

**LA SÍNTESIS ORGÁNICA: UNA EXTRAORDINARIA
HERRAMIENTA EN EL DESARROLLO HUMANO**

**Discurso leído por el Académico Electo
Iltmo. Sr. D. VÍCTOR MARTÍN GARCÍA
En el acto de su recepción el día 21 de noviembre de 2005**

**Discurso de contestación
por el Académico Numerario
Iltmo. Sr. D. JOSÉ BRETÓN FUNES**

Señores miembros de la Academia Canaria de Ciencias, colegas, amigos todos.

Antes de comenzar quisiera manifestar mi agradecimiento a los doctores Nácere y Bretón por propiciar la presente circunstancia. Mi más sincera gratitud a todos los miembros de la Academia por concederme tan alta distinción. El título de la charla elegido responde a mi interés y fascinación por el poder de la síntesis orgánica y la influencia que ha tenido, tiene y, estoy seguro, tendrá en el desarrollo humano. Esta fascinación, como no podía ser menos, es la que personalmente me ha impulsado a dirigir mis esfuerzos hacia este campo en el que he intentado hacer mi contribución o como se dice en términos coloquiales: aportar mi “granito de arena”. Ya se sabe, sin embargo, que participar en congresos y conferencias con colegas relacionados con nuestra materia, a pesar de las justas críticas que uno pueda recibir por el trabajo presentado, se circunscribe en discusiones que utilizan un lenguaje específico y, por tanto, fácil de usar. Aunque voy a tratar en todo momento que mi charla sea lo más asequible posible a un mayor número de tipos de oyentes, quiero de antemano pedir disculpas por algún uso del lenguaje demasiado restringido al tema de trabajo del que voy a hablar.

En 1828 un experimento realizado por Friedrich Wohler intentando preparar diferentes cianatos y entre ellos el de amonio, al calentar cianato de plomo o plata con una solución de hidróxido de amonio se encontró con unos cristales blancos que resultaron idénticos a la urea (obtenida de la purina), un bien conocido compuesto orgánico.

Este proceso que puede ser considerado a la vez como el nacimiento de una disciplina (La Química Orgánica) constituye de hecho el primer ejemplo de Síntesis Orgánica. El proceso asimismo asestó un golpe importante a la teoría del “vitalismo”. Según esta teoría los compuestos orgánicos solamente se podían fabricar por organismos vivos (animales o plantas) y necesitaba de una fuerza vital. 42 años más tarde (1870) esta sustancia se producía industrialmente a partir de carbamato de amonio. Nace con la Química Orgánica Sintética una nueva disciplina que se enfrenta a formidables desafíos al tratar de abordar la preparación en un laboratorio de lo que la naturaleza fabrica con la ayuda de las enzimas.

La síntesis química se subdivide en orgánica e inorgánica dependiendo del tipo de sustancias que se intenta fabricar aunque la subdivisión es cada vez menos aparente. Como veremos más adelante la síntesis orgánica esta cada vez más soportada en compuestos inorgánicos y, también, los nuevos materiales inorgánicos necesitan de fragmentos moleculares fabricados con metodología orgánica.

El término Síntesis Total surge como la descripción del trabajo sintético orientado a la fabricación de una molécula compleja (usualmente un producto natural o derivado) a partir de moléculas

simples. El término trata de distinguirse de la denominada síntesis parcial o semisíntesis en la que se utiliza un precursor relativamente complejo previamente fabricado o aislado de fuente natural.

En 1876, Graebe y Liebermann sintetizaron el colorante alizarina a partir del antraceno. Este colorante (rojo) había sido durante muchos años obtenido de la raíz de rubia (cultivada en Francia) y se fabricó a un coste muchísimo más bajo que el correspondiente a su aislamiento de fuentes naturales. En menos de cinco años se produjo un derrumbe de la economía en una amplia región agrícola con un impacto global negativo de toda la economía francesa. Desde este momento la industria basada en la síntesis orgánica ha estado produciendo un impacto cada vez mayor en las economías del mundo. A partir de derivados del petróleo miles son las sustancias que nos rodean y que directamente afectan nuestro modo de vida.

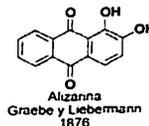


Ilustración 1

La síntesis orgánica orienta de manera central la actividad a la fabricación de aquellas moléculas conocidas que presenten propiedades singulares (usualmente un producto natural) pero su capacidad más sobresaliente es la de generar entidades químicas nuevas no conocidas hasta el momento.

De los millones de compuestos disponibles en el pasado siglo por síntesis orgánica muchos están directamente relacionados con nuestro modo de vivir actual. Por poner unos cuantos ejemplos por todos conocidos:

Fármacos que permiten curar enfermedades o prevenirlas.

Sustancias que permiten controlar la fertilidad.

Insecticidas.

Pesticidas.

Hormonas de plantas y animales.

Polímeros.

Tejidos.

Colorantes.

Cosméticos.

Detergentes.

Productos utilizables en electrónica y fotografía.

Nuevos materiales utilizables en la industria del automóvil, aviación y ordenadores.

Previsiblemente el impacto de esta ciencia en biología, física, medicina y nuevos materiales merece una atención muy especial y trazará el rumbo de la disciplina en los años venideros.

¿Qué moléculas justifican el enorme esfuerzo intelectual y material que requiere su síntesis? A pesar de la larga trayectoria como ciencia y de los impresionantes logros alcanzados, la Síntesis Orgánica es una ciencia joven, con extraordinario potencial en si misma y como herramienta fundamental en el desarrollo de otros campos tales como la medicina, biología, física y nuevos materiales.

Como campo de trabajo, la síntesis orgánica se puede subdividir en dos grandes áreas dependiendo de si se trata de sintetizar una determinada molécula o por el contrario desarrollar una nueva metodología capaz de modificar el conocimiento de acceso a determinadas moléculas.

En el área orientada a las moléculas una de los objetivos centrales son los productos naturales caracterizados no solo por la exteriorización de estructuras singulares sino por presentar actividades biológicas que permiten su uso práctico. Las moléculas de nuevo diseño con aplicación en estudios teóricos, productos utilizables en estudios biológicos (pesticidas, herbicidas, modificación de macromoléculas, etc.) y nuevos materiales del tipo cristales líquidos, semiconductores, soportes de almacenamiento, etc. constituyen objetivos de alto valor. Finalmente la búsqueda de sustancias

utilizables como fármacos para corregir o prevenir disfunciones orgánicas constituye uno de los pilares que fundamenta la necesidad de control y capacidad de construir nuevas moléculas.

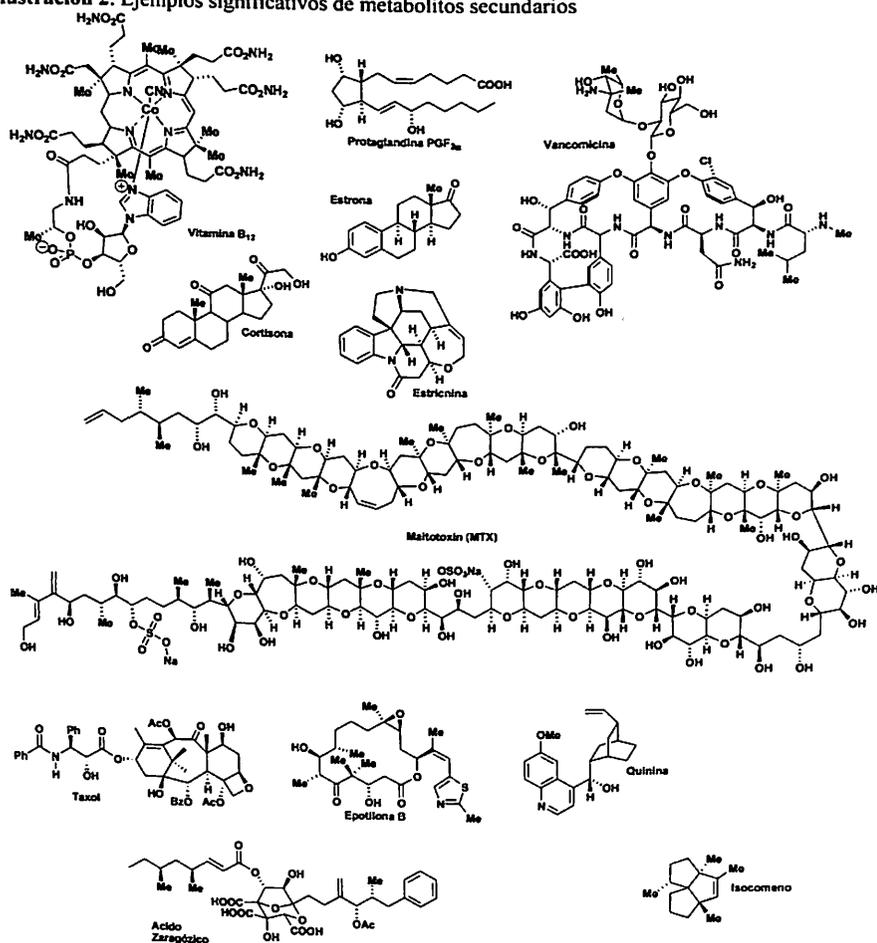
Como ciencia en continua evolución la síntesis orgánica necesita mejorar los procesos existentes para ser más eficaces y sobretodo para interaccionar lo menos posible con el medio-ambiente. La investigación metodológica orientada a la mejora de metodología es necesaria para conseguir reacciones cada vez mas eficientes en términos de rendimientos, utilización de disolventes menos agresivos, metales no-contaminantes y elaboración estructural fundamentalmente en lo que atañe a la estereoquímica.

Los millones de compuestos orgánicos conocidos son solo una parte muy pequeña de las prácticamente ilimitadas combinaciones posibles con solo 6 átomos (H, C, O, N, S, Cl). Junto a las posibles nuevas entidades químicas donde a priori no existe una característica estructural definida la naturaleza ofrece un impresionante elenco de sustancias con estructuras diversas y diferente origen. De manera general la diferenciación entre metabolitos primarios y secundarios (también denominados productos naturales) merece un comentario particular:

- Metabolitos primarios son aquellos productos presentes en los seres vivos cuya misión está directamente relacionado con propiedades de crecimiento desarrollo y reproducción. Estas sustancias no tienen porque ser expresadas continuamente pero si son esenciales para los seres vivos.
- Los productos generados y considerados no esenciales para la vida se consideran dentro del grupo de los metabolitos secundarios. El concepto es sin embargo ambiguo dado que existen moléculas que son esenciales para ciertos seres vivos (animales) pero que no existen en todos, por lo que estrictamente hablando, se engloban mejor en el grupo de los metabolitos secundarios. Así por ejemplo las vitaminas, hormonas sexuales, corticoides, prostaglandinas, etc. son esenciales para el crecimiento y reproducción en los animales pero no son generales en otros seres vivos. La función o importancia de estos compuestos en el desarrollo de los organismos vivos es usualmente de naturaleza ecológica y a menudo las sustancias tienen una función contra depredadores (herbívoros, patógenos, etc.), regulación de competencias entre especies diferentes y para facilitar los procesos reproductivos (feromonas).

Clasificaciones como alcaloides, terpenoides, policétidos, alifáticos y aromáticos ó ácidos orgánicos, fenoles, iridoides, saponinas, peptidos, éteres, resinas y aceites esenciales son las más frecuentemente encontradas en la literatura científica. En esta clase de sustancias es donde se produce la mayor diversidad estructural con las mas variopintas situaciones desde varios anillos aislados, fusionados, heterociclos, complejidad estereoquímica, etc. (Ilustración 2).

Ilustración 2. Ejemplos significativos de metabolitos secundarios



El fin último de la síntesis orgánica es el ensamblaje de un compuesto orgánico (la molécula objetivo, en inglés "the target molecule", una combinación de C, H, O, N, S, P, halógenos y B) a partir de materiales de partida disponibles y una serie de reactivos. Este proceso comienza con el diseño de un plan de síntesis en que se postulan una serie de etapas sintéticas utilizando sustancias y reactivos conocidos que van generando de manera previsible otras de mayor complejidad estructural. Si una transformación o maniobra sintética prevista en el plan sintético no ha sido demostrada antes en la literatura científica, se requiere un nuevo método sintético o táctica para resolver ese problema en particular. De esta manera la síntesis orgánica como ciencia se ve constantemente enriquecida por nuevas invenciones y descubrimiento resultante de estos procesos innovadores necesarios en un proceso de síntesis total en multietapas.

Las primeras manipulaciones sintéticas de hicieron de manera heurística y al azar. Si nos atenemos a la primera síntesis de Wöhler podría decirse que en este momento comienza de manera organizada a plantearse como ciencia. Ejemplos notables que constituyen pilares en esta disciplina son la síntesis señaladas en la presentación. Fue, sin embargo, a partir de la segunda guerra mundial cuando los éxitos de la síntesis orgánica y la síntesis total de productos naturales se suceden de manera consecutiva y en rápida expansión. De manera particular los trabajos de Woodward

demonstrando la posibilidad de sintetizar moléculas de altísima complejidad estructural empezaron a merecer un elevado respeto entre las demás ciencias.

La importancia de la síntesis orgánica y sus ciencias periféricas es claramente evidenciada en la frecuencia con que estas ciencias han sido galardonadas con los Premios Nobel. La ciencia ha evolucionado por su orientación hacia las nuevas y complejas moléculas que continuamente la naturaleza ofrece y la necesidad de fabricar moléculas de la manera más eficiente, más económica y mas amable con el medio ambiente. El refinamiento en las técnicas espectroscópicas, analíticas, cromatográficas, refinamiento en el control de temperatura, dispositivos para realizar reacciones en condiciones técnicas novedosas, etc. han actuado como elementos dinamizantes en el desarrollo de la síntesis orgánica como ciencia.

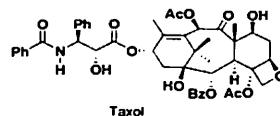
La Síntesis Orgánica y los premios Nobel

Año	Laureado	Trabajo
1902	Fischer, E.	Síntesis de Purina y azúcares
1905	Baeyer	Colorantes y química industrial
1910	Wallach	Compuestos alicíclicos
1912	Grignard	Reactivos de Grignard
	Sabatier	Hidrogenación con metales
1928	Windaus	Estructura de los esteroides y vitaminas
1930	Fischer, H.	Síntesis de la haemina
1937	Haworth	Investigación en carbohidratos
	Karrer	“ en vitaminas
1939	Ruzicka	Polimetileno y terpenos de alto Peso Molecular
1947	Robinson	Investigaciones sobre alcaloides
1950	Diels y Alder	Síntesis con dienos
1955	Vigneaud	Síntesis de compuestos con azufre y polipéptidos
1963	Ziegler y Natta	Síntesis de polímeros
1965	Woodward	Logros en el arte de la síntesis
1968	Khorana (med.)	Código genético y síntesis de proteínas
	Barton y Hassel	Conformación y su aplicación in química
1975	Prelog y Cornforth	Estereoquímica en las moléculas y reacciones orgánicas
1979	Brown y Wittig	El boro y el fósforo en síntesis orgánica
1981	Foffmann y Fukui	Desarrollo teórico de reacciones orgánicas
1984	Merrifield	Síntesis orgánica en matrices sólidas
1987	Cram, Lehn y Pedersen	Desarrollo de macromoléculas con interacciones específicas
1990	Corey	Desarrollo y metodología de la síntesis orgánica
1994	Olah	Química de carbocationes
1996	Curl, Kroto y Smalley	Descubrimiento y síntesis de los fullerenos
2000	Heeger, MacDiarmid y Shirakawa	Desarrollo de polímeros conductores
2001	Knowles, Noyori y Sharpless	Hidrogenación y oxidaciones asimétricas en Sínt. Org.
2005	Chauvin, Grubbs y Schrock	Metátesis en síntesis orgánica

El impacto directo del trabajo de algunos de los laureados en procesos realizados hoy de manera rutinaria en los laboratorios de síntesis demuestra cuan importante es la investigación y la interrelaciones entre las diferentes áreas de la química.

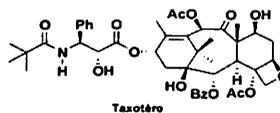
A lo largo de la historia de la química orgánica como ciencia los productos naturales han jugado un papel fundamental como herramientas para resolver problemas biológicos y de manera casi rutinaria los químicos orgánicos sintéticos ha fijado en ellos su atención con una doble orientación: proveer vías de acceso alternativas a los mismos y crear metodología y avance en la ciencia. Al sintetizar un producto natural se crean además alternativas directas a los mismos que sirven para buscar relaciones estructura-actividad orientadas a buscar la molécula mas efectiva.

El caso del taxol es muy significativo en muchos aspecto. Julio Cesar menciona en las Guerras de las Galias que Catuvolcus se suicidó tomando un extracto de raíces de tejo. Otras muchas menciones al carácter tóxico de dicho árbol son conocidas de la cultura popular. Es en 1971 se publica la estructura del taxol en base a un análisis cristalográfico por difracción de Rayos X. En 1992 se aprueba en USA su uso para el tratamiento del Cáncer de ovario.



Sin embargo la dosis estimada para un paciente es de unos 300 mg que implicaría el sacrificio de un árbol de 100 años de edad. Las posibles soluciones a este problema hubo que buscarla en la síntesis total o buscar fuentes alternativas.

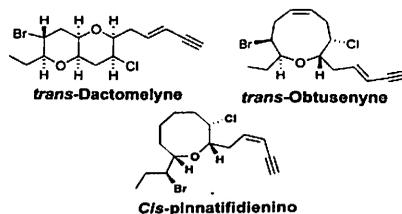
El descubrimiento de que de las hojas del tejo europeo (*Taxus baccata*) se podía aislar la 10-deacetilbaccatina III y que este producto se podía transformar en un derivado similar al taxol, denominado taxotère permitió la aplicación de estas sustancias en la terapia contra el cáncer. En la actualidad es el fármaco recomendado para el tratamiento de metástasis de cáncer de mama y pulmón. La síntesis total constituye una alternativa posible para no sacrificar ninguna especie viva y demuestra el extraordinario poder que esta ciencia tiene en la posible mejora de la calidad de vida del planeta. En 1995 ya habían sido publicadas tres alternativas sintéticas a dicha sustancia por los grupos de Holton, Nicolaou y Danishefsky.



La ventaja fundamental de la síntesis es la posibilidad de conseguir de manera ilimitada la cantidad de sustancia que se dese dependiente únicamente de la inversión económica que se quiera realizar. Por supuesto al ser un proceso meramente artificial, con las debidas precauciones no implica ninguna interacción grave con el medio ambiente en el sentido de la no necesidad de sacrificar ninguna especie viva. Finalmente, y no menos importante, la síntesis orgánica y de manera particular la síntesis total genera un cúmulo importante de intermedios estructuralmente relacionados con la molécula objetivo que pueden servir en si mismas o para crear modificaciones estructurales que puedan permitir mejorar las propiedades del cabeza de serie.

En mi caso, la incorporación a un grupo de investigación que realizaba química de productos naturales de origen marino (Dr. Julio Delgado) en sus dos facetas aislamiento y determinación estructural y síntesis, marcó de manera clara las tendencias a mi investigación futura. Mis primeros trabajos fueron dedicados al aislamiento de algas marinas y animales, y concretamente de algas del género *Laurencia*. De estas especies se aislaron sustancias nuevas en la literatura que permitieron aplicar nuevas técnicas de análisis incipientes en la época como la RMN-C¹³. Una serie de productos que empezamos a estudiar y que centró pronto nuestra atención se caracterizaban estructuralmente por poseer éteres cíclicos en su estructura. Además por aquella época en colaboración con la firma Madaus (Alemania) se demostró que uno de los productos aislados de *Laurencia pinnatifida* y caracterizado por poseer un nuevo anillo éter de 8 eslabones (*pinnatifidienino*) era un potente depresor del nivel de colesterol en sangre. Su actividad superaba la

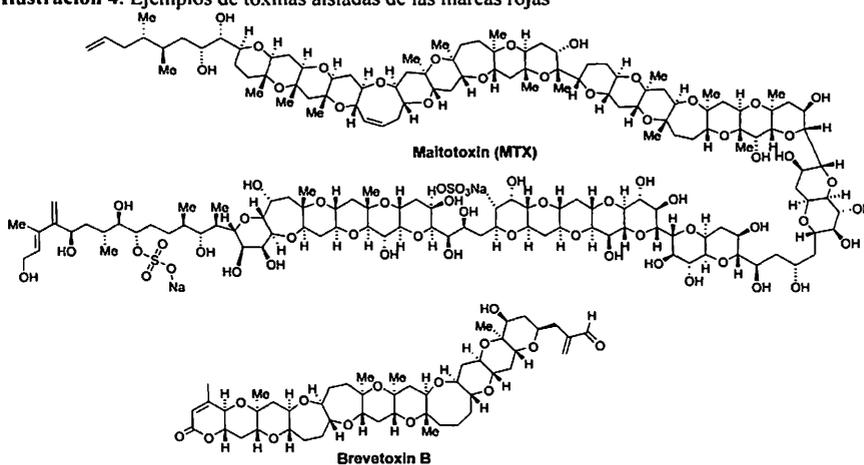
Ilustración 3. Metabolitos representativos de origen marino



de los fármacos existentes en la época. Desgraciadamente el producto era también altamente hepato-tóxico lo que impidió su posible utilización farmacológica. Quedó, sin embargo, claro para mí que una situación como la presentada solo podía solucionarse con una nueva aproximación basada en la síntesis. La cosa no era baladí porque por la época (comienzos de los 80) no existían ni métodos de fabricar éteres cíclicos de este tamaño, ni como introducir halógenos de una manera controlada espacialmente y mucho menos posibilidad de controlar la estereoquímica absoluta.

De manera prácticamente simultánea en el tiempo comienza a realizarse una serie de publicaciones en las que se describen los componentes tóxicos de las denominadas mareas rojas producidas por un crecimiento masivo de dinoflagelados marinos. De nuevo, la característica estructural básica es la presencia de éteres cíclicos, esta vez, de varios tamaños con distribuciones espaciales bien definidas, y lo mas importante, con clara evidencia de que estas sustancias en cantidad minúsculas eran capaces de interactuar con los canales iónicos de las membranas celulares y que esta característica era la responsable de la nueva y poderosa actividad biológica de estos productos.

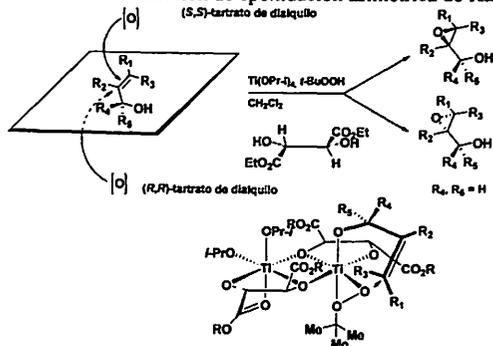
Ilustración 4. Ejemplos de toxinas aisladas de las mareas rojas



Queda justificado el porqué nos planteamos en este momento cómo prioritaria en nuestra investigación el tratar de desarrollar metodología para resolver estos problemas. Una de las asignaturas pendientes y de vital importancia es además la posibilidad de sintetizar moléculas en sus formas enantioméricas. Téngase en cuenta que la naturaleza produce un único estereoisómero y que la mayoría de las respuestas biológicas se deben a una interacción con un receptor proteico tridimensional.

La estancia posdoctoral en el grupo del Profesor Sharpless me permitió establecer un contacto directo con la química estereo-selectiva, la catálisis asimétrica y las primeras síntesis enantioselectivas de productos naturales. Tuve en este tiempo el honor de participar en el desarrollo de una de las reacciones que han marcado un punto de inflexión en la historia de la síntesis orgánica. El método en cuestión conocido en la actualidad como reacción de Katsuki-Sharpless permite la epoxidación de alcoholes alílicos con un control total sobre la estereoquímica del epoxi alcohol obtenido. La reacción demuestra además la perfecta simbiosis que se puede conseguir entre las diversas ramas de la química para conseguir un determinado fin. Manipular estos productos, realizar homologaciones de las cadenas hidrocarbonadas e introducir otros centros estereogénicos son pasos esenciales para lograr un producto natural. Para demostrar el poder real de la nueva metodología se realizó la primera síntesis de las hexosas de manera totalmente artificial (síntesis total) a partir de un alcohol alílico fácilmente preparable.

Ilustración 5. Reacción de epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless

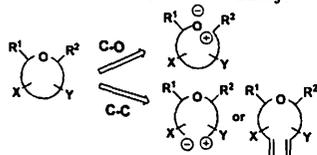


Una vez que se establece la necesidad de iniciar un periplo en la actividad investigadora con fijación de los objetivos a conseguir o, dicho de otra manera, los problemas que se intenta resolver, se plantea la gran cuestión: ¿cómo hacerlo?

En el caso que nos atañe al iniciar nuestra singladura prácticamente todo estaba por hacer dado que al ser los productos naturales nuevos en la literatura con estructuras también novedosas y singulares no existía casi ninguna cita en la literatura para resolver los problemas sintéticos. La investigación realizada por nuestro grupo y otros en el mundo ha intentado aportar nuevos métodos aplicables para la consecución de los objetivos propuestos, es decir las síntesis de productos naturales y alternativos basadas en unidades de éter cíclico.

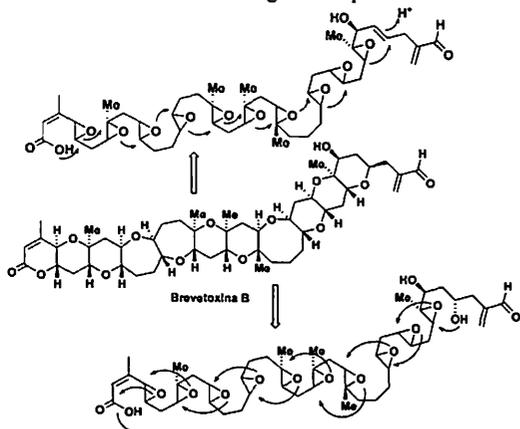
Esencialmente la cuestión es: de las dos maneras de sintetizar un heterociclo oxigenado ¿Qué es más conveniente, formar el ciclo por formación de un enlace C-O o por el contrario preconstruir un éter lineal y formar un enlace C-C final? He de indicar que la respuesta a esta pregunta es el motivo principal de creación de metodología tanto en nuestro laboratorio como en otros.

Ilustración 6. Hipótesis de trabajo



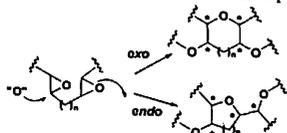
Por ejemplo, a veces el mirar a la naturaleza puede servir como una vía orientativa de cómo abordar el problema en el laboratorio. Es conocido que los sistemas de los que hemos estado hablando y de manera particular las toxinas de origen marino tienen su origen en un sistema de ciclación en cascada de poliepóxidos. La relación epóxido-éter cíclico es en principio aparente y comenzamos a poner en práctica la posibilidad de extrapolar las ideas biogénéticas a la síntesis en el laboratorio. Esta aproximación biomimética implicaría de hecho centrarnos por la vía de construcción del anillo por la formación de un enlace carbono-oxígeno.

Ilustración 7. Alternativas biogénicas para la brevetoxina-B



Desafortunadamente cuando se intentó extrapolar lo que la naturaleza realiza con lo sistemas enzimáticos al laboratorio de síntesis, el comportamiento no fue el esperado. De manera inexorable una ciclación intramolecular de un epoxi-alcohol conduce al éter cíclico de menor tamaño en lugar de esperado anillo resultante de una ciclación *endo*.

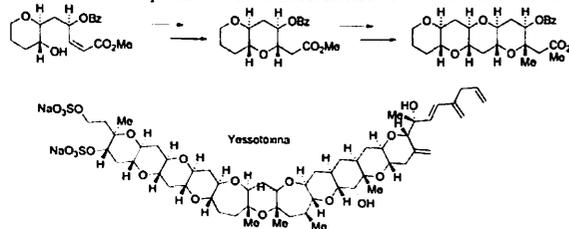
Ilustración 8. Alternativas de aperturas intramoleculares de epóxidos



A veces sin embargo los resultados que a primera vista aparecen como negativos y frustrantes pueden reconvertirse y permitir no la idea originalmente perseguida pero si solucionar problemas paralelos de igual o incluso más importantes que los planteados. En investigación el verso “caminante se hace camino al andar” es una de las aseveraciones más importante con las que cualquier investigador debe acometer su tarea. En nuestro caso la aplicación del curso no deseado en este proceso nos permitió abordar la síntesis total de diversos metabolitos de origen marino cuya característica estructural básica era precisamente la presencia de éteres cíclicos de 5 miembros.

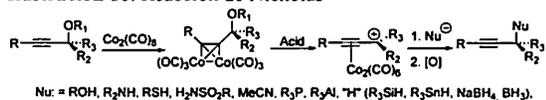
Para sobreseer la tendencia natural a formar los anillos pequeños resultó clara la necesidad de buscar métodos alternativos donde nos alejábamos de emular a la naturaleza. Desarrollamos un nuevo proceso en el que limpiamente controlábamos la formación del anillo de 6 miembros incluyendo la estereoquímica. En este proceso conocido como adición hetero-Michael intramolecular con la sencilla elección de la estereoquímica del doble enlace se logró un perfecto control en la reacción de ciclación. Con este método hemos logrado importantes contribuciones a la síntesis de algunos productos naturales de interés destacando bromo derivados y la mitad de la yessotoxina, uno de los componentes tóxicos producidos en las mareas rojas.

Ilustración 9. Aplicación de la adición hetero-Michael a la síntesis de toxinas marinas



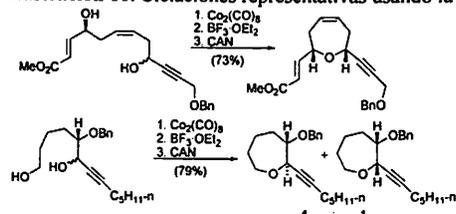
Cuando se trató de extender este nuevo método nos encontramos que solo en determinados casos se conseguía cierto éxito y fuimos concientes que estábamos en el límite superior en lo relativo al tamaño de anillo. Había una vez más que buscar una vez más un proceso alternativo para abordar la fabricación de los oxaciclos de tamaño mayor.

Ilustración 10. Reacción de Nicholas



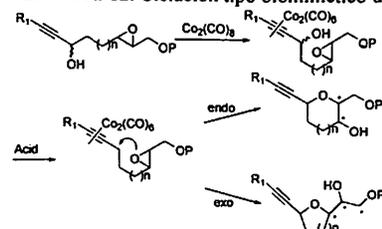
Los metales una vez más nos ayudaron. A finales de los 80 se publicó por el Profesor Nicholas un nuevo método en el que ciertos complejos de cobalto preparados a partir de alcoholes propargílicos podían en presencia de ácidos incorporar nucleófilos externos y formar nuevos enlace químicos entre el carbono y una serie de átomos. Aún cuando el oxígeno no estaba entre los publicados pensamos que si la reacción se aplicaba a alcoholes podíamos tener en nuestras manos un poderoso método quizás mucho más general que todos los precedentes. La reacción funcionó de maravilla de manera intermolecular dando éteres lineales no conseguibles por métodos alternativos. Más interesante aún fue el hecho de que prácticamente se podía abordar la síntesis de cualquier anillo de tamaño medio siendo incluso posible controlar la estereoquímica en los sustituyentes presentes.

Ilustración 11. Ciclaciones representativas usando la reacción de Nicholas

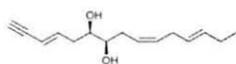


Recuerdo en este punto que en la formación de los éteres cíclicos de los que he hablado, de una manera u otra, es un epóxido el que ataca sobre un carbono deficitario de carga. Nuestros intentos iniciales de conseguir una aproximación biomimética fueron en este caso posibles gracias a la presencia de un metal de transición que emula (en cierta medida) la densidad de carga que crea un sistema enzimático.

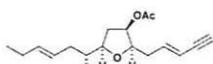
Ilustración 12. Ciclación tipo biomimético usando complejos de cobalto



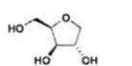
Con la exposición de algunos ejemplos de moléculas fabricadas por nuestro grupo de investigación en los últimos años y con las pinceladas mostradas sobre una faceta particular de nuestra investigación espero haber demostrado el extraordinario poder de la Síntesis Orgánica para elaborar moléculas de gran complejidad estructural pertenecientes tanto al mundo de los productos naturales como a nuevas entidades químicas con propiedades singulares. Esta extraordinaria ciencia ha contribuido, contribuye y estoy seguro contribuirá a una mejor calidad de vida del ser humano. Creo firmemente en el poder de la investigación en transformar nuestro mundo pero ello necesita un compromiso tanto de los investigadores como de toda la sociedad que financia y demanda nuestra actividad.



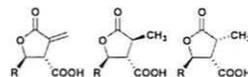
Laurediol
TL 2000, 41, 2503-2505
JOC 2001, 66, 1420-1428



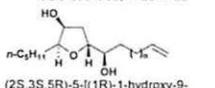
Trans-kumausino
JOC 1997, 62, 1570-1571
JOC 2001, 66, 1420-1428



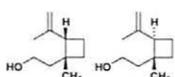
1,4-Anhidro-L-arabitol
Chr. 2003, 15, 148-155



Ácidos Paracónicos
JOC 1996, 61, 6450-6453



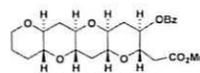
(2S,3S,5R)-5-[(1R)-1-hydroxy-9-deceny]-2-perilyltetrahydro-3-furanol
TL 2000, 41, 4127-4130
JOC 2001, 66, 1420-1428



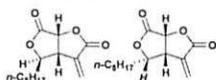
Grandisol Fraganol
TA 1996, 6, 1151-1164
JOC 1994, 59, 8081-8091



Ácido a-amino araquidónico
JOC 1998, 63, 3741-3744



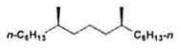
Frag de Yessotoxina
TL 1993, 34, 5467-5470



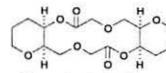
Avenaciolido Isoavenaciolido
JOC 1996, 6, 1151-1164
OPPI 1998, 30, 291-324



Siforanenos
LIC 2001, 41, 297-302
OL 2000, 2, 335-337



meso-7,11-Dimetilheptadecano
JOC 2000, 65, 7896-7901



Nuevo tipo de ionóforo
TL 2004, 45, 5215-5219

Finalmente no puedo dejar pasar esta ocasión para agradecer a todos los componentes del grupo de investigación tanto presentes como los que anteriormente han estado vinculados a nuestra investigación:

Dra. Beatriz Añorbe
Dr. Juan Manuel Betancor
D. Romen Carrillo
D. Fernando R. P. Crisóstomo
Dr. David Díaz Díaz
D. J. Nicolás Hernández
D. Rubén Marrero
Dr. Tomás Martín
D. Pedro O. Miranda
Dra. Teresa Núñez
D^a Nuria Ortega
Dr. Juan Ignacio Padrón
Dr. José María Palazón
Dr. Miguel Angel Ramírez
Dr. José Luis Ravelo
Dra. Carmen María Rodríguez
Dr. Marcos Antonio Soler

Igualmente quiero dar las gracias a mis mentores científicos. En la iniciación de mi carrera los Profesores Antonio González, Julio Delgado y Manuel Norte que me permitieron iniciarme en el campo de la investigación científica. Al Profesor Barry Sharpless en mi estancia postdoctoral permitiéndome iniciarme en el uso de la química órgano metálica, síntesis asimétrica y de productos naturales.

Finalmente, a nivel personal, el apoyo incondicional de Maite, mi esposa, que en todo momento me ha estimulado en mi trabajo.

Finalmente agradecer la financiación recibida tanto de Europa, El Gobierno de España y de Canarias que nos ha permitido realizar la investigación desde los comienzos del grupo.

A todos ustedes gracias por su amable atención....

PALABRAS DE CONTESTACIÓN PRONUNCIADAS POR EL ACADÉMICO
DR. D. JOSÉ BRETÓN FUNES, EN EL ACTO DE INGRESO
EN LA ACADEMIA CANARIA DE CIENCIAS
DEL DR. D. VÍCTOR SOTERO MARTÍN GARCÍA

Excmo. Sr. Presidente, Ilmos. Sres. Académicos, Señoras y Señores:

En Junta General Ordinaria, celebrada el pasado día 5 de mayo de 2004, se acordó por unanimidad elegir, entre otros, al Profesor D. Víctor Sotero Martín García, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de La Laguna, como miembro de la Academia Canaria de Ciencias. De acuerdo con lo estipulado en los vigentes Estatutos, para hacer efectivo tal nombramiento es necesario la presentación de un discurso de ingreso el cual debe ser contestado por un Académico de Número de la citada Corporación designado a tal efecto. He tenido el honor de ser elegido para cumplir tal requisito, lo que me llena de satisfacción, dada mi buena relación personal y mutuo afecto con el Sr. Martín García. Lo único que temo es no estar a la altura de tal encargo, habida cuenta del extenso currículo profesional del Dr. Martín.

Nuestro biografiado nació en la isla de La Palma hace 52 años. En su isla natal cursó los primeros estudios y también la enseñanza secundaria. A su terminación se trasladó a la isla de Tenerife, donde se matriculó en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de La Laguna. Allí terminó su Licenciatura en el año 1975 con brillantes notas: Premio Extraordinario de Licenciatura y, posteriormente, Premio Extraordinario de Doctorado. Su formación la completó con estancias postdoctorales en la Universidad de Stanford en 1980 (43 semanas) como Research Scholar in Organic Chemistry, financiada por la Fundación Juan March; en el Instituto de Tecnología de Massachusett (60 semanas) y en la Universidad de Londres (6 semanas), en la cual trabaja en el diseño de inhibidores enzimáticos.

Su actividad docente la realizó a lo largo de todas las escalas académicas: fue profesor de clases prácticas de Química Orgánica en las Facultades de Biología, Farmacia y Química; de clases teóricas de Ampliación de Química Orgánica; de cursos del Tercer Ciclo en el departamento de Química Orgánica, etc., todo ello en el período de tiempo comprendido entre los años 1976 y 1997. Ocupó plazas sucesivamente como Ayudante de clases prácticas, Adjunto contratado, Profesor Titular, Investigador Científico del CSIC, cargo al que renunció por voluntad propia, y, por último, ingresó en ese olimpo de los dioses menores que, en otros tiempos, estaba constituido por los Catedráticos de Universidad. Durante todo ese tiempo ha dirigido 12 Tesis Doctorales sobre temas relacionados con la síntesis de metabolitos secundarios elaborados por seres marinos. Su actividad docente se ha manifestado en numerosas conferencias que, como invitado, ha pronunciado en las universidades de Las Palmas, de Salta (Argentina), de Kyushu-Fukuoka (Japón), de San Luis (Argentina), de Burgos, ..., aparte de un curso en la citada Universidad de San Luis.

En este punto, permítaseme una pequeña digresión sobre la situación de la carrera que eligió el nuevo académico: estudiar Ciencias Químicas. Según el diccionario de la RAE, esta disciplina es aquella que está relacionada con la estructura, propiedades y transformaciones de la materia a partir de su composición atómica. Hay también otras definiciones,

pero no vamos a entrar en ello. Las raíces de esta ciencia se extienden a la mayor parte de las actividades humanas y hasta la vida misma. Es un saber horizontal con extensiones hacia la Física y la Matemática. A pesar de ello se la considera potencialmente peligrosa, de la que hay que desconfiar. A percibirla como tal contribuyó decisivamente el libro de Rachel Carson "*La Primavera Silenciosa*", un boom editorial, donde se pone de manifiesto la peligrosidad del uso —del mal uso— de los insecticidas utilizados en agricultura para eliminar ciertas plagas, entre ellos se cita el DDT —dicloro-difeniltricloroetano— actualmente prohibido, que, al matar prácticamente a toda clase de insectos, elimina también a muchas aves que se alimentan de ellos y por tanto no se perciben sus trinos, de ahí el título de la obra. Sin embargo, esta molécula maldita consiguió eliminar enfermedades que causaban miles de muertes al año en países subdesarrollados: el paludismo y la malaria, entre otras. El DDT es también cancerígeno. Otra obra, "*Our Stolen Future*", de la que se me ha olvidado el nombre del autor, es una diatriba contra aquellas sustancias químicas usadas en Medicina que, como daño colateral, modifica el sistema hormonal de los mamíferos con los efectos que ello conlleva sobre la reproducción. Además, y en opinión de muchos científicos, la Química es responsable del calentamiento del planeta, de la disminución de la capa de ozono, de la deforestación, de la lluvia ácida, de la polución de los mares, etc, etc. Esta desconfianza se pone de manifiesto a nivel popular por la frase "*no quiero, tiene mucha química*". Aquí se olvida que gracias a la industria química la humanidad goza de un nivel de vida impensable hasta ahora y también el hecho de que los males anteriores son de naturaleza antropológica.

Para quitarles el mal sabor de boca que las anteriores reflexiones pudieran causarles, les citaré dos moléculas importantes: una lactama del ácido-osulfamida benzoico —también conocida como "*sacarina*"— y la etil-fenilamina, "*la molécula del amor*", que se encuentra en las cajas de bombones con las que obsequiamos a nuestros amigos. No estaría de más señalar que la enseñanza de la Química apenas aparece en los programas del bachillerato general, apenas 30 horas lectivas en todo el curso, y que en nuestra Facultad sólo se han matriculado en el primer curso 38 alumnos, muchos de ellos repetidores. Hay materia para reflexionar.

Volviendo a lo que nos ocupa, el profesor Martín García, como persona nacida en una isla, posee una especial sensibilidad en todo aquello relacionado con el mar. De él dijo el gran poeta canario Tomás Morales en su Oda al Atlántico:

*El mar, el gran amigo de mis sueños, el fuerte
Titán de hombros cerúleos e imponderable encanto.
En esta hora, la hora más noble de mi suerte,
vuelve a henchir mis pulmones y a enardecer mi canto.*

Las relaciones existentes entre los seres vivos que se encuentran en un medio líquido no se han estudiado tan intensamente como las terrestres; por ello, la ecología marina está en su infancia. La capacidad del mar para sustentar vida es conocida desde muy antiguo. Repartidos en más de 30 phyla se encuentran más del 80% de la vida animal de la Tierra, alrededor de diez millones de especies, casi todas invertebrados, de los que sólo se ha investigado una pequeña parte. Además hay censadas unas diez mil especies vegetales.

No todo el mar, en su conjunto, se comporta de la misma manera: en la zona interfásica aire-agua se realizan las tres cuartas partes de las reacciones químicas del planeta. Otra zona interesante es la zona eufótica, es decir, hasta donde penetra la luz solar; de menor interés son los fondos marinos donde los procesos vitales son mucho más lentos.

El mar ha sido investigado desde una perspectiva zoológica, biológica, farmacológica, clínica y química en orden decreciente. Desde el punto de vista químico y farmacológico, sólo comparativamente, pocas especies han sido examinadas; quizás, la poca investigación realizada hasta la fecha se deba a la complejidad de las operaciones implicadas: recogida de muestras —que necesita técnicas de submarinismo especializadas—, escasa cantidad de productos que se aíslan, determinación de estructuras muy complejas, necesidad de desarrollar o emprender su síntesis, etc., etc.

Pues bien, a ello se ha dedicado con notable éxito nuestro nuevo académico. La utilidad práctica de su investigación es notable; gran parte de las sustancias aisladas han mostrado ser biológicamente activas. Alrededor del 2% de tales productos han expresado propiedades antitumorales, otras son antivirales, antibióticas o utilizadas como inmunosupresores. También los seres marinos pueden utilizarlas como materiales de defensa contra agresiones. Se encuentran principalmente en las phyla Caelenterata, Dorífera, Mollusca, Echinodermata, Artrópodo y Chordata. Destacan por suministrar extractos activos “*in vitro*” las cuatro primeras. La gran dificultad para recolectar productos —ya lo hemos manifestado anteriormente—, lo complicado de sus estructuras y sus síntesis, el complicado papel que desempeñan en el organismo que las engendra, hacen que se reflejen en el poema de Antonio Machado que dice:

*Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
Al andar se hace camino,
y al volver la vista atrás
se ve la senda que nunca
se ha de pasar.
Caminante, no hay camino
sino estelas en la mar.*

Haciendo, pues, camino el Dr. Víctor Sotero Martín ha participado como investigador principal en 14 proyectos de I+D financiados en convocatorias públicas por la CAYCIT, el Comité Conjunto Hispano-Americano, la Comisión Europea, la DGICYT, el Gobierno de Canarias y otras entidades. Gran parte de los resultados obtenidos en el desarrollo de los citados proyectos de investigación se exponen en las 93 publicaciones que llevan su firma, 73 de los cuales están dedicados a la síntesis de grupos que forman parte de aspectos parciales de estructuras que constituyen las sustancias aisladas: éteres cíclicos altamente sustituidos, empleo de sustratos inorgánicos en las reacciones de Nicholson, lactonas, oxepenes, oxidaciones, etc,etc.

Como consecuencia de tan ingente cantidad de trabajo y de la necesidad de comunicación de los resultados obtenidos que tiene todo científico que se precie, sus intervenciones en congresos son muy numerosas. Como conferenciante invitado intervino en el Congreso Internacional de Química Marina celebrado en París, en el XXXII Congreso de la IUPAC de Estocolmo, en la XIV Reunión Bienal del Grupo de Química Orgánica de la Real Sociedad Española de Química (Palma de Mallorca), en la XV celebrada en Asturias, en el 4º Congreso Internacional sobre Aminoácidos (Viena), en la 2ª Conferencia sobre productos naturales de origen marino (Santiago de Compostela), en el Symposium Hispano-Japonés de Química Orgánica (Kyoto), en la 221 reunión nacional de la American Chemical

Society (San Diego), en el XIII Congreso Nacional de Química Orgánica (Córdoba, Argentina), en el 4º- Symposium Italo-español de Química Orgánica (Perugia), en las XXV Jornadas Chilenas en Química Orgánica (Antofagasta), y otras reuniones organizadas en España. También tiene acreditada una patente en el Reino Unido, extendida a las universidades de La Laguna y Atenas.

De todo lo anteriormente expuesto se deduce que la gran aportación del nuevo académico a la ciencia está relacionada con la síntesis de los metabolitos engendrados por organismos marinos. Siguiendo a R. E. Ireland una síntesis orgánica, cualquiera que fuera su magnitud, es siempre una experiencia total; en Química, según R.B. Woodward, es un arte; para E. J. Corey, una ciencia. En ambos casos, en estas tareas hay siempre un campo ilimitado para la imaginación, exploración y aventura. La meta es que los químicos hagan una química limpia, elegante, con un gasto mínimo de energía, imitando la forma en que actúan los seres vivos. En ese sentido, el Dr. Martín García ha colocado su granito de arena en la realización de su trabajo.

Al nuevo académico lo conozco desde hace bastante tiempo, por ello puedo dar fe de que es una excelente persona que contribuirá, sin duda, a que esta Academia cumpla eficientemente los fines para los que fue creada, lo que es motivo de satisfacción y por lo que nos felicitamos. No podemos olvidar mencionar a su esposa, D^{ña}. María Teresa Cabeza Hernández, porque —digan lo que se diga— su intensa colaboración fue absolutamente necesaria para que su marido pudiera realizar toda la actividad que, hasta ahora, ha desarrollado.

Querido amigo Víctor, bienvenido a nuestra Institución.

Muchas gracias por la atención que me habéis dispensado.

**LOS REACTORES BIOLÓGICOS
EN LA DEPURACIÓN DE AGUAS**

**Discurso leído por el Académico Electo
Iltmo. Sr. D. SEBASTIÁN DELGADO DÍAZ
en el acto de su recepción el día 28 de noviembre de 2005**

**Discurso de contestación
por el Académico Numerario
Iltmo. Sr. D. JUAN ORTEGA SAAVEDRA**