visión pragmática. Pero si se quiere precisar el grado de cercanía a los objetivos de aplicación práctica que define a ambos tipos de investigación, las dificultades empiezan a presentarse, ya que una tal precisión no es en muchos casos tan sencilla como a primera vista pueda parecer.

* Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Barcelona.

En un país de corte occidental, dos son los tipos de organismos que ejercen actividades investigadoras: Son la industria privada y los centros públicos, tales como las Universidades y los centros de investigación estatales del tipo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en España.

La investigación en la industria tiene como clarísimo objetivo el producir beneficios y, por lo tanto, recuperar multiplicada la inversión realizada. El producto de esa investigación debe poder comercializarse en el menor tiempo posible para hacer realidad aquel objetivo. Se trata por lo tanto de una investigación aplicada en el más claro sentido del término, lo que no quiere decir que el grado de desafío intelectual puesto en juego no sea a menudo muy elevado y de la más alta categoría.

En cuanto a la investigación en las Universidades, cabe decir que, al menos en nuestro país, estamos viviendo una situación en la que los directores de programas de investigación nos movemos fundamentalmente en la búsqueda de objetivos de tipo académico, es decir que el grueso del esfuerzo investigador se desarrolla en los campos de la investigación básica. Me parece, sin embargo, que ha sonado la hora en que esta actitud debe ser sometida a una revisión profunda. En efecto, la investigación que prioritariamente fomentarán los poderes públicos en un futuro más o menos cercano, y que ya actualmente fomentan en otros países con más tradición que el nuestro, será aquella que, de una u otra forma, incida en un aumento del bienestar colectivo. En cuanto los fondos públicos estén sometidos a un control efectivo, es normal esperar que la opinión pública, expresada a través de sus órganos de representación, fije unas líneas principales de actividad investigadora para las que sea posible acceder a un soporte económico más importante. Entre ellas cabe citar la lucha contra la contaminación, la lucha contra el hambre, el mantenimiento del equilibrio ecológico, el aprovechamiento de recursos energéticos, la

búsqueda de nuevas fuentes de materias primas, la reutilización de los productos de una sociedad industrializada, el diseño y fabricación de fármacos con propiedades mejoradas, y en definitiva las que tengan como objetivo preciso el mejorar el nivel de vida de los ciudadanos.

De las anteriores consideraciones no debe en modo alguno concluirse que la investigación básica vaya a desaparecer o a reducirse a mínimos extremos. Esta investigación siempre deberá estar presente en las Universidades, pero sí es previsible que la sociedad tienda a satisfacer sus necesidades más urgentes mediante el fomento específico de ciertos campos de actividad. Los presupuestos económicos mínimos de los departamentos universitarios continuarán cubriendo los objetivos de docencia e investigación básica, pero se tendán que arbitrar presupuestos adicionales para los equipos que estén dispuestos a enfrentarse con temas particulares que respondan a los objetivos arriba enumerados y estén específicamente pensados para mejorar la calidad de la vida en todos sus aspectos. Pero es claro que por ser la investigación básica el soporte de toda investigación y por ser también un excepcional campo de entrenamiento y formación de personal altamente cualificado, debe ser mantenida y fomentada sin reservas.

Bueno será que nos detengamos en señalar, aunque sin ánimo de exhaustividad, aquellos temas que actual y previsiblemente atraen y atraerán más la atención de los investigadores en el campo de la química orgánica básica, aún a riesgo de abusar de la paciencia del lector no especializado en el tema.

I. Regioselectividad en la funcionalización de cadenas y esqueletos carbonados.

La muy parecida reaccionabilidad química de los enlaces entre carbono e hidrógeno de una cadena hidrocarbonada saturada hace muy difícil poder dominar la elección del punto donde vaya a ocurrir una reacción particular. La solución de este problema no está cercana porque conocemos muy poco acerca del enlace σ , pero abriría perspectivas formidables a la química orgánica sintética, ya que permitiría funcionalizar a voluntad un átomo de carbono sin alterar átomos vecinos de reaccionabilidad prácticamente igual. Con toda seguridad, el interés de este problema trasciende el ámbito de la investigación básica para entrar de lleno en el de la aplicada.. A título de ejemplo, considérese la posibilidad de sintetizar cualquiera de los cuatro posibles cloroheptanos, sin mezclas de sus isómeros y a partir de heptano. Actualmente se está trabajando sobre la llamada funcionalización remota, cuyo objetivo dentro del terreno de la química aplicada podría ser, entre otros, la funcionalización selectiva de determinadas posiciones en esqueletos esteroidales.

II.- Diseño de reactivos selectivos y de grupos protectores.

Cuando se opera sobre estructuras carbonadas que contienen grupos funcionales, es muy común encontrarse con la necesidad de actuar sobre uno de dichos grupos funcionales sin alterar a otros de la misma o diferente función, también presentes en la molécula. Esto puede hacerse mediante el uso de reactivos selectivos o bien mediante el bloqueo o protección reversible del o de los grupos funcionales a conservar. En este último caso, después de efectuadas las manipulaciones pertinentes en la zona en la

que se deba operar, deberán desprotegerse los demás grupos funcionales.

Ambas aproximaciones a la resolución del problema general exigen profundizar en la naturaleza y actuación de los reactivos y en la puesta a punto de las técnicas de protección. Es muy alto el número de publicaciones que actualmente aparecen dedicadas a estos temas.

III.- Técnicas sintéticas auxiliares.

Uno de los campos en los que más se trabaja en nuestros días lo constituye el dedicado a la puesta a punto de técnicas sintéticas auxiliares, que puedan ampliar la utilidad de reacciones ya conocidas. Un problema importante y frecuente en química orgánica es el de la dificultad de provocar la reacción de un producto insoluble en agua con un reactivo aniónico de tipo inorgánico y no miscible en disolventes orgánicos. Estas operaciones en heterofase han visto incrementado su potencial mediante la puesta a punto de catalizadores capaces de transferir el anión a la fase orgánica. Dichos catalizadores de transferencia de fase son en general sales de amonio cuaternario con radicales orgánicos con un alto número de átomos de carbono.

Algo parecido puede decirse de los éteres de corona, compuestos que son capaces de complejar ciertas cationes con lo que los aniones, al quedar más libres, ven aumentada su reactividad.

IV.- Síntesis con quiralidad inducida.

Muchos productos farmacológicamente activos y también la mayor parte de productos naturales son precisamente un enantioisómero de los dos posibles. La síntesis convencional de laboratorio produce el racémico, es decir, la mezcla en cantidades iguales de ambos enantioisómeros. Por eso el proceso sintético debe incluir una

etapa de separación de ambos isómeros, lo que no siempre es fácil. Por otra parte, se plantea automáticamente la cuestión de qué hacer con el enantioisómero no deseado. A veces, pero no siempre, es factible reconvertirlo en el racémico, que se puede procesar a su vez. Para evitar estos graves inconvenientes se está trabajando intensamente en las llamadas síntesis con quiralidad inducida, en las que una de las primeras etapas sintéticas contiene la formación de uno solo de los dos enantioisómeros de un producto intermedio, precisamente el deseado, para con él continuar el proceso sintético. Para ello se recurre al uso de catalizadores quirales que existen en la naturaleza.

Esta solución, de altísimo interés teórico, está ya encontrando aplicación práctica en la síntesis comercial de determinados esteroides.

V.- Mecanismos de reacción.

La consideración total de toda reacción química comprende tres aspectos: el "qué", expresado en el balance material, o en otras palabras, en la estequiometría de la reacción; el "cuánto", fijado por la termodinámica a través de la constante de equilibrio; y el "cómo", es decir, según qué mecanismos se transforman los productos de partida en los productos finales. Este último aspecto es particularmente importante porque permite conocer más íntimamente la naturaleza de las transformaciones químicas, derivándose de ese conocimiento una mayor capacidad de predicción.

Dentro de esta parte de la química orgánica gozan de amplia atención los estudios sobre intermediarios de reacción. Asimismo, el advenimiento de técnicas espectroscópicas, cada vez con más capacidad de información, tales como la resonancia magnética nuclear de carbono-13, ha abierto perspectivas importantes, no sólo en la detec-

ción de intermediarios de reacción, sino también en el estudio de procesos dinámicos.

La química cuántica, todavía en un estado incipiente, debe ofrecernos en el futuro la real medida de sus posibilidades.

Merece atención individualizada el estudio de moléculas en fase vapor. Los habituales estudios en solución dan información acerca del comportamiento y propiedades de las moléculas en un entorno definido por el disolvente. Es arriesgado trasladar las conclusiones derivadas de estos estudios en solución a las moléculas en cuanto tales, es decir, en ausencia de la influencia del entorno. Las determinaciones de escalas de acidez y basicidad en fase vapor de diversos productos orgánicos sencillos han dado resultados que presentan diferencias importantes respecto de los obtenidos en fase convencional. Su interés teórico es, a mi juicio, muy elevado.

VI.- Biogénesis de productos naturales.

Los productos naturales han estado en la base del nacimiento de la química orgánica. Los estudios de aislamiento y determinación estructural de aquéllos están siendo complementados por investigaciones que persiguen averiguar su biogénesis, es decir, los caminos por los que los organismos vivos son capaces de sintetizarlos. Este campo va a conocer un brillante futuro dado el interés creciente que la biología y sus fronteras están despertando. También, la disponibilidad de isótopos a escala comercial y su facilidad de detección han impulsado los avances en esta rama del saber.

VII.- Química de los compuestos organometálicos.

La división de la ciencia en compartimientos demasiado definidos ha tenido como consecuencia negativa el abandono de ciertos campos fronterizos, tierras de nadie que requerían para su cultivo la confluencia de es-

fuerzos de hombres con saberes complementarios. Uno de tales campos fronterizos es el de los compuestos organometálicos, tierra común de la química orgánica y de la química inorgánica.

Dos son los aspectos que más merecen la atención de la comunidad científica. Por un lado, el estudio de los compuestos organometálicos propiamente dichos, entendiendo por tales los que tienen algún enlace carbono-metal, y por otra parte, la investigación de los efectos catalíticos de los compuestos del tipo de sales y complejos de metales de transición sobre la reaccionabilidad de las moléculas orgánicas. En este último campo, los conocimientos científicos han crecido sustancialmente, pero la racionalización de aquellos efectos catalíticos y, por lo tanto, la capacidad de predicción tienen un muy incipiente grado de desarrollo.

Quera el lector no especialista disculparme el haber profundizado muy suavemente en el terreno de la química orgánica, cosa en la que no reincidiré, pero es necesario destacar algunas conclusiones que se desprenden de la anterior exposición, de las que no son las menos importantes la no siempre fácil división entre investigación básica y la importancia de los campos fronterizos, de todo lo cual aún hemos de hablar.

Me referiré a continuación a dos ejemplos de investigación aplicada, de la más alta cualificación científica, donde se pone claramente de manifiesto la influencia que las demandas de la sociedad tienen en la definición de los objetivos de la investigación.

El campo de los insectos ofrece, en su desarrollo histórico, un oportuno ejemplo. Desde antiguo, el género humano ha tenido la necesidad de luchar contra los insectos destructores de cosechas o transmisores de enfermedades. Uno de los insecticidas más importantes de los últimos tiempos ha sido y es el DDT, cuyo nombre sistemá-

tico es 1,1-di-(4-clorofenil)-2,2,2-tricloroetano, y del que desde 1939 se conocen sus formidables propiedades como exterminador de insectos. Su utilización supuso un notable adelanto sobre los insecticidas hasta entonces conocidos. Sin embargo, su uso masivo ha revelado dos grandes inconvenientes a lo largo del tiempo. En efecto, el DDT no se degrada fácilmente en el medio ambiente, por lo que se va acumulando en él. En segundo lugar, el DDT tiene el inconveniente de que no distingue a las especies dañinas de aquellas que no lo son, destruyendo también a éstas. Eso supone, junto a su capacidad de acumulación, un importante peligro de alteración del equilibrio ecológico. En efecto, éste es un sutil compromiso en el que todas las especies vivientes juegan un papel, y la aniquilación de una de ellas puede dar lugar al desarrollo sin control natural de otras que pueden ser sus víctimas también naturales. En efecto, el uso del DDT, aconsejable a corto plazo en situaciones de emergencia, puede tener consecuencias desagradables a plazo más largo. Este planteamiento ha llevado a la ciencia a pensar en el descubrimiento de insecticidas alternativos que estuvieran exentos de los inconvenientes mencionados. Se han desarrollado otros productos de más fácil degradabilidad, con lo que se consigue minimizar el problema de la acumulación, pero la eliminación del carácter destructor indiscriminado ha sido más difícil de abordar. Es claro que los mecanismos vitales de todas las especies no son radicalmente diferentes y es de esperar que un producto tóxico frente a un cierto insecto lo sea también en mayor o menor grado frente a otros, de forma que el problema de la alteración del equilibrio ecológico en las zonas de aplicación de insecticidas todavía está básicamente vigente. La solución total debe estar basada en la utilización controlada de técnicas que actúen sobre la especie a combatir y sólo sobre ella, no teniendo efecto sobre otras por cercanas que estén en la escala

de utilizar significa que el combate no debe ser hasta la extinción total, sino que ha de tener como objetivo mantener el nivel de población del insecto por debajo de un cierto umbral mínimo, de forma que se logre un compromiso adecuado entre el perjuicio económico derivado de una pérdida muy limitada de las cosechas y el mantenimiento del equilibrio ecológico. Sin embargo, si de lo que se trata es de combatir a un insecto portador de enfermedades graves para el hombre, tales como la malaria, el planteamiento puede variar radicalmente siendo entonces aconsejable la simple exterminación de toda la población de insectos dañinos.

Pero volviendo a la posibilidad de sintetizar un producto que actúe únicamente sobre una especie, hay que tener en cuenta que eso quiere decir que hay que conocer bastante bien los mecanismos vitales de cada especie, así como sus diferencias con los de las más cercanas. Es un trabajo conjunto de químicos y de biólogos, que participa de las características de la investigación básica y de la investigación aplicada.

Durante los últimos años se ha empezado a ver claro en este terreno. Se sabe ahora que cada insecto biosintetiza unos productos naturales, las feromonas y las hormonas juveniles, que el hombre está ya utilizando en una nueva estrategia que responde a los principios antes mencionados de tender a la conservación del equilibrio ecológico. Comentaré brevemente las características de estos productos, pero conviene ya señalar aquí que el enorme esfuerzo investigador que se está dirigiendo a su aislamiento, identificación y posterior preparación, tiene su origen en el estímulo que la sociedad produce en lo relativo al mantenimiento de unas óptimas condiciones de habitabilidad del planeta.

Una feromona es un producto que, segregado por un individuo de cierta especie, provoca un determinado

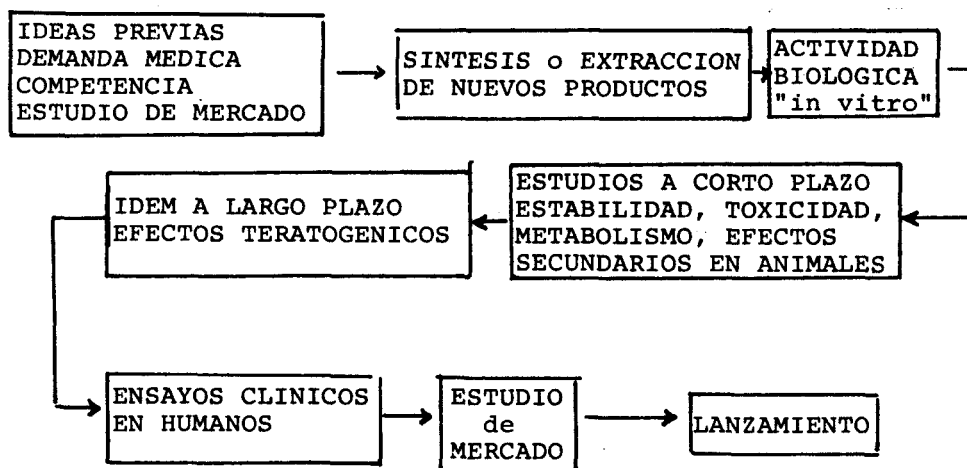
comportamiento en otros individuos de la misma especie. Uno de los grupos de feromonas más estudiados es el de las hormonas sexuales, sustancias elaboradas por las hembras de una especie y que los machos detectan para poder dirigirse hacia aquéllas con objeto de reproducirse. La colocación de una cantidad de la hormona sexual de un insecto en un cierto punto del terreno atrae hacia él a los machos, que pueden así ser eliminados por métodos convencionales. En cuanto a las hembras, su extinción es consecuencia de no poderse reproducir.

Cada especie de insectos pasa en su desarrollo por una serie de etapas llamadas de huevo, larva, ninfa y adulto. La transición de una a otra viene condicionada por la variación de las proporciones relativas de ciertos productos de su metabolismo: las hormonas juveniles. La aplicación de éstas como insecticidas interrumpe el ciclo biológico en algunas de esas transformaciones, provocando la formación de individuos infantiloides, incapaces para la reproducción.

La investigación sobre nuevos fármacos es un ejemplo claro de investigación aplicada apoyada en un formidable soporte de conocimientos básicos multidisciplinarios. Solamente de un 5 a un 10 por ciento del total invertido en esta actividad se destina específicamente a la parte química del trabajo. Un nuevo producto terapéutico comercializable puede obtenerse por síntesis o por extracción de las fuentes naturales que lo contengan, aunque una tercera vía muy empleada es la combinación de las dos anteriores, es decir la modificación sintética de productos de origen natural. Actualmente no se dispone de criterios exactos que guíen al investigador en la búsqueda de estos nuevos fármacos. Por ello deben obtenerse de 5000 a 10000 nuevos productos para que uno solo de ellos pueda llegar a tener utilización en medicina, de forma que únicamente empresas privadas de alto

tán capacitados para aventurarse por estos terrenos. Durante el primer tercio de nuestro siglo bastaba en general obtener unos pocos cientos de productos nuevos para encontrar uno verdaderamente interesante, lo que quiere decir que tuviera propiedades mejoradas respecto de lo que el médico tenía a su disposición. Muchas enfermedades no tenían todavía remedio por lo que los efectos secundarios del nuevo fármaco no eran un factor crítico definitivo y, por otra parte, los ensayos biológicos eran menos profundos. Pero, a medida que esta frontera entre la química, la microbiología y la medicina ha ido conociendo progresos, cualquier nuevo fármaco ha de tener propiedades más afinadas, más intensa actividad y menores efectos secundarios. En consecuencia, los estudios encaminados a la evaluación de una nueva droga se han hecho más críticos, largos, complejos y, desde luego, más caros. La toxicidad se evalúa a largo plazo y, desde el caso de la talidomida, en la década de los años sesenta, los ensayos sobre la posible aparición de malformaciones fetales son necesarios y exigidos por las legislaciones de muchos países antes de que a un producto se le dé vía libre para circular por el mercado.

En el cuadro adjunto se resumen las etapas de la acción en la investigación en nuevas drogas. En cada una de ellas se van eliminando los productos que no responde adecuadamente a los ensayos a los que se les somete. Al dato que antes señalé sobre la proporción de productos comercializados sobre los evaluados, debe añadirse que desde la síntesis de la nueva droga hasta su comercialización puede transcurrir un período de 10 a 20 años.



El panorama que antecede es poco menos que desolador si lo contemplamos desde el punto de vista de la escasa capacidad predictiva que puede hoy ponerse en juego en las investigaciones en química médica. Sin embargo, los fármacos han tenido una decisiva importancia en la mejora de la esperanza y la calidad de vida del género humano. Cabe preguntarse cuál puede ser la forma de romper con la situación descrita y conseguir rebajar el cociente 1/5000 o 1/10000 hasta márgenes más razonables. No podemos perder aquí de vista que la acción de toda droga se ejerce en receptores del organismo, es decir, en puntos de características químico-físicas determinadas. Pero un fármaco es, en la mayor parte de los casos, una molécula de peso molecular del orden de 200 o 300, por lo tanto sencilla, y de la que nos es dado conocer a fondo su estructura, sus características y comportamiento químico, así como planear una síntesis con un alto grado de capacidad de predicción. Pero, lo contrario ocurre con los sistemas químicos que contienen los receptores donde el fármaco actúa. Esos sistemas químicos son de alta complejidad. Una proteína puede fácilmente tener un peso molecular de 100000, y en definitiva son todavía bastante desconocidos dichos receptores; de forma que desde un punto de vis-

fármaco, pero no cómo ni a menudo dónde se han desentrañado.

La conclusión es que falta todavía por hacer mucha investigación básica en el campo de la bioquímica, investigación orientada a un más profundo y extenso conocimiento de la química de la vida, antes de que la investigación aplicada en química médica se asiente sobre unas bases más firmes. Sin duda, la bioquímica es una ciencia con un futuro apasionante y quizá sea en ella donde se produzca la próxima revolución científica importante.

El diseño de fármacos con propiedades óptimas, de alta eficacia, sin efectos secundarios y sin tanta dependencia en su descubrimiento de factores tales como la suerte y la observación casual, sólo será posible cuando la bioquímica, que es un campo fronterizo, haya dado bastantes pasos hacia adelante.

Para acabar será conveniente plantearnos qué medios de información tiene a su alcance el científico para conocer cuáles son los temas de trabajo y, en definitiva, los problemas que le importaría ver resueltos de una forma más inmediata a la sociedad que le rodea. Yo diría que en España esos medios son escasos y que sería deseable que a través de un organismo estatal el científico pudiera tener un acceso de primera mano al conocimiento de problemas cuya resolución fuera de interés para el país. No es fácil conocer desde una Universidad si el olivar de Jaén o el corcho de Girona gozan de buena salud, o si existe alguna plaga que limita su rendimiento. No es fácil conocer qué subproductos no rentable producen nuestras industrias. Desde este conocimiento podría plantearse su transformación en materiales más útiles en lugar de verterlos en nuestros ríos y mares. No es fácil conocer qué productos se importan, con el correspondiente gasto de divi-

sas, y que sería posible fabricar aquí si se orientara a ello nuestro esfuerzo investigador. Una información tan variada y extensa no es fácil de recoger y sería productivo el facilitar la aproximación de nuestros centros investigadores a los problemas reales del país.

Este artículo está basado en una conferencia que, con el mismo título, fue pronunciada en el Colegio Universitario de Gerona.