

«The secret of the Holy Grail is that it is to be found not in the consummation but in the search».

Una vida heterocíclica

Magnífico y Excelentísimo Señor Rector.

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores.

Compañeros y amigos.

Señoras y Señores.

Michael J. S. Dewar, el conocido químico teórico, dio a su autobiografía el título de *Una vida semi-empírica*, lo cual ha inspirado el mío. Por cierto, que Dewar, durante su tesis, trabajó en química heterocíclica. En particular, publicó en 1945 un trabajo sobre la preparación de minopirazoles, que aún hoy es aconsejable consultar.

La palabra heterocíclica está llena de resonancias. Por un lado, la raíz «hetero» significa «otro», «desigual», «diferente» y lleva asociado palabras como heterodoxo y heterosexual. Por otro lado, la terminación «cíclica» también tiene connotaciones diversas. A partir de su origen etimológico, perteneciente al círculo, suena ligeramente cómica, a ciclismo y bicicleta.

Referido a una vida, recuerda los ciclos lunares, pascales y solares del antiguo calendario. Pero también parece contradecir a Heráclito, a Jorge Manrique y a la flecha del tiempo.

Una vida heterocíclica sería una vida dedicada a los heterociclos en la que el final y el principio se unen. O, dicho de otro modo, en la que, como en un círculo, es arbitrario definir dónde empieza y dónde acaba.

No quiero, como ya he hecho en otras ocasiones, lamentarme de la dificultad de hablar de química a personas que practican otras disciplinas, incluso a las que pertenecen a la «segunda cultura». Pero tampoco deseo hacer de estas palabras de agradecimiento una prueba penosa para muchos de ustedes.

La inmensa mayoría de los químicos trabajan en química heterocíclica, es decir, en moléculas en forma de anillo, alguno de cuyos eslabones es un átomo diferente del carbono, generalmente, nitrógeno, oxígeno o azufre. Aun cuando tan heterocíclicos son los anillos saturados, como los olefínicos o como los aromáticos, sólo estos últimos permiten ordenar lógicamente los heterociclos. Química heterocíclica y química aromática están íntimamente relacionadas.

Como muchas nociones básicas en química, la aromaticidad es un concepto difuso. Para desesperación de propios y extraños, la aromaticidad es una noción muy importante que todos los químicos entienden o creen entender. Pero cuando se les obliga a definirla con precisión, tienen problemas. Tiene un centro, el benceno, donde todo resulta claro. Pero a medida que nos alejamos de él, en cualquier dirección, todo se va volviendo nebuloso, opinable. Algunos hablan de que es una noción multidimensional, otros eligen una definición clara y excluyen todo lo que se aparte de ella... en fin, que es como el Amor Brujo de Falla: lo huyes y te persigue, lo buscas y echa a correr.

Nosotros (no yo, nosotros) hemos dedicado buena parte de estos últimos cuarenta años a estudiar compuestos heterocíclicos aromáticos. A pesar de que, poco a poco, esta rama de la

química ha ido perdiendo prestigio, llegando incluso a ser menospreciada por otros químicos. Así se explican las dificultades que ha tenido el Profesor Alan Ray Katritzky para ser aceptado por sus colegas estadounidenses o el hecho de que el Profesor Rolf Huisgen no sea Premio Nobel desde hace muchos años.

Lo curioso es que, como antes he dicho, la casi totalidad de los químicos usan, en un momento u otro, las enormes posibilidades que los heterociclos ofrecen. Son como el burgués gentilhomme de Molière, que hacía prosa sin saberlo, pero al revés. Hacen heterociclos sin decirlo. Como si se avergonzaran de ello. Ramas tan prestigiosas como la química de coordinación y la química supramolecular se basan, casi exclusivamente, en heterociclos aromáticos.

Por si alguno de usted no recuerda *El burgués gentilhomme* de Molière, les voy a contar la

escena a la que he hecho alusión. Monsieur Jourdain es un rico burgués no muy inteligente que desea ser ennoblecido, convertirse en gentilhomme. Contrata para ello a una serie de profesores, el de música, el de baile y el de filosofía o de retórica. A este último le pide que le ayude a escribir un billete a su enamorada para dejárselo caer a sus pies: «Bella marquesa, sus hermosos ojos me hacen morir de amor» y le pide al profesor que le ayude a escribirlo de una manera galante. El profesor le pregunta si lo quiere en verso, «No, no, nada de versos», «Entonces, ¿en prosa?», «No, no quiero ni prosa ni verso», «Tiene que ser lo uno o lo otro», «¿Porqué?», «Por la razón, Señor, de que todo lo que no es prosa, es verso, y todo lo que no es verso, es prosa», «Y como lo que hablamos, ¿qué es eso?», «Prosa», «¿Qué? cuando digo: "Nicole, tráigame mis zapatillas y denme mi gorro dormir", ¿es prosa?», «Si Señor», «¡A fe mía!, hace más de cuarenta años que hablo en prosa sin saberlo».

Cierto es que nuestra rama de la química sufre, como toda la disciplina, pero de una manera más acusada, el problema de la excesiva facilidad: es muy fácil hacer química y más fácil aún hacer heterociclos. Se ha repetido hasta la saciedad la frase de Berthelot, que afirma que «la química crea su propio objeto». Eso tiene su lado bueno, nada limita a la química (no buscamos la última partícula, el bosón de Higgs), pero tiene su lado oscuro, se pueden llenar libros con compuestos irrelevantes. Todo compuesto nuevo es punto de partida para cientos de derivados, todos forzosamente nuevos, y así, exponencialmente.

Para explicarles cómo veo yo la **química orgánica** voy a hacer uso de una metáfora. A las metáforas les pasa como a los conceptos químicos: si se las mira muy de cerca, pierden su sentido. Mi metáfora será: «La química es como una margarita de tres hojas».

En el centro, en la parte amarilla (las flores tubuladas), está la síntesis orgánica. Sin síntesis no hay compuestos. Y sin compuestos no hay química. Es posible saber muchas cosas de un compuesto antes de prepararlo, incluso si no es posible hacerlo porque es demasiado inestable. Pero, en último término, hay que manejar productos químicos. Aquí, en el corazón, trabajan los «artistas» de la química.

En una de los «hojas blancas» (las flores liguladas) está la química-física y la química teórica orgánica. Esta es la que permite predecir las propiedades de los compuestos. Hay gente que trabaja en la parte central que trata con desdén el trabajo que aquí se hace. Si me permiten que construya una metáfora dentro de otra, es como si la química fuese un noble y bello edificio del siglo pasado. En la sexta planta están tocando música de cámara los «sintéticos», mientras que dos plantas bajo el suelo trabajan los «químico-físicos» cambiando los cimientos. Los músicos piensan que es inútil trabajar en el subsuelo: genera gastos y ruidos: mejor sería comprar un

violoncelo o contratar a un segundo violín. De todos modos, la casa está en perfecto estado y puede durar doscientos años más.

Se equivocan. Dos veces. En primer lugar, los químicos no construimos la química para que dure unos cientos de años, sino para que dure unos cientos de miles. Somos optimistas sobre el futuro de la humanidad, conscientes de que carecemos de capacidad destructiva suficiente. Muchas muertes y mucho sufrimiento ha causado la dinamita de Alfred Nobel y los gases de combate de Fritz Haber, pero si alguien puede erradicar la humanidad, ese será un físico o un biólogo. En segundo lugar, subestiman la velocidad de trabajo de los «fontaneros»: antes de que se den cuenta estarán en la sexta planta. No sólo racionalizando sus descubrimientos, sino precediéndolos. No sólo explicando por qué se forma A y no B (como ya hacen), sino diciéndoles «mejor usar un catalizador de Holmio que uno de Samario».

He oído recientemente hablar de un proyecto de espacio virtual de la química. Hoy día hay unos diez millones de compuestos orgánicos conocidos (incluidos organometálicos y de coordinación). Al finalizar el siglo habrá unos cien millones, en parte, a consecuencia de las nuevas estrategias de síntesis. El número de moléculas posibles escapa a la imaginación: no hay bastantes partículas en el Universo para preparar una parte muy pequeña de las posibles. ¿Qué representarán los cien millones dentro del conjunto de las posibles? ¿Qué lugar ocuparán en un espacio de muchas dimensiones? ¿Quedarán zonas vacías? Una empresa se ha propuesto generar un espacio virtual de miles de millones de moléculas para poder explorarlo y buscar zonas deshabitadas (¿con nuevas propiedades?).

Es difícil imaginar los números enormes que se generan en combinatoria. Otras veces he citado que el alcano $C_{167}H_{336}$ tiene más de 10^{80} isómeros. Ahora he conocido otro ejemplo. El grafito está formado por anillos de benceno, como ciertos pavimentos de casas antiguas están formados de baldosas hexagonales. Es fácil ver que si nos dan un buen número de hexágonos los podemos disponer de muchas maneras: formando naftaleno, antraceno, fenantreno, criseno, pireno, etc. Elijamos un número pequeño, por ejemplo, quince «baldosas»: ¿cuántas maneras hay de colocarlas para formar un pavimento, para sintetizar un sistema benzenoide? 74.207.910.

Quiero insistir en este punto porque es el que define a la química. Imaginemos que la Tierra es el único lugar del Universo que tiene vida y preguntémosnos por cuantas moléculas orgánicas hay, primero en el Universo excluyendo la Tierra: digamos unos miles. La vida ha creado, por medio del metabolismo, digamos unos millones. Los químicos ya han sintetizado cerca de diez millones. Ahora, consideremos el tiempo que la física ha tardado en crear esos miles de moléculas: unos 15×10^9 años (entre 10 y 20.000 millones de años). La biología, unos $3,8 \times 10^9$ años (admitiendo que la vida empezó hace 3.800 millones de años). La química (síntesis de la urea por Wohler, 1828) unos ciento setenta años. El rendimiento de la física es 7×10^{-8} , el de la biología de 3×10^{-4} y el de la química de 60.000 al año, una molécula orgánica cada nueve minutos. Además, la física y la biología trabajan a velocidad constante, la química a velocidad creciente, con una enorme aceleración. En otra de las «hojas blancas» están los materiales orgánicos. Allí trabajan, a veces sin el reconocimiento que se merecen (aunque los recientes premios Nobel contribuirán al prestigio de todos los que aquí laboran), todos aquellos que mejoran nuestra calidad de vida, dejando aparte los medicamentos. Desde las cuerdas del arco de tiro olímpico en kevlar a las prótesis de cadera, de las pantallas planas de los ordenadores a los nanotubos de carbono. Hoy día, el construir un ojo artificial es un problema de materiales y no de «Ciencias de la Vida». Mañana, la frontera se difuminará y será un problema **quimobiológico**.

La tercera «hoja» de nuestra margarita es la que me trae hoy aquí: la bioquímica, la química médica, la química terapéutica, la química farmacéutica; en definitiva, la Farmacia. De este tema

trataré con más detalle. Permítanme, antes de acabar de deshojar la margarita, que reconozca públicamente que la realidad es mucho más complicada y que todo está profundamente imbricado.

Quien haya participado en una «Comisión de planes de estudio» (en mi caso, como miembro externo) sabe lo difícil que resulta que unos especialistas comprendan a otros. ¡Incluso entre químicos! Los químico-físicos, que yo respeto mucho, no son especialmente fáciles de convivir.

Recuerdo un célebre catedrático de antropología (miembro permanente, como yo) que, fuese la licenciatura que fuese (Ciencia y Tecnología de Alimentos, Investigación y Técnicas de Mercado, etc.), siempre defendía que había que dar una asignatura de antropología. Y lo hacía de una manera muy convincente, ¡lástima que fuese su especialidad!

Retomo ahora el aspecto biológico de la química, recordando que la vida es metabolismo. Un organismo vivo es como una caja negra: entran unas moléculas y salen otras diferentes. En ese proceso se genera materia y energía: vida.

A este propósito les voy a leer las frases de dos grandes científicos. La primera es de Carl Sagan: «No hay casi aspecto alguno de nuestras vidas que no dependa de una manera fundamental de la química: electrónica y ordenadores; alimentación y nutrición; pérdida de la capa de ozono: minería y metales; medicina y fármacos; todas las enfermedades, incluyendo SIDA y cáncer, esquizofrenia y síndrome maniaco-depresivo; drogas, legales e ilegales; agua contaminada; y gran parte de lo que llamamos la naturaleza humana. Somos lo que somos, al menos en gran parte, lo que nuestros átomos y moléculas y sus interacciones nos hacen. En un sentido profundo y fundamental, la química hace de nosotros, nosotros».

La segunda es de Arthur Kornberg, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1959 junto con Severo Ochoa por la síntesis de los ácidos nucleicos. «El primer formidable obstáculo es la aceptación, sin reservas, de que la forma y la función del cerebro y del sistema nervioso son sencillamente química». «Me extraña —escribe Kornberg— que personas por lo demás inteligentes y bien informadas, incluidos médicos, sean reticentes a admitir que la mente, como parte de la vida, es materia y sólo materia ... ninguna campaña publicitaria ni nuestro sistema educativo, incluyendo programas de televisión, han enseñado al público que la vida es un proceso químico».

Creo que ambas frases, que pueden ser discutibles, son sin embargo altamente significativas de la importancia de la química, máxime al haber sido dichas por un astrofísico y por un médico.

Los heterociclos son moléculas esenciales para la vida, tanto el DNA como el RNA tienen componentes heterocíclicos esenciales: las bases púricas y pirimidínicas. Enzimas, coenzimas y vitaminas también comparten esa propiedad, que no es aleatoria. **Sólo los heterociclos poseen las características necesarias para ser «ladrillos» de la vida:** fácil oxido-reducción, numerosos equilibrios ácido-base, buenos ligandos, formadores de enlaces de hidrógeno, de interacciones p y de transferencia de carga, propiedades hidrófobas, tautomería, etc.

Es quizás el momento de contarles (para muchos, recordarles) una historia. El, en mi opinión químico más grande de la historia, Linus Carl Pauling, perdió la oportunidad de ganar su tercer Premio Nobel por un error incomprensible. Se trata de un problema de heterociclos y de tautomería. A estas alturas ya todos deberían saber lo que es un heterociclo. En cuanto a tautomería se trata de una propiedad química general, pero especialmente importante en los heterociclos. Una vez más, es una noción difusa, pero, en fin, digamos que trata de sustancias

químicas que pueden existir en varias formas que sólo difieren entre ellas por la posición de un átomo de hidrógeno en su periferia.

Permítanme que les recuerde esa historia, la del descubrimiento del DNA, tal como la cuenta Horace Freeland Judson en *El octavo día de la creación*. En 1953 publican Pauling (tenía cincuenta y dos años) y Robert Corey, una estructura del DNA en forma de triple hélice con las bases hacia afuera. La estructura era errónea, y aun cuando Pauling ignoraba el trabajo cristalográfico fundamental de Rosalind E. Franklin y de Maurice H. F. Wilkins, lo cierto es que Pauling, ¡justamente él!, utilizó unos tautómeros falsos (es decir, menos estables que los reales, en particular el del uracilo) de las bases púricas y pirimidínicas, cosa que vio inmediatamente Jerry Donohue, como reconocen en el trabajo de *Nature* de abril de 1953, James Dewey Watson (veinticinco años) y Francis Harry Compton Crick (treinta y siete años). Esta historia prueba que aunque un genio como Pauling esté trabajando en un tema, aún quedan posibilidades para los demás (aunque en este caso se trate de, al menos, otro genio).

Puede parecer una opinión corporativa, pero es mi convencimiento profundo de que la física no va a invadir el dominio de la química (entre otras razones, porque a los físicos no les interesa la química), pero que la química sí va a invadir el de la biología.

Los espectaculares avances de la biología no van a ejercer efectos profundos, paradigmáticos, sobre la química (¿qué más da que se descubra un reactivo nuevo o un mecanismo nuevo trabajando sobre una sustancia, aunque sea el DNA, fundamental en biología o sobre un producto totalmente exobiótico?). No existe nada en un sistema vivo que lo haga diferente de una reacción química industrial.

La relación de la biología con la química es la misma que la de la meteorología con la física: muy complicado, pero sin misterio. Es más un problema de supercomputación que de ideas nuevas (ideas químicas nuevas, quiero decir). ¿Que la biología está basada en las interacciones no covalentes y la química en las covalentes, como se oye decir? Pues evidentemente es falso, doblemente falso. Primero, las interacciones covalentes juegan un papel esencial en biología, lo que pasa es que los químicos las han estudiado bien y por eso se dan por obvias. Segundo, ¿qué químico estructural no está interesado por las interacciones débiles? Los enlaces de hidrógeno, los efectos cooperativos, el «stacking» de bencenos, las fuerzas de dispersión, etc., están en el centro de nuestras preocupaciones. Cada cosa a su tiempo: ya hemos establecido una sistemática de las fuerzas enlazantes, ahora (y en los próximos decenios) les llega el turno a las no enlazantes.

Conclusión: en los próximos veinte o treinta años los químicos van a invadir la biología, que va a dejar de ser una ciencia de modelos sencillos para convertirse en una disciplina cuantitativa y rigurosa sin perder la «espontaneidad» que caracteriza tanto a la química como a la biología.

Creo que hay una gran confusión entre complejidad y dificultad teórica. Como esa confusión está en el centro del debate entre químicos y biólogos, voy a ilustrarla con otro ejemplo. Cuando se lanza una moneda al aire se trata de un proceso totalmente determinista (laplaciano), cuyas leyes (ya que se trata de un objeto macroscópico) obedecen a la mecánica clásica. Sin embargo, la complejidad es tal que se le considera un proceso aleatorio. ¿Tendría sentido un programa de investigación en física sobre las leyes que rigen el movimiento de la moneda? Pues evidentemente, no. ¿Es imaginable que en un futuro, incluso lejano, se pueda predecir si va a salir cara o cruz? Pues tampoco. ¿Llegaremos a una **quimobiología** molecular? Evidentemente, sí.

Más cerca de la ceremonia de hoy, debo decir unas palabras sobre el papel de los heterociclos

en química farmacéutica. Aproximadamente, un 75 por 100 de los fármacos son heterociclos. A mí este argumento estadístico en favor de los heterociclos no me agrada. No podemos estar pendientes de saber si las estructuras de los nuevos medicamentos son heterociclos. Apareció el Viagra, el récord de ventas en el 99, luego el Celecoxib, el probable récord de ventas del 2000: ambos son heterociclos y además, ¡oh milagro! pirazoles. Pero mañana, el SIDA se puede prevenir con un esteroide y un tipo de cáncer curar con un carotenoide. No, la importancia de los heterociclos en farmacia radica en su importancia en biología.

Sir Peter Medawar ha escrito que si la política es la ciencia de lo posible, la investigación es la ciencia de lo **soluble** (que se puede resolver, no que se puede disolver). Hay infinidad de problemas biológicos fundamentales que la química no sabe como resolver. Abordarlos hoy día sería locura estéril. Dejemos a los biólogos avanzar con sus métodos, ya los estudiaremos cuando estén maduros. Cuando oigan decir que el campo de exploración de la química se está agotando o que ya no quedan grandes problemas químicos por resolver se pueden (se deben) permitir una sonrisa. Es justamente lo contrario: «no sabemos bastante química como para resolver los grandes problemas de la biología».

El objeto de la química debe estar dentro de la química. Sacarlo fuera y ponerlo, por ejemplo, en la biología sería (es) un gravísimo error. Es lo que en ciencias sociales se llama alienación.

Desgraciadamente, eso está sucediendo y los químicos están pagando las consecuencias de que se les juzgue por lo que contribuyen a otras ciencias y que les juzguen especialistas de esas otras ciencias (se llamen ciencia de materiales o biología). El reino de la química es lo artificial. Imitar la naturaleza es insuficiente y puede incluso ser erróneo: ¿es que acaso los aviones derivan del modo de volar de los pájaros? Lo natural es propio de los animales, es el resultado de la evolución. Han sido necesarios millones de años para conseguir el vuelo del gavián y sólo unas decenas para conseguir un avión supersónico.

A los estudiantes de Farmacia se les exige mucho: que sean químicos, biólogos, médicos y veterinarios. Está claro que ni los mejores de entre ellos pueden alcanzar el nivel de cada una de la Facultades concurrentes. Pero si saben guardar un equilibrio entre todas las materias y tienen suficiente pasión por su carrera, podrán llegar donde otros, más especializados, fracasan. La Facultad de Farmacia es el lugar ideal para conseguir que los mejores estudiantes se dediquen a los grandes problemas de la vida y de la salud, cuyo estudio ennoblece al que se dedica a ello y al país al que pertenece.

Cuando se contempla el panorama de la química orgánica española desde el final de la guerra civil, se pueden distinguir tres generaciones. La primera, asociada con los nombres de los profesores Lora-Tamayo, Pascual Vila y Ribas Marqués, tuvo por misión reconstituir la disciplina y formar una segunda generación. La segunda generación, la de Serratosa, Fariña, Castells, Antonio González y muchos otros, intentó alcanzar niveles de investigación homologables con los de químicos de otros países, pero siempre dentro de las posibilidades de España. Yo me considero parte de esa generación. La tercera, es la de todos aquellos que pretenden ser juzgados por su trabajo, con independencia de su nacionalidad. La figura emblemática de esta nueva generación de químicos orgánicos es la del Profesor José Barluenga y es mérito de esta Universidad de Alcalá de Henares el haberlo reconocido públicamente.

Mis últimas palabras serán para agradecer a todos aquellos que me han traído aquí. A mis compañeras y compañeros, químicos y no químicos, de la Facultad de Farmacia de Madrid y del Instituto de Química Médica del Consejo, a los Señores Académicos de la Real de Farmacia, algunos desgraciadamente que ya no están entre nosotros como Ramón Madroñero, Arturo Mosquiera y, muy especialmente, a Rafael Cadórniga.

De esta Universidad de Alcalá, de donde casi todos procedemos y donde tengo tantos amigos, a Julio y a su Rector Magnífico: gracias.