

Excmo. Sr. Director
Excmos. Sres. Académicos
Amigos todos

La Academia ocupa en la escala de los saberes el último peldaño y, quien lo alcanza, consigue un alto honor. Por ello mis primeras palabras han de ser, a la par que la expresión de mi satisfacción al conseguir tan alta meta, de profundo agradecimiento hacia todos los que han hecho posible este ascenso.

En primer lugar a los Sres. Académicos que, con su benevolencia, decidieron mi ingreso en esta docta Corporación. Por vuestra benevolencia, insisto, que no por mis méritos, retorno hoy en forma solemne a este viejo, aunque renovado, caserón de la calle de la Farmacia, al que ya hace algunos años, más de cuarenta, llegué como estudiante y, en el que mis inclinaciones hacia la Química Orgánica me llevaron al entonces modesto laboratorio de la Cátedra de Química Orgánica, en aquel tiempo regida por el Profesor Dr. Cándido Torres González. De su mano penetré en el sugestivo, frondoso y siempre atractivo bosque de la química de los compuestos del carbono. El supo iniciarme en los conceptos estructurales y mecanísticos de los compuestos orgánicos, al máximo nivel que los recursos teóricos de la época permitían. A él y a los demás Profesores que en aquella época supieron transmitirme con generosidad su saber, doy las gracias, dedicando un emocionado recuerdo a aquellos que, cumplida su misión en esta vida, han sido llamados por Dios a la vida eterna.

Mi agradecimiento a todos los miembros del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, mis directos colaboradores en las tareas docentes e investigadoras, en particular a los que estuvieron a mi lado y me otorgaron su confianza en los primeros y difíciles momentos de mi comienzo en el profesorado superior.

A mis padres debo el haberme rodeado de un entorno cultural de excepcional calidad, para lo que nunca regatearon esfuerzo alguno y, finalmente, a mi esposa e hijos, quienes en más de una ocasión han sabido renunciar a mi entrega a ellos y aceptado generosamente mi ocupación en tareas de estudio y trabajo. Todos ellos comparten el privilegio que esta corporación me concede al recibirme en su seno.

Me corresponde ocupar la vacante producida por el fallecimiento del Excmo. Sr. Don Luis Benito Campomar, hombre de recta formación moral, profundamente religioso y gran patriota, cuya glosa de su vida constituye para mi una grata obligación.

Nace Dr. Luis Benito Campomar en Pamplona, el 14 de Mayo de 1888. Ingresó a la edad de tres años en el Colegio de Huérfanos de Caballería, en Valladolid, en el que también cursó los estudios de Bachillerato y, a cuya terminación, se trasladará a Madrid para seguir la Licenciatura de Farmacia.

La talla de sus Profesores va a condicionar su futuro profesional: Carracido, Lázaro Ibiza, Gómez Pamo, Casares Gil, influirán decisivamente en su vida; particularmente Lázaro Ibiza, bajo cuyo influjo Luis Benito convertirá la Botánica en una verdadera pasión profesional. A Luis Benito le entusiasmaba el campo y no había helecho, hongo o arbusto que no conociese; la flora de Galicia, del Pirineo o de la Meseta, le eran totalmente familiares.

Nada más acabar la carrera de Farmacia, hace las oposiciones a Sanidad Militar, cuerpo en que ingresa con el número dos de su promoción. En 1909 solicita ser destinado a Africa y, por sus servicios, se le distingue con la Medalla de Melilla. Con el grado de Capitán regresa a la Península y es destinado al Hospital Militar de Carabanchel.

En 1919 contrae matrimonio con Dña. Carmen de Arzá y de Trápaga; con ella tendrá cuatro hijos, uno de los cuales, Luis María, seguirá al igual que su padre, los estudios de Farmacia.

Al ascender a Comandante pasa al Laboratorio y Parque Central de Farmacia Militar. El empleo de gases de guerra en la contienda de 1914-18, llama poderosamente su atención y, al dedicarse con esmero a su estudio, el Ministerio de la Guerra le premia por sus trabajos.

Con el advenimiento de la República y acogiéndose a la llamada Ley Azaña, solicita el retiro del Ejército, y se dedica al libre ejercicio de la profesión en la Oficina de Farmacia que, con anterioridad había establecido en Carabanchel.

La guerra civil le sorprende en Madrid y es llamado para prestar sus servicios en el ejército republicano y organizar un batallón antigás, misión que rechaza, sufriendo por ello persecución y prisión, pero logra incorporarse finalmente al ejército nacional, en el que se le nombra Director de los Servicios de Farmacia del Ejército Sur.

En 1939 ocupa el cargo de Director del Laboratorio y Parque Central de Farmacia Militar y, al crearse en Diciembre de dicho año la Academia de Farmacia Militar, pasa a ser también Director de ésta.

Como Director del Parque Central realiza una extraordinaria labor de recuperación y actualización de instalaciones y servicios, lo que le hace acreedor a las felicitaciones del Inspector General de Farmacia y del

propio Jefe del Estado, según consta en su hoja de servicios. Como Director de la Academia de Farmacia Militar su aportación a la formación de los futuros farmacéuticos militares es sobradamente conocida. Su acreditado papel en los diversos puestos de trabajo que ha desempeñado, le han hecho merecedor a varias condecoraciones.

Su vinculación a las actividades de esta Academia se inicia en 1927 al ser nombrado miembro correspondiente. El 21 de Abril de 1969 es elegido académico de número de esta Real Corporación, correspondiéndole la medalla n.º 40.

INTRODUCCION

Cumplida pues la glosa acerca de la vida del que fue mi antecesor en la plaza de académico que me dispongo a ocupar, paso a exponerles el preceptivo discurso de toma de posesión.

Dentro de las limitaciones de mis conocimientos en un campo tan amplio como el que hoy constituye la Química Orgánica, he seleccionado un tema que, sin duda, representa en la actualidad uno de los aspectos más destacados de ésta: la *Síntesis orgánica*.

Lavoisier llamó a la Química "la ciencia del análisis" pues, en su tiempo, dicha ciencia se desarrollaba mediante procedimientos propios de la actividad analítica, orientándose a investigar la composición íntima de los cuerpos, para lo cual, los descomponía sucesivamente en partes cada vez más sencillas. Pero a mediados del siglo pasado, los estudios analíticos verificados sobre los cuerpos simples y compuestos, demostraron la necesidad de recomponer el *todo* destruido por el análisis. Ya el gran Rousseau solía decir con frecuencia "yo creeré en la química cuando ella recomponga lo que destruye". Sin duda que si este ilustre ciudadano de Ginebra viviese actualmente, pensaría, con toda seguridad, que habría razones de sobra para creer, porque la síntesis química ha puesto fuera de duda los resultados del análisis, componiendo con los mismos elementos los compuestos que previamente había sometido al proceso analítico.

La química es, por consiguiente, una ciencia esencialmente analítica y sintética y este último aspecto, referido a la síntesis de los compuestos orgánicos, es el que pretendo presentar a Vdes. Considero que mi decisión para tratar este tema se justifica por la importancia que al mismo corresponde en el contexto de las ciencias farmacéuticas.

LAS CONQUISTAS DE LA SINTESIS ORGANICA

1. LA SINTESIS ORGANICA INVENCION DEL PENSAMIENTO

I. DE LA FUERZA VITAL A LA QUIMICA CREADORA

I. 1. EL MARCO HISTORICO

Fue Navalis (1) quien, por primera vez, empleó la denominación de Química Orgánica, que es admitida por Berzelius unos años más tarde (1806) para la rama de la Química que se había de ocupar del estudio de algunas sustancias aisladas de organismos vegetales y animales. Tal denominación toma origen en un tiempo en que se creía que ciertas sustancias podían ser producidas solamente en los organismos vivos y que, a diferencia de las sustancias suministradas por el reino mineral, no era posible obtenerlas artificialmente con los métodos de trabajo corrientes en los laboratorios. Para su formación se consideraba necesaria una fuerza especial, particularísima, que nadie sabía concretar y que se denominó "*fuerza vital*". Por aquel entonces, la Química Orgánica se limitaba pues, al aislamiento y caracterización de compuestos fabricados por los organismos vivos.

En 1776, Scheele logró obtener ácido oxálico mediante la acción del ácido nítrico sobre el azúcar de caña. Con ello se demostró que un compuesto orgánico se podía preparar en el laboratorio a expensas de otro. Sin embargo, todavía se seguía considerando necesaria para la formación del ácido oxálico aquella fuerza vital que, en este caso, se suponía suministrada por el mismo azúcar. La hipótesis de la fuerza vital, sostenida con tesón por Berzelius aún en 1847, como principio fundamental de división de las combinaciones químicas en inorgánicas y orgánicas, recibió un golpe mortal con los trabajos de Wöhler quien, en 1824 logró, por primera vez, la síntesis de una sustancia natural, el ácido oxálico, por saponificación del cianógeno y, cuatro años más tarde, en 1828, calentando cianato amónico, obtuvo la urea, que había sido encontrada cincuenta años antes por Rouelle (1773), en la orina, como producto del metabolismo.

Tan arraigada estaba la idea de la fuerza vital y tan defendida por Berzelius y Gerhard que, los descubrimientos de Wöhler quedaron como hechos aislados. Sin embargo, pocos años más tarde se reconoció la particular significación que la síntesis de Wöhler tuvo para el ulterior desarrollo de la Química Orgánica. En 1845 obtiene Kolbe, por síntesis, el ácido acético y, en una serie de trabajos realizados entre los años 1855 y 1863, logra Berthelot obtener sintéticamente etileno, acetileno, alcohol etílico, ácido fórmico y otros muchos compuestos, y escribe la primera *Química orgánica fundada sobre la síntesis*. Al establecer la conclusión de que en la formación de las sustancias orgánicas no se necesita el concurso de los seres vivos y de que en la formación de los compuestos inorgánicos y orgánicos intervienen las mismas fuerzas, echó por tierra la teoría de la fuerza vital, carente en absoluto de base científica.

A partir de estos momentos, la Química Orgánica, que nació como una actividad analítica, se hace, fundamentalmente, sintética.

Con los trabajos de Wöhler y, muy especialmente con los de Berthelot, los métodos sintéticos tomaron tal incremento que las investigaciones efectuadas en la segunda mitad del siglo XIX por los químicos franceses Dumas, Laurent, Gerhard, los alemanes Liebig, Wöhler, Mitscherlich y los ingleses Frankland y Williamson, no se limitaron al aislamiento y estudio de las sustancias naturales. Ya, en aque entonces, fue labor diaria en los laboratorios la preparación, por síntesis, de numerosas combinaciones que se clasifican entre las orgánicas, muchas de ellas conocidas anteriormente como productos del metabolismo vegetal y animal exclusivamente, pero otras muchas y, en mayor número, que ni se habían encontrado en la naturaleza ni se han encontrado posteriormente.

Hoy día, los métodos para "edificar" moléculas complicadas, constituidas fundamentalmente por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y unos cuantos elementos más, se han desarrollado de tal modo que, de acuerdo con Brewster el término "Química creadora" ha adquirido un significado muy real. Las conquistas de la química sintética han extendido enormemente el campo de la Química Orgánica constituyendo una parte muy importante de la química industrial. Esto, en cierta forma, retrata la fisonomía de nuestra era.

La síntesis orgánica presenta actualmente un inaudito grado de actividad. El interés de su problemática se puede juzgar por el número de publicaciones, así como por el número y tipo de reuniones internacionales dedicadas al tema, tanto de carácter general como específico.

El primer Symposium internacional llamado a cubrir métodos sintéticos en Química orgánica, se celebró en Oxford (Inglaterra) en Julio de 1969, organizado por la División Perkin de la Royal Chemical Society, y se incluye en una serie de reuniones de carácter bienal, la última de las cuales se celebró en Cambridge en Julio de 1983. Con posterioridad se

inician los IUPAC Symposium on Organic Chemistry, el primero de los cuales se celebra en Lovaina (Bélgica) en 1974 y, sucesivamente los de Jerusalén (Israel, 1978), Madison (Wisconsin, 1980) y Tokyo (Japón, 1982). En estas reuniones, el Comité organizador decidió que el tema primordial de las mismas sería la presentación de la *metodología sintética que caracteriza la moderna química orgánica de síntesis*.

Aparte de estas reuniones específicas, se celebran constantemente en todo el mundo reuniones y congresos en los que las cuestiones de la síntesis orgánica ocupan un destacado lugar. En la actualidad, un alto porcentaje de la actividad de los químicos orgánicos se centra y ocupa en cuestiones relacionadas con la síntesis orgánica.

I. 2. EL ENTORNO SOCIO-ECONOMICO

Al desarrollo de la química de síntesis ha contribuido de una manera decisiva, el ennoblecimiento de los depósitos fósiles de vegetales y animales (carbones y petróleo, fundamentalmente). La Carboquímica primero y, más recientemente la Petroleoquímica, sólidamente sustentada ésta última en procesos catalíticos que le confieren una particular fisonomía, ofrecen al químico abundantes y variados productos intermedios de enorme interés para el desarrollo de grandes ramas de la industria química orgánica.

En adición a los limitados recursos de materiales fósiles citados, de los que el químico sintético se viene sirviendo para sus propósitos preparativos, debemos recordar por su especial significación, la llamada *biomasa*, cuya constante producción debida a la actividad de los organismos vivos, ofrece una fuente ilimitada de recursos aprovechables, en gran parte, para la síntesis orgánica. Parte de estos materiales de estructura sencilla, son transformados en otros productos útiles para el hombre, pero, en algunos casos, la complejidad de los productos naturales, ofrece al químico sintético el atractivo especial de su aprovechamiento para propósitos semisintéticos, de los que se derivan interesantes consecuencias en relación a la utilidad de los productos finales.

Alcanzado este punto, quizá resulte oportuna una reflexión sobre el exagerado consumo que de estos materiales fósiles hace la sociedad industrial. Lo que ha tardado millones de años en formarse, se consume a marchas forzadas por el hombre de hoy para propósitos de producción de energía. La urgencia por encontrar fuentes energéticas alternativas, no sólo es una necesidad para soslayar las crisis que puedan presentarse por las fluctuaciones del mercado petrolífero, sino que, a mi manera de ver, es una apremiante necesidad reservar, en lo posible, las disponibilidades de esos materiales orgánicos, para ser ennoblecidos en forma de diversas estructuras orgánicas antes que ser condenados a la hoguera.

Por otro lado, el mejor conocimiento de que disponemos actualmente acerca de la reacción química y de la ligadura química ha contribuido grandemente al desarrollo de la química en general y de la Química Orgánica en particular. El estudio de los mecanismos de reacción ha conducido, después de largas y difíciles investigaciones, a un conjunto coherente de conceptos, que permiten seguir paso a paso lo que ocurre entre el estado inicial y el final de una reacción. Tales estudios han permitido conocer la influencia que sobre el desarrollo de las reacciones orgánicas ejercen diversos factores como son los estructurales, electrónicos, estéricos, naturaleza de disolventes, etc. De esta manera el químico orgánico puede, mucho mejor que antes, esperar la evolución favorable de un sistema de reactivos en las condiciones dadas o bien elegir los reactivos y las condiciones más apropiadas para realizar una determinada transformación.

El considerar la influencia que en el curso de una reacción tienen algunas de las circunstancias citadas, abre una nueva perspectiva a los procesos de la síntesis orgánica en particular y, a los de la Química orgánica en general. Es evidente que en los últimos tiempos la Química Orgánica se ha hecho en gran parte físico-química. Esta penetración de la Física en el campo de la Química Orgánica encaja en un fenómeno general que se ha operado en todo el campo de la Química, como no hace mucho tiempo puso de manifiesto en este mismo recinto el Profesor Gutiérrez Ríos, con motivo de la lectura del discurso de toma de posesión de su plaza de Académico.

De lo dicho anteriormente es fácil deducir que la síntesis orgánica constituye una amplia parcela de la Química orgánica. La síntesis orgánica, de una forma u otra, gravita sobre todo el campo de la química de los compuestos del carbono, tanto sobre los compuestos aislados de la naturaleza como sobre los no naturales.

En la actualidad los productos de la síntesis orgánica han llegado a ser una parte integral de nuestra economía y de nuestra vida diaria. Puede decirse que casi toda la tecnología del mundo moderno descansa en la síntesis orgánica. Gracias a ella, se producen materiales colorantes, insecticidas, detergentes, plásticos, medicamentos, fibras, gomas sintéticas, adhesivos y otros tipos de compuestos de gran utilidad y, sin los cuales, el hombre moderno difícilmente sabría o podría vivir. De esta forma la síntesis orgánica ha pasado a constituir uno de los campos más importantes de la química.

El impacto de la síntesis orgánica sobre nuestra vida, seguirá creciendo a medida que nuestro conocimiento de los materiales y, que nuestro discernimiento de los mecanismos biológicos llegue a ser más avanzado aumentando, en consecuencia, nuestra capacidad para obtener nuevos materiales, nuevos compuestos para la agricultura, la medicina, etc., etc.

Las enormes consecuencias sociales y económicas inherentes a esta potencialidad representan un punto clave en la historia de la civilización.

Sin embargo, la síntesis orgánica se realiza no solamente sobre la masiva escala industrial, sino también en la más modesta y reducida escala de laboratorio. Miles de químicos en todo el mundo, dedican sus vidas al estudio, en el laboratorio, de la síntesis orgánica. Algunos son empleados por las industrias para explorar reacciones que, eventualmente, llegarán a ser procesos de gran escala industrial; otros, son utilizados por la propia industria para establecer caminos a fin de mejorar reacciones que se emplean ya en la producción en gran escala. Todavía otros, generalmente en Universidades o laboratorios oficiales, menos inmediatamente implicados en los aspectos comerciales de la síntesis orgánica, indagan, por razones diversas, en los viejos caminos de síntesis para preparar nuevos compuestos, o en nuevos caminos para preparar viejos compuestos o en nuevos caminos para preparar nuevos compuestos.

Puede decirse que para el químico orgánico sintético, ningún campo resulta vedado a su atención y posibilidades, llegando a tomar contacto o a sentirse atraído por cuestiones en las que difícilmente podría pensarse que pudieran ser objeto de su atención e interés, adentrándose por campos, insospechados. Sírvanos como ejemplo, suficientemente expresivo, el relativo a los materiales superconductores de naturaleza orgánica, recientemente descubiertos.

En efecto, se ha logrado crear materiales orgánicos con esa rara y extraordinaria propiedad: la superconductividad, o sea, la propiedad de conducir sin resistencia una corriente eléctrica, propiedad que hasta hace poco tiempo sólo se había observado en materiales o aleaciones metálicas. La superconductividad cuya teoría fue formulada en 1957 por Dardeen, Cooper y Schrieffer, constituye un fenómeno extraordinario incluso en aquellos materiales, que son buenos conductores de la electricidad. La superconductividad en un sólido orgánico resulta un hecho más extraordinario todavía, por cuanto que la mayoría de los materiales orgánicos sintéticos son aislantes de la electricidad.

Aunque las condiciones bajo las cuales se observó por primera vez el estado de superconductividad en un compuesto orgánico fueron realmente extremas (temperatura de -272° Celsius y presión de 12.000 atmósferas), pronto se desarrollaron compuestos orgánicos que exhibían tal propiedad en circunstancias menos drásticas (a presión atmosférica) y estamos en condiciones de pensar en que, ahora que esta se ha añadido a la lista de propiedades observadas en las sustancias orgánicas, se podrán aplicar los recursos de la síntesis química con el fin de preparar sustancias en las que sea posible moderar las condiciones bajo las cuales se mantenga el estado de superconductividad, y puedan alcanzar así un alto interés tecnológico; casi podría decirse que poco menos que ilimi-

tado. Cabría transportar la energía eléctrica sin pérdida y lograr disponer de motores eléctricos más eficaces y electroimanes de enorme potencia.

II. LA ENTIDAD DE LA QUIMICA ORGANICA: PLANTEAMIENTO ACTUAL

Desde la introducción de los métodos sintéticos, el campo de la Química Orgánica se ha ido ensanchando incesantemente, como un universo en constante expansión, hasta alcanzar sus actuales límites.

Cuentan las crónicas de la época que, cuando al rey Sabio le presentaron el modelo ptoloméico del mundo, le pareció que dicho sistema, con tantos "epiciclos" y "deferentes" como tenía, resultaba demasiado complicado... "Más sencillo hubiera sido, si Dios me hubiera consultado al crear el mundo", es la frase que la historia o la leyenda le ha atribuido.

Quizá porque los que cultivamos la Química Orgánica no hemos tenido a mano el consejo de un rey Sabio, no hemos sabido hacer de la Química Orgánica una ciencia sencilla. Actualmente nos encontramos ante una parte de la ciencia, extensa y compleja. Si la situación sugirió en 1835 aquella célebre frase de Wöhler, en carta dirigida a su maestro Berzelius, "La Química Orgánica se me presenta como una selva tropical llena de las cosas más sorprendentes y admirables", ¿qué no se podría decir en la actualidad acerca de dicha parte de la Química? Por ello, el pretender hacer una exposición panorámica y resumida acerca de uno de los aspectos más importantes de la Química Orgánica, en el corto espacio de tiempo de que dispongo, es a todas luces una tarea poco menos que imposible. Si a la complejidad y extensión del tema, se unen los condicionantes de mis recursos personales, el empeño es una verdadera insensatez. No obstante, confío en la benevolencia de Vdes. y espero que, a través de unos cuantos ejemplos representativos, pueda destacar lo más sobresaliente de las conquistas de los químicos orgánicos sintéticos en los últimos años, así como de la metodología de que se han servido para alcanzar dichas metas.

Pero antes de entrar en materia, debo destacar que el valor de la síntesis orgánica no reside solamente en el interés de los productos que produce. Según dice Woodward, "la síntesis constituye un pretexto provechoso que condució al descubrimiento de nuevos métodos y nuevos principios" y continúa, "el papel del químico sintético es fundamentalmente el de crear una especie de marco dentro del cual pueda ser hecho un descubrimiento", lo que constituye sin duda la función más importante del químico.

II. 1. LA SINTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

El estudio de los productos naturales, sigue siendo tarea fundamental para el químico orgánico.

De muchas sustancias naturales han llegado los químicos a conocer todos sus pormenores, deduciendo conclusiones interesantes acerca de su significación y aplicaciones. Pero en este campo el químico orgánico se encuentra aún muy lejos de la meta, pues todavía quedan, para estímulo y acicate de los investigadores, muchas sustancias naturales sólo parcialmente conocidas o totalmente desconocidas.

El estudio de las sustancias naturales ofrece al químico orgánico sintético una doble faceta para su actuación: por un lado, éste se aproxima a la solución de un problema estructural mediante la aplicación de diversas técnicas analíticas, químicas y físicas; con los datos procedentes de todas estas fuentes, está en condiciones de proponer, para una sustancia desconocida, una única fórmula estructural que sea consistente con todos los hechos conocidos de su comportamiento. Cuando puede realizar ésto, el químico "conoce" experimentalmente la estructura del compuesto.

Sin embargo, las conclusiones alcanzadas por los métodos anteriores, nunca se consideran como *absolutamente* definitivas hasta que la estructura se "confirma" por una síntesis independiente del producto en cuestión. Suponiendo que la estructura es como él cree, el químico orgánico intenta a continuación sintetizar la misma molécula a partir de moléculas menores, de estructura ya establecida, utilizando para ello, únicamente, aquellas reacciones químicas que se sabe que proceden inequívocamente. Si se prueba que las propiedades físicas, químicas y biológicas del producto sintetizado son *idénticas en todos los aspectos* a las del correspondiente compuesto no sintético, se dice entonces que la estructura de éste último está "confirmada por síntesis". En tales esfuerzos se puede evaluar con rigor la habilidad del químico orgánico que se dedica a las síntesis de estructuras naturales. Como dice Woodward, "*la síntesis de sustancias naturales, tal vez en mayor extensión que las actividades en otras áreas de la química orgánica, da una medida de la condición y poder de la ciencia*". (2).

Por otro lado, el químico orgánico encuentra en el campo de los productos naturales una fuente permanente de inspiración, que aprovecha con una doble perspectiva: a) utilización de las estructuras naturales como modelos de referencia para posteriores trabajos sintéticos; b) búsqueda de una explicación racional al modo de actuación o comportamiento del compuesto que se considere, en relación al entorno biológico en el que se ha producido o está llamado a actuar. En adición a estos aspectos, muchos compuestos naturales, particularmente aquellos de es-

estructura complicada, se ofrecen al químico orgánico de síntesis como estimables intermedios para la realización de procesos semisintéticos, con los que resuelve de forma muy conveniente la síntesis de compuestos biológicamente activos, en parte, idénticos a otros naturales difícilmente asequibles por síntesis total o parcial y, en parte, distintos a aquellos, pero más adecuados para una utilización concreta.

II. 2. LOS PRODUCTOS NATURALES COMO MATERIAS PRIMAS PARA PROCESOS DE SEMI-SINTESIS

Al considerar este apartado es obligada una referencia al grupo de los esteroides, entre los cuales se encuentran sustancias de gran significación biológica y que no son fácilmente asequibles por síntesis directa. Sustancias tales como estradiol, progesterona, testosterona, cortisona y cortisol, entre otras, son preparadas a partir de otros esteroides más abundantes, tales como esteroides y sapogeninas esteroidicas, fácilmente degradables y transformables en aquellas.

A tales productos naturales reproducidos semi-sintéticamente, hemos de añadir otros muchos preparados de forma similar, pero de estructura modificada, cuya actividad fisiológica es distinta, unas veces en potencia, tal como ocurre con algunos corticosteroides con actividad antiinflamatoria y otras veces con una actividad más definida y específica. La disociación de acciones encuentra un ejemplo expresivo en el caso de la testosterona, cuya actividad anabolizante se encuentra exaltada al máximo en la molécula semisintética del stanozolol, con mínima actividad virilizante, actividad que desaparece prácticamente en el grupo de los 19-nor-derivados tales como nandrolona y noretandrolona, compuestos obtenidos por procesos semi-sintéticos.

Digno de mención es también el grupo de las prostaglandinas. El descubrimiento de compuestos de esta clase, presentes en proporción substancial en algunos organismos que habitan los fondos marinos, han permitido la obtención por semi-síntesis, de un amplio grupo de prostanooides. En adición a la prostaglandina PGA_2 , extraída de la *Plexaura homomalla*, se han descubierto recientemente nuevos prostanooides, tales como las clavulonas (3), extraídas de la *Clavularia viridis* y que constituyen el primer ejemplo conocido de prostanooides naturales con función oxigenada en C_4 y C_{12} y doble enlace en C_7 y C_{14} . Ambas estructuras, referibles al tipo de prostaglandina A, con sistema de enona conjugada, ofrecen un excelente material para la realización de diversas reacciones en cuyo desarrollo se obtienen numerosos congéneres con actividades diversas (4).

En el grupo de los antibióticos, el desarrollo de nuevos compuestos distintos de los naturales a través de métodos de semi-síntesis es sobrada-

mente conocido, siendo de destacar a este respecto los derivados de los ácidos 6-aminopenicilánico, 7-aminocefalosporánico y 7-aminocefamicínico, entre los antibióticos β -lactámicos, así como los derivados de la rifocina o rifamiciná SV, los de kanamicina A, etc., (5).

Todos estos compuestos semi-sintéticos expresan el aprovechamiento que el químico orgánico de síntesis hace de algunos de los materiales pertenecientes a la biomasa, a la que antes me he referido.

II. 3. LOS PRODUCTOS NATURALES COMO MODELOS DE REFERENCIA

Como dijimos anteriormente, el químico orgánico sintético encuentra en el estudio de los productos naturales una fuente permanente de inspiración para la realización de su trabajo. Con frecuencia, muchas sustancias naturales presentan al lado de una actividad biológica principal y útil, otras secundarias que limitan la utilización del compuesto en cuestión. El método de las variaciones estructurales permite con frecuencia al químico orgánico, alcanzar una total o parcial disociación de acciones o, al menos la potenciación de aquella de mayor interés, o bien soslayar dificultades inherentes a la vía de administración de un determinado compuesto activo.

En consecuencia, la síntesis orgánica juega un destacado papel en el campo de la química farmacéutica. Como es bien sabido, en la actualidad el desarrollo de nuevos medicamentos se orienta a la obtención por síntesis de compuestos químicos definidos, en contraposición a las anteriores ideas relativas al empleo del llamado "complejo droga" de procedencia natural. En este quehacer encuentra el químico orgánico de síntesis una amplia e interesante parcela para su actuación. No sólo su actividad se orienta a la preparación de más y mejores medicamentos sino que, mediante la síntesis de series de congéneres de un determinado fármaco, o bien, la obtención de estructuras rígidas en las que determinados grupos químicos se sitúan en posiciones precisas, el químico sintético colabora al mejor conocimiento de los agrupamientos farmacofóricos por un lado, así como al conocimiento de las exigencias de los grupos activos (Sitios activos) en los que se fijan los fármacos y en los que se inician las acciones farmacológicas. El estudio de las relaciones entre estructura química y actividad biológica, sólidamente fundamentadas en los procesos de la química de síntesis, constituyen en la actualidad una de las actividades más sobresalientes de los químicos interesados en la búsqueda de nuevos medicamentos.

Por su especial significación, tanto por lo que se refiere a aspectos prácticos de su aprovechamiento, como por lo que han representado y aún representan en el desarrollo de la síntesis orgánica, permitanme que me refiera con detalle a algunos grupos de compuestos orgánicos natu-

rales, cuya química ha experimentado últimamente un crecimiento explosivo, debido a los avances logrados en las técnicas de aislamiento, medidas físico-químicas, métodos de síntesis y aplicación de nuevas ideas y conceptos. Por otro lado, es precisamente la química de los productos que consideramos, la que ha alentado o estimulado muchos de los nuevos avances en la metodología experimental, especialmente en el campo de la síntesis, debido, principalmente, a la gran variedad y complejidad de los compuestos orgánicos aislados de la naturaleza.

Ionóforos naturales y análogos sintéticos

Los ionóforos son definidos por Dobler (6) *como sustancias con capacidad para enlazar selectivamente iones metálicos actuando como transportadores de los mismos a través de membranas, es decir, desde un medio acuoso a otro hidrofóbico.*

Los ionóforos naturales se encuentran principalmente en microorganismos y, muchos, son empleados como antibióticos. Fueron descubiertos alrededor de 1960, cuando varios grupos de investigadores encontraron que la acción de ciertos antibióticos (tales como valinomicina y nonactina), dependía de la presencia de cationes específicos de metales alcalinos (7). Un paso importante en el conocimiento de estas sustancias, corresponde al aislamiento de un complejo cristalino de un ionóforo con metales alcalinos demostrando, inequívocamente, por vez primera, la existencia de tales complejos (8). La primera de estas investigaciones fue emprendida en 1967 con el complejo sulfocianuro potásico y nonactina (9).

Nada hacía suponer en aquél entonces que la molécula de la nonactina, con un anillo de 32 miembros, constituido de 20 átomos de carbono y 12 átomos de oxígeno, ofrecería un adecuado acomodo para un catión metálico. El ión potasio se encuentra situado en una caja formada por cuatro átomos de oxígeno etéreo, pertenecientes a los anillos de tetrahidrofurano y cuatro oxígenos carbonílicos, pertenecientes a los grupos ester. Estos ocho átomos de oxígeno están situados en los vértices de un cubo casi perfecto. El ión potasio está encerrado en una cavidad polar de átomos de oxígeno, fijado por interacciones ión-dipolo, reemplazando la capa de solvatación del ión en solución. La parte externa de este complejo casi globular consta fundamentalmente de grupos hidrofóbicos. De esta forma dicho complejo se hace liposoluble.

Llama la atención el que este método, inventado por la naturaleza para alcanzar liposolubilidad, no se le hubiese ocurrido antes a nadie. En consecuencia, estimulados por el conocimiento de este fenómeno, los químicos orgánicos preparan compuestos sintéticos en los que esperan persistan las propiedades ionofóricas. Por otro lado, aparte de su interés

intrínseco como agentes complejantes, los compuestos sintéticos así programados son modelos útiles para el estudio de los diversos factores relacionados con la actividad ionofórica pues el número, la naturaleza y la disposición relativa de los sitios activos de coordinación, pueden ser convenientemente variados.

Los hechos que acabo de mencionar entran de lleno en el contexto de la química de coordinación y, por su proyección biológica, pertenecen a la llamada Bioinorgánica, una nueva rama de la Química, todavía joven pero pujante y, con cuya ayuda se interpretan satisfactoriamente diversas reacciones biológicas.

Eteres corona. Entre los análogos sintéticos de los ionóforos naturales, surgen, en primer lugar, los *éteres corona*, introducidos por Pedersen (10) con posterioridad a 1960 y acerca de los cuales, así como de sus complejos con cationes mono- o divalentes, se dispone de abundantes datos estructurales. Entre tales derivados sintéticos pueden ser mencionados junto a otros muchos, los compuestos denominados éteres 12-corona-4, y 18-corona-6, (11).

El éter 18-corona-6 contiene un anillo de 18 miembros del mismo tamaño que el que presenta el producto natural enniatina B, y sus 6 átomos de oxígeno parecen idénticamente situados para la coordinación de iones metálicos. Se trata de una molécula sencilla y, en potencia, altamente simétrica, pero flexible, capaz de adaptar su conformación a muy diferentes requerimientos de cationes metálicos. A causa de su simplicidad constitucional, combinada con su flexibilidad, éste hexaéter es, asimismo, capaz de formar complejos con diversas moléculas orgánicas neutras o cargadas.

La presencia de grupos bencénicos en este tipo de compuestos, introduce un constreñimiento de la molécula, al fijarse el ángulo de torsión en algunos enlaces. De esta forma, ciertos átomos de oxígeno etéreos, se encuentran en posiciones más próximas y también más adecuadas para la complejación. El compuesto dibenzo-30-corona-10, el mayor de los sistemas de poliéteres cíclicos estudiado, con su anillo de 30 átomos, es casi tan grande como la nonactina y sería al menos tan flexible como aquella.

Eteres lineales. Otra aproximación a análogos sintéticos de ionóforos naturales con estructura lineal, ha sido desarrollada por Weber y Vögtle. (12). Los modelos naturales para el desarrollo de estos compuestos, han sido los antibióticos del grupo de la nigericina. En los análogos sintéticos de este tipo de compuestos, una cadena de poliéter de longitud variable, se une en cada uno de sus extremos a una molécula de 8-hidroxi-quinolina. Tales compuestos, usualmente aceites en estado libre, originan complejos cristalinos con diversas sales metálicas.

Criptandos. Además de los éteres corona fueron diseñados análogos

parcialmente nitrogenados que han recibido la denominación genérica de *criptandos*, y fueron introducidos por Lehn en 1971 (13), como ionóforos potenciales. En el sentido biológico no funcionan realmente como transportadores de iones a través de membranas, pero desde un punto de vista estructural tienen mucho en común con los ionóforos. Los criptandos forman complejos metálicos estables con varios cationes, que reciben la denominación genérica de *criptatos*. Como ejemplo representativo se puede indicar el 2, 2, 2-criptando, cuya síntesis debida a Lehn y col (14), fue desarrollada empleando técnicas de alta dilución en las dos etapas de formación de los ciclos:

Ionóforos neutros no cíclicos. En los últimos años, Simón y col. (15), en Zurich, han sintetizado más de 200 ligandos no cíclicos, que se comportan como ionóforos, para el transporte de iones a través de membranas. Estos compuestos encuentran aplicación como componentes ion-selectivos en electrodos de membrana líquida, especialmente para cationes alcalinotérreos (16).

Ionóforos reconocedores de quiralidad. Algunos ionóforos naturales y sintéticos son capaces de formar complejos no solamente con cationes metálicos, sino que también lo hacen con varias moléculas orgánicas. Tales complejos son de un considerable interés desde un punto de vista estructural y como simples modelos de catálisis enzimática. En particular, ionóforos quirales serían enantiomorfos selectivos y adecuados para la separación de mezclas racémicas de antípodos ópticos.

Uno de los primeros compuestos naturales usado en este sentido, fue la *boromicina*, primer compuesto borado encontrado en la Naturaleza, aislado de los cultivos del *Streptomyces antibiòticus* por el grupo de Prelog (17):

La boromicina es fácilmente hidrolizable por los hidróxidos alcalinos a D-valina y sales lipofílicas del anión de la desvalinoboromicina. Dado que el hueco dejado en la separación de la D-valina no pudo ser llenado por la L-valina, la desvalinoboromicina fue ensayada para comprobar su selectividad enantiomérica, con resultado positivo para varios esteres de fenilglicina y siempre con preferencia para el (R)-enantiómero (18). Estos resultados estimularon una serie de investigaciones para el desarrollo de moléculas quirales sintéticas con similares selectividades enantioméricas. En este contexto, Prelog preparó diversos éteres corona con resto de 9,9-espirobifluoreno como asidero quiral, sintetizando, entre otros, el llamado espirobifluoreno-22-corona-5, compuesto capaz de diferenciar satisfactoriamente entre (R)- y (S)- α -etilamonio. Casi simultáneamente y, con independencia, un proyecto en gran escala basado sobre el empleo del 1,1'-binaftilo, fue acometido por Cram y Cram (19).

La utilidad de este tipo de compuestos obtenidos por síntesis es evidente, tanto en el aspecto analítico como en el biológico.

El interés por los ionóforos naturales o sintéticos, continua en la actualidad. Por su especial significación deben ser citados los estudios sintéticos acerca de la *calcimicina*, aislada de los cultivos del *Streptomyces chartreusensis*, la cual posee en adición a siete centros quirales un nuevo sistema cíclico de 1,7-dioxaspiro (5,5) undecano (20). Después del esclarecimiento de su estructura en 1974 fue motivo de creciente atención como consecuencia de su especificidad para el catión Ca^{2+} así, como por su capacidad para el transporte de iones a través de membranas (21). La primera síntesis total de este ionóforo natural fue realizada por Evans y col. (22) en 1979 y reinvestigada por Grieco y col en 1981 (23).

Asimismo, son recientes los estudios acerca de ionóforos naturales férricos tales como esquizoquineno, esquizoquineno A y artrobactina, identificados como factores de crecimiento del *Bacillus megaterium* y *Arthrobacter pascens*, respectivamente, de cuya síntesis total se han ocupado Miller y col. (24), así como nuevos modelos de éteres corona con cadenas laterales activas, en los que se modifica la afinidad para ciertos cationes (25) y, finalmente, los oxalixarenos preparados por Gutsche y col. (26) como candidatos potenciales para estudios de complejación.

Productos del metabolismo del ácido araquidónico: prostaglandinas y leucotrienos

Dos grupos principales de sustancias, se originan en el metabolismo del ácido araquidónico: a) el grupo de las prostaglandinas y derivados de las mismas (tromboxanos y prostaciclina) y b) el grupo de los leucotrienos.

Prostaglandinas. Las prostaglandinas constituyen una clase de productos naturales de diversas y potentes actividades biológicas. Conocida su actividad en el año 1930, por los trabajos de Kurzrok y Lieb, han de transcurrir unos 30 años para que se alcance el esclarecimiento de la estructura de dos miembros del grupo. Pero a partir de este momento, el grupo de las prostaglandinas experimenta una extraordinaria expansión, de la cual se puede juzgar por el número creciente de publicaciones relacionadas con el tema. Durante el periodo de 1960 al 65, se editaron cinco trabajos acerca de las prostaglandinas, 58 en 1965 y en el periodo de cinco años, desde 1966 a 1970, se produjeron por encima de 1700 publicaciones. En 1974 se estimó que se presentaron aproximadamente tres publicaciones diarias en relación al tema. Pocos grupos químicos han sido motivo de tanta atención como el que estamos considerando.

Como dice Pierre Crabbé "este nuevo campo de investigación ha estimulado la creatividad científica y ha sido un catalizador para el desarro-

llo de ideas originales. En contraste con otras muchas áreas de la investigación, numerosas reacciones han sido diseñadas específicamente para las moléculas de las prostaglandinas, como una consecuencia de los requerimientos de alta selectividad en relación a su polifuncionalidad y estereoquímica. La química de las prostaglandinas constituye una rica e inapreciable fuente de información sobre principios generales y condiciones experimentales en síntesis orgánica. Puede decirse que no existe prácticamente ninguna reacción nuevamente descubierta que no sea inmediatamente aplicable a la molécula de las prostaglandinas, las cuales constituyen un fértil campo para la experimentación". El campo de las prostaglandinas constituye una página única en la historia de la Ciencia por lo mucho alcanzado en su estudio en tan corto período de tiempo.

A pesar del hecho de que la síntesis total de las prostaglandinas constituye un desafío para los químicos orgánicos, numerosas rutas sintéticas, conceptualmente diferentes, han sido exploradas con considerable éxito. Una dificultad primaria que presenta su síntesis es la introducción en la misma molécula de diversos grupos funcionales de diferente naturaleza. En segundo lugar, la estereoquímica de las prostaglandinas es crítica para su bioactividad. Además de los problemas relativos a la geometría de sus dobles enlaces, cinco centros de asimetría están presentes en muchas de las prostaglandinas naturales y, su incorporación en los esquemas de síntesis total constituye un objetivo formidable, ya que la mayor parte de las reacciones químicas ensayadas ofrecen mezclas de isómeros. Finalmente, las moléculas de las prostaglandinas no son fáciles de manejar pues, la mayor parte de ellas, son inestables en medio ácido o alcalino y son sensibles al aire y al calor.

Una vez conocida la estructura y estereoquímica de las prostaglandinas, no pasó mucho tiempo para la realización de la primera síntesis total, la cual fue dada a conocer por Just y Simonovitch de la Universidad McGill de Canadá (27) en 1966, y fue seguida por otras aproximaciones no usuales, elegantes y a cual más imaginativas. El resultado de tal esfuerzo sintético ha dado acceso a métodos de interés práctico para la producción de estas sustancias en cantidades estimables, adecuadas para su mejor evaluación biológica, farmacológica y clínica.

Las reacciones de las prostaglandinas llenan una interesante página de la Química Orgánica y debe ser destacado lo estimulante que ha sido para el desarrollo de nuevas ideas en el campo de la síntesis orgánica. Numerosos nuevos procedimientos sintéticos y nuevas reacciones han sido diseñadas para la síntesis de las prostaglandinas. Por otra parte, muchos grupos de investigadores han elaborado muy sofisticadas y, a veces extremadamente inteligentes estrategias para realizar su tarea.

No es nuestro propósito revisar aquí todos los nuevos reactivos que han sido aportados o discutir con detalle la nueva metodología emplea-

da en esta empresa. Es suficiente mencionar algunos ejemplos de los mejoramientos sustanciales en metodología sintética que se han derivado del trabajo sobre las prostaglandinas. Esta investigación ha estimulado nuevos desarrollos en las operaciones de formación de anillos, introducción de sustituyentes en dichos anillos, reacciones de extensión de cadenas y numerosos nuevos métodos de alquilación (28). Nuevos caminos han sido desarrollados para preparar olefinas sencillas y alenos (29). Estimables trabajos se han publicado sobre numerosos procedimientos originales de reducción, empleando un reactivo de tipo dihidruro de organoestaño, adecuado para reducciones específicas y desahalogenaciones catalíticas vía hidruro de trialkilestaño (30); un procedimiento de oxidación de alcoholes primarios y secundarios, mediado por sulfuro (31); desarrollo de un tioanisol polimérico insoluble, como un eficaz co-reactivo para la oxidación de alcoholes (32); métodos de preparación de cetonas y aldehidos utilizando un reactivo de carbodiimida insoluble (33); nuevos métodos para la conversión de animas primarias a cetonas y para la preparación de aldehidos α β -no saturados (34); reactivos para la cetilización bajo condiciones neutras (35); una nueva síntesis de compuestos 1, 4-dicarbonílicos (36); mejorados procedimientos de ozonólisis que conducen a éster acetales con altos rendimientos (37); nuevos agentes de protección del grupo hidroxilo tales como tertbutildimetilsilil derivados (38); métodos generales de síntesis para la introducción de cadenas de alquilo oxigenadas (39); nuevas técnicas de resolución y marcaje, etc.

Sin pretender ser exhaustivo en la referencia considero de interés destacar el trabajo publicado por Caton en 1979 (40), acerca de "nuevas y útiles reacciones descubiertas a través de la investigación sobre prostaglandinas" las cuales no solamente son adecuadas para la resolución de problemas relacionados directamente con las prostaglandinas, sino que también resultan de gran utilidad en otras áreas de la síntesis orgánica.

El trabajo en este fértil campo todavía continúa. Aparte de otras muchas referencias que podrían ser citadas, permitanme indicar como botón de muestra del interés actual por el tema, la aportación de Fuchs y col. (41) de una nueva síntesis total triplemente convergente para la prostaglandina E_2 , de la que debemos destacar las conclusiones que deducen los propios autores del trabajo: "siete contribuciones principales han sido descritas en este estudio: 1) aportación de una eficiente síntesis total triplemente convergente para la prostaglandina E_2 ; 2) demostración de una serie de reacciones estereoespecíficas S_N2 2, de tipo "Lawton" de ciclopentenilsulfonas; 3) desarrollo de una síntesis enantioconvergente de una ciclopentenil sulfona quirral; 4) desarrollo de un nuevo método semejante al Polonovski de oxidación de aminas terciarias

a cetonas; 5) desarrollo de un nuevo método de oxidación de aminas secundarias a oximas; 6) desarrollo de un método estereoespecífico para la desulfonilación reductora de α -sulfonil oximas implicando la adición 1,4 de hidruro a especies vinil nitroso y 7) aportación de un método de resonancia magnética nuclear de carbono 13 para la asignación de la estereoquímica del átomo de carbono C_8 de los prostanoides”.

Resultados de este tipo, trasladables a otras áreas del campo de la síntesis orgánica, se ofrecen con frecuencia en los trabajos que aparecen en la literatura científica acerca de las prostaglandinas.

Análogos de prostaciclina. La prostaciclina (PGI_2), descubierta por Vasse y col. en 1976 (42), es el más potente inhibidor de agregación plaquetaria en humanos, hasta ahora descubierto, así como un poderoso vasodilatador. Es evidente que la producción de PGI_2 en la sangre, juega un importante papel en el control de la salud y enfermedades del sistema cardiovascular. A pesar de su importante papel fisiológico, el valor terapéutico potencial de la PGI_2 está limitado por su inestabilidad química hacia condiciones hidrolíticas (43) y su rápida descomposición a 6-oxo-prostaglandina $F_{1\alpha}$ (44). Por ello, se han desarrollado esfuerzos considerables para preparar análogos de la PGI_2 químicamente modificados, especialmente en la última década, cifrándose actualmente en más de treinta las estructuras modificadas de este compuesto (45). En relación a esta cuestión, dos principales direcciones de trabajo se observan en la preparación de análogos de prostaciclina: a) aquellos que mantienen el sistema de tetrahidrofurano y b) aquéllos otros en los que dicho anillo se sustituye por otro sistema cíclico.

Respecto al primer tipo hemos de destacar que las síntesis publicadas hasta ahora siguen dos estrategias comunes, principalmente la ciclación de PGF_2 o sus análogos (46) y la reacción del 3,7-dihidroxi-6-(3-hidroxi-1-octenil)-2-oxabicyclo (3, 3, 0)-octano, de naturaleza de hemiacetal, con fosfonatos o fosforanos adecuadamente sustituidos (47). Recientemente, Ivanics y col. (48) consideran una nueva aproximación para la obtención de 3-alquilderivados del citado sistema bicíclico, con cadena alquímica convenientemente funcionalizada, por reacción del citado sistema con compuestos que contienen metileno activado haciendo uso de la reacción de condensación de Knoevenagel, proceso en el cual alcanza altos rendimientos.

En relación al segundo tipo, Nicolson y col. (49) consideran que una obvia modificación estructural que conferiría mayor estabilidad a la estructura de la prostaciclina, sería la modificación orientada a la introducción de un anillo furánico. Esta modificación encaja en una más general que consiste en asociar el sistema ciclopentánico a un anillo de tipo aromático, de lo que es primer ejemplo la preparación en 1979 de un análogo con sistema de pirazina, preparado por Nicolau y col. (50).

Recientemente varios grupos de trabajo han comunicado, con independencia, la síntesis de la 6α -carba-PGI₂ (carbaciiclina), un análogo que posee propiedades farmacológicas deseables, similares a aquellas de la prostaciiclina natural, así como la síntesis de otros análogos con ciclo hexagonal (51).

Leucotrienos. La química de los leucotrienos sigue, en cierta forma, un desarrollo paralelo al de las prostaglandinas. Es en 1938 cuando Feldberg y Dellaway (52) inyectando veneno de cobra en pulmón perfundido de cobaya observan la liberación de una sustancia distinta de la histamina, que fué denominada "sustancia de reacción lenta" (SRS, "slow reacting substance"). Dos años más tarde, Kellaway y Trethewie (53) demostraron que una sustancia similar se producía bajo la acción de un apropiado antígeno. Este mediador producido inmunológicamente fue denominado por Brocklehurst (54) factor SRS-A (o sustancia de reacción lenta de la anafilaxia ("slow reacting substance of anaphylaxis"). El factor SRS-A pronto es considerado como un importante mediador en los procesos asmáticos. Su significación fisiopatológica reclama muy pronto la atención de los químicos orgánicos, quienes se ocupan inmediatamente de su estudio.

El deseado progreso en el desarrollo de la química de los leucotrienos, fue inicialmente frenado por la falta de conocimientos relativos a su estructura, así como por su naturaleza relativamente inestable y de difícil purificación. La situación cambia a partir de mayo de 1979, cuando Samuelsson (55) anunció en Washington durante el "Prostaglandin Symposium" la transformación metabólica del ácido araquidónico por la lipoxigenasa con formación de péptido-lípidos, algunos de los cuales presentan las propiedades biológicas del factor SRS. Mientras que la cicloxigenasa convierte el ácido araquidónico en el 11-hidroperóxido que posteriormente da origen a las prostaglandinas, la acción de la lipoxigenasa origina el ácido (5S)-hidroperoxi-6, 8, 11, 14-eicosatetraenoico del que se deriva como producto principal el ácido (5S)-hidroxi-6, 8, 11, 14-eicosatetraenoico, así como diversos metabolitos más polares y biológicamente más activos, tales como el leucotrieno D₄ (LTD₄) al que Samuelson considera como el principal componente del factor SRS-A obtenido de pulmón humano, sugiriendo que la composición del SRS-A depende de su modo de generarse y consiste en una mezcla de leucotrienos C₄ (LTC₄) y D₄.

La potencia biológica mostrada por los compuestos del grupo SRS-A y su estrecha vinculación a los procesos asmáticos, pronto reclama la atención de los químicos orgánicos quienes se ocupan inmediatamente del desarrollo de la química de los leucotrienos en todos sus aspectos, particularmente en relación a su síntesis, así como también a la de numerosos congéneres en los que se espera encontrar efectos antagónicos.

Aproximaciones sintéticas en el grupo de leucotrienos. Las tres aproximaciones que han sido ampliamente seguidas para la síntesis de leucotrienos, incluyen: a) la síntesis biomimética a partir del ácido araquidónico; b) el uso de precursores sencillos no saturados y c) la utilización de carbohidratos para la síntesis asimétrica.

Por su extensión y profundidad debe ser mencionada la revisión del tema efectuada en 1982 por Ackroyd y Scheinmann (56) bajo el título "La síntesis de leucotrienos: una nueva clase de compuestos biológicamente activos, incluyendo al SRS-A", así como el trabajo presentado por Corey ante la 4.^a Conferencia Internacional sobre síntesis orgánica, celebrada en Tokio el pasado año 1982 (57).

Antraciclinas

Otro interesante ejemplo que en la actualidad reclama la atención de los químicos orgánicos sintéticos, lo constituyen las antraciclinas. La utilidad clínica como agentes antitumorales de los antibióticos daunomicina y adriamicina, productos del metabolismo de *Streptomyces peuceitius*, y *St. Coerullorubidus* (58), proceso en el cual se forman con bajo rendimiento, ha estimulado una abundante investigación sobre métodos sintéticos orientados a la preparación de estos productos naturales. A su vez, la cardiotoxicidad de estos agentes impone severas restricciones a su utilización en el tratamiento del cáncer y, como consecuencia de ambas circunstancias, se ha potenciado el interés en una metodología sintética capaz de generar nuevos análogos, potencialmente carentes de esta toxicidad limitante.

En efecto, muchos de los trabajos publicados se orientan hacia la síntesis de los compuestos fundamentales, pero un número creciente de publicaciones se dirigen hacia la obtención de análogos sintéticos. Se han sintetizado varios desoxianálogos (59) y entre ellos la 4-desoxiantraciclina constituye la clase más extensa.

En un reciente trabajo debido a Belleau y col. (60), se aborda una nueva estrategia para la síntesis de precursores clave de antraciclinas, basada en una reacción de anillación que conduce al resto de α -hidroxicetona. Esta nueva aproximación es ejemplificada por la síntesis del conocido (\pm) 2-acetil-5,8-dimetoxi-1, 2, 3, 4-tetrahidro-2-naftol como intermedio clave en varias síntesis de antraciclinas y sus análogos (61). La nueva metodología representa una ventajosa modificación en comparación con otras síntesis anteriormente descritas (62).

II. 4. LA QUIMICA BIO-ORGANICA

Al lado de la significación que corresponde a la química orgánica de

síntesis en el estudio estructural de los productos naturales, así como en la obtención de nuevos componentes, existe un campo de investigación en el cual los químicos orgánicos interesados en la química de los productos naturales, se aproximan a la Bioquímica. Esta relación ha conducido a la creación de una nueva disciplina basada esencialmente en la aplicación de los recursos de la Química Orgánica al estudio y conocimiento de los procesos bioquímicos. Así surge la *Química Biorgánica*.

El conocimiento de tales cuestiones se alcanza frecuentemente con ayuda de *modelos moleculares sintetizados en el laboratorio*, como consecuencia lógica de una estrecha colaboración entre el químico orgánico y el bioquímico. El primero, desarrolla una metodología sintética para profundizar en el conocimiento del mecanismo orgánico de una determinada reacción, creando nuevos compuestos. Por otro lado, los bioquímicos estudian los procesos vitales mediante una adecuada metodología. La necesidad de la aproximación es obvia. La colaboración se hace necesaria pues el químico orgánico domina la metodología sintética que le permite la preparación de análogos biológicos, pero con frecuencia falla en la valoración del tipo de síntesis que serían más relevantes. Este aspecto lo cubrirá el bioquímico.

Mediante la preparación de sencillos modelos moleculares, han sido reproducidas en el tubo de ensayo muchas reacciones biológicas, estableciéndose la especificidad y eficiencia de las enzimas en ellas implicadas. La extrapolación de esta ciencia multidisciplinar a aspectos de la patología, es un tema importante en la industria farmacéutica. Los químicos orgánicos y los farmacólogos, trabajan mano a mano, de manera que se puede decir que la química biorgánica es a la bioquímica como la química farmacéutica lo es a la farmacología.

Síntesis biomiméticas

Los químicos orgánicos han estado siempre fascinados por la posibilidad de imitar en el laboratorio, pero sin el empleo de enzimas, las etapas precisas de un proceso biosintético. Tales trabajos pueden ser llamados *síntesis de tipo biogénico o biomiméticas*. Este tipo de síntesis, sin duda muy apropiadas para un químico bioorgánico, merecen particular atención.

Es claramente reconocido que la Naturaleza ha resuelto el problema químico-sintético al 100% de rendimiento y completa estereoespecificidad. Ello es consecuencia de la actividad enzimática. Por ello permanece como tarea principal de los químicos bioorgánicos, conocer el mecanismo de la acción de las enzimas y la precisa razón por la que la enzima es tan eficiente en su acción. Por supuesto que aún estamos lejos del día en que se pueda construir una molécula orgánica que sea tan efi-

ciente como catalizador como lo es una enzima, pero cuya estructura no esté basada sobre la convencional cadena polipeptídica. No obstante, se han hecho notables progresos en relación al tema que consideramos.

La síntesis biomimética puede ser definida como el diseño y ejecución de reacciones de laboratorio, basadas sobre transformaciones bioquímicas establecidas o presumidas. Esto implica el desarrollo de transformaciones químicas nuevas al área biológica y la elaboración de elegantes síntesis totales de precursores de varios productos naturales. Experiencias en esta dirección han sido conducidas, inicialmente, por dos escuelas: E.E. Tamelen (63) y W.S. Johnson (64, 65), actuando ambos en el área de la ciclación de polienos.

Alrededor de 1950 G. Stork (Universidad de Columbia) y A. Eschenmosen (ETH Zurich) proponen que la conversión biogenética del escualeno al lanosterol, implica una ciclación oxidativa sincrónica. La transformación es ácido-catalizada y procede a través de una serie de iones carbonio para alcanzar el cierre de los cuatro anillos. Existe amplia evidencia de que la primera etapa es la epoxidación del doble enlace $\Delta^{2,3}$ para formar el 2, 3-epoxiescualeno el cual es posteriormente ciclado enzimáticamente para formar lanosterol, el precursor del colesterol y otros esteroides. En el proceso enzimático sólo es formado un isómero del epóxido: el 3(S).

Un profundo examen del esqueleto del 2, 4-epoxiescualeno, revela la presencia de tres distintos sistemas de π -electrones, designados como regiones α , β , y γ (66, 67).

Para que la ciclación ocurra la región α es esencial en la actuación de la enzima ciclasa. Un segundo control enzimático es implicado en la región β para el doble enlace Δ^{14} , para orientar adecuadamente al ión en formación. La reacción se considera que procede sin detención hasta que es formado el sistema policíclico. El papel de la epoxiescualenociclase es mantener el esqueleto carbonado en situación adecuada para alcanzar el máximo solapado de orbitales, lo cual permite la generación de enlaces σ en la molécula del esteroide. Obviamente, la ciclación del escualeno se puede racionalizar sobre consideraciones estereoelectrónicas.

Sobre esta base cabría preguntar ¿qué parte de la operación biosintética se puede esperar que sea reproducible en el laboratorio?

Los primeros ensayos orientados a la ciclación no enzimática de polienos, de tipo biomimético no fueron satisfactorios. No obstante, Van Tamelen encontró que si se emplea un adecuado precursor con el anillo D preformado, se puede obtener con buen rendimiento el sistema del isoeufenol, por tratamiento de un epóxido precursor con un ácido de Lewis (68).

En esta reacción, basada sobre un mecanismo de ciclación todo silla, son formados a un tiempo cinco átomos de carbono asimétricos. Van

Tamelen arguye que seleccionando un intermedio clave, el anillo D preformado actúa como un "aislante" que determina la participación del enlace π de la cadena lateral con un ión carbonio desarrollado durante la ciclación.

Dado que los anillos de cinco miembros están presentes en muchos productos naturales, fué de especial interés la investigación de sistemas aptos para la formación de anillos de cinco miembros en procesos biomiméticos. Después de numerosos ensayos Johnson y col. encuentran que la introducción de un grupo metilacetilénico final, es un método útil para la formación de anillos de cinco miembros en el cierre de un sistema no saturado. La experiencia es aplicada a una síntesis de progesterona.

En resumen, ciertas sustancias poliénicas, conteniendo enlaces olefínicos *trans* en posición 1, 5 y conteniendo funciones iniciadoras y terminadoras, pueden ser inducidas a experimentar ciclaciones catiónicas, no enzimáticas y estereoespecíficas, formando productos con estereoquímica análoga a la de los productos naturales.

Con posterioridad a estos estudios iniciales, se han desarrollado numerosos procesos de síntesis de compuestos naturales, sobre bases biomiméticas. Hoy es posible obtener complicaciones esqueletos orgánicos policíclicos, con estereoquímica definida, a través de procesos químicos relativamente sencillos. Los procesos de la síntesis orgánica realizados en condiciones biomiméticas, constituyen en la actualidad uno de los métodos de trabajo que ocupan la atención de numerosos químicos orgánicos sintéticos.

Reacciones de funcionalización a distancia

El químico orgánico sintético está muy familiarizado con el hecho de que en general las reacciones químicas que realiza ocurren en sitios muy determinados de la molécula orgánica, los cuales con frecuencia, denomina "activados". Por el contrario, la naturaleza nos muestra su capacidad para realizar funcionalizaciones selectivas de sustratos diversos, recurriendo a un principio que sólo ha sido utilizado por los químicos en época reciente. Me refiero a las *reacciones de funcionalización a distancia*. Así por ejemplo, sistemas enzimáticos tales como las desaturasas pueden oxidar un enlace sencillo carbono-hidrógeno no activado, en una región específica sobre la cadena alquílica del ácido esteárico, convirtiéndolo en ácido oléico, el cual posee solamente geometría *cis*.

Sobre este principio, el grupo de R. Breslow ha ofrecido el primer ejemplo en la aplicación de este principio de funcionalización remota al realizar la oxidación selectiva de cadenas alquílicas (69, 70). Como reactivo para atacar un grupo CH_2 no activado, Breslow y col. recu-

rrieron a la activación fotoquímica de la benzofenona triplete (reacción triplete de Yang) y estudiaron la inserción intramolecular del éster del ácido benzofenonacarboxílico en alcanoles. La reacción radicalaria procede con formación de un enlace covalente intermedio. La benzofenona es regenerada después de la ozonólisis, y la cadena alquílica del sustrato, unida covalentemente, es oxidada selectivamente con rendimientos muy aceptables.

Así pues, la posibilidad de desarrollar reacciones de funcionalización específica, manejando este concepto, está al alcance del químico orgánico sintético. En particular, modelos rígidos adecuadamente programados, tales como los esteroides, pueden ser usados para desarrollar secuencias sintéticas sencillas, de ciertas hormonas, en las que deberá ser alcanzada una gran selectividad. Por ejemplo, enlazando el cromóforo de benzofenona a la posición 3α de la molécula de un esteroide (71), se ha obtenido una serie de derivados selectivamente funcionalizados, bajo diversas condiciones experimentales.

Una variante de esta aproximación a las funcionalizaciones remotas, emplea un éster del ácido p-(dicloro) iodo benzoico para producir la halogenación intramolecular y subsiguiente reacción de eliminación (72). El método ha sido aplicado a una nueva síntesis de la hormona cortisona. (73). Estos son ejemplos de funcionalización con control estereoquímico de tipo enzimático y difiere del practicado con control por reactividad como ocurre en las reacciones químicas usuales. Se trata de procesos realmente biomiméticos (74).

Recientemente el grupo de R. Chênevert desarrolló un interesante modelo de la enzima desaturasa combinando los conceptos de complejación y funcionalización remota, sintetizando un éter corona que poseía dos cadenas laterales enlazadas a restos de benzofenona. El material de partida fué la forma (+) del ácido tartárico.

La cavidad hidrofílica del éter corona puede enlazar sales de alquilamonio y en la irradiación, el sistema introducirá regioespecíficamente un doble enlace por abstracción de hidrógeno de la cadena alquílica complejada. Tal asociación molecular parece un complejo enzima-sustrato donde la geometría del conjunto permite la introducción regioespecífica de un doble enlace sobre la cadena alquílica de la amina. De una manera sencilla el conjunto hace recordar a la enzima desaturasa, a la cual me he referido anteriormente.

Los ejemplos hasta aquí considerados ponen de manifiesto el valor que para el químico orgánico sintético tiene el conocimiento de los productos naturales, el entorno en que se desarrollan los procesos biológicos, así como la propia naturaleza de los mismos. Una vez más, hemos de recordar la significación que para el quehacer del químico sintético representa la Naturaleza como fuente de modelos de referencia. Ello

me lleva a recordar la vieja polémica de si el hombre es realmente un inventor o sólo es un descubridor de las fuerzas de la naturaleza de las que posteriormente se aprovecha con ventaja.

II. 5. HACIA LO DIFICIL POR SI MISMO. LA SINTESIS DE LOS SOLIDOS PERFECTOS

Todo este inmenso esfuerzo en el campo de la síntesis orgánica, que he presentado hasta este momento, está lleno del pragmatismo que el hombre suele aplicar, en general, a su actuación y va orientado a la búsqueda y disponibilidades de recursos cada vez mejores. Con frecuencia, el desarrollo de nuevos productos obliga, a su vez, a descubrir otros nuevos. De esta forma, la síntesis orgánica amplía constantemente los límites de los compuestos del carbono y ofrece nuevos recursos para la vida del hombre. Sin ellos la vida sería menos confortable. Se dice por ello que la Química Orgánica es preeminente entre las ciencias, por la asombrosa utilidad de sus productos.

Sin embargo, no siempre el quehacer del químico orgánico sintético se manifiesta con ese carácter utilitario de los productos que prepara. Con frecuencia parte de su esfuerzo e imaginación lo emplea en la preparación de sustancias que no son de utilidad alguna, al menos de momento. En principio dicho quehacer sólo sirve para poner a prueba la capacidad del químico sintético, y el empeño puesto en la obtención de tales compuestos se justifica por las sorpresas que este quehacer depara. Tal ocurre por ejemplo con la síntesis de esas moléculas complejas como los compuestos caja, u otras en apariencia menos compleja pero cuya síntesis resulta en extremo difícil (*).

Como expresión de los hechos considerados, analizo a continuación algunos ejemplos recientes en los que imaginación y técnica son dos componentes fundamentales del quehacer del químico orgánico sintético.

Isómeros topológicos. Las moléculas cíclicas son capaces de un isomerismo estructural que ha sido denominado *isomerismo topológico*, el cual encuentra expresión en los compuestos tipo nudo, anillos entrelazados o catenanos, etc.

¿Existen catenanos en la naturaleza? se pregunta Ulasov en su tratado de Química recreativa (80). En la naturaleza, sigue diciendo dicho autor, todo es racional, no gasta en vano sus capacidades. Si existen catenanos deben cumplir ciertas funciones y los científicos deben averi-

(*) Recordemos como ejemplos sobresalientes las síntesis de twistano (75), congresano (76) o pentaprismano (77), así como de las moléculas fluxionales de bulvaleno (78) o del barbaralano (79).

guarlo. Mientras tanto, el químico sintético no descansa y, aceptado el modelo, se lanza a la síntesis del primer catenano, el llamado catenano-26, 28, preparado en 1964 por los químicos alemanes Lüttringhaus y Schill en una síntesis de 20 etapas. Asimismo, la síntesis de un catenano de dos anillos de 34 átomos de carbono, ha sido realizada por el cierre de un anillo de 34 átomos de carbono, a través de un ciclotetratricontano.

Los rendimientos en este tipo de operaciones de cierre son, lógicamente, muy bajos, debido a que la probabilidad de pasar una cadena a través de un anillo es menor que la tendencia al cierre independiente. Esta dificultad ha estimulado el desarrollo de nuevos métodos de trabajo. El enhebrado de una cadena de átomos de carbono a través de un anillo, se ha resuelto en gran parte con el empleo de un material soportado (81).

Dos eslabones acoplados según el modelo de los catenanos es ya una etapa superada. En la actualidad los científicos trabajan en la preparación de compuestos aún más raros u originales, entre los que son dignos de destacar los preparados por Schill y col. (82), derivados de sistemas de ciclofano.

Estructuras originales lo son, asimismo, los compuestos de naturaleza de olefinas doblemente puenteadas, en trans sintetizadas en 1977 por el grupo de Marshall (83), quien acuñó para ellas el término "betweenaneno" (perdón por el barbarismo). En tales compuestos el doble enlace olefínico aparece como un sandwich entre dos puentes polimetilénicos.

Por su originalidad destacan también las estructuras sintetizadas por Magnus y col. (84), entre las que figura el ciclopentil (5) helixano, primera molécula de tipo poliespiránico con estructura helicoidal primaria basada sobre el sistema del tetrahidrofurano, obtenida en 1980 en un original proceso sintético que Magnus denomina "síntesis reiterativa", una metodología sintética que es seguida en otras secuencias orientadas a la obtención de series homólogas de compuestos con estructuras diversas. Como ejemplo digno de mención considero la serie de metanoanulenos sintetizada recientemente por Vogel (85), destinada al estudio de su aromaticidad.

La síntesis de los sólidos perfectos

Pero sin duda alguna, la máxima expresión de "hacia lo difícil por sí mismo", se encuentra en los intentos de síntesis de los llamados sólidos platónicos o sólidos perfectos.

Entre los siglos V y IV a. C., los científicos de la Grecia clásica establecieron que, así como podían existir infinitos polígonos regulares, sólo eran posibles cinco sólidos perfectos o sólidos regulares en los que se

cumplía la relación, descubierta varios siglos después por Descartes y Euler, entre el número de caras, aristas y vértices.

Dichos sólidos perfectos son: el tetraedro, cubo, octaedro, icosaedro y dodecaedro; su construcción fue definida matemáticamente por los pitagóricos y descritos correctamente en el 13 y último libro de los Elementos de Geometría de Euclides.

Tales cuerpos o sólidos simples, simétricamente formados, han llenado el pensamiento del hombre durante generaciones. Verdaderamente, como dice Herman Weyl "La... simetría es una idea por la cual el hombre a través de los tiempos ha podido comprender y crear orden, belleza y perfección". No debe de extrañarnos por ello, que en cualquier época de la historia los científicos u hombres de pensamiento, se hayan sentido atraído por aquellos cuerpos.

Cuatro de estos sólidos: tetraedro, cubo, octaedro e icosaedro, respectivamente, han sido identificados, de algún modo, con los cuatro "elementos" que en aquel entonces se suponía que constituían el mundo: fuego, tierra, aire y agua, correspondiendo al dodecaedro la sustancia de los cuerpos celestiales o "quintaesencia" de lo conocido.

En el Renacimiento, sólo se conocían seis planetas: Mercurio, Venus, La Tierra, Marte, Júpiter y Saturno, así como los citados sólidos perfectos. Kepler pensó que ambos números, estaban interrelacionados, que la razón de que hubiera sólo seis planetas era porque sólo había cinco sólidos regulares y que, dichos sólidos, inscritos o anidados uno dentro de otro, determinarían las distancias del Sol a los planetas. Kepler creyó haber encontrado en aquellas formas perfectas las estructuras invisibles que sostenían las esferas de los seis planetas y llamó a su revelación el Misterio Cósmico (*Mysterium Cosmographicum*). Como con frecuencia ocurre con los mitos que crea el hombre, el misterio se derrumbó por los descubrimientos posteriores de los planetas Urano, Neptuno y Plutón, pero los sólidos perfectos siguen ahí reclamando nuestra atención.

Para los químicos, la llamada estética de los sólidos perfectos les plantea el desafío de realizar sus equivalentes moleculares, transformando vértices en átomos.

La Química Inorgánica es rica en ejemplos que presentan la simetría de los sólidos perfectos. Se conocen conjuntos tetraédricos y complejos y moléculas octaédricas, así como compuestos que tienen la simetría total del cubo y, las cajas o jaulas icosaedrales son corrientes en la química del boro. Sin embargo, no se conoce ningún ejemplo de molécula o ión inorgánico formados de manera semejante a un dodecaedro regular (86).

Para los químicos orgánicos, el problema de transformar los sólidos perfectos en moléculas reales se ha limitado siempre a los sistemas de tetraedrano, cubano y dodecaedrano, que son compuestos derivados de

carbono tetravalente, constituido de cuatro, ocho o veinte unidades metínicas. El octaedrano y el icosaedrano no son, de momento, considerados como objetivos sintéticos.

De los tres primeros sólidos perfectos indicados, el *cubano* fue el primero de ellos que se obtuvo en forma no sustituida. Su primera síntesis fue realizada en 1964 por Eaton y col. (87) a través de una secuencia de reacciones en la que figura una contracción de tipo Favorskii, de una bromocetona intermedia, como la etapa crucial del proceso.

Por el contrario, el *tetraedrano*, el más simple de los sólidos perfectos, es todavía desconocido en forma sencilla. El sistema, lógicamente, ha de ser muy rico en tensión. Aunque una ruptura concertada a dos moléculas de acetileno o la reorganización a ciclobutadieno es prohibida desde el punto de vista de la simetría orbital, la formación de un dirradical ofrece un rápido camino para la descomposición. Estos problemas relacionados con la tensión y la estabilidad, hacen plausible la especulación de que alguna de las muchas aproximaciones sintéticas que para el tetraedrano han sido experimentadas, puedan haber conducido al citado compuesto, pero que la molécula no ha logrado sobrevivir a su creación (88). Es presumible la formación del tetraedrano, en la reacción de condensación entre el ciclopropeno y el subóxido de carbono, por la acción de la luz.

Por el contrario, sí se han obtenido derivados estables del sistema que consideramos. Recientemente han sido publicados dos trabajos relativos a derivados tetrasustituídos: el tetralitiotetraedrano y el tetra-terbutiltetraedrano. El primero de estos compuestos fué preparado por el grupo de Schleyer, en Erlangen (89), por irradiación ultravioleta de una solución diluida de dilitioacetileno en amoníaco líquido a -45° . El tetraterbutiltetraedrano, un tetraedrano en la más clásica tradición de la química orgánica, es el logro del grupo de Maier, en Marburg, en 1978 (90). Su síntesis presenta como etapa crucial, la isomerización inducida por la luz (radiación de 254 nm) y decarbonilación de la tetra-t-butilciclopentadiennona intermedia. La secuencia de reacciones representa probablemente el más sofisticado uso de la luz como un "reactivo" en síntesis. Cada irradiación requiere un preciso control de las condiciones experimentales.

Hacia el dodecaedrano. No obstante, el gran reto para el químico orgánico sintético lo ha constituido, sin duda alguna, el dodecaedrano que es el miembro más complejo, simétrico y atractivo de los poliedranos convexos (isómeros topológicos esféricos) de fórmula C_nH_n ($n = 20$). Su síntesis ha sido intensamente perseguida durante las dos últimas décadas (91) habiéndose, al fin, culminado por el equipo de Paquette, pudiendo considerarse su obtención, como el éxito más espectacular de los logrados por la síntesis orgánica durante el año 1982.

Los principales trabajos realizados en dicha área corrieron a cargo de los grupos de Eaton, en la universidad de Chicago, Woodward en Harvard, Paquette en Ohio State University, Schleyer en Erlangen y Grubmüller y McKervey en Crok.

A pesar de su alta simetría y, en consecuencia, su baja energía de tensión (menos de 100 Kcal/mol), su obtención fue para el químico sintético un reto de substanciales y significantes proporciones. El problema residía en enlazar, en un conjunto en forma apropiada, veinte unidades metínicas, formando conjuntamente treinta enlaces carbono-carbono y doce anillos de cinco miembros cada uno.

A primera vista podría parecer que la alta simetría del dodecaedro plantearía una síntesis sin los problemas de control estereoquímicos que tanto complican, a la vez que enriquecen, las síntesis de los productos naturales. Realmente esto no sucede así y se requiere un cuidadoso control. El átomo de hidrógeno sobre cada uno de los veinte átomos de carbono del dodecaedro, debe ser *cis* con relación a los otros diecinueve hidrógenos. Todos los veinte átomos de hidrógeno del conjunto deben estar sobre el mismo lado de la molécula, el exterior. Digamos, por otra parte, que cada una de las treinta uniones de los anillos o aristas, deben ser *cis* y *sin* unas respecto a otras. La fusión *cis* de los anillos de ciclopentano resulta un problema sencillo cuando solamente se trata de condensar dos anillos. El *cis*-biciclo (3, 3, 0) octano (pentalano o perhidropentaleno) es un compuesto bien conocido y más estable que su isómero *trans*.

El problema comienza cuando son más de dos anillos implicados en el conjunto. Por ejemplo, efectos transanulares desestabilizarán el todo *cis-sin* tetraciclo-(9, 3, 0, 0²,⁹ 0³,⁷) tetradecano en comparación a su isómero *cis-sin-cis-anti-cis*.

El problema aumenta rápidamente a medida que se van construyendo nuevos enlaces *cis-sin* y aunque el dodecaedro está casi exento de energía, sus progenitores no son en modo alguno parecidos a él. Es de esperar que inevitables tensiones transanulares y reacciones transanulares innecesarias en el sistema, interferirán y, con ello, interrumpirán los aparentemente bien organizados planes para alcanzar el dodecaedro.

A la resolución del problema sintético de lo que fue en otro tiempo la "quintaesencia" del universo, se han aplicado toda clase de supuestos especulativos. Merece la pena, aunque sea brevemente, repasar los distintos caminos seguidos para la obtención de este compuesto. El recorrido permitirá conocer lo que puede alcanzar la voluntad del hombre cuando está verdaderamente interesado en resolver un determinado problema.

Al dodecaedro por isomerización. Entre los primeros intentos para su obtención, figura la isomerización de sistemas supuestos menos esta-

bles. Esta idea constituye una extensión del hecho descubierto en forma accidental por Schleyer en 1957, de que el adamantano, el más estable policicloalcano en $C_{10}H_{16}$, se puede preparar por reorganización, inducida por un ácido de Lewis, de compuestos menos estables (92, 93). Tales transformaciones son transposiciones de iones carbonio de gran complejidad (94). El principio implicado en estas síntesis, del que Osawa y col. hacen un maravilloso análisis, casando instinto, teoría gráfica y cálculos de computación (95), es único, y ha sido aplicado satisfactoriamente a sistemas más complicados, tales como el del congresano, preparados también por Schleyer a partir de hidrocarburos isoméricos menos estables (96, 97).

No es de extrañar que con estos antecedentes, los investigadores interesados en el problema del dodecaedrano, hayan buscado la solución del mismo en transformaciones análogas a las anteriormente indicadas. Le Goff, en Michigan, (98), e independientemente Schleyer, en Princeton (99), experimentan la isomerización del fotodímero del basquetano a dodecaedrano, empleando una diversidad de ácidos de Lewis, sin alcanzar éxito en la operación.

Dado que la transposición de algunos sistemas en $C_{11}H_{18}$ a metiladamantano procede más fácilmente que la de los sistemas $C_{10}H_{16}$ al propio adamantano, Schleyer y Grubmüller han intentado la isomerización de varios compuestos en $C_{22}H_{24}$ (con dos átomos de carbono extra), a dimetildodecaedranos, sin que tampoco en esta ocasión les acompañara el éxito. No obstante, estos resultados negativos no hacen sino estimular la búsqueda de otros caminos más satisfactorios.

Al dodecaedrano por dimerización. Como es fácil de comprobar con un modelo atómico, la disección antitética del dodecaedrano para encontrar posibles progenitores, se puede considerar de muy diversas maneras. La más obvia, corta al dodecaedrano en dos mitades o fragmentos en $C_{10}H_{10}$. Este supuesto, en la forma real de una síntesis, plantea la formación del dodecaedrano por dimerización del triquinaceno. Tal idea llega a ser muy popular en la década de los años sesenta y fue especulada independientemente por Muller, en Holanda (100), Jacobson, en Suecia (101) y Woodward y col. (102) en Harvard; este último como parte del trabajo publicado en 1964 sobre la primera síntesis del desconocido triquinaceno "monomero".

A pesar de las esperanzas depositadas en este proceso, el triquinaceno resistió todos los esfuerzos orientados a su dimerización a dodecaedrano.

Al dodecaedrano a partir de bivalvanos. En efecto, desde un principio se vió claro que realmente había poca ocasión para que dos moléculas independientes de triquinaceno pudieran ser inducidas a acoplarse correctamente para formar los seis enlaces necesarios para construir el

dodecaedrano. Tan sólo consideraciones estadísticas y estéricas, hacen el proceso improbable. No obstante, la unión conjunta de las dos moléculas de triquinaceno podría ser lograda de forma indirecta. La introducción controlada de uno o dos enlaces covalentes entre dos unidades de triquinaceno, puede representar una valiosa ayuda para hacer más probable el acoplamiento. Surge así el camino del bivalvano, en el que la unión inicial de las dos balvas debería ser "endo" una en relación a la otra y no "exo". Sin embargo, esta aproximación tampoco dió el deseado resultado.

Otras aproximaciones en este sentido las constituyen el empleo de otros derivados de triquinaceno. Así, Repic, en su disertación doctoral en Harvard en 1976, propone que el dodecaedrano se puede alcanzar cerrando conjuntamente dos radicales derivados del triquinaceno generados de tal manera que se pueda obtener fácilmente la orientación adecuada. Entonces, la ruptura de uno de los enlaces ciclobutánicos en el *endo-trans-endo* dimero del triquinaceno, iniciaría la reacción, mientras los restantes enlaces reforzarían la configuración esencial *endo-endo* necesaria para alcanzar el cierre. Una vez más, el éxito no acompañó al esfuerzo realizado.

Al dodecaedrano vía C₁₆-hexaquinaceno. Otra aproximación al dodecaedrano se refiere a secuencias sintéticas en las que anillos de cinco miembros puedan ser agrupados de manera conveniente. La consideración de un modelo de triquinaceno y su espléndida simetría, conducen irresistiblemente al compuesto con él relacionado, denominado C₁₆-hexaquinaceno, sintetizado por primera vez por Paquette en 1978 (103) y sobre el que se establece una nueva línea de trabajo, orientada a la preparación del dodecaedrano, pero que tampoco permitió alcanzar la solución al problema.

Al dodecaedrano vía peristilano. Los trabajos en esta línea se basan en la idea de que la molécula del dodecaedrano se puede considerar, para propósitos sintéticos, como formada por dos subunidades: ciclopentano y el C₁₅-hexaquinano, denominado por Eaton (104) peristilano, y cuyo esqueleto carbonado está constituido por quince átomos de carbono unidos conjuntamente por veinte enlaces carbono-carbono en seis anillos condensados, de cinco miembros.

Aunque incuestionablemente menos complejos que el dodecaedrano, el peristilano presenta un problema sintético de dimensiones substanciales. Su síntesis realizada por Eaton y su grupo (105), ha requerido, entre otras cosas, encontrar un buen reactivo general para la hidroxipropilación (106), así como el desarrollo de un nuevo reactivo para las ciclizaciones ácido-inducidas.

El tránsito del sistema del peristilano al dodecaedrano, que requiere una buena cantidad de trabajo y mucha imaginación, permitió una apro-

ximación a la resolución del problema, aunque no alcanzó la meta deseada.

Al dodecaedro vía la reacción de Diels-Alder. A finales de los años sesenta, Hedaya y su grupo, en la Unión Carbide, descubrieron la doble reacción de adición de tipo Diels-Alder, del 9,10-dihidrofulvaleno, al acetilnodicarboxilato de dimetilo (107).

El procedimiento de obtención del aducto indicado, fue mejorado por Paquette (108). Dicho aducto contiene varios anillos pantagonales con ordenación *cis-sin* y se mostró como un excelente candidato para la elaboración del dodecaedro. Con la obtención de este último compuesto realizada por Paquette y su grupo (109), dada a conocer en Abril de 1982, se culmina un intenso trabajo en el campo de la Síntesis orgánica. El proceso incluye una secuencia de 23 etapas, a partir del anión del ciclopentadieno. La "quintaesencia" del universo ha sido al fin conquistada gracias a la voluntad e imaginación de los químicos orgánicos sintéticos.

2. MEDIOS Y METODOS DE TRABAJO

Conocidos los objetivos y analizadas algunas de las metas alcanzadas en la síntesis orgánica, pasemos a considerar los medios y los métodos de los que el químico orgánico se vale para realizar su trabajo.

La Química Orgánica de síntesis se podría definir como la capacidad de construir moléculas complejas a partir de compuestos sencillos mediante la aplicación de procedimientos racionales.

El proceso de una síntesis orgánica se ha comparado a una partida de ajedrez. A medida que el juego avanza, después de los primeros movimientos que, con frecuencia aunque no necesariamente, siguen un esquema común, adquiere un carácter que depende íntimamente del jugador quien, le imprime un distintivo personal.

La astucia con que se concibe y ejecuta una síntesis orgánica depende del grado en que su arquitecto ha dominado las reacciones orgánicas, que son los "movimientos" del juego. El profundo conocimiento del alcance, limitaciones y mecanismos de las reacciones orgánicas es el ingrediente esencial de la síntesis orgánica.

Antes de iniciar los movimientos del juego, un buen jugador establece la estrategia que piensa seguir en el desarrollo del mismo. A este respecto podemos distinguir dos tipos diferentes de jugadores. Por un lado, aquéllos que juegan intuitivamente, para los que el juego es un quehacer artístico. Hacen sus movimientos como un pintor hace su obra: recreándose en ella. Por el contrario, el otro tipo juega científicamente, racionalmente, con movimientos programados asepticamente, computados.

En el primer grupo de jugadores es obligada, entre otras, una referen-

cia a Robert Burns Woodward, a quien en el año 1965 la Real Academia de Ciencias de Estocolmo concedió el premio Nobel de Química "por su meritoria contribución al *arte* de la síntesis orgánica". En realidad fue el propio Woodward quien aportó la base para ello al decir que la "síntesis orgánica es fuente de emoción, provocación y aventura y, puede ser también un noble arte", así como que "es un área de la investigación científica en la que hay ilimitadas oportunidades para el arte y la imaginación".

Aunque no es mi propósito hacer una exposición exhaustiva de la obra del Profesor Woodward, si voy a referirme a algunos aspectos de aquélla.

Woodward, nacido en el año 1917 en Boston (USA) y muerto prematuramente el año 1979, ha sido considerado como el más grande de los químicos orgánicos de los tiempos modernos.

Su ingente labor en el campo de la química orgánica, se encuentra recogida en 191 publicaciones científicas (110), de las que merecen una especial mención las referentes a las síntesis totales de quinina (111), colesterol (112), cortisona (113), lanosterol (114), estricnina (115), reserpina (116), clorofila (117), de una tetraciclina (118), colchicina (119), y la vitamina B₁₂ (120), de la primera de las cuales, la de la quinina, le gustaba decir que la había programado cuando sólo tenía doce años. Por aquel tiempo se graduó en la escuela superior y se decía que poseía un conocimiento de las reacciones químicas que fácilmente superaba la de los graduados más adelantados del colegio en química orgánica y, verdaderamente, la de muchos profesores. Woodward es sin duda alguna el químico orgánico que tiene en su haber más síntesis totales que ningún otro químico en la historia. Su última y gran aportación en este campo lo constituye la síntesis total asimétrica de la eritromicina, dada a conocer después de su muerte (121). Recordamos con deleite la exposición que de los primeros estadios de dicha síntesis hizo el propio Woodward durante su estancia en Madrid en el año 1978 con motivo de la celebración del 75 aniversario de la Real Sociedad Española de Física y Química.

En el otro extremo de la escala podemos situar a Corey, para el que la química orgánica es una actividad esencialmente lógica y racional.

En Corey la síntesis orgánica quiere dejar de ser "arte" para transformarse exclusivamente en "ciencia": la síntesis orgánica debe de ser un proceso totalmente racionalizado, dice Corey, quien como Woodward era y sigue siéndolo profesor de la universidad de Harvard. Las siguientes palabras, escritas en 1967, parecen ciertamente una réplica a su colega: "en la mayoría de las síntesis llevadas a cabo con éxito, no se especificaron o valoraron previamente todos los posibles intermedios y caminos alternativos. En tales casos, el esquema general de síntesis sirve para

indicar una cierta dirección, y se supone que los resultados experimentales iluminarán los detalles suficientemente para guiar la síntesis a través de la región de incertidumbre..., una situación no muy diferente a la de escalar una cumbre o atravesar una selva sin la ayuda de un mapa o de una senda. Algunas de las más grandes síntesis fueron ciertamente realizadas por experimentadores muy hábiles, con sangre de aventurero en sus venas". Y a partir de 1969, como un desafío a las predicciones de Woodward, Corey publica una serie de interesantes artículos sobre la aplicación de las computadoras al diseño de síntesis orgánicas complejas.

A su vez, el análisis antitético o retrosintético iniciado por Corey, ha llegado a ser una parte integral del diseño sintético y constituye la base para los procesos de desconexión de enlaces, con formación de las entidades intermedias imaginarias llamadas sintones o retrones.

Alcanzado este punto surge una nueva cuestión: ¿debemos considerar a la síntesis orgánica como "arte" o "ciencia" o como ambas cosas a la vez? Es sobradamente conocida la frecuencia con que el químico orgánico emplea términos tales como "una síntesis elegante", "un bello proceso", la "llamada estética", etc., lo que hemos de tomar como expresión de un quehacer o comportamiento artístico. Ya en el pensamiento aristotélico aparece el arte como imitación de la naturaleza, como reproducción de esta. Por otro lado, es evidente la sensibilidad que el químico orgánico experimenta ante determinadas situaciones. Recordemos como ejemplo sobresaliente aquellas palabras del Profesor Manske, al considerar la estructura de la *cularina*, alcaloide aislado de la *Corydalis claniculata* y de especies de *Dicentra*. Dice Manske: "si las plantas fuesen capaces de experimentar emociones estéticas, seguramente deberían sentir placer por el éxito alcanzado en la elaboración de *cularina*; yo disfruto aquel placer al contemplar este alcaloide único. Su arquitectura combina utilidad con simplicidad perfecta y economía de diseño" (122).

Al margen de disquisiciones más profundas, sería oportuno enmarcar el papel del químico orgánico sintético en el ámbito conceptual correspondiente. No cabe duda de que al realizar una síntesis orgánica se está haciendo ciencia en la medida que se proporciona el conocimiento de la realidad. Sin embargo, la creación artística en una de sus acepciones actuales, es la producción humana de algo a partir de una realidad preexistente, pero de tal forma que lo producido no se halle necesariamente en tal realidad. Dicha afirmación nos lleva al concepto de "emergente" o algo nuevo con respecto a lo anterior, pero al mismo tiempo procediendo de lo anterior.

No obstante, nos encontramos en un punto en el que el discernir entre la síntesis orgánica como ciencia o como arte o creación artística, es

demasiado arriesgado. Aunque no podamos negar su contribución al desarrollo del progreso estético del hombre, lo que le da un matiz artístico, la forma o tendencia actual, a la vista de la metodología más racional aportada por la informática, la va haciendo más lógica, más científica, con una creciente base matemática.

Pero tanto las actividades sintéticas que surgen de la capacidad creadora del químico orgánico, como aquellas otras que son fruto de una programación racional o lógica, es evidente que todas ellas están condicionadas en su desarrollo a los dos soportes tradicionales de la síntesis orgánica: reactivos y reacciones, así como a la manera de hacer uso de ambos, es decir de la metodología seguida.

Resulta por ello interesante considerar, aunque sea brevemente, ambos aspectos, sobre todo en relación a las nuevas aportaciones y tendencias introducidas en el campo de la síntesis orgánica. Por supuesto que no aspiro a que esta exposición sea completa, ni mucho menos, dada la amplitud del campo a cubrir.

En la imposibilidad de revisar y considerar todas las nuevas aportaciones aparecidas en este sector de la síntesis orgánica, quiero destacar al menos, aquellas que aparecen como más representativas o más eficientes para alcanzar las metas propuestas, considerando en un primer apartado de reactivos y reacciones, los siguientes:

III. 1. REACTIVOS Y REACCIONES

Organometálicos

Desde el año 1849, en el que Frankland descubre los derivados orgánicos del zinc, hasta el día de hoy, los derivados organometálicos han experimentado un avance progresivo y espectacular tanto en relación a nuevas adquisiciones como a sus aplicaciones. Este grupo constituye actualmente una de las áreas de mayor expansión en el campo de la Química Orgánica. De ella nos habla el gran número de trabajos que, acerca de estos reactivos aparecen constantemente en las revistas científicas, aparte de las publicaciones especializadas que actualmente existen. Entre las muchas obras dedicadas a los organometálicos debemos destacar por su amplitud la editada por Wilkinson, "Comprehensive Organometallic Chemistry", en la que se contempla la síntesis, reacciones y estructura de los compuestos organometálicos, en general, y que ha merecido la crítica elogiosa de químicos tan eminentes como Cotton, Corey, Normant, Noth, Hugo, Wilke y otros (123).

La obra cubre todos los aspectos de la química de los organometálicos, incluyendo derivados de los elementos típicamente metálicos, así como también los de los llamados metales blandos. Su aparición ha

constituido uno de los principales acaecimientos de los últimos años, relacionados con la síntesis orgánica (124).

Una revisión profunda de la aportación reciente de los organometálicos a los aspectos sintéticos de la Química Orgánica, nos permitiría apreciar lo mucho que dichos reactivos han significado en su desarrollo, tanto por lo que se refiere a compuestos derivados de los elementos de transición como a los de los grupos principales.

Entre las aportaciones recientes dignas de mención en este sector, debemos citar las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono mediadas por metales de transición, realizadas por Vollhardt y col. (125), así como aquellas basadas en el empleo de reactivos de zirconio (126), en los complejos de ciclopentadienilhierro dicarbonilo (127) y las reacciones de acoplamiento catalizadas por reactivos de paladio o níquel (128), entre otras. Los reactivos de litio, cobre y cobre-litio, así como los derivados orgánicos del selenio, introducidos estos últimos en 1973 (129), siguen ofreciendo un valioso concurso a las realizaciones de la síntesis orgánica.

Por su especial significación en el desarrollo de los procesos sintéticos, considero con algún detalle a continuación, los derivados orgánicos del boro y silicio.

Organoboranos. Una de las áreas de la química orgánica más ampliamente expandidas en los últimos años, ha sido el campo de los organoboranos. Estos versátiles reactivos, fácilmente asequibles por adición del borano a alquenos o alquinos, experimentan una amplia variedad de reacciones, muchas de las cuales son de gran valor en síntesis.

La adición de los elementos boro e hidrógeno a enlaces múltiples entre carbono y carbono, nitrógeno u oxígeno, se conoce como hidrobromación. Desde su descubrimiento por Brown y Rao en 1956, esta reacción ha llegado a ser una de las más importantes en el dominio de la química orgánica (130).

La hidrobromación de ciertos alquenos permite obtener derivados del borano en los que se retienen uno o dos enlaces B-H (boro-hidrógeno). Entre tales compuestos, de inestimable valor en síntesis orgánica, figuran los llamados disiamilborano, texylborano, dicitclohexilborano y 9-borabicyclo (3, 3, 1)nonano (9-BBN), en adición a los cuales debe ser mencionado el (+) diisopinocanfenilborano, obtenido por reacción del diborano con (+) α -pineno, de gran utilidad para la obtención de compuestos de alta pureza óptica.

Reacciones de los alquiboranos. Los alquiboranos así obtenidos se prestan a numerosas e interesantes reacciones de gran utilidad sintética.

De ellas tiene una particular significación en química preparativa, la reacción con monóxido de carbono. En 1937 fue conocida la capacidad del diborano para reaccionar con el monóxido de carbono, a 100°C y

bajo una presión de 20 atmósferas, originando un producto de adición de fórmula H_3BCO .

Una útil extensión de esta reacción a los organoboranos fue descubierta por Brown en 1967, quien encontró que una amplia variedad de trialkilboranos, reaccionan rápidamente con el monóxido de carbono en disolvente adecuado, a temperaturas de 100 a 125°C y presión atmosférica, para originar productos de transposición formulados como polímeros $(R_3C-B=O)_x$ y cuya oxidación origina trialkilcarbinoles con alto rendimiento (131, 132).

El posterior desarrollo de esta reacción de inserción de CO, ha permitido su utilización en la síntesis de alcoholes primarios y secundarios, aldehidos y cetonas. Según las condiciones experimentales, los trialkilboranos reaccionan con el monóxido de carbono, dando intermedios originados por emigración de uno, dos o los tres grupos alquilo desde el átomo de boro al de carbono. La oxidación de estos intermedios conduce a aldehidos, cetonas y alcoholes terciarios, respectivamente, así como a alcoholes primarios o secundarios, en condiciones adecuadas.

A estos primeros y un tanto clásicos reactivos del boro, se unen en época reciente los nuevos compuestos de naturaleza de dialquilalquenal boranos entre los que hemos de destacar los derivados vinílicos responsables de lo que Brown (133) califica como la "rica química de los vinilorganoboranos". La adición a alquinos terminales o interiores o a 1-halogenoalquinos, de boranos monofuncionalizados en los que persiste un enlace B-H, tales como en los antes citados disiamilborano, dicitclohexilborano, thexilborano, 9-borabicyclo (3, 3, 1)nonano, etc., conduce a toda una serie de nuevos reactivos cuyo interés en química preparativa es muy importante. Con su ayuda se han podido realizar interesantes reacciones entre las que figuran: la protonólisis a alquenos, la oxidación a compuestos carbonílicos, formación de haluros de vinilo, adiciones conjugadas con formación de cetonas $\alpha\beta$ -no saturadas, formación de alcoholes alílicos, mercuración, transmetalación al cobre con formación posterior de *trans*, *trans*-1, 4-dienos, formación de *cis*- y *trans*-alquenos, *cis*, *trans*- y *cis*, *cis*-dienos, etc.

Muchas de estas reacciones son extensión de reacciones ya conocidas en la química de los alquilboranos. No obstante, los boranos vinílicos exhiben en muchos casos características únicas. Además, como la hidroborcación de un alquino produce solamente el *trans*-alquenalborano, la naturaleza estereodefinida de muchas de las reacciones subsiguientes, permite con frecuencia la predicción precisa de la estereoquímica del producto final.

Organosilícicos. En los últimos años se ha mostrado un considerable y creciente interés en el uso de compuestos organosilícicos, como reactivos en síntesis orgánica. La química de los organosilícicos tuvo un au-

mento explosivo a partir de la década de 1960. De ello da expresión el que entre 1970 y 1975, se han preparado unos 24.000 nuevos compuestos. Su utilidad en la síntesis orgánica se deriva de los tres siguientes factores: a) su relativa energía de enlace, b) posesión de orbitales d vacantes y c) su valor de electronegatividad. Parte de su utilidad se debe a la capacidad del silicio para estabilizar α -carbaniones e iones β -carbonio.

Las principales reacciones a que se prestan los derivados del silicio, se pueden resumir en las siguientes, muchas de las cuales implican la formación de enlaces carbono-carbono:

1. Reacciones de eliminación a partir de β -hidroxisilanos, implicando carbaniones estabilizados (Reacción de Peterson).
2. Reacciones implicando vinilsilanos y alilsilanos.
3. Reacciones implicando silil-enol éteres.
4. Reacciones de protección de grupos funcionales.

A estos tipos de reacciones, cuyo desarrollo puede consultarse en cualquier tratado moderno de Química Orgánica (134), se adicionan constantemente nuevas aportaciones de utilidad en el campo de la síntesis orgánica. Entre ellas, son dignas de mención: la feniltioalquilación de silil-enol éteres seguida de desulfuración, que representa un método de alquilación de aldehidos y cetonas con altos rendimientos. El método resuelve en gran parte los bien conocidos problemas de polialquilación y pérdida de regioselectividad inherentes al uso de los enolatos (135).

A su vez, la feniltioalquilación de silil-dienol éteres (136), da buenos rendimientos de una mezcla de α - y γ -feniltioalquilenonas, siendo éste último un importante y con frecuencia producto mayoritario de la reacción.

Pequeños cambios en la estructura del silil dienol éter, así como en la del haluro de feniltioalquilo, orientan la reacción completamente a la posición γ . El silil dienol éter implicado en estas reacciones, experimenta en gran medida o exclusivamente la γ -alquilación o acilación con una gran variedad de otros carbonos electrofílicos.

Compuestos carbonílicos

El grupo carbonilo en sus variadas formas (aldehidos, cetonas, y derivados de ácidos carboxílicos, etc.), es quizá la unidad funcional más importante en Química Orgánica. Su importancia, sin paralelo, ha promovido una continua investigación sobre nuevos métodos de preparación de compuestos carbonílicos y sus aplicaciones. Esta actividad se ha traducido no sólo en nuevas síntesis de tales compuestos y sus derivados, sino también en el desarrollo de una nueva y fascinante metodología sintética basada sobre la funcionalidad del carbonilo.

La versatilidad de la función carbonilo en síntesis orgánica se basa

en su capacidad para experimentar una amplia variedad de reacciones, tanto sobre el carbono carbonílico, como sobre sitios que se encuentran influenciados por su polaridad. El grupo carbonílico participa como un sitio electrofílico directo para el ataque de nucleófilos, con formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomos. Otro papel que dicho grupo desempeña es en la formación de ceto enolatos, los cuales constituyen uno de los tipos de intermedios más útiles en síntesis orgánica. Sus propiedades electrofílicas son extensamente usadas en la formación de enlaces carbono-carbono en reacciones fundamentales tales como la alquilación (137), adición de Michael (138) y en época reciente la aldolización específica (139) entre otras.

Desde 1966 otra faceta de la química de la función carbonilo que ha ganado una considerable atención es la referente a la inversión de la polaridad normal de dicho agrupamiento. En la literatura éste hecho ha sido referido como sinmetización (140), inversión de afinidad (141) o inversión de dipolo. Seebach ha sugerido el término de *umpolung* como una expresión para este concepto general (142). El efecto total es hacer al carbono del grupo carbonílico nucleofílico, creando el equivalente sintético del inestable anión carbonilo.

Durante muchos años ha sido considerable el interés por encontrar métodos adecuados en síntesis orgánica para la transformación selectiva de un grupo funcional. La transposición de grupos funcionales en la mayor parte de los casos, significa una reacción o secuencia de reacciones en las que un grupo funcional (E), originalmente unido a un átomo de carbono C_n , es transferido a otro átomo de carbono distinto a C_n , pero en la misma molécula. En 1974, Evans y Andrews (141) propusieron un nuevo concepto para definir reacciones que implican transferencia de un grupo funcional, como una "operación de 1,n-inversión", y discutieron su relación con la "operación de inversión de la afinidad de carga". Más recientemente, a la relocación o transposición de grupos funcionales, ha sido aplicado por Reusch (143) el nuevo nombre genérico de "metátesis funcional".

No obstante la importancia sintética de la transposición del carbonilo, solamente ha aparecido una revisión de alcance limitado sobre éste destacado aspecto (144), a pesar de que desde el comienzo de la presente centuria ha sido grande el interés por encontrar métodos adecuados para la transposición intramolecular del carbonilo a posiciones α , β o γ' . La transposición más común corresponde al cambio de un grupo carbonilo 1,2 acerca de la cual existe una reciente y amplia revisión debida a Kane y col. (145). Otras formas importantes de transposición del carbonilo, desde un punto de vista sintético, son las transposiciones 1,3 (146) y 1,4 (147).

Entre los derivados de los ácidos carboxílicos, los químicos orgánicos

encuentran recursos de interés especial para la síntesis. En los haluros y anhídridos de ácido, frecuentemente empleados como fuentes de cationes de acilio, mientras que los ésteres son empleados como fuentes de aniones enolato. En contraste a dichos tipos de reactivos, el potencial sintético de las carboxamidas ha sido algo descuidado. Sin embargo, hoy conocemos cómo las amidas se pueden transformar por simples manipulaciones estructurales en valiosos intermedios sintéticos. A este respecto deben ser recordados los trabajos realizados por el grupo de Ghosez (148), y otros, sobre las amidas terciarias, fácilmente transformables en sales de iminio α -heterosustituídas las cuales, a su vez, son fuentes potenciales de enaminas α -heterosustituídas. De acuerdo con la estructura de estos intermedios, se pueden preparar equivalentes sintéticos de un *anión enolato*, de un *cation de acilio*, de un *anión de acilio*, así como el equivalente de un *homoenolato*. Así pues, con el empleo de esta nueva metodología, las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono serán posibles sobre los tres primeros átomos de carbono de una amida.

Reacción de Wittig

La condensación de un compuesto carbonílico con un alquilidientrifenilfosforano, para dar una olefina y óxido de trifenilfosfina, conocida como *reacción de Wittig* (149), ha llegado a ser uno de los favoritos entre los numerosos métodos de síntesis de alquenos. Entre otras, presenta las siguientes ventajas: como regla general, no ocurre isomerización del doble enlace bajo las condiciones normales de la reacción; con frecuencia, los intermedios utilizados en la reacción son reactivos asequibles; la geometría del doble enlace puede ser considerablemente influenciada por las condiciones de la reacción (150).

Modificaciones convenientes de la primitiva reacción de Wittig, son las reacciones de Horner o Wadsworth-Emmons (151), en las que se emplean fosfonatos en lugar de fosforanos.

Un interesante aspecto de las reacciones de tipo Wittig, lo constituyen las reacciones intramoleculares, el primer ejemplo de las cuales fue comunicado en 1962 por dos grupos independientes (152). La reacción intramolecular de Wittig es un excelente método para la formación de cicloalquenos (153) y, es el método de elección para la síntesis de alquenos policíclicos con doble enlace en cabeza de puente (154).

Son numerosos los ejemplos de aplicación de la reacción intramolecular de Wittig para la obtención de compuestos cíclicos. Por su especial significación quiero destacar la obtención, con su concurso, por Flynn en 1983, de análogos de testosterona (155) como agentes potencialmente terapéuticos.

Asimismo, sobre un proceso que utiliza la reacción de Wittig en un

sentido reiterativo, descansa la obtención de la serie de metanoanulenos preparada por Vogel (85) a la que me he referido anteriormente.

Reacciones de ciclación

En la imposibilidad de revisar todas las nuevas aportaciones aparecidas en este sector de la síntesis orgánica, quiero destacar al menos, aquellas que aparecen como más representativas. Las reacciones de ciclación ocupan un destacado lugar, particularmente en relación a la obtención de compuestos naturales o sus análogos. Así la alquilación intramolecular regioespecífica de enolatos, generados in situ a partir de ω -halógeno- β -cetoesteres, por descarboxilación haluro inducida no hidrolítica, ha sido aplicada en nuevas síntesis de β -vetivona y β -vetispireno (156).

Un prometedor nuevo método de ciclación, implicando la adición de un anión vinilo, generado a partir de un vinil silano, a un ión iminio, fue empleado en una síntesis quirál de veneno de flechas toxina dendrobata (157).

La descomposición ácido catalizada de α -diazocetonas, con subsiguiente ciclación intramolecular de las especies electrofílicas producidas, ha llegado a ser de interés en la síntesis de productos naturales policíclicos (158). Una ciclación de este tipo fue la piedra angular de la elegante síntesis de Mander, de la (\pm) giberelina A1 y del ácido giberélico (159) y, más recientemente aplicada a la síntesis de afidicolina y productos relacionados (160).

La síntesis de Diels-Alder

Entre las reacciones de adición, la reacción de Diels-Alder permanece como una de las reacciones más ampliamente usadas en síntesis orgánica y ha sido objeto de amplios estudios en relación a sus aspectos preparativos, teóricos y mecanísticos. La reacción, practicada con reactivos exclusivamente carbonados, es, sin duda, el proceso más importante para la preparación regio- y estereoespecífica de sistemas carbocíclicos con anillos de seis miembros.

La mayor parte del trabajo publicado en este área, se refiere a adiciones de 1,3-dienos a dienófilos etilénicos y acetilénicos, para originar los citados sistemas carbocíclicos. No obstante, desde hace algunos años, se han obtenido especies reactivas en las que uno o más de los átomos de carbono del dienófilo se ha reemplazado por heteroátomos y que las cicloadiciones de estos sistemas con dienos conjugados conduce a una gran variedad de sistemas heterocíclicos de 6 miembros. A diferencia de la reacción practicada con reactivos exclusivamente carbonados, la va-

riación heterodienófila ha recibido poco estudio sistemático y, relativamente pocas aplicaciones de este tipo de metodología, para la síntesis de moléculas complejas, han sido descritas. Esta aparente falta de interés de los grupos de trabajo en síntesis, para explotar la heteroquímica de Diels-Alder, puede ser debida, en parte, a la falta extensiva de datos, lo cual complica la tarea de incorporar tales reacciones de cicloadición a estrategias sintéticas sofisticadas.

Una amplia revisión de las reacciones de cicloadición de Diels-Alder con heterodienófilos, apareció en 1967, cubriendo la literatura científica hasta 1965 (161). Otras revisiones menos completas han aparecido con posterioridad (162). Recientemente Weireb y col. (163), se ocupan de la cicloadición de Diels-Alder con heterodienófilos, poniendo especial atención en sus aspectos sintéticos. Por otro lado, Boger (164), en una reciente revisión, analiza la participación de diversos azadienos en la síntesis que consideramos.

La reacción de Diels-Alder, que se inició con un carácter de reacción intermolecular, ha visto ampliado últimamente su campo de acción a las reacciones intramoleculares. Muchas de las más interesantes síntesis de productos naturales, realizadas en los últimos tiempos, implican reacciones intramoleculares de Diels-Alder, siendo actualmente de amplio uso en la síntesis de esteroides, alcaloides, terpenoides y diversos anti-bióticos.

Los trabajos sobre la síntesis total de esteroides por reacciones de cicloadición intramolecular, han sido revisados recientemente por Kame-tani y Nemoto (165) destacándose, como aportaciones posteriores importantes en este campo, una síntesis de ácido (+) quenodesoxicólico (166), de estrona metil éter (167), de esteroides 11-oxigenados (168) y de 11 α -hidroxiestrone metil éter (169), así como una síntesis estereoselectiva de (\pm) androstano-2, 17-diona (170).

En el campo de los alcaloides, la δ -coniceína fue sintetizada por cicloadición intramolecular de un imino-dieno y posterior reducción (171) así, como también, una ciclación intramolecular de una imina fue la etapa característica de una nueva síntesis de ácido lisérgico. Una reacción intramolecular de Diels-Alder, usando por primera vez una trimetilsililoxidienamida, fue la etapa clave en una síntesis de *cis*-dihidrolicoricidina triacetato (172) y, una secuencia relacionada, implicando la ciclación de una enamina, fue empleada por Martín y col. en una síntesis de licorina racémica (173). Los mismos autores, en un trabajo posterior basado en reacciones de cicloadición de azatrienos, establecen una nueva estrategia general para la síntesis de diversos alcaloides, ejemplarizando el proceso en una secuencia sintética orientada a la obtención de licorina (174).

Ciclaciones intramoleculares de Diels-Alder también han sido emplea-

das para la síntesis estereoespecífica de sistemas de indano y octalina. Algunos estudios acerca de la síntesis de derivados del sistema últimamente citado, han permitido deducir que la *endoregla* de Alder, la cual rige muchas de las reacciones de Diels-Alder intermoleculares, no es universalmente válida para las reacciones intramoleculares, conociéndose casos en los que la ciclación ha transcurrido claramente por intermedio de un estado de transición *exo* (175).

Síntesis asimétrica de Diels-Alder. Un aspecto importante de la reacción que consideramos, corresponde a lo que podríamos denominar química asimétrica de Diels-Alder, la cual, iniciada por Korolev y Mur (176) y Walborsky y col. (177), ha recibido un renovado interés en los últimos años (178). Con la ayuda de un ácido de Lewis como catalizador, algunas reacciones proceden ahora con muy alta y, a veces casi perfecta, diastereoselección (179). De aquí el interés en la preparación de dienófilos quirales, con cuya ayuda se puedan realizar síntesis asimétricas. Entre los trabajos recientes en este campo deben ser destacados los realizados por Masamune y col. (180), así como los desarrollados por Oppolzer y su grupo (181).

Ciclaciones (2 + 2 + 2)

Una reacción potencialmente aún más útil que la síntesis de Diels-Alder, sería una cicloadición (2 + 2 + 2) de tres subunidades insaturadas, para formar derivados del ciclohexano por formación simultánea de tres nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Tales reacciones térmicas, implicando alquenos, son infrecuentes y solamente proceden en casos en los cuales al menos dos de los tres dobles enlaces reaccionantes están situados bastante próximos como para permitir una interacción electrónica (182). Obviamente, problemas de entropía deben jugar un importante papel en la falta de éxito al efectuar trimerizaciones intermoleculares cíclicas de alquenos, habiéndose sugerido que los metales de transición pudieran aportar una adecuada matriz sobre la que pudieran ocurrir ciclaciones de este tipo. Mientras que se dispone de una abundante información relacionada con ciclaciones de alquinos catalizadas por metales (183), para formar derivados del benceno, son raros informes similares relacionados con la producción de ciclohexanos.

Sin embargo, se dispone de alguna información relativa al empleo de organometálicos en procesos de cociclación de alquinos con alquenos, con formación de derivados ciclohexadiénicos. Estas transformaciones pueden ser realizadas de diversas maneras. Una aproximación al proceso, utiliza un metalciclopentadieno preformado por reacción estequiométrica de un complejo de un metal de transición (por ejemplo, cobaltoceno-dicarbonilo), con dos equivalentes de un alquino y, la posterior

reacción de aquel con un alqueno, para formar, finalmente, un complejo de ciclohexadieno.

Este tipo de reacciones pueden ser de naturaleza inter- o intramolecular y resulta muy útil para la formación de compuestos policíclicos (125). Su aplicación a la obtención de esteroides, compuestos que siguen reclamando la atención del químico sintético como objetivos moderadamente complejos, se ejempliza con el trabajo de Vollhardt y col. (184) relativo a la obtención del intermedio de Torgow, situado a dos etapas de la (\pm) estrona, lo que constituye la primera aplicación de una reacción de cicloadición ($2 + 2 + 2$) mediada por cobalto, para la formación estereoespecífica del sistema esteróidico.

La síntesis "ene"

El uso de un doble enlace carbono-carbono como grupo activante para la formación de nuevos enlaces entre átomos de carbono, bajo condiciones suaves, constituía un reto para los químicos sintéticos. La reacción "ene", relacionada a la síntesis de Diels-Alder, aportó una solución al problema (185). En ella, un alqueno que contiene un átomo de hidrógeno alílico, reacciona térmicamente con un dienófilo (en este caso llamado "eneófilo") con formación de un nuevo enlace sigma.

La síntesis "ene" se asemeja a la reacción de Diels-Alder en su estereoselectividad, mostrando preferencia por la formación de productos *endo*. Aunque la reacción no ha sido empleada en la síntesis orgánica tan extensamente como la de Diels-Alder, resulta evidente, a la vista de trabajos recientes, que representa un enorme potencial para el químico sintético.

Una revisión de sus recientes trabajos sobre la síntesis de (+) estradiol, (\pm) chanoclavina, (\pm) isochanoclavina, (+) longifoleno, (+) sativeno y ácido (+) α -alocaínico, ha sido publicada por Oppolzer (186). La síntesis del último compuesto citado constituye el primer ejemplo de una síntesis "ene" que transcurre con una alta inducción asimétrica (187).

Otros ejemplos de aplicación de la síntesis "ene" dignos de mención, lo constituye los trabajos de Snider y col. (188) relativo a un nuevo proceso de anillación catalizado por ácidos de Lewis, empleando como eneófilos alquenos eletron deficientes en forma de acrilatos o acrilatos α -sustituidos (189, 190). Recientes ejemplos que ilustran la "hetero-ene" reacción, en los que está implicado un doble enlace a un heteroátomo, lo constituyen el empleo por Bertran y col. (191) de aldehidos γ -alénicos, que conducen a ciclopentenoles, así como la reacción inter- e intramolecular de acilnitroso derivados, los cuales experimentan reacciones

intramoleculares altamente regioselectivas, permitiendo la obtención de azaespiroderivados o bien sistemas bicíclicos nitrogenados (192).

Por su especial significación debo destacar las reacciones intramoleculares "magnesio-ene", altamente regio- y estereoselectivas, cuya aplicación a la obtención de productos naturales es expresiva de su alto potencial en el campo de la síntesis orgánica (181).

Se han añadido al perfeccionamiento de los métodos clásicos de trabajos en los últimos tiempos, nuevas metodologías que han permitido un mejor aprovechamiento de los materiales utilizados en la síntesis orgánica. Entre tales metodologías merecen ser destacadas las síntesis estereocontroladas, las reacciones realizadas en condiciones de transferencia de fase, las reacciones con materiales soportados y, la sonicación y la electroquímica, entre otras.

Síntesis estereocontroladas

Sin entrar en la consideración de las causas primeras que lo han motivado, la realidad es que nuestro entorno biológico es un mundo disimétrico. La actividad óptica es considerada esencial para la formación de las cadenas plegadas de las proteínas y, la vida, probablemente, no sería posible sin la existencia de las moléculas disimétricas, las cuales son legión entre los compuestos naturales.

Así pues, uno de los grandes problemas con los que se ha de enfrentar el químico sintético es, precisamente, el de realizar los procesos sintéticos con el debido control estérico, tanto en lo que se refiere a estructuras que contienen centros quirales, como a las que deben su diferencia espacial a la isomería de tipo geométrico.

Los químicos orgánicos de hace algunos años, cuando se enfrentaban con la síntesis de una molécula compleja con implicaciones estéricas, se encontraban con grandes dificultades. Era corriente que en la síntesis de una sustancia quiral, el sistema racémico formado precisase de una operación de desdoblamiento que, con frecuencia, era laboriosa y costosa. Ácidos y bases racémicos eran desdoblados con la ayuda de bases y ácidos ópticamente activos. La síntesis asimétrica era una posibilidad que se le ofrecía al químico orgánico y que, no siempre, constituía una buena solución dado lo limitado de los recursos de que disponía.

El concepto de síntesis asimétrica fue reconocido ya en el siglo pasado. En 1894 Emil Fischer postuló que la clorofila, actuando como catalizador asimétrico, era responsable de la producción en las plantas, de

azúcares ópticamente activos a partir del dióxido de carbono y el agua (193). Sin embargo, hasta que las primeras síntesis asimétricas correspondientes a las reacciones de Meerwein-Ponndorf-Verley y Grignard no fueron publicadas, la inducción asimétrica no fue racionalizada en términos de interacciones estéricas en el estado de transición. Los trabajos de Prelog (194) y Cram (195), establecieron que el control estérico es un factor principal en la inducción asimétrica, la cual, en palabras de Morrison y Mosher (196) queda definida como una reacción "en la que una sustancia proquiral se convierte en una unidad quiral de forma que se originan distintas cantidades de productos estereoisómeros", es decir, la reacción transcurre con formación de una mezcla de productos en la que se observa el llamado "exceso enantiomérico".

En 1974, Eliel (197) estableció tres reglas generales para una buena síntesis asimétrica:

- 1.º: Debe conducir al enantiómero deseado con alto rendimiento químico y óptico.
- 2.º: El producto quiral resultante debe ser fácilmente separable del reactivo quiral empleado en la síntesis.
- 3.º: A menos que el reactivo quiral sea mucho menos costoso que el producto buscado, debe ser posible recuperar el reactivo auxiliar con buen rendimiento y en no disminuida pureza óptica.

Esta situación estimuló la búsqueda de reactivos adecuados para la realización de síntesis de sustancias quirales con inducción asimétrica y, es grato reconocer que, el éxito acompañó al esfuerzo realizado en este sentido. En la actualidad se dispone de diversos reactivos adecuados para la realización de este tipo de operaciones. En un trabajo publicado, no hace mucho, por Apsimón y Seguin (198) se presenta una magnífica puesta al día del problema, en adición a la cual se han conseguido, con posterioridad, otros importantes logros (199). Asimismo, por lo que respecta a la síntesis de compuestos con isomería geométrica, el avance alcanzado ha sido también espectacular.

Con ayuda de la nueva metodología introducida en este campo, se han llevado a cabo en los últimos tiempos diversas síntesis estereoespecíficas, entre las que son ejemplos dignos de mención la síntesis total asimétrica de eritromicina, debida al equipo de Woodward (200) que, sin duda constituye la más importante conquista sintética alcanzada en el año 1981. En la obtención de 6-desoxieritronolida B, un metabolito que conduce a todas las eritromicinas conocidas, su síntesis estereoespecífica, vía condensación aldólica, se relaciona con recientes trabajos desarrollados acerca del control estereoquímico de la condensación aldólica (201). La síntesis total de rifamicina S (202), otra de las grandes conquistas sintéticas alcanzadas en 1981, la del ácido (+) hirsútico, representante de una nueva clase de sexquiterpenos tricíclicos, del que anteriormente

se había desarrollado elegantes procesos sintéticos para las forma dl (203), la síntesis de epilupinina; en la que se emplea una reacción intramolecular imino Diels-Alder, con formación estereoselectiva del sistema de la quinolizidina, (204), etc., son ejemplos dignos de señalar.

Reacciones con plantillas ("templates") quirales. Un nuevo e interesante aspecto de la obtención de compuestos orgánicos con estereoquímica definida, se refiere al empleo de una sustancia que, actuando como plantilla (correspondiente al término "template" de los anglosajones), condiciona el desarrollo estérico de una reacción. Un "template" quiral corresponde a un intermedio sintético real (no necesariamente un sinton), y representa una réplica de un segmento de la molécula objetivo y contiene su código estereoquímico. La síntesis, así dirigida, encuentra amplia aplicación en la obtención de diversos compuestos orgánicos.

Como "templates" quirales en síntesis orgánica, juegan un destacado papel los carbohidratos, los cuales, en comparación con otros precursores quirales tales como aminoácidos, hidroxilácidos y terpenos, ofrecen diversas ventajas en la síntesis de productos naturales (205), por lo que han sido usados extensamente en los últimos años (206). Con su ayuda Tyler y Demailly, acometen la síntesis enantioespecífica de los leucotrienos LTA₄ y LTC₄ a partir de la D(-) ribosa.

Reacciones en condiciones de transferencia de fase

En la década de los años 70 una nueva técnica de trabajo ha emergido en el campo de la síntesis orgánica: La catálisis por transferencia de fase.

En las reacciones desarrolladas en estas condiciones, un substrato dado, en una fase orgánica, reacciona químicamente con un reactivo presente en otra fase, la cual es, usualmente, acuosa o sólida. La reacción se alcanza con el concurso de un agente de transferencia, que es capaz de extraer o solubilizar iones orgánicos o inorgánicos, en forma de pares de iones, en el medio orgánico.

La gran belleza del método de transferencia de fase, reside en el hecho de que es general, suave y catalítico.

La catálisis por transferencia de fase es un campo de la química relativamente nuevo, que se ha originado por la investigación de tres grupos de trabajo independientes: Makosza y col. (209) con sus reacciones en dos fases que denominó "alquilación extractiva", Starks y col. (210) que se ocupan de la "catálisis de reacciones heterogéneas" y Brandstron y Gustavi (211), quienes, estudiando las reacciones de las sales de amonio en medios no polares, establecen la técnica que denominan "extracción de pares de iones".

Un especial tributo se debe a Charles Starks, quien formula los princi-

pios de la catálisis por transferencia de fases, propone un modelo mecanístico para el proceso y, sugiere el nombre de "catálisis por transferencia de fase" (212).

No obstante, y aún cuando se podrán citar algunos ejemplos anteriores realizados en condiciones de transferencia de fases, un ejemplo, incontestablemente importante y, que debe ser incluido en una discusión del origen del método, es la reacción comunicada por Gibson y Hosking en 1965, quienes encuentran que el permanganato de trifenilmetilarsonio disuelto en cloroformo, constituye un excelente agente oxidante. El trabajo, en opinión de los autores, es de un particular interés, porque *la reacción se ha desarrollado catalíticamente*. Los autores concluyen "...esta aplicación será importante en oxidaciones orgánicas preparativas", y dejan establecidos los principios de la oxidación catalítica bifásica (213).

Originariamente la catálisis por transferencia de fase fue realizada, exclusivamente, empleando una fase acuosa y otra orgánica. Esta técnica es llamada catálisis de transferencia de fase líquido-líquido (PTC-líquido-líquido). Sin embargo, en ciertos casos, como por ejemplo si tricloroacetato sódico sólido, cantidades catalíticas de una sal cuaternaria de -onio, cloroformo y una olefina, se agitan entre 25-80°C, se obtienen rendimientos satisfactorios de diclorociclopropanos (214). Esta versión de la reacción es generalmente llamada catálisis de transferencia de fase sólido-líquido y presenta algunas ventajas sobre la PTC líquido-líquido: la activación de aniones es posible en los disolventes orgánicos más polares, tales como el acetonitrilo, los cuales no pueden ser usados con agua.

Muy diversas reacciones pueden realizarse con la técnica de la catálisis por transferencia de fase. Las ventajas del método son, fundamentalmente:

a) Una mayor reactividad de los aniones en la fase orgánica, al no estar solvatados, lo que se traduce en una mayor velocidad de reacción y mejores rendimientos.

b) Se elimina el uso de bases fuertes tales como el n-butillitio, sodioamina o hidruro de sodio, realizándose la reacción, cuando sea preciso, en presencia de bases asequibles (NaOH, KOH, NaHCO₃, etc.), y haciéndose innecesarias condiciones absolutamente anhidras.

c) Las técnicas de trabajo son muy sencillas, lo que, unido a su bajo coste, hacen de este tipo de reacciones procesos ideales para aplicación en gran escala (215).

Reacciones con reactivos soportados

Un reactivo soportado es un grupo químico reactivo unido a un soporte macromolecular y empleado, en general, en cantidades estequio-

métricas para alcanzar la modificación química de un determinado sustrato.

Los grupos químicos activos se pueden unir a los soportes macromoleculares por adsorción física o enlace químico. Las especies físicamente adsorbida son, generalmente, menos satisfactorias ya que, por el uso, sus componentes, tienden a disociarse.

El concepto de reactivo soportado no es nuevo. La hidrogenación catalítica y, otros numerosos procesos que se verifican sobre la superficie de un metal u otros sólidos, se pueden clasificar como ejemplos de reactivos soportados, aunque de naturaleza transitoria. Resinas cambiadoras de iones han sido usadas rutinariamente durante muchos años en síntesis orgánica, por ejemplo para reacciones de hidrólisis y esterificación, hidratación y deshidratación, adiciones de Michael y condensaciones aldólicas. El valor actual del método reside en su carácter de investigación sistemática, lo que ha ampliado enormemente su campo de aplicación (216).

Debemos destacar que, este tipo de reacciones no son precisamente una invención del hombre. Una vez más, el químico no ha hecho sino copiar a la Naturaleza. En ella, en la que se producen reacciones en fase homogénea, predominan, sin embargo, las reacciones que tienen lugar en fase heterogénea, es decir, las producidas en fase no miscible, por ejemplo, sólido-líquido o líquido-líquido, en las que los choques intermoleculares sólo se producen en la interfase.

Reacciones de este tipo son las que tienen lugar, por ejemplo, en los suelos, donde los silicatos (arcillas) actúan de plantilla o molde para determinados intercambios de cationes, o bien de catalizadores para determinadas transformaciones químicas de sustancias orgánicas. Pertenecen a esta clase, asimismo, las reacciones que tienen lugar en las células vivas donde el protoplasma con sus orgánulos no constituye una solución homogénea de sustancias, sino que ofrece toda una sucesión de heterogeneidades en donde las enzimas inducen reacciones químicas específicas, en puntos determinados del sistema celular.

De acuerdo con la naturaleza del soporte macromolecular utilizado, se distinguen dos tipos principales de reactivos soportados: a) con soporte inorgánico y b) con soporte orgánico.

Síntesis con reactivos soportados sobre materiales inorgánicos. La efectividad de los soportes inorgánicos parece ser debida a una combinación de factores: a) un aumento de la superficie efectiva para la reacción, b) la presencia de poros, lo cual aproxima al sustrato y reactivo, disminuyendo la energía de activación de la reacción, y c) para las reacciones de sustitución, un sinergismo que resulta de la aproximación del electrófilo y el nucleófilo, aumentando al mismo tiempo, la nucleofilicidad (y basicidad) del último.

La utilidad sintética de las reacciones es fácilmente demostrable. Muchas reacciones se pueden realizar rápida y limpiamente y con altos rendimientos, en condiciones suaves, mientras que las mismas reacciones realizadas con reactivos no soportados, con frecuencia o bien fallan o conducen a la formación de mezclas de productos. Las reacciones son realizadas corrientemente en disolventes orgánicos usuales (tolueno, etanol, tetracloruro de carbono, diclorometano, etc.) y, el aislamiento de los productos finales, requiere una simple decantación o filtración para eliminar el sistema soporte.

Los principales soportes inorgánicos empleados para el desarrollo de las reacciones que consideramos, son: *celita, sílice, alúmina, grafito, carbón, montmorillonita* y otros.

Síntesis con reactivos soportados sobre materiales orgánicos. Los materiales empleados en este grupo, son polímeros orgánicos convenientemente funcionalizados. Hasta la mitad de la década de los años sesenta, los polímeros sintéticos eran materiales de considerable interés tecnológico, no siendo considerados como moléculas orgánicas en su propio sentido. Pero a partir de la fecha indicada, estas macromoléculas sintéticas empiezan a considerarse como especies orgánicas capaces de comportarse como reactivos orgánicos y, por ello, susceptibles, bajo condiciones apropiadas, a todas las transformaciones químicas de que son capaces las más pequeñas especies orgánicas. El redescubrimiento de los polímeros como moléculas orgánicas y su empleo en el campo de la síntesis, fue hecho por Merrifield en 1963 (217), con la introducción de su "técnica en fase sólida" para la síntesis de péptidos, en la cual una molécula insoluble fué usada como grupo protector aportando, simultáneamente, un método fácil para el aislamiento y purificación del producto resultante en cada etapa de la condensación.

Los polímeros orgánicos funcionalizados han encontrado una muy amplia aplicación en síntesis orgánica y otros campos con ella relacionados. Han sido empleados como reactivos estequiométricos, como catalizadores, como grupos protectores, como transportadores de substratos, en química analítica, en procesos de cambio iónico, en la detección de intermedios de reacción, en cromatografía, en la inmovilización de enzimas y células, en la aplicación de pigmentos y colorantes, etc.

La macromolécula soporte, puede ser una especie lineal capaz de producir una solución molecular en un disolvente adecuado, o bien, una especie con enlaces cruzados, denominada resina, la cual fácilmente es solvatada en un adecuado disolvente, permaneciendo macroscópicamente insoluble. De ambos tipos de soportes, las resinas son las más ampliamente usadas, por las ventajas prácticas que presentan debido, precisamente, a su insolubilidad.

Sin duda, las ventajas más importantes en el empleo de un polímero

funcionalizado, como un reactivo o catalizador, es la simplificación que se alcanza en la separación y aislamiento del producto de la reacción. En el caso de resinas poliméricas, un proceso de simple filtración puede ser usado para el aislamiento y lavado, eliminándose, la necesidad de emplear complejas técnicas cromatográficas. Además, las resinas aportan la posibilidad de automatización en el caso de etapas sintéticas repetidas, y la facilidad de realizar las reacciones en reactores de flujo a escala comercial.

Son numerosas y diversas las aplicaciones de los polímeros orgánicos funcionalizados en la síntesis orgánica. Por su proyección biológica, permitanme una breve consideración acerca de las enzimas soportadas.

Enzimas soportadas. Entre las reacciones practicadas con reactivos soportados, corresponde una especial significación a aquellas reacciones en las que el grupo activo de la macromolécula es una enzima. En efecto, las enzimas se pueden unir a una matriz sólida para formar materiales que se pueden emplear en la ejecución de transformaciones específicas de biomateriales. La enzima interesada es unida en forma covalente a un soporte polimérico a través de una molécula separadora. El soporte inerte puede ser un polímero artificial del tipo resina, o bien un polímero natural tal como colágeno, almidón u otros polisacáridos.

Existen dos diferencias significativas entre una enzima inmovilizada y un catalizador orgánico asimismo inmovilizado. En primer lugar las enzimas parecen ser catalíticamente mucho más reactivos que los ordinarios catalizadores moleculares. Una segunda diferencia entre catalizadores de tipo bioquímico y catalizadores orgánicos es que las enzimas son generalmente usadas en solución acuosa. Por ello es usualmente necesario emplear un soporte hidrofílico.

Es conocido que las enzimas son eficientes catalizadores, pero su uso en aplicaciones comerciales está limitado por su inicialmente alto costo y la dificultad en la separación de los productos finales una vez completada la reacción. El empleo de enzimas soportadas permite superar estas desventajas.

Un reciente y efectivo procedimiento para la inmovilización de enzimas en geles poliméricos con enlaces cruzados, ha sido desarrollado en 1978 por Whitesides y col. (218). El procedimiento sobrepasa en su simplicidad operacional y generalidad, a los métodos primeramente desarrollados. Es también de especial valor en la inmovilización de enzimas relativamente delicadas, adecuadas para la síntesis orgánica en reactores enzimáticos de gran volumen. Primero se prepara un polímero lineal soluble en agua, conteniendo grupos éster activados, calentando acrilamida y N-acrililoxisuccinimida con azobisisobutironitrilo (AIBN), que actúa como iniciador de la polimerización radicalaria. La reacción

de este polímero con una diamina, como un agente para establecer enlace cruzados y con la enzima de interés, se traduce en la inmovilización de la enzima y formación de un gel. La adición final de una solución de lisina, permite destruir los grupos éster residuales activos.

Sonoquímica

De la misma manera que el estudio de las interacciones de las ondas luminosas con la materia orgánica fué el origen de la fotoquímica, numerosos investigadores han pensado en utilizar ciertos efectos de las ondas acústicas sobre las reacciones orgánicas, dando lugar así a una *sonoquímica*.

Noticias de posibles aplicaciones de ultrasonidos en Química Orgánica, aparecen en la literatura química después de 1927 y, si bien algunos resultados obtenidos en aquel entonces pudieran presentar interés, no tuvieron grandes consecuencias para la síntesis orgánica, y su interés en este sentido surge bastantes años después. El interés actual en la sonoquímica, se deriva del hecho de que las ondas de ultrasonido aceleran muchas reacciones orgánicas, con las que se recorta considerablemente el tiempo de reacción. En adición a esta ventaja, en casos concretos es posible la realización de reacciones que fallan siguiendo métodos convencionales.

Los primeros trabajos sobre las interacciones de las ondas acústicas con sustancias orgánicas, se refieren a reacciones practicadas en medios acuosos. Posteriormente aparecen algunos trabajos de sonoquímica en medios no acuosos homogéneos, pero sin duda, el máximo interés del método se encuentra en reacciones practicadas en sistemas heterogéneos.

Alguna experiencia a considerar para ilustrar las ventajas alcanzadas por la sonicación en el campo de la síntesis orgánica son: la hidrólisis alcalina de ésteres aromáticos, (219), la síntesis de tioamidas por irradiación de mezclas de pentasulfuro de fósforo y amidas (220), así como su empleo para inducir ruptura de enlaces carbono-halógeno de varios haluros (221). Recientemente se ha dado a conocer una reacción de anillación que se produce por transformación ultrasonora del α , α' -dibromo-o-xileno en o-xilileno, con ayuda del zinc (222). El intermedio formado, altamente reactivo, se puede condensar, según un proceso de tipo Diels-Alder, con diversos dienófilos, formándose sistemas policíclicos. El valor potencial de esta reacción es sin duda considerable.

No obstante, es en el dominio de los compuestos organometálicos donde se han publicado en época reciente los más interesantes trabajos de aplicación de la sonoquímica en el campo de la síntesis orgánica. Así, a partir de α , α' -dibromocetonas se ha logrado la síntesis de va-

rios compuestos de tipo α -alcoxicetonas o dioxolanos, por sonicación en presencia de mercurio (223).

Luche y col. (224) estudian el efecto de los ultrasonidos sobre la formación de reactivos organolitio, así como su aplicación a la reacción de Barbier, en la que se logran mejores rendimientos en tiempos muy cortos; asimismo, Luche y col. comprueban que también se favorece grandemente la formación y reacciones de los reactivos organocobre (225). Los resultados alcanzados en este campo permiten esperar su ventajosa aplicación particularmente en reacciones que implican un organocobre inestable o de difícil preparación. No obstante, es en el dominio de los organolitios en el que las aplicaciones de la sonoquímica son actualmente más numerosas (226). Por otra parte, Boudjouk y col. (227) estudian la influencia de la sonicación como aceleradora de la reacción de Reformatsky, en la que alcanzan altos rendimientos en tiempos de reacción muy cortos.

Electroquímica

En el prefacio del volumen 60 del *Organic Syntheses*, el editor hace figurar la siguiente conclusión: "Aunque la electroquímica orgánica es casi tan antigua como el campo mismo de la Química Orgánica, sólo recientemente se han alcanzado destacados avances en la Química Orgánica preparativa. No obstante, en la actualidad constituye una activa área de investigación y diariamente aparecen nuevas aportaciones al tema".

En efecto, reacciones de acoplamiento, ruptura, sustitución, adición, eliminación, transferencia de electrones, generación de ácidos y bases, fotoelectroquímica, electrocatálisis y reacciones de ciclación, entre otras, son asequibles con el concurso de esta metodología, de creciente interés para el químico orgánico sintético.

Sin entrar en profundidad en el tema, no quiero dejar de mencionar el trabajo de revisión realizado por Baizer (228), aparecido este mismo año, en el que presenta un amplio análisis del tema.

III. 2. LA INFORMATICA Y LA QUIMICA ORGANICA

La técnica de la computación ha llegado también al campo de la química. Al igual que otras disciplinas, la química ha aceptado la computadora para la realización de sus tareas y algunas de las aplicaciones comunes tendrán, probablemente, profundos efectos en la manera en que la química es enseñada y practicada, particularmente en el área de la síntesis (229).

Para la química, la computación parece tener al menos unos efectos de ordenación, un cambio gradual en su naturaleza, proyectándola ha-

cia una mayor base matemática, lo que ha sido entendido como signo de madurez científica. Pero ello también significa que han de producirse cambios profundos en la percepción y actitudes en lo referente a la química. El problema real no es que la química esté cambiando, sino que, debido a la computación, lo está haciendo demasiado aprisa y ésta evolución está forzando la capacidad de adaptación de los químicos. En la consideración de algunos observadores, el problema ha alcanzado una fase de crisis.

Uno de los campos donde la importancia de las computadoras no está totalmente explotada es el de la *síntesis orgánica*. El problema central, según James B. Hendrickson, profesor de química en la Universidad de Brandeis, Waltham, Massachussets, es incorporar de manera sencilla, el enorme número de posibles secuencias de síntesis actualmente conocidas.

No obstante hemos de destacar, aceptada de antemano esta posible y valiosa colaboración de la informática en el campo de la química en general y de la síntesis orgánica en particular, que las operaciones de la química sintética requieren una considerable experiencia y trabajo intuitivo por parte del sujeto que hace la química, que es el hombre. Estas características del trabajo químico, hacen poco menos que imposible la total computación de la química, por cuya razón el uso de las computadoras no parece ser un aspecto totalmente integrable, al menos de momento, en los procesos químicos. Según Ugi, la razón podría ser que, hasta hace poco tiempo, la química no parecía ser trasladable a los módulos matemáticos necesarios para el uso efectivo de las computadoras. El abanico de datos a manejar es demasiado amplio y heterogéneo para la mayoría, si no todas, las computadoras existentes. Es de esperar, sin embargo, que la puesta en servicio de las supercomputadoras contribuirá a resolver el problema.

Sin embargo, en los últimos 15 años, más o menos, los programas de ordenador han empezado a emplearse en el campo de la síntesis orgánica. (23). El primero de tales programas, conocido por las siglas OCSS (Organic Chemical Simulation of Synthesis) fué escrito en la Universidad de Harvard en 1967 por un grupo de trabajo dirigido por E.J. Corey. La idea de Corey fué utilizar un computador interactivo gráfico para la comunicación al ordenador de la estructura química.

En la actualidad el programa de síntesis en desarrollo en la Universidad de Harvard, llamado LHASA (Logic and Heuristic Applied to Synthetic Analysis), es también un sistema interactivo que emplea imágenes gráficas para la comunicación. El usuario dibuja en él como molécula objetivo, una molécula que debe ser sintetizada y el programa LHASA da sugerencias, también gráficamente, acerca de posibles precursores sintéticos para la molécula objetivo. El operador elige entonces uno de

los posibles precursores y el programa ofrece de nuevo sugerencias para la síntesis de dicho precursor. De esta manera pueden ser establecidas rutas sintéticas completas, sobre la base de un banco de datos que incluye numerosas reacciones, contando, además, con la valiosa contribución del químico, quien aporta su experiencia e intuición.

Debemos destacar que la adición de una nueva información química al programa LHASA es posible, una vez que aquélla ha sido organizada de acuerdo con las normas de funcionamiento del ordenador. Aunque la mayor parte del programa LHASA está escrita en FORTRAN, toda la información relacionada con las reacciones orgánicas está redactada en un "inglés químico" especial que constituye el lenguaje llamado CHMTRN (para traducción química) fácilmente escrito por los químicos y "leído" por el programa del ordenador.

Por supuesto que LHASA no es el único programa de computación orientado a asistir a los químicos en la elección de posible rutas sintéticas. Un sistema similar llamado SECS (Simulation and Evaluation of Chemical Synthesis), ha sido desarrollado por un grupo de trabajo en la Universidad de California, Santa Cruz, dirigido por W. Todd Wipke, y un SECS renovado, llamado CASP, está en pleno desarrollo por un consorcio de firmas comerciales suizas y germano occidentales. Estos programas participan de diversas características inherentes al LHASA, entre otras, "input" y "output" gráficos, proceso interactivo en el que el químico juega un importante papel y un amplio banco de datos de reacciones conocidas, introducido en un lenguaje comprendido, tanto por el químico como por el ordenador.

Un planteamiento fundamentalmente diferente al indicado, es el empleado por otros dos proyectos de investigación del uso de la informática en el campo de la química: uno de ellos, en la Universidad de Brandeis bajo la dirección de J.B. Hendrickson y, el otro, en el Munich Technical Institute, bajo la autoridad de Ivar Ugi, Johan Gasteiger y otros.

Ambos programas están fundados sobre consideraciones más teóricas, usando manipulaciones abstractas y generalizaciones de átomos y enlaces, para representar las reacciones químicas. Estos programas no se limitan a ofrecer reacciones conocidas, solamente, sino que se muestran capaces de dar a sus usuarios nuevas posibilidades químicas. Por otro lado, el "output" de estos programas tiende a ofrecer un gran número de precursores sintéticos potenciales para una determinada molécula objetivo, restringiendo su uso a un modo no interactivo, necesitando el empleo de varias reglas heurísticas para asegurar la significación química de las rutas sintéticas resultantes.

Otro importante programa de análisis sintético es el SYNCHEM II, en desarrollo en la Universidad del estado de Nueva York, Ston, and

Brook, por un grupo dirigido por Herbert Gelernter. El SYNCHEM II es también un programa no interactivo, pero a semejanza del LHASA, SECS y CASP, emplean un amplio banco de datos de reacciones químicas. El programa Gelernter se orienta a la búsqueda de la "mejor" ruta sintética posible, para una determinada molécula objetivo. Cada estructura precursora generada por el programa, es evaluada en cada etapa de acuerdo con diversos criterios y la ruta hacia los materiales de partida es perseguida partiendo de los "mejores" precursores.

Un interesante nuevo programa en este campo es el CAMEO, que se desarrolla en la Purdue University por William L. Jorgense y colaboradores. El CAMEO trabaja en la dirección sintética, no retrosintética como ocurre con los programas antes mencionados, y aporta una valiosa ayuda a dichos programas. Mientras que los programas LHASA, SECS, CASP y SYNCHEM II constituyen valiosas ayudas para que el químico conteste a la pregunta "¿qué precursores y reactivos deberán ser usados para la síntesis del compuesto X?", el programa CAMEO utiliza una detallada evaluación mecanística para contestar a la pregunta "¿si yo someto un compuesto y a las condiciones de reacción Z, obtendré X u otra cosa?"

Así pues, el CAMEO es un programa de ordenador cuyas características principales son: que sus predicciones se hacen vía simulación de mecanismos de reacción, que es un programa interactivo con el input y output de estructuras conectado a un terminal gráfico. A la introducción en el programa de reactivos y condiciones, aquel entra en una fase de percepción en la cual son reconocidas importantes características estructurales tales como grupos funcionales, anillos, estereoquímica, sitios reactivos, etc. Esta información es entonces empleada, junto con un conocimiento de las etapas fundamentales de la reacción, en la simulación de la propia reacción, lo cual crea mecanismos, considera procesos competitivos y genera productos.

En una serie de trabajos debidos a Jorgesen y col., se hace uso del programa CAMEO para la evaluación mecanística de las reacciones orgánicas. La primera clase de reacciones utilizadas en CAMEO para estos propósitos se orientaron a las reacciones base-catalizadas y química nucleofílica implicando etapas de sustitución, adición, eliminación y transferencia de proton (231). Subsiguientemente esta clase mecanística fué ampliada a incorporar reacciones de iluros, la química organometálica de Li, Cu, y Mg (232) y química de organosilicios (233). El programa también ha sido ampliado sustancialmente por la adición de un módulo para analizar procesos electrofílicos implicando iones carbonio como intermedios, así como la sustitución aromática electrofílica. La última aportación, en esta serie de trabajos, se refiere a cicloadiciones de seis electrones, incluyendo reacciones de dipolos 1,3.

El futuro del análisis sintético asistido por computadoras es sin duda, brillante. El campo ha avanzado hasta un punto en el cual se pueden obtener resultados "muy inteligentes" con diversos programas. El factor limitante en el desarrollo de estos programas de análisis sintético en el futuro, no está únicamente en los programas en sí mismos, sino en la colosal tarea de coleccionar, extractar y codificar la gran cantidad de información asequible en la literatura química, por lo que se necesita un esfuerzo cooperativo en el que han de participar grupos de trabajo tanto académicos como procedentes de la industria.

.....

Y es así, con la contribución de grandes y pequeños, con su incesante aportación de nuevos reactivos, nuevas reacciones y nuevos métodos de trabajo, como los límites de la Química Orgánica se van ampliando constantemente.

Muchas cosas han cambiado en el campo de la Ciencia desde que Goethe, habitante de un país en el que se alumbraban con velas de cera cuya mecha se carbonizaba incesantemente y a la que había que despabilarse continuamente, hiciese aquella dramática petición a los científicos de la época: "nada mejor se sabría encontrar, que luces que ardieran sin necesidad de despabilarlas". Aunque la solución final del problema de la iluminación pertenece al campo de la física, la solución del momento corrió a cargo de los químicos orgánicos, al obtener, en forma pura, la parafina.

Desde entonces, los cambios producidos en el campo de la ciencia, han sido enormes. Como dice Bertrand Russell en su obra *La perspectiva científica*: "Sólo en los últimos ciento cincuenta años, la ciencia se ha convertido en un factor importante que determina la vida cotidiana de todo el mundo. En ese breve tiempo ha causado mayores cambios que los ocurridos desde los días de los antiguos egipcios. Ciento cincuenta años de ciencia han resultado más explosivos que cinco mil años de cultura precientífica".

Quizá este período podría hoy ser reducido a una tercera parte, ya que los avances tecnológicos de los últimos cuarenta años, que tanto deben a la química, han supuesto una verdadera superexplosión en el campo de la ciencia.

Así pues podemos decir que, a la química en general y, a la Química Orgánica en particular, se le puede pedir todo o, casi todo, con la seguridad de que tarde o temprano encontrará solución al problema planteado. Como dice el proverbio oriental "la diferencia entre lo posible y lo imposible es la medida de la voluntad del hombre". La síntesis orgánica

no conoce más límites que las propias fronteras de la química y la imaginación y voluntad de sus cultivadores.

Quiera Dios que el hombre actual, que vive inmerso en una sociedad caracterizada por abundancia de medios, pero pobreza de fines, acierte en todo momento a hacer un buen uso de sus conocimientos en el campo de la química sintética, los aplique para mejorar su nivel de vida, y no los utilice para otros fines menos convenientes que puedan, incluso, conducirle a su propia destrucción.

Muchas gracias por su atención.

BIBLIOGRAFIA

- (1) E.O. von LIPPMANN, *Chem. Ztg.*, 58, 1009 (1934).
- (2) R.B. WOODWARD en *Perspectives in Organic Chemistry*, Ed. A.R. Tood, Interscience Publishers, Inc. New York, 1955 pág. 155.
- (3) HIROYUKI KIKUCHI y YASUMASA TSUKITAMI, *Tetrahedron Let.* 23, 5171 (1982). Véase también: Motomasa Kobayashi, Tohru Yasuzawaz, Minoru Yoshihava, Hideo Akutsu, Ioshimasa Kyogoku y Isao Kitagawa, *Tetrahedron Let.*, 23, 5331 (1982).
- (4) Prostanoides a partir de PGA₂ en *Prostaglandin Research*, Ed. P. Crabbé, Series Organic Chemistry Vol. 36, Academic Press, New York 1977, pág. 269.
- (5) Como obra de referencia, véase "Structure-Activity Relationships among the Semisynthetic Antibiotics", Ed. D. Perlman, Academic Press, New York, 1981.
- (6) M. DOBBLER, *Ionophores and their Structures*, John Wiley & Sons, New York, 1981.
- (7) C. MORE y B.C. PRESSMAN, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 15, 562 (1964); B.C. PRESSMAN, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 53, 1076 (1965); J.B. CHAPPELL y A.R. CROFTS, *Biochem. J.*, 95, 393 (1965); S.N. GRAVEN, H.A. LARDY, D. JOHNSON y A. RUTTER, *Biochemistry*, 5, 1729 (1966); D.C. TOSTESON, T.E. ANDREOLI, M. TIEFFENBERG y P. COOK. *J. Gen. Physiol.*, 51, 373 (1968).
- (8) L.A.R. PIODA, H.A. WACHTER, R.E. DOHNER y W. SIMON, *Helv. Chim. Acta*, 50, 1373 (1967).
- (9) B.T. KILBOURN, J.D. DUNITZ, L.A.R. PIODA y W. SIMON, *J. Mol. Biol.*, 30, 559 (1967).
- (10) C.J. PEDERSEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 7017 (1967); 92, 386 (1970).
- (11) Para una reciente revisión, véase: S.T. TOLLEY, J. BRADSHAW y R. M. IZATI, *J. Heterocyclic Chem.* 19, 3 (1982).
- (12) E. WEBER y F. VOGTLE, *Tetrahedron Let.* 16, 2415 (1975).

- (13) J.M. LEHN y J.P. SAUVAGE, *Chem. Commun.* 440 (1971).
- (14) B. DIETRICH, J.M. LEHN y J.P. SAUVAGE, *Tetrahedron Let.* 10, 2885 (1969).
- (15) P. WUHRMANN, A.P. THOMA y W. SIMON, *Chimia*, 27, 637 (1973).
- (16) W. SIMON, W.F. MORF y P. CH. MEIER, *Struct. Bond*, 16, 113 (1973).
- (17) R. HUTTER, W. KELLER-SCHIERLEIN, F. KNUSEL, V. PRELOG, G.C. RODGERS, Jr. P. SUTER, G. VOGEL, W. VOSER y H. ZAHNER, *Helv. Chim. Acta*, 50, 1533 (1967).
- (18) V. PRELOG, *Pure Appl. Chem.* 50, 893 (1978).
- (19) D.J. CRAM y J.M. CRAM, *Science*, 183, 803 (1974).
- (20) M.D. CHANEY, P.V. DEMARCO, N.D. JONES y J.L. OCCOLOWITZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1932 (1974).
- (21) D.R. PFEIFFER, R.W. TAYLOR y H.A. LARDY, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 402 (1978).
- (22) D.A. EVANS, C.E. SAKS, W.A. KLESCHICK y T.R. TABER, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 6798 (1979).
- (23) P.A. GRIECO, E. WILLIAMS y KEN-ICHI KANAI en "Organic Synthesis, Today & Tomorrow". Proceedings of the 3rd IUPAC Symposium on Organic Synthesis. Madison Wisconsin, USA, June 1980. Ed. B. M. TROST y C.R. HUTCHINSON, Pergamon Pres, Oxford 1981, pág. 187.
- (24) B.H. LEE y M.J. MILLER, *J. Org. Chem.* 48, 24 (1983).
- (25) YOHJI NAKATSUJI, TETSUYA NAKAMURA y MITSUNO OKAHARA, *J. Org. Chem.*, 48, 1237 (1983).
- (26) B. DHAWAN y C.D. GUTSCHE, *J. Org. Chem.* 48, 1537 (1983).
- (27) G. JUST y C. SIMONOVITCH, *Tetrahedron Let.* 8, 2093 (1967).
- (28) Entre otros: M.P.L. CATON en *Progres in Medicinal Chemistry*, 8, Ed. G.P. ELLIS y G.B. WEST, BUTTERWORTH, London 1971, pág. 317; U.F. AXEN, J.E. PIKE y W.P. SCHNEIDER en "Progress in Total Synthesis of Natural Products", Ed. J.W. APSIMON, JOHN WILEY, New York 1973, pág. 81.
- (29) E.J. COREY y P.A. GRIECO, *Tetrahedron Let.* 13, 107 (1972); P. CRABBE y A. GUZMAN, *ibid.* 13, 115 (1972); A. GUZMAN, P. ORTIZ de MONTELLANO y P. CRABBE, *J. Chem. Soc. PERKIN TRANS.* I. 91 (1973); P. CRABBE y H. CARPIO, *Chem. Commun.* 904 (1972).
- (30) N.M. WEINSHENKER, G.A. CROSBY y J.Y. WONG, *J. Org. Chem.* 40, 1966 (1975); E.J. COREY y J.W. SUGGS, *ibid.* 2554 (1975).
- (31) E.J. COREY y C.U. KIM, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 7586 (1972); *J. Org. Chem.* 38, 1233 (1973).
- (32) G.A. CROSBY, N.M. WEINSHENKER y H.S. UH, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 2232 (1975).
- (33) N.M. WEINSHENKER y C.M. SHEN, *Tetrahedron Let.* 13, 3285 (1972).
- (34) E.J. COREY y K. ACHIWA, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 1429 (1969); E.J. COREY, B.W. ERICKSON y R. NOYORI, *ibid.* 93, 1724 (1971).
- (35) D.A. EVANS, K.G. GRIM y L.K. TRUESDALE, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 3229 (1975); E.J. COREY y R.A. RUDEN, *J. Org. Chem.* 38, 834 (1973).
- (36) K. KONDO y D. TUNEMOTO, *Tetrahedron Let.* 16, 1397 (1975).
- (37) A. GREENE y P. CRABBE, *Tetrahedron Let.* 16, 2215 (1975).

- (38) E.J. COREY y A. VENKATESWARLU, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6190 (1972).
- (39) G. STORK, L.D. Cama y D.R. COULSON, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5268 (1974); G. STORK y L. MALDONADO, *Ibid*, 93, 5286 (1971); 96, 5272 (1974).
- (40) M.P.L. CATON "A survey on novel and useful reactions discovered through research on prostaglandin", *Tetrahedron*, 35, 2705 (1979).
- (41) R.E. DONALDSON, J.C. SADDLER, S. BYRN, A.T. Mc KENZIE y P.L. FUCHS, *J. Org. Chem.*, 48, 2167 (1983).
- (42) S. MONCADA, R. GRYGLEWSKI, S. BUNTING y J.R. VANE, *Nature*, 263, 663 (1976).
- (43) S. MONCADA, J.R. VANE en "Biochemical Aspects of Prostaglandin and Thromboxanes". Ed. N. KHARASH y J. FRIED. Academic Press, New York, 1977, pág. 155.
- (44) R.A. JOHNSON, F.H. LINCOLN, E.G. NIDY, W.P. SCHENEIDER, J.L. THOMPSON y U. AXEN, *J. Am. Chem. Soc.* 100, 7690 (1978).
- (45) Para una revisión del tema véase: W. BARTMANN, G. BECK, J. KNOLLE y R.H. RUPP en "Current Trends in Organic Synthesis". Proceedings of the Fourth International Conference on Organic Synthesis, Tokyo, Japan, August 1982. Ed. H. Nozaki, Pergamon Press, Oxford, 1983, pág. 15.
- (46) E.J. COREY, G.E. KECK, I. SZEKELY, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 2006 (1977); K.C. NIKOLAU, G.P. GASIC, W.E. BARNETTE, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 293 (1978).
- (47) N.A. NELSON, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 7362 (1977); I. TOMOSKOZI, G. GALAMBOS, G. KOVACS, L. GRUBER, *Tetrahedron Let.* 20, 1927 (1979).
- (48) J. IVANICS, V. SIMONIDEZZ, G. GALAMBOS, P. KORMOCZY y G. KOVACS, *Tetrahedron Let.*, 24, 315 (1983).
- (49) R.C. NICOLSON y H. VORBRUGGEN, *Tetrahedron Let.*, 24, 47 (1983).
- (50) K.C. NICOLAU, W. BARNETTE y R.L. MAGOLDA, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 766 (1979).
- (51) J.C. SIH, *J. Org. Chem.* 47, 4311 (1982).
- (52) W. FELDBERG y C.H. KELLAWAY, *J. Physiol.*, 94, 187 (1938).
- (53) C.H. KELLAWAY y E.R. TRETHERWIE, *Quart. J. Exp. Physiol.* 30, 121 (1940).
- (54) W.E. BROCKLENHURTS, "Ciba Symposium on Histamine" Churchill, London 1956, pág. 157; *J. Physiol.* 151, 416 (1960); *Progr. Allergy*, 6, 540 (1962).
- (55) B. SAMUELSON, P. BORGEAT, S. HAMMARSTROM y R.C. MURPHY, en "Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research", Ed. B. SAMUELSON, R. RAMWELL y R. PAOLETI, Raven Press, New York 1980, Vol. 6 pág. 1.
- (56) J. ACKROYD y F. SCHEINMANN, *Chem. Soc. Reviews*, 11, 321 (1982).
- (57) E.J. COREY en "Current Trends in Organic Synthesis", loc. cit. (ver ref. 45), pág. 1.
- (58) J.R. BROWN "Adriamycin and Related Anthracycline Antibiotics" en *Progress in Medicinal Chemistry*, Ed. G.P. ELLIS y G.B. WEST, Elsevier, vol. 15 (1978), pág. 125.

- (59) G.A. KRAUS y J.O. PEZZANITE, *J. Org. Chem.*, **47**, 4337 (1982).
- (60) J.F. HONEK, M.L. MANCINI y B. BELLEAU, *Tetrahedron Let.* **24**, 257 (1983).
- (61) Revisiones sobre aproximaciones sintéticas a antraciclina: a) T.R. KELLY en "Annual Reports in Medicinal Chemistry" vol. **14**, 218 (1979), Ed. Hans-Jürgen Hess, Academic Press Inc. New York. b) T. KAMETANI y K. FUKUMOTO en *Medicinal Research Reviews*, **1**, 23 (1981), Ed. G. de Stevens, John Wiley & Sons, Inc, New York.
- (62) R. BAKER y R.J. SIMS, *Tetrahedron Let.*, **22**, 161 (1981).
- (63) E.E. van TAMELEN, *Acc. Chem. Res.* **8**, 152 (1975).
- (64) W.S. JOHNSON, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 9 (1976).
- (65) W.S. JOHNSON, *Biorg. Chem.* **5**, 51 (1976).
- (66) E.E. van TAMELEN, J.D. WILLET, R.B. CLAYTON y R.E. LORD, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4752 (1966).
- (67) E.E. TAMELEN y J.H. FREED, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 7206 (1970).
- (68) E.E. van TAMELEN, *Acc. Chem. Res.* **8**, 152 (1975).
- (69) R. BRESLOW y M.A. WINNICK, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3083 (1969).
- (70) R. BRESLOW, J. ROTHBARD, F. HERMAN y M.L. RODRIGUEZ, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1213 (1978).
- (71) R. BRESLOW, *Chem. Soc. Rev.*, **1**, 553 (1972).
- (72) R. BRESLOW, R.J. CORCORAN y B.B. SNIDER, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6791 (1974).
- (73) R. BRESLOW, R.J. CORCORAN y B.B. SNIDER, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6792 (1974).
- (74) R. BRESLOW, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 170 (1980).
- (75) H.W. WHITLOCK Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3412 (1962); H.W. WHITLOCK y M.W. SIEFKEN, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4929 (1968).
- (76) C. CUPAS, P. von SCHLEYER y D.J. TRECKER, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1917 (1965); GRUND y col. *J. Org. Chem.* **39**, 2979 (1974).
- (77) P.E. EATON, J.S. OR y S.J. BRANCA, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 2134 (1981); W.G. DAUBEN y A.F. CUNNINGHAM Jr, *J. Org. Chem.*, **48**, 2842 (1983).
- (78) a) W. von E. DOERING y W.R. ROTH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2**, 115 (1963); *Ibid. Tetrahedron*, **19**, 715 (1963); b) G. SCHRODER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2**, 481 (1963); *Ibid. Chem. Ber.*, **97**, 3140 (1964); c) J. FONT, F. LOPEZ y F. SERRATOSA, *Tetrahedron Let.* **13**, 2589 (1972); *Ibid. Anales Química*, **70**, 893 (1974).
- (79) a) J.B. LAMBERT, *Tetrahedron Let.*, **4**, 1901 (1963); b) J.G. HENKEL y J.T. HANE, *J. Org. Chem.*, **48**, 3858 (1983).
- (80) L. ULASOV y D. TRIFONOR, "Química recreativa", Ed. Mir, Moscow, 1972, pág. 196.
- (81) Véase en *Chem. Rev.* **81**, 581 (1981) el empleo de reactivos soportados en la obtención de catenanos.
- (82) G. SCHILL, K. RISSBERG, H. FRITZ y W. VETTER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 187 (1981).
- (83) a) J.A. MARSHALL y M.E. LEWELLYN, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3508 (1977); b) M. NAKAZAKI, K. YAMAMOTO y J. YANAGI, *J. Am. Chem.*

- Soc.* 101, 147 (1979); c) A. NICKEN y P. St. JOHN ZURER, *Tetrahedron Lett.*, 21, 3527 (1980).
- (84) D. GAUGE, P. MAGNUS, L. BASS, E.V. ARNOLD y J. CLARDY, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2134 (1980); P. MAGNUS en "*Organic Synthesis Today & Tomorrow*", loc. cit (ver ref. 23). pág. 97.
- (85) E. VOGEL en "*Current Trends in Organic Synthesis*" loc. cit. (ver ref. 45), pág. 379.
- (86) F.A. COTTON y G. WILKINSON, "*Advanced Inorganic Chemistry*", Interscience, New York, 1972, pág. 21 y 30.
- (87) P.E. EATON y T.W. COLE Jr, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 962, 3157 (1964); T.W. COLE Jr. Ph. D. Dissertation, The University of Chicago (1966).
- (88) a) P.B. SHEULIN y A.P. WOLFF, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 5291 (1971); b) H.A. STAAB, E. WEHNINGER y W. THORWART, *Chem. Ber.* 105, 2590 (1972).
- (89) G. RAUSCHER, T. CLARK, D. PROPPINGER y P. von SCHLEYER, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 276 (1978).
- (90) G. MAIER, S. PFRIEM, U. SCHAFFER y R. MATUSCH, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17, 520 (1978); G. MAIER y S. PFRIEM, *Ibid.* 17, 519 (1978).
- (91) Revisión por P.E. EATON, *Tetrahedron*, 35, 2189 (1979); L.A. PAQUETTE en "*Organic Synthesis Today & Tomorrow*", loc. cit. (ver ref. 23), pág. 349.
- (92) P. von R. SCHLEYER, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 3292 (1957).
- (93) P. von R. SCHLEYER y M.M. DONALDSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 4645 (1960).
- (94) I. FLEMING, "*Selected Organic Syntheses*", John Wiley & Sons, New York, 1972, pág. 149.
- (95) E. OSAWA, K. AIGAURI, N. TAKAISHI, Y. INAMOTO, Y. FUJIKURA, Z. MAJERSKI, P. von R. SCHLEYER, E.M. ENGLER y M. FARCASIN, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 5361 (1977).
- (96) C. CUPAS, P. von R. SCHLEYER y D.J. TRECKER, *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 917 (1965); V.Z. WILLIAMS, P. von R. SCHLEYER, G.J. GLEICHER, y L.B. RODEWALD, *Ibid.*, 88, 3862 (1966).
- (97) Para una revisión sobre dichos métodos de isomerización, véase M.A. Mc KERREY, *Chem. Soc. Rev.*, 3, 479 (1974).
- (98) N.J. JONES, W.D. DEADMAN y E. LE GOLF, *Tetrahedron Lett.* 14, 2087 (1973).
- (99) J.L. FRY y P. von R. SCHLEYER, pendientes de publicación.
- (100) D.M. MULLER, *Chem. Weekblad*, 59, 334 (1963).
- (101) I.T. JACOBSON, Ph. D. Thesis, Universidad de Lund (1973); I.T. JACOBSON, *Acta Chem. Scand.*, 21, 2235 (1967).
- (102) R.B. WOODWARD, T. FUKUNAGA y R.C. KELLY, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 3162 (1964).
- (103) L.A. PAQUETE, R.A. SNOW, J.L. MUTHARD y T. CYNKOWSKI, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 1601 (1978).
- (104) P.E. EATON y R.H. MULLER, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 1014 (1972).
- (105) P.E. EATON, R.H. MULLER, G.R. CARLSON, D.A. CULLISON, G.F.

- COOPER, T.C. CHOUD y E.P. KREBS, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 2751 (1977).
- (106) P.E. EATON, G.F. COOPER, R.C. JOHNSON y R.H. MULLER, *J. Org. Chem.*, 37, 1947 (1972).
- (107) a) D. McNEIL, B.R. VOGT, J.J. SUDOL, S. THEODOROPULOS y E. HEDAYA, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 4673 (1974); b) L.A. PAQUETTE y M.J. WYVRATT, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 4671 (1974).
- (108) L.A. PAQUETE, M.J. WYVRATT, H.C. BERK y R.E. MOERCH, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 5845 (1978).
- (109) R.J. TERNANSKY, D.W. BALOGH y L.A. PAQUETTE, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 4503 (1982).
- (110) Una completa bibliografía acerca de los trabajos de R.B. Woodward, puede consultarse en *Tetrahedron*, 35, iv (1979).
- (111) R.B. WOODWARD y W.E. DOERING, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 849 (1944); R.B. WOODWARD y W.E. DOERING, *Ibid.* 67, 860 (1945).
- (112) R.B. WOODWARD, F. SONDHEIMER y D. TAUB, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3548 (1951).
- (113) R.B. WOODWARD, F. SONDHEIMER Y D. TAUB, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4057 (1951).
- (114) R.B. WOODWARD, A.A. PATCHETT, D.H.R. BARTON, D.A. IVES y R.B. KELLY, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 2852 (1954).
- (115) R.B. WOODWARD, M.P. CAVA, W.D. OLLIS, A. HUNGER, H.U. DANIKER y K. SCHENKER, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4749 (1954).
- (116) R.B. WOODWARD, F.E. BADER, H. BICKEL, A.J. FREY y R.W. KIERS-TEAD, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2023 (1956).
- (117) R.B. WOODWARD, W.A. AYER, J.M. BEATON, F. BICKELHAUPT, R. BONNETT, P. BUCHSCHACHER, G.L. CLOSS, H. DUTLER, J. HANNAH, F.P. HAUCK, S. ITO, A. LANGEMANN, E. LE GOLF, W. LEIMGRUBER, W. LWOWSKI, J. SAUER, Z. VALENTA y H. VOZLZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3800 (1960); R.B. WOODWARD, *Angew. Chem.* 72, 651 (1960); R.B. WOODWARD, *Pure and Applied Chemistry*, 2, 383 (1961).
- (118) R.B. Woodward, *Pure and Applied Chemistry*, 6, 561 (1963).
- (119) R.B. WOODWARD, en *The Harvey Lectures*, pág. 31, Academic Press, New York, 1965.
- (120) R.B. WOODWARD, *Pure and Applied Chemistry*, 33, 145 (1973).
- (121) R.B. WOODWARD y otros, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3213, 3215 (1981).
- (122) R.H.F. MANSKE, *Chem. & Ind.* 1421 (1961).
- (123) BOOK REVIEW, *Tetrahedron Lett.* 23, p. i-v (1982).
- (124) M. BOCHMANN, R.A. HEAD y M.D. JOHNSON, *Annual Reports on the Progress of Chemistry (Chem. Soc. London)*, 79, pág. 239 (1982).
- (125) CHU-AN CHANG, C.G. FRANCISCO, T.R. GADEK, J.A. KING Jr., E.D. STERNBERG y K.P.C. VOLLHARDT en "Organic Synthesis Today & Tomorrow", loc. cit. (ver ref. 23), pág.71; véase también S.G. Davies, "Organotransition Metal Chemistry, Applications to Organic Synthesis" en Organic Chemistry Series. J. E. BALDWIN Ed. vol. 2, Pergamon Press, Oxford, 1982.
- (126) J. SCHWARTZ, F.T. DAYRIT y J.S. TEMPLE en "Organic Synthesis Today & Tomorrow", loc. cit. (ver ref. 23), pág. 55.

- (127) M. ROSENBLUM, T.C.T. CHANG, B.M. FOXMAN, S.B. SAMUELS y C. STOCKMAN en "*Organic Synthesis Today & Tomorrow*", loc. cit. (ver ref. 23), pág. 47; véase también D. ASTRUC, *Tetrahedron*, 39, 4027 (1983).
- (128) EI-ICHI NEGISHI en "*Current Trends in Organic Synthesis*", loc. cit. (ver ref. 45), pág. 269.
- (129) D.L.J. CLIVE, "*Modern Organoselenium Chemistry*", *Tetrahedron*, 34, 1049 (1978).
- (130) Para revisión véase: a) H.C. BROWN, "*Organic Synthesis via Boranes*", Wiley, New York, 1975; b) H.C. BROWN, *Pure Applied Chemistry*, 47, 49 (1976).
- (131) H.C. BROWN, *Acc. Chem. Res.*, 2, 65 (1969).
- (132) H.C. BROWN y M.W. RATHKE, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 2737 (1967).
- (133) H.C. BROWN en "*Organic Synthesis Today & Tomorrow*", loc. cit. (ver ref. 23), pág. 121; véase también A. PELTER "*Carbon-carbon Bond Formation Involving Boron Reagents*", *Chem. Soc. Reviews*, 11, 191 (1982).
- (134) W. CARRUTHERS, "*Somen modern methods of Organic Synthesis*", 2.^a ed. Cambridge University Press, London, 1978, pág. 309. Véase también: E.W. COLVIN, *Chem. Soc. Reviews*, 7, 15 (1978); I. FLEMING en "*Organic Synthesis Today & Tomorrow*", loc. cit. (ver ref. 23), pág. 85; *Ibid*, *Chem Soc. Reviews*, 10, 83 (1981); G.A. OLAH y S.C. NARANG, *Tetrahedron*, 38, 2225 (1982); D.J. AGER, *Chem. Soc. Reviews*, 11, 493 (1982).
- (135) I. PATERSON y I. FLEMING, *Tetrahedron Lett*, 20, 993, 995 y 2179 (1979).
- (136) I. FLEMING, J. GOLDHIL y I. PATERSON, *Tetrahedron Lett*. 20, 3205, 3209 (1979).
- (137) B.M. TROST, *Acc. Chem. Res.*, 7, 85 (1974).
- (138) E.D. BERGMANN, D. GINSBURG y R. PAPPO, *Org. Reactions*, 10, 179 (1959).
- (139) C.H. HEATHCOCK, C.T. BUSE, W.A. KLESCHICK, M.C. PIRRUNG, J. E. SOHN y J. LAMPE, *J. Org. Chem.*, 45, 1066 (1980).
- (140) a) E.J. COREY, *Pure Applied Chemistry*, 14, 19 (1967); b) J.E. MURRAY y J. MELTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5309 (1971).
- (141) D.A. EVANS y G.C. ANDREW, *Acc. Chem Res.*, 7, 147 (1974).
- (142) D. SEEBACH y M. KOLB, *Chem & Ind.* (London), 687 (1974); O.W. LERER, Jr., *Tetrahedron*, 32, 1943 (1976).
- (143) K.M. PATEL y W. REUSCH, *Synth. Commun.*, 5, 27 (1975).
- (144) T. NAKAI y T. MIMURA, *Yuki Gosei Kagaku Kyojishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)*, 35, 964 (1977).
- (145) V.V. KANE, V. SINGH, A. MARTIN y D.L. Doyle, *Tetrahedron*, 39, 345 (1983).
- (146) a) D.A. EVANS y G.C. ANDREWS, *Acc. Chem. Res.* 7, 147 (1974); b) en ref. 144; c) P.S. WHARTON y D.H. BOHLER, *J. Org. Chem.* 26, 3615 (1961); d) G. BUCHI y J.C. VEDERAS, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 9128 (1972); e) G. BUCHI y D. EGGER, *J. Org. Chem.*, 36, 2021 (1971); f) P. GRIECO, *Ibid.* 37, 2363 (1972); g) Y. OSHIMA, H. YAMAMOTO y H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4446 (1973); h) W.G. DAUBEN y D. M. MICHNO, *J. Org. Chem.*, 42, 682 (1977); i) T. NAKAI, T. MIMURA

- y T. KUROKAWA, *Tetrahedron Lett.*, 19, 2895 (1978); j) B.M. TROST y J.L. STANTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 4018 (1975).
- (147) T. NAKAI, E. WADA y M. OKAWARA, *Tetrahedron Lett.*, 16, 1531 (1975).
- (148) L. GHOSEZ, "New Methods for Formation of Carbon-Carbon bonds" en "Organic Synthesis Today & Tomorrow" loc. cit. (ver ref. 23), pág. 145.
- (149) A. MAERCKER, *Org. React.* 14, 270 (1965).
- (150) M. SCHLOSSER, "Topics in Stereochemistry", 5, 1 (1970).
- (151) J.S. BOUTAGG y R.E. THOMAS, *Chem. Rev.*, 74, 87 (1974); W.S. WADSWORTH, Jr., *Org. React.*, 25, 73 (1977).
- (152) C.E. GRIFFIN y G. WITSCHARD, *J. Org. Chem.*, 29, 1001 (1964); T.I. BIEBER y E.H. EISMAN, *J. Org. Chem.*, 27, 678 (1962); C.E. GRIFFIN y G. WITSCHARD, *Ibid.* 27, 3334 (1962).
- (153) K.B. BECKER, *Tetrahedron*, 36, 1717 (1980).
- (154) K.J. SHEA, *Tetrahedron*, 36, 1683 (1980).
- (155) G.A. FLYNN, *J. Org. Chem.*, 48, 4125 (1983).
- (156) R.G. EILERMAN y B.J. WILLS, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 30 (1981).
- (157) L.E. OVERMAN y K.L. BELL, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1851 (1981).
- (158) A. B. SMITH III y R.K. DIETER, *Tetrahedron*, 37, 2407 (1981).
- (159) L. LOMBARDEO, L.N. Mander y J.V. TURNER, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 6626 (1980).
- (160) K.C. NICOLAU y R.E. ZIPKIN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 20, 785 (1981).
- (161) J. HAMER (Ed), "1, 4-Cycloaddition Reactions", Academic Press, New York 1967.
- (162) H. WOLLWEBER, "Diels-Alder Reaktion", Thieme Verlag, Stuttgart, 1972, pág. 185.
- (163) S.M. WEINREB y R.R. STAIB, *Tetrahedron*, 38, 3087 (1982).
- (164) D.L. BOGER, *Tetrahedron*, 39, 2869 (1983).
- (165) T. KAMETANI y H. NEMOTO, *Tetrahedron*, 38, 3 (1981).
- (166) T. KAMETANI, H. SUZUKI y H. NEMOTO, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 2890 (1981).
- (167) Y. ITO, S. MUJATA, M. NAKATSUKA y T. SAEGUSA, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5250 (1981).
- (168) G. STORK, G. CLARK y S. SHINER, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4948 (1981).
- (169) S. DJURIC, T. SARKAR y P. MAGNUS, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 6885 (1980).
- (170) TETSUJI KAMETANI, Y. Suzuki, H. Furuyama y T. HONDA, *J. Org. Chem.*, 48, 31 (1983).
- (171) N.A. KHATRI, H.F. SCHMITTHENNER, J. SHIRINGARPURE y S.M. WEINREB, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6387 (1981).
- (172) G.E. KECK, E. BODEN y U. SONNEWALD, *Tetrahedron Lett.* 22, 2615 (1981).
- (173) S.F. MARTIN y CHIN-YUN TU, *J. Org. Chem.*, 46, 3763 (1981).
- (174) S.F. MARTIN, CHIN-YU TU, M. KIMURA y S.H. SIMONSEN, *J. Org. Chem.* 47, 3634 (1982).
- (175) J.D. WHITE y B.G. SHELDON, *J. Org. Chem.*, 46, 2273 (1981); W.R. ROUSH y E. HALL, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5200 (1981).

- (176) A. KOROLEV y V. MUR, *Dokl. Akad. Nank, SSSR*, 59, 251 (1958); C. A. 42, 6776f (1958).
- (177) H.M. WALBORSKY, L. BARASH, T.C. DAVIS, *J. Org. Chem.* 26, 4778 (1961).
- (178) Para una revisión del tema véase: Y. MORI, *J. Synt. Org. Chem. (Yuki Gosei Kagaku)*, 40, 321 (1982).
- (179) Para un enófilo, véase B.M. TROST, D.O'KRONGLY y J.L. BELLETIVE, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7595 (1980). Para un dienófilo véase W. OPPOLZER, C. CHAPUIS, G.M. DAO, D. REICHLIN y T. GODEL, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4781 (1982).
- (180) W. CHOY, L.A. REED, III SATORU MASAMUVE, *J. Org. Chem.*, 48, 1137 (1983).
- (181) W. OPPOLZER, en "Current Trends in Organic Synthesis", loc. cit. (ver ref. 45), pág. 131.
- (182) R.B. WOODWARD y R. HOFFMANN, *Angew. Chem.*, 81, 797 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 781 (1969).
- (183) C.W. BIRD "Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis" Cap. I. Academic Press, New York, 1967.
- (184) E.D. SERBERG y K.P.C. VOLLHARDT, *J. Org. Chem.* 47, 3447 (1982).
- (185) a) H.M.R. HOFFMANN, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 556 (1969); b) B.B. Snider, *Acc. Chem. Res.*, 13, 426 (1980).
- (186) W. OPPOLZER, *Pure Appl. Chem.*, 53, 1181 (1981).
- (187) W. OPPOLZER, C. ROBBIANI y K. BATTIG, *Helv. Chim. Acta*, 63, 2015 (1980).
- (188) B.B. SNIDER y E.A. DEUTSCH, *J. Org. Chem.*, 48, 1823 (1983).
- (189) Para una comunicación preliminar a este trabajo, véase B.B. SNIDER y E.A. DEUTSCH, *J. Org. Chem.* 47, 745 (1982).
- (190) B.B. SNIDER y G.B. PHILLIPS, *J. Org. Chem.*, 48, 3685 (1983).
- (191) M. BERTRAND, M.L. RONMESTANT y P. SYLVESTRE-PANTHET, *Tetrahedron Lett.* 22, 3589 (1981).
- (192) G.E. Kech. R.R. Webb y J.B. YATES, *Tetrahedron*, 37, 4007 (1981).
- (193) E. FISCHER, *BER. Dtsch. Chem.*, 27, 3231 (1874).
- (194) V. PRELOG, *Helv. Chim Acta*, 36, 308 (1953).
- (195) D.J. CRAM y F.A. ABDELHAFEZ, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5828, 5851 (1952).
- (196) J.D. MORRISON y H.S. MOSHER, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice-Hall-Englewood Cliffs, New York, 1972.
- (197) E. ELIEL, *Tetrahedron*, 30, 1503 (1974).
- (198) J.W. APSIMON y R.P. SEGUIN "Recent Advances in Asymmetric Synthesis", *Tetrahedron*, 35, 2797 (1979).
- (199) Por su especial interés se destaca la utilización de organoboranos en la síntesis de compuestos quirales. Entre otros se remite al lector a los trabajos de: a) H.C. BROWN, P.K. JADHAR y A. K. MANDAL, *Tetrahedron* 37, 3547 (1981); b) H.C. BROWN, A.K. MANDAL, N.M. YOON, B. SINGAUM, J.R. SCHNIER y P.K. JADHAR, *J. Org. Chem.*, 47, 5069 (1982); c) H.C. BROWN, P.J. JADHAR y A.K. MANDAL, *J. Org. Chem.* 37, 5074 (1982).

- (200) R.B. WOODWARD, E. LOGUSCH, K.P. NAMBIAR, K. SAKAN y D.E. WARD, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 3210, 3213, 3215 (1981).
- (201) Trabajo de referencia, S. Masamune en "*Organic Synthesis Today & Tomorrow*", loc. cit. (ver ref. 23), pág. 197.
- (202) N. NAGAOKA, W. RUTSCH, G. SCHMID, H. ILO, M.R. JOHNSON y Y. KISHI, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 7962 (1980); H. LIO, H. NAGAOKA y Y. KISHI, *ibid.* 102, 7965 (1980); H. NAGAOKA, G. SCHMID, H. IIO y Y. KISHI, *Tetrahedron Lett.* 22, 899, 2451 (1981); H. NAGAOKA y Y. KISHI, *Tetrahedron*, 37, 3873 (1981).
- (203) MASAKATSU SHIBASAKI, MAYUNI YAMAZAKI, KATSUBIO ISEKI y SHIRO Ikegami, *Tetrahedron Lett.* 23, 5311 (1982).
- (204) M.L. BREMMAR y S.M. WEINREB, *Tetrahedron Lett.* 24, 261 (1983).
- (205) Véase: S. HANESSIAN, "*Total Synthesis of Natural Products*", en *Organic Chemistry Series*, Ed. J.E. BALDWIN, vol. 3. Pergamon Press, Oxford, 1983.
- (206) a) B. FRASER-REID y R.C. ANDERSON, *Progress Chem. Org. Nat. Prod.*, 39, 1 (1980) b) A. VASELLA en "*Modern Synthetic Methods*", R. SCHEFFOL, ed. Otto Salle Verlag Frankfurt am Main, Germany, 1980, pa. 173; c) B. FRASER-REID, L. MAGDZINZKI y B. MOLINO en "*Current Trends in Organic Synthesis*" loc. cit. (ver ref. 45), pág. 197.
- (207) S. HANESSIAM, D. DELORME, P.C. TYLER, G. DEMAILLY y Y. CHAPLEAUR, en "*Current Trends in Organic Synthesis*" loc. cit. (ver ref. 45), pág. 205.
- (208) E.J. COREY, D.A. CLARK, G. GOTO, A. MARFAT, C. MIOSKOSKI, B. SAMUELSON y S. HAMMARSTROM, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 1436, 3663 (1980).
- (209) M. MACOSZA y B. SERAFIN, *Rocz. Chem.*, 39, 1223 (1965).
- (210) C.M. STARKS, D.R. NAPIER, Pat. Po 1.573.164. Chem. Abstr. 72, 115271t (1970).
- (211) A. BRANDSTROM y K. GUSTAVII, *Acta Chem. Scand.*, 23, 1215 (1969).
- (212) a) C.M. STARKS, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 195 (1971); b) C.M. STARKS, R.M. OWENS, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 3613 (1973).
- (213) N.A. GIBSON y J.W. HOSKING, *Aust. J. Chem.*, 18, 123 (1965).
- (214) E.V. DEHMLOW, *Tetrahedron Lett.* 17, 91 (1976); E.V. DEHMLOV y T. REMMLER, *J. Chem Res. (S)* 72, (M) 766 (1977).
- (215) Se dispone de una amplia bibliografía en la que se puede encontrar numerosas referencias de la aplicación de la catálisis por transferencia de fase, en síntesis orgánica. Como ejemplo se pueden citar: "*Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*" de W.P. WEBWE y G.W. GOKEL, Springer, Berlín 1977 y, "*Phase Transfer Catalysis*" de E.V. DEHMLOR y S.S. DEHMLOR. *Monographs in Modern Chemistry Series*, Vol 11, Verlag Chemie, Basilea, 1980.
- (216) Véanse las siguientes revisiones: a) A. MCKILLOP y D.W. YOUNG, *Synthesis*, 401, 481 (1979); b) A. AKELAH y D.C. SHERRINGTON, *Chem. Rev.*, 31, 557 (1981).
- (217) R.B. MWRRIFIELD, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2149 (1963).
- (218) A. POLLAK, R.L. BAUGHN, O. ADALSTEINSSON y G.M. WHITESIDES,

- J. Am. Chem. Soc., 100, 302 (1978); véase también (una revisión) C.J. SUCKLING, *Chem. Soc. Reviews*, 6, 215 (1977).
- (219) S. MOON, L. DUCHIN, J.V. COONEY, *Tetrahedron Lett.*, 20, 3917 (1979).
- (220) S. RAUCHER y P. KLEIN, *J. Org. Chem.*, 46, 3558 (1981).
- (221) S. PRAKASH, J.D. PAUDEY, *Tetrahedron*, 21, 903 (1965).
- (222) B.H. HAN y P. BOUDJOUK, *J. Org. Chem.*, 47, 752 (1982).
- (223) A.J. FRY, F.S. GINSBURG y R.A. PARENTE, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1040 (1978).
- (224) J.L. LUCHE y J.C. DAMIANO, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7926 (1980).
- (225) J.L. LUCHE, C. PETRIER, A.L. GEMAL y N. ZIKRA, *J. Org. Chem.*, 47, 3806 (1982).
- (226) B.H. HAN, P. BOUDJOUK, *Tetrahedron Lett.* 22, 2757 (1981); *ibid.*, 22, 3813 (1981).
- (227) BYUNG-HEE HAN y P. BOUDJOUK, *J. Org. Chem.*, 37, 5030 (1982).
- (228) M.M. BAIZER, *Tetrahedron*, 40, 935 (1984).
- (229) J. HAGGIN, *Chem. & Eng. News*, 61, 7 (1983).
- (230) A.L. LONG, S.S. RUBENSTEIN y L.J. JONCAS, *Chem. & Eng. News*, 61, 22 (1983).
- (231) T.D. SALATIN y W.L. JORGENSEN, *J. Org. Chem.*, 45, 2043 (1980).
- (232) T.D. SALATIN, D. McLAUGHLIN y W.L. JORGENSEN, *J. Org. Chem.*, 46 5284 (1981).
- (233) C.E. PEISHOFF y W.L. JORGENSEN, *J. Org. Chem.* 48, 1970 (1983).
- (234) J.S. BURNIER y W.L. JORGENSEN, *J. Org. Chem.*, 48, 3923 (1983).

**DISCURSO
DE
CONTESTACION**

Por el Excmo. Sr. D. Antonio Doadrio López
Decano de la Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid.

Excmos. Sres. académicos, señoras y señores:

Una vez más ocupo la tribuna para cumplimentar el encargo recibido de esta Real Academia y si bien puedo afirmar, que ello constituye para mí un alto honor, la satisfacción y hasta el legítimo orgullo que tal honor me depara se equilibra, en parte, con la preocupación que me produce el considerar la responsabilidad que asumo en estos momentos.

Contesto al recipiendario en nombre de la Academia y los muchos saberes que en ésta se encierran contrastan con mis escasas posibilidades de poder salir airoso de este cometido, dadas mis limitaciones en el tema que se acaba de exponer. Me va a ser difícil cumplir el encargo recibido con la altura expositiva y el rigor científico que esta Academia de Farmacia se merece y a la que está acostumbrada por las intervenciones de otros académicos.

Afortunadamente, hay algo más. Este solemne acto académico no se puede encuadrar, al menos para mí, entre las coordenadas de un cumplimiento protocolario del encargo que, en su día, me fue encomendado por la Junta de Gobierno de la Academia. Aunque pueda considerar y de hecho así lo considero muy satisfactoria y honrosa tal petición, ésta presenta un encuadramiento rígido que viene impuesto por el propio formalismo académico.

Pero hay más, algo más que escapa de esas limitaciones académicas y permite un desbordamiento de sentimientos y emociones, por fuera de un marco rigorista. Porque en este acto académico cumplo con otra petición, menos formalista, y más afectiva y humana: la de un compañero, un amigo, con el que inicié mis andaduras universitarias hace ya más de cuarenta años en este mismo lugar, entre estos muros que durante varios años albergaron nuestras ilusiones y nuestras esperanzas y en el que se fue forjando nuestra formación humana y científica.

Desde aquel comienzo, nuestras vidas fueron discuriendo paralelas: compañeros de carrera, realizamos simultáneamente los exámenes de Premios Extraordinarios de Licenciatura y Doctorado, y los concursos-oposiciones de Profesores Adjuntos, Profesores farmacéuticos del Laboratorio Municipal, y con muy poca diferencia de tiempo las de Catedrático y Profesor Agregado.

Al cabo de los años, cuando abordamos, sin temor y con ánimo decidido, los últimos tramos de aquel ilusionado caminar que nos marcaron nuestros maestros, volvemos a encontrarnos en nuestro inicial punto de partida, manteniendo aún vivas aquellas ilusiones y aquel ansia de saber que supieron inculcarnos.

En la noria de la vida hemos vuelto al mismo punto y como entonces seguiremos por la misma senda, con los mismos objetivos, transmitiendo a los que nos van a suceder nuestra fe en la labor creadora de la Ciencia, y forjadora de espíritus.

En este lugar de reencuentro en el que aún parece que resuena el eco de sus palabras y en este momento en el que deseáramos detener el tiempo para recordar sus enseñanzas y valorar el impacto que su ejemplo produjo en nuestra trayectoria, la primera intervención de ambos va dirigida a evocar, solidariamente, el recuerdo de aquellos Profesores que en este mismo lugar, bajo este techo, contribuyeron eficazmente, con sus enseñanzas y su comportamiento humano, a que en este momento dos de sus discípulos nos encontremos aquí, después de haber alcanzado la plenitud de nuestra vida académica.

Vaya nuestra gratitud para los que afortunadamente nos escuchan y un emocionado recuerdo para los ausentes, cuyo espíritu perdurará siempre en este Centro, en otro tiempo Facultad de Farmacia a la que consagraron sus vidas con generosidad y sacrificios.

Entrando ya de lleno en el tema que tradicionalmente se aborda en la contestación a un discurso de recepción, he de glosar, en primer lugar, la personalidad, científica, profesional y humana del Profesor González Trigo. Tarea compleja y delicada pues siempre es difícil enjuiciar objetivamente una vida humana, ya que la estamos observando desde nuestra particular perspectiva que no es la del interesado y se nos escapa con ello numerosos matices, aunque medie un conocimiento bastante íntimo, como es este el caso.

La labor, sin embargo, me era excepcionalmente grata pues iban pasando delante de mí, como en un calidoscopio, las imágenes de una vida consagrada al trabajo con la tenacidad y firme resolución que se atribuye a su raza, pero que en él ha adquirido su máximo exponente. Trabajo tenaz, intenso, pero, sobre todo, organizado lo que le ha permitido obtener de él un máximo provecho.

Con el temor y la casi segura convicción que he de dejar en el tintero hechos y lo que es peor valoraciones, voy a abordar mi tarea que aunque dificultosa me resulta especialmente grata desde el punto de vista personal y afectivo.

Entre las brumas de un pasado ya muy lejano me parece entrever la imagen del beneficiario cuando era estudiante en este edificio que en aquel entonces era Facultad. Constituíamos una promoción, la prime-

ra después de la guerra, de características muy singulares. En mayor ó menor grado, en una ó en otra forma, todos habíamos pasado las vicisitudes de la contienda que asoló a España y muchos recordaban dolorosamente el cruel zarpazo inferido a familiares muy queridos. Es por esto por lo que formábamos lo que se ha denominado con aviesa intencionalidad política, la generación del silencio aunque, en realidad, era el silencio en la meditación y en el recuerdo.

Como suele acontecer con los períodos postbélicos sentíamos todos un ansia tremenda de vivir, un agradecimiento íntimo pero desbordante, que se manifestaba en nuestras formas de actuar y convivir dentro de la Facultad.

Pero al ansia de vivir se superponía un ansia de saber. Teníamos que recuperar tres interminables años durante los cuales, una gran mayoría no habíamos podido continuar nuestros estudios y necesitábamos reemprender un camino que se nos había cerrado.

Aquella generación del silencio no disponía de tiempo para discutir, polemizar, reclamar o exigir derechos pues teníamos por delante una árdua tarea, aunque nos alentaba una fe y una esperanza que allanaba todas las dificultades con que tropezábamos y que no eran pocas.

Entre el Profesorado de aquella época sucedía algo parecido, ya que con excepción de cuatro Catedráticos a los que acompañaba la aureola de un prestigio que para nosotros era mítico, los restantes, en aquel entonces aún muy jóvenes, sentían también la ansiedad de recuperar el tiempo perdido y de perfeccionar sus conocimientos, ya que en su mayor parte se encontraban en período preparatorio de oposiciones.

El clima general era de euforia, tanto para Profesores como para alumnos, pero al mismo tiempo de trabajo y, sobre todo, de superación. En ese ambiente era difícil destacar y, sin embargo, el joven alumno González Trigo comienza enseguida a destacarse entre sus compañeros y entre el Profesorado como un discípulo aventajado al que le caracterizaba un ansia insaciable de aprender, y un pundonor casi excesivo, del cual recuerdo algunas anécdotas muy demostrativas. Su vocación de trabajo y su espíritu de superación eran proverbiales y han constituido y seguirán constituyendo siempre el motor impulsor en su trayectoria científica y humana.

Como colofón de sus brillantes estudios de Licenciatura obtiene el Premio extraordinario y el Premio Dr. Graiño de esta Academia. Su vocación universitaria en un campo específico de la Ciencia se había ido forjando en aquellos años y al terminar la Licenciatura ingresa en el Laboratorio de Química Orgánica para realizar su Tesis Doctoral bajo la dirección del Prof. D. Cándido Torres. Desde ese momento queda vinculado definitivamente, sin solución de continuidad, a la Cátedra de

Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de Madrid, en la que fue pasando por todos los puestos del Profesorado.

Terminada la Tesis da comienzo su vida académica con un primer nombramiento de Ayudante de clases prácticas de Química orgánica y posteriormente el de becario en la recién creada Sección de química farmacéutica del Instituto Alonso Barba del C.S.I.C., de cuyo centro pasó luego a ser Ayudante en la Sección de Química orgánica.

Comienza entonces la batalla, que tanto el nuevo académico, como otros muchos de su generación, tuvimos que emprender para mantener viva una vocación universitaria investigadora y docente y no exclusivamente investigadora que se realizaba por otros cauces. Basta considerar que en Farmacia solo existían cuatro Cátedras de cada disciplina en todo el país, que ya se habían ocupado por jóvenes Profesores, por lo que, de no ocurrir hechos imprevisibles, se vislumbraba una espera de más de veinte años como así sucedió en nuestros respectivos casos. Era necesario compaginar esa vocación con las necesidades perentorias de la vida.

Al contestar a mi discurso de ingreso en esta Academia, mi maestro, el Profesor Montequi decía las siguientes frases: "Al terminar la carrera, Doadrio como otros buenos estudiantes tenía asentadas en su alma dos inclinaciones distintas. Una, la de la necesidad, que le mueve a usar utilitariamente sus conocimientos y otra, la vertiente de la generosidad, que le lleva irresistiblemente a participar en aventuras científicas que admira de todo corazón".

A esta última tendencia se ha de atribuir, que el Dr. González Trigo efectuase las oposiciones a Profesor Adjunto de Química Orgánica ya que las condiciones económicas, y lo que es peor sociales y de posición profesional del cargo recién creado, solo se podían compaginar con una vocación universitaria muy arraigada y muy querida. Afortunadamente, esta situación, ha sido superada, y en estos momentos el ambiente es mas propicio para realizar una labor equitativa en equipo.

La necesidad de adquirir una situación estable, en espera de alcanzar algún día la meta que le ilusionaba le impulsa a tomar parte en el concurso oposición para Inspectores farmacéuticos municipales del Laboratorio Municipal de Higiene de Madrid, en el que ingresa en 1951, ocupando luego la plaza de Jefe del Parque de desinfección de dicho centro.

Con posterioridad, en 1953, obtiene también por oposición una plaza de técnico superior en la Empresa nacional Calvo Sotelo, siendo destinado en el Centro de Investigación como Jefe del Laboratorio de Química orgánica. Posiblemente para muchos este puesto hubiese significado una situación profesional estable pero para el Prof. González Trigo, con un espíritu ávido de adquirir conocimientos y una vocación universitaria que se mantenía viva, era nada mas que un medio para poder atender a su inquietud científica que le llevaría a otras metas. Esto hace

que empieza a desarrollar en la Calvo Sotelo una labor investigadora en el campo por el que demostraba un especial interés y que ha constituido su discurso de recepción: las síntesis orgánicas. Fruto de los estudios llevados en ese Centro son un conjunto de trabajos de investigación publicados, además de su participación en los programas de investigación de la empresa.

Va transcurriendo así un prolongado lapso de tiempo, en el que con grandes esfuerzos y muchos sacrificios personales consigue mantener viva su vocación universitaria y por fin llega el ansiado día en el que se anuncian las oposiciones a Profesor Agregado de Química orgánica de la Facultad de Farmacia de Madrid. Soy testigo de excepción de los difíciles problemas personales que debía resolver previamente para poder cumplir sus deseos vocacionales pues, entre otros, tenía que romper con una situación estable ya consolidada y adentrarse en otra envuelta en neblinas. Sin embargo, su vocación supera a sus razonables dudas y en febrero de 1968 obtenía la Agregaduría, lo que significó la renuncia a los otros puestos profesionales obtenidos también con el esfuerzo de una oposición.

Permitidme en este momento una breve digresión. Mucho se ha polemizado ultimamente sobre las ventajas e inconvenientes de las oposiciones y parece que finalmente han triunfado sus detractores. Mi conocimiento del Dr. González Trigo, me permite afirmar que en una persona que como él consigue sus situaciones profesionales a través de cuatro oposiciones no se producen huellas traumatizantes como ahora se dice, sino, por el contrario, una satisfacción íntima que justifica por sí sola todos los sacrificios. Esto desde un punto de vista personal, y si se considera con una visión institucional, los resultados del esfuerzo que exigen las oposiciones se traducen en la mayor parte de las veces en beneficios para la institución, como ha sucedido en el caso del Profesor González Trigo. Lo que vaya a acontecer en el futuro está aún por ver, y ojalá que dé buenos resultados, pero no es justificable como reacción a un sistema que no funcionaba pues son innumerables los ejemplos y uno de ellos es el que ahora nos ocupa, que prueban la bondad del método anterior, el cual solo requería ligeras modificaciones.

Cuatro años después de obtener la Agregaduría se hace cargo de la Cátedra de Química orgánica, al quedar vacante por jubilación del Prof. D. Cándido Torres, y en febrero de 1974 ocupa la Cátedra en propiedad mediante concurso de acceso. Completada así su carrera docente, que se había desarrollado sin solución de continuidad en la Facultad de Farmacia de Madrid desde alumno a Ayudante, Adjunto, Agregado y Cate-drático.

Desde ese momento empieza a desarrollar una gran actividad al frente de la Cátedra y como Director del Departamento de Química orgánica

y farmacéutica. Poco tiempo después de su toma de posesión, tiene que hacer frente a los problemas que para ese Departamento significa la inclusión en el nuevo plan de estudios de dos asignaturas; la Química farmacéutica, y las Síntesis orgánica, esta última optativa en la opción industrial. Organiza sus enseñanzas teóricas, y prácticas, pero lo que es más importante constituye un equipo de investigación en torno a estas disciplinas de gran significado para nuestra Facultad.

El crear un núcleo investigador en el nuevo campo de actividades de la Cátedra representaba un gran esfuerzo y requería un equipo de personas eficaces y medios materiales. Paulatinamente lo consigue y en la actualidad dispone el Departamento de un excelente grupo de investigadores que prestigian a la Facultad y enaltecen al que supo poner en marcha esa dura tarea, transformando en realidad sus ilusiones retenidas.

Fruto del esfuerzo realizado son las 20 Tesis Doctorales, 40 Tesinas de Licenciatura, 50 trabajos de investigación y más de 60 comunicaciones a Congresos que han sido realizados en el Departamento de Química orgánica durante estos últimos años desde que ocupa su dirección.

A la tradicional Química orgánica de segundo año de la carrera le dedica también una atención especial y buena prueba de ello es su obra de Química orgánica en la que, manteniendo la tradicional sistemática, introduce conceptos mecanicistas y estructurales, actualizando sus enseñanzas.

Su amor a la Facultad de Farmacia de Madrid a la que debía mucho, pero a la que ha entregado más, le impulsa a aceptar el cargo de Vicedecano, atendiendo también a la petición de un compañero colaborando eficazmente conmigo en las tareas decanales.

¿Cuál sería el colofón final a esta breve exposición de los méritos del nuevo académico? Yo diría que es la historia muy resumida y mal hilvanada por mí, de un hombre de firmes convicciones, de voluntad decidida, que con tesonera laboriosidad ha conseguido abrir el camino que desde siempre tenía trazado, a pesar de las grandes dificultades a que a ello se oponían. La fe y esperanza que mantuvo le ha conducido finalmente al puesto que siempre deseaba. Buen ejemplo para tantos que se amilanan y desaniman con los primeros tropiezos y no saben, o no quieren, mantener a ultranza una ilusión y transformarla al fin en una realidad vivificante.

Por su carácter preceptivo, voy a dedicar un comentario al discurso de recepción que acabamos de escuchar, pues su omisión pudiera parecer descortesía. Comentario que ha de ser necesariamente muy breve y superficial pues me resultaría muy difícil aportar alguna novedad a un tema que ha sido magistralmente elaborado por el nuevo Académico y que además le conoce por su experiencia personal y la de su equipo de colaboradores.

En mi discurso de recepción como académico expuse, con bastante extensión las relaciones que en la actualidad existen entre la química inorgánica, al menos en la parte que es objeto de mi atención preferente, y la química orgánica, así como entre ambas y la Bioquímica, a través de las denominadas Química bioinorgánica y biorgánica, respectivamente. Muy resumidamente pudiera decirse que la irrupción en ambas ramas de la química de conceptos teóricos unificados como los referentes a enlaces, estructuras, mecanismos de reacciones, y de técnicas instrumentales idénticas, como espectroscopía IR, RNM, masas, entre sus métodos de trabajo, ha permitido establecer un fuerte nexo de unión entre dos ramas de la química que nacieron con concepciones absolutamente diferentes.

Dentro de la temática desarrollada en su discurso de recepción hay dos apartados que realmente pueden abordarse indistintamente por un inorgánico o un orgánico. Me refiero a los ionóforos y compuestos organometálicos, los cuales se incluyen en mis programas de Química inorgánica y bioinorgánica.

Constituyen estos dos casos un buen ejemplo que avala las supuestas ventajas de las actividades interdisciplinares. La visión parcial y por separado de un inorgánico y de un orgánico en éstos, como en otros muchos temas parecidos, es decisiva para conseguir una visión global coherente.

En los ionóforos tanto naturales como sintéticos juega un papel muy importante la molécula orgánica, la cual va a formar un hueco de tamaño determinado en el que están situados grupos funcionales con átomos dadores de oxígeno, capaces de unirse, por atracciones ión-dipolo, a los cationes metálicos.

Pero las características de estos últimos van a influir también notablemente en el resultado final, pues al introducirse en el hueco, liberándose de sus moléculas de agua de coordinación, van a provocar cambios conformacionales en algunos casos, como en las actinas. Esto hace que se sitúen los grupos hidrofobos al exterior permitiendo que el catión pueda atravesar la parte lipídica de las membranas celulares. La adaptación de la molécula orgánica al ión metálico, rodeándole de una manera que se ha denominado "pelota de tenis", ocasiona que cuando aquella es muy flexible, como sucede a las actinas, sea indiferente el tamaño del ión metálico y, en consecuencia, carezcan de selectividad.

Por el contrario, en los ionóforos que sean moléculas orgánicas con pocas posibilidades de cambios conformacionales, como sucede a la valinomicina, a consecuencia de la existencia de seis enlaces de hidrógeno intramoleculares, el tamaño del catión desempeña un papel muy importante. Si es demasiado pequeño quedaría muy alejado de los átomos dadores situados en el hueco y si es demasiado grande no cabría en éste.

En consecuencia manifiesta una selectividad para el potasio respecto al sodio que permite entrever lo que de hecho sucede in vivo en la bomba de sodio, potasio.

En igual sentido, los ionóforos sintetizados por los químicos orgánicos que pertenecen al grupo de éteres coronas, no son aptos para cambios conformacionales, y han resultado los más adecuados para el estudio de los procesos de complejación con iones metálicos, los cuales han sido realizados en su mayor parte por químicos inorgánicos.

El Profesor González Trigo dice en su discurso de recepción que los organo-metálicos constituyen una de las áreas de mayor expansión de la Química orgánica, mientras que en mi correspondiente discurso de recepción en 1971, decía yo lo mismo pero referido a la Química Inorgánica. El punto justo está en las palabras que pronunciaba el año pasado en un acto análogo el Profesor Gutiérrez Ríos: "Las ramas tradicionales de la Química, Inorgánica, Orgánica y Físico-Química estan perdiendo en ciertas zonas su identidad, su carácter distintivo. Mas adelante decía: "Los compuestos órgano metálicos, o la bioinorgánica salidaria de la biorgánica constituyen ejemplos de penetración del químico inorgánico en campos que eran específicos del Químico Orgánico, resultando zonas de superposición de ambas ramas de la Química, y es más bien el aspecto que se considere lo que determina su caracter orgánico o inorgánico".

De la mano del nuevo Académico nos hemos adentrado en el mundo maravilloso de las síntesis orgánicas. Con maestría singular nos ha mostrado las inmensas posibilidades que ofrecen tanto desde un punto de vista práctico como teórico. Desde sus aplicaciones en química farmacéutica, a las que dedica una atención especial, a la síntesis de sólidos perfectos como el dodecaedraño, todos los temas tratados se estructuran en un conjunto coherente, en el que se combinan ordenadamente conceptos teóricos con métodos de trabajo.

El entusiasmo del Profesor González Trigo por las síntesis orgánicas y por la disciplina de la que es titular le lleva a afirmar que a la química en general y a la química orgánica en particular se le puede pedir, todo, o casi todo con la seguridad que tarde o temprano encontrará solución al problema planteado. Esta profesión de fe que le honra está en armonía con su vocación y con la ilusión que ha mantenido al socaire de todas las dificultades.

Sin embargo, mucho se podía polemizar y de hecho así se está haciendo sobre las ventajas o inconvenientes que estos logros materiales de la química ocasionan a la humanidad y si sus fines están orientados exclusivamente a un avance de la civilización o son menos altruistas. Como éste no es el momento ni el lugar apropiado para ello, solo cabe pedir que se cumpla la invocación que hace el nuevo académico al termi-

nar su discurso. Esperemos que no se vuelvan a repetir las inmensas tragedias que en estos momentos en los que escribo se han producido con compuestos orgánicos de síntesis, y que éstas contribuyan, como hasta ahora lo han venido haciendo, a extender las ventajas que aporta la civilización a los últimos confines de nuestro planeta.

Profesor González Trigo: En este acto tomáis posesión de una plaza de académico numerario de la Real Academia de Farmacia y a mí me cabe el honor y la satisfacción de daros la enhorabuena en nombre de todos los miembros de esta Corporación.

Mucho se ha escrito últimamente en la prensa diaria sobre el significado de estos actos. Cuando trazo estas líneas acaba de aparecer el artículo de un conocido intelectual, que en su desprecio olímpico por las Reales Academias las califica de tertulias eruditas.

Sería suficientemente congratulador y reconfortante el que desde este momento podáis participar en una tertulia erudita, si se tiene en cuenta la ramplonería que todo lo invade y a todos nos salpica, pero es que también aquí hay algo más.

Esta Academia, que el Prof. Montequi la calificaba de empresa generosa y patriótica, representa la síntesis de todas nuestras tradiciones. Estas tradiciones se fueron forjando en el transcurso de los tiempos, con la obra perseverante de generaciones de farmacéuticos que en campos diferentes y por caminos distintos trabajaron por un bien común y mantuvieron en su vida un ideal.

Desde hoy os incorporáis a una empresa de la que se puede afirmar categóricamente, sin matizaciones, que todos los que la integran laboran en ella con fines altruistas para un objetivo común, el perfeccionamiento de la humanidad a través del cultivo de la Ciencia.

En esta forja de espíritus podéis sentir la satisfacción íntima de contribuir con vuestra aportación a mantener una tradición que sigue teniendo vigencia porque es capaz de fundirse con el progreso.