



CEU

*Universidad
San Pablo*

Facultad de Farmacia

Síntesis orgánica: el arte de crear moléculas

Ana María Ramos González
Festividad de la Inmaculada Concepción
Diciembre de 2016



CEU | *Ediciones*

Síntesis orgánica: el arte de crear moléculas

Ana María Ramos González

Festividad de la Inmaculada Concepción

Diciembre de 2016

Facultad de Farmacia

Universidad CEU San Pablo

Síntesis orgánicas: el arte de crear moléculas

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2016, Ana María Ramos González
© 2016, Fundación Universitaria San Pablo CEU

CEU *Ediciones*
Julián Romea 18, 28003 Madrid
Teléfono: 91 514 05 73, fax: 91 514 04 30
Correo electrónico: ceuediciones@ceu.es
www.ceuediciones.es

Maquetación: Luzmar Estrada Seidel (CEU Ediciones)

Depósito legal: M-40589-2016

*Excelentísimo y Magnífico Señor Rector,
Excelentísimo Señor Vicerrector,
Ilustrísimos Decanos y Director de la Escuela Politécnica Superior,
Ilustrísimos Vicedecanos y Secretarios Académicos,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,
Queridos compañeros, alumnos, padres, familiares y amigos,*

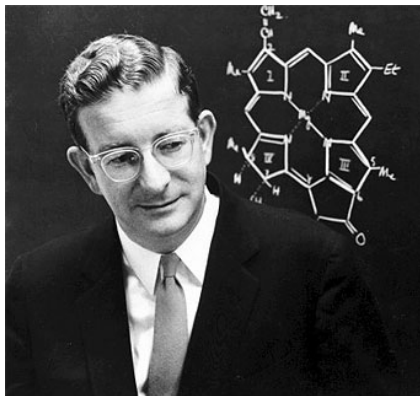
Quiero comenzar esta intervención agradeciendo a la Decana y al equipo decanal que hayan depositado su confianza en mí para impartir la lección magistral en esta fiesta de la Inmaculada.

Ha sido un inmenso placer, pero también un gran reto desarrollar esta presentación. Un inmenso placer porque la Síntesis Orgánica ha constituido el centro de mi actividad docente e investigadora durante toda mi carrera profesional. Y un gran reto porque quisiera transmitirles en estas breves palabras la emoción y la belleza que encierra esta disciplina.

Nos relata el Génesis que en el último día de la creación Dios dijo: *“Hagamos al hombre a nuestra imagen, conforme a nuestra semejanza”* (Gen, 1:26).

Y le hizo capaz de crear cosas bellas. Así, a partir de ladrillos y vigas se han construido impresionantes rascacielos, a partir de palabras se han escrito libros maravillosos y a partir de pequeñas moléculas se pueden crear bellas estructuras moleculares. En eso consiste la Síntesis Orgánica, una actividad que ha sido considerada un arte por sus más notables artifices. En palabras de Robert Burns Woodward,

uno de los químicos sintéticos más influyentes del siglo pasado *“la síntesis orgánica es fuente de emoción, aventura y grandes retos, y puede ser también un noble arte”* (*There can be excitement, adventure, challenge, and there can be great art in organic synthesis*).



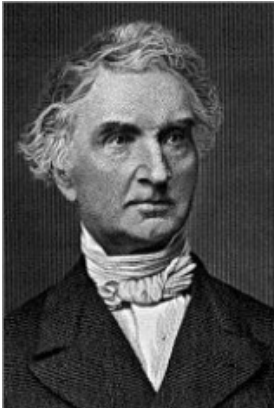
Robert Burns Woodward
Premio Nobel de Química en 1964

Comenzaré haciendo un pequeño recorrido por la historia



Friedrich Wöhler
(1800-1882)

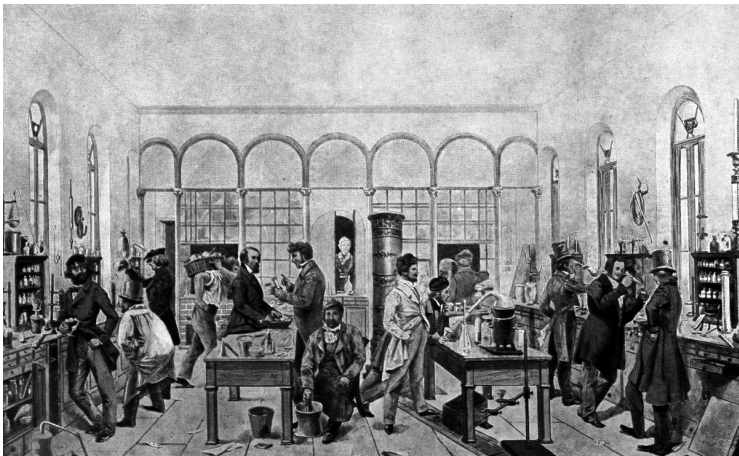
Todo comenzó con la Urea: Friedrich Wöhler, pedagogo y químico alemán (1800-1882), es famoso por conseguir por primera vez sintetizar urea, un compuesto orgánico a partir de isocianato de plata, un compuesto inorgánico. Este descubrimiento fue muy importante en su tiempo, ya que derribó la teoría vitalista, que propugnaba que para sintetizar un compuesto orgánico era necesaria la participación de un ser vivo que le comunicase su *“fuerza vital”*. Aunque fue un descubrimiento casual, marcó el nacimiento de la síntesis total y estimuló a los químicos de la época a intentar nuevas síntesis.



Justus von Liebig
(1803-1873)

La química de siglo XIX estuvo dominada por los alemanes. Liebig, amigo íntimo de Whöler, fue uno de los más influyentes de esos años. Colaboraron en muchos trabajos y entre los dos formaron una escuela de químicos que realizaron grandes descubrimientos. Uno de ellos fue Friedrich August Kekulé (1829-1896), que formuló la teoría estructural basada en la tetravalencia del átomo de carbono. Es recordado especialmente por proponer la estructura del benceno como un ciclo con tres dobles enlaces, una idea que según contó en una ceremonia de la Sociedad Química Alemana, había concebido después de tener una ensoñación sobre una serpiente que se mordía la cola.

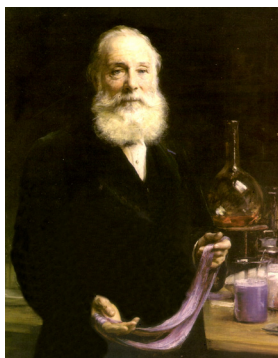
También fue discípulo suyo Adolf Wilhelm Hermann Kolbe (1818-1884). Kolbe sintetizó en 1859 el ácido salicílico y comenzó la producción industrial de este compuesto, sentando las bases para la potente industria farmacéutica actual. Posteriormente Hoffmann, en la compañía BAYER, buscando un derivado que no tuviera los efectos secundarios indeseables del ácido salicílico sintetizó el ácido acetilsalicílico en forma pura, comercializado como la popular aspirina.



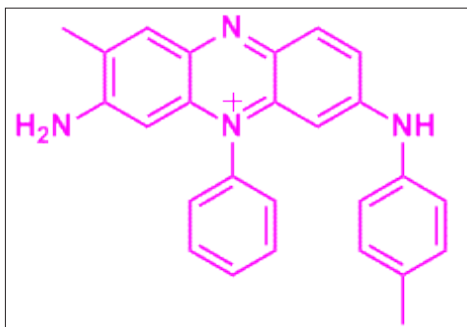
**Laboratorio de Liebig en la
Universidad de Gießen**

Entre 1900 y 1945 el objetivo de los químicos orgánicos se centró en la síntesis de productos naturales.

William H. Perkin (1838-1907), un químico británico, sintetizó la cumarina y describió la reacción que lleva su nombre. Sin embargo, seguramente lo que le hizo más feliz fue el intento fallido de obtener quinina, una sustancia muy demandada en su época para combatir la malaria en las colonias. Entonces no se conocía la estructura molecular de la quinina y pensó ingenuamente que se podría obtener por oxidación de la anilina. En su lugar obtuvo un alquitrán negro, que cualquier químico tiraría a la basura. Y seguramente lo tiró, pero al intentar limpiar los matraces observó un color malva intenso, que no conseguía eliminar. Aisló el componente responsable del color, y así fue como descubrió la malveína, el primer colorante sintético, fundó una fábrica para producirlo y se hizo rico con tan solo 21 años.



William Henry Perkin
(1838-1907)



A esa época pertenecen también dos de los químicos más brillantes de la historia: Emil Fischer, que recibió el Premio Nobel de Química en 1902 por sus trabajos en la síntesis de purinas y carbohidratos, y Sir Robert Robinson que lo recibió en 1947 por la síntesis de antocianinas y alcaloides.

A pesar de que ahora nos parezcan moléculas sencillas, es asombrosa la maestría de los químicos de principios del siglo XX, considerando las herramientas tan primitivas de análisis de las que disponían.

Pero fue después de la segunda Guerra Mundial cuando se pasó a otro nivel de sofisticación. Ello fue debido fundamentalmente al desarrollo de las técnicas



Herman Emil Fischer
(1852-1919)
Premio Nobel de
Química 1902

cromatográficas para la separación de compuestos orgánicos y de las técnicas espectroscópicas para la elucidación de su estructura. Como resultado de todo ello, en el periodo entre 1945 y 1960 se llevaron a cabo síntesis de moléculas muy complejas como la vitamina A (O. Isler, 1949), la morfina (M. Gates, 1956), la penicilina V (J. Seehan, 1957) y la colchicina (A. Eschenmoser, 1959).

De todos ellos cabe destacar Robert Burns Woodward (Estados Unidos, 1917-1979) por ser capaz de diseñar procedimientos sintéticos para algunas de las estructuras más complicadas de las conocidas en su tiempo. Ejemplos representativos en orden cronológico y de creciente dificultad son la quinina, el colesterol y la cortisona, el ácido lisérgico, la estricnina, la reserpina y la eritromicina. La técnica de rayos X proporcionaba grandes retos a los químicos sintéticos. Dorothy Hodgkin

fue una pionera en la determinación estructural de sustancias de interés biológico usando esta técnica, por lo que recibió el Premio Nobel de Química en 1964. Entre otros, determinó la estructura de la vitamina B₁₂ y su complicada estructura enseguida llamó la atención de Woodward. Tras doce años de trabajo, con 90 colaboradores implicados en su laboratorio de Harvard procedentes de 19 países diferentes, y en colaboración con el grupo de Albert Eschenmoser en Zurich, fue capaz de publicar la síntesis total de la Vitamina B₁₂ en 1973¹.

Esto da una idea de la titánica labor que supone abordar una síntesis de estas características.

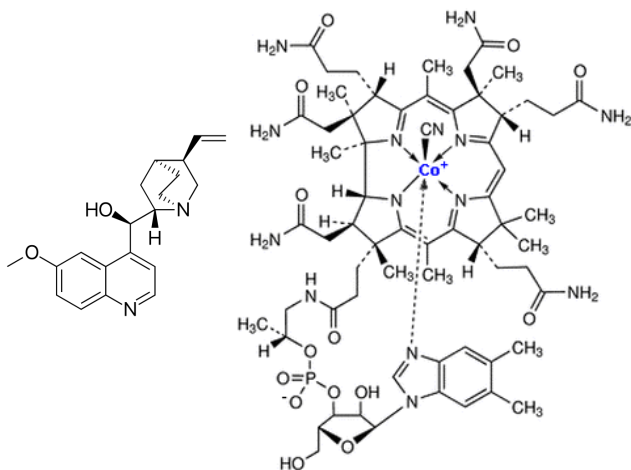
A pesar de los éxitos alcanzados, las síntesis se realizaban de forma intuitiva, por lo que era complicado percibir en ellas un plan premeditadamente



Dorothy M. C. Hodgkin
(1910-1994)
Premio Nobel de Química
1964 por sus trabajos en la
determinación con rayos-X de
la estructura de biomoléculas

¹ WALLACE, D. B.; GRUBER, H. E. (1989) *Creative People at Work: Twelve Cognitive Case Studies* Oxford University Press.

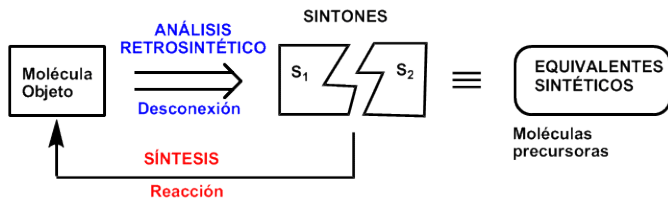
elaborado. Se insistía mucho en que la síntesis química se asemejaba más a un arte, y por tanto dependía de la inspiración y creatividad del diseñador de la síntesis.



Estructura de la Quinina y la Vitamina B₁₂

La era Corey

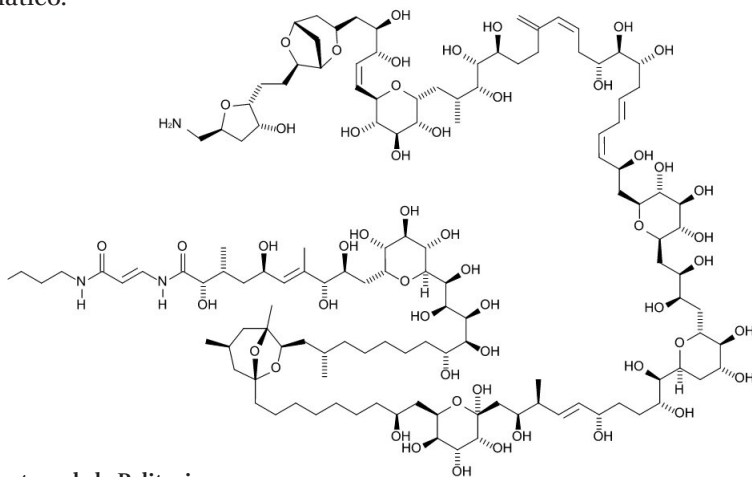
Esta forma de pensar cambió a comienzos de los años 60 con Elias James Corey (Premio Nobel de Química del año 1990). Corey desarrolló un nuevo paradigma de la Síntesis Orgánica, que bautizó como retrosíntesis. Estableció las reglas que permiten analizar una molécula objetivo mediante la ruptura imaginaria de determinados enlaces. De esta forma se obtienen elementos más pequeños que llamó “sintones” y a los que ha de corresponder un equivalente sintético. La operación se repite hasta llegar a compuestos de partida asequibles comercialmente, los cuales, al unirlos mediante las reacciones adecuadas, dan lugar a la síntesis planificada.



Análisis retrosintético

El método se conoce como el “método de las desconexiones” o “método del síntón”, y por esos adelantos en teoría y metodología de síntesis orgánica le fue otorgado el Premio Nobel de Química en 1990. Además, Corey demostró que este análisis de lógica retrosintética podía ser incluido en un programa de ordenador, y actualmente existen varios programas comerciales basados en esa idea, que pueden ser de gran ayuda a la hora de diseñar una síntesis.

Estos nuevos avances conceptuales, junto con el desarrollo de nuevos reactivos y reacciones químicas, y el perfeccionamiento de los métodos de análisis y separación de compuestos orgánicos, hacen posible hoy en día la síntesis total de estructuras tan complejas como la palitoxina², uno de los productos naturales más tóxicos conocidos: cuatro microgramos son suficientes para matar a un ser humano. Se considera el Everest de la síntesis orgánica, por la gran dificultad que entrañó su síntesis. Y casi tan difícil como su síntesis fue asignarle su nombre sistemático.



Estructura de la Palitoxina

NOMBRE IUPAC:

(2S,3R,5R,6E,8R,9S)-10-[(2R,3R,4R,5S,6R)-6-[(1S,2R,3S,4S,5R,11S)-11-[(1R,3S,5S,7R)-5-[(8S)-9-[(2R,3R,4R,5R,6S)-6-[(2S,3S,4E,6S,9R,10R)-10-[(2S,4R,5S,6R)-6-[(2R,3R)-4-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6[(2S,3Z,5E,8R,9S,10R,12Z,17S,18R,19,20R)-20-[[[(2R,3R,4R,5S,6R)-6-[(1Z,3R,4R)-5-[(1S,3R,5R,7R)-7-2-[(2R,3R,5S)-5-(aminomethyl)-3-hydroxyoxolan-2-yl]ethyl]-2,6-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl]-3,4-dihydroxypent-1-en-1-yl]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methyl]-2,8,9,10,17,18,19-heptahydroxy-14-methylidenehenicosa-3,5,12-trien-1-yl]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]-2,3-dihydroxybutyl]-4,5-dihydroxyoxan-2-yl]-2,6,9,10-tetrahydroxy-3-methyldec-4-en-1-yl]-3,4,5,6-tetrahydroxyoxan-2-yl]-8-hydroxynonyl]-1,3-dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-7-yl]methyl]-1,2,3,4,5-pentahydroxydodecyl]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]-2,5,8,9-tetrahydroxy-N-[(1E)-2-[(3-hydroxypropyl)-C-hydroxycarbonimidoyl]eth-1-en-1-yl]-3,7-dimethyldec-6-enimidic acid

² ARMSTRONG, R. W. BEAU, J. M. *et al.* (1989) *Journal of the American Chemical Society*, 111(19), 7530-7533; SUH, E. M., KISHI, Y. (1994) *Journal of the American Chemical Society*, 116 (24), 11205-11206.

Síntesis asimétrica

Otro de los grandes retos a los que se enfrenta el químico sintético es la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

Hay moléculas que, al igual que las manos, tienen la particularidad de no ser superponibles con su imagen especular. Reciben el nombre de compuestos quirales (del griego *kéir*: mano) y se presentan como dos enantiómeros. Son tan similares que poseen propiedades físicas idénticas, excepto la interacción con la luz polarizada en un plano. Por el contrario, su actividad biológica suele ser completamente diferente. Esto se debe a que, en los organismos vivos, los receptores naturales (proteínas, enzimas, ácidos nucleicos, etc.) son moléculas quirales que existen como un solo enantiómero.

La magnitud de este efecto se puso de manifiesto de forma dramática en los años 60, cuando tuvo lugar la catástrofe de la talidomida. Se trata de un fármaco que fue comercializado en forma racémica como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo. Miles de bebés nacieron en todo el mundo con severas malformaciones irreversibles, ya que sólo uno de los enantiómeros posee la actividad sedante, mientras que el otro es un potente agente teratógeno.

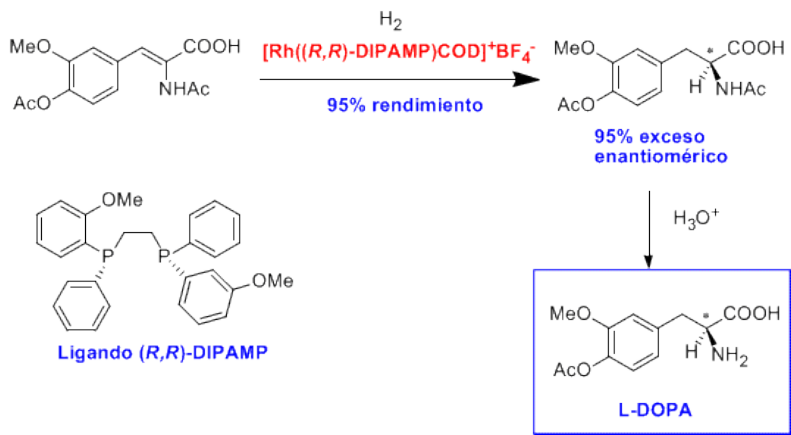
A partir de entonces, las agencias reguladoras del medicamento exigen que los nuevos fármacos quirales se comercialicen en forma de enantiómeros puros o que se investigue la farmacología y toxicología de ambos isómeros.

Sintetizar compuestos enantioméricamente puros es el objetivo de la síntesis asimétrica.

La naturaleza ha dispuesto de millones de años de evolución para poner a punto un mecanismo perfecto de síntesis asimétrica: es lo que las enzimas realizan constantemente en nuestro organismo. Sin embargo, para los químicos es una tarea que entraña una enorme dificultad.

Gracias a la intensa investigación realizada en los últimos años, hoy en día se dispone de catalizadores quirales, generalmente especies metálicas, que trabajan de un modo análogo a las enzimas en los seres vivos. Un ejemplo son los catalizadores basados en complejos de rodio con ligandos de fosfinas quirales desarrollados por William S. Knowles (1917-2012) mientras trabajaba en los laboratorios Monsanto. Estos catalizadores permitieron desarrollar un método de

síntesis enantioselectiva a escala industrial de L-DOPA, el fármaco más útil del que disponemos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Por esta contribución Knowles recibió el premio Nobel de Química en el año 2001 junto a Karl B. Sharpless y Ryji Noyori.



Síntesis de L-DOPA utilizando catalizadores quirales

Fotoquímica: cuando la luz entra en el laboratorio

Cuando comencé a trabajar en la Tesis Doctoral, la fotoquímica orgánica se encontraba en pleno desarrollo y tuve la oportunidad de formarme y trabajar durante varios años en el estudio de reacciones promovidas por la luz y sus aplicaciones sintéticas.

Cuando una molécula absorbe un fotón de luz es promovida a un estado excitado, desde donde puede volver al estado fundamental a través de diferentes procesos que pueden visualizarse en el diagrama de Jablonski. El retorno al estado fundamental puede ir acompañado de una reacción, tanto desde el estado excitado singlete S_1 como desde el estado excitado triplete T_1 , y a menudo los compuestos que se obtienen a partir de cada uno de ellos son diferentes. En ambos casos se trata de estados de alta energía, por lo que pueden producirse reacciones altamente endotérmicas. Como consecuencia, las reacciones fotoquímicas se convierten en una potente herramienta sintética para lograr productos no accesibles por métodos sintéticos convencionales.

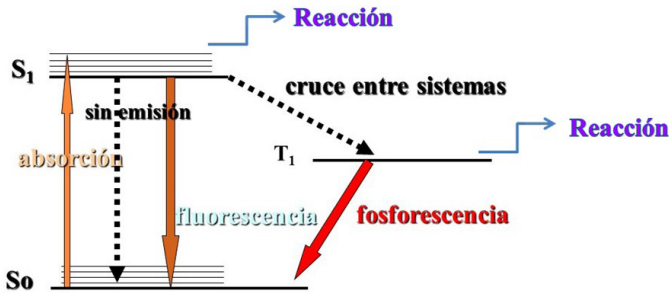


Diagrama de Jablonski

Un ejemplo muy sencillo es la isomerización *cis-trans*. Mientras que térmicamente el equilibrio está desplazado hacia el isómero *trans* que es el más estable, la fotoquímica nos abre la posibilidad de acceder el isómero más inestable. Pero la aplicación más interesante de esta reacción ha surgido en los últimos años, para el diseño de interruptores moleculares. Se trata de moléculas que puede inter-convertirse entre dos estados estables en respuesta a un estímulo externo. Si se utiliza una combinación de estímulos (por ejemplo, la irradiación con dos longitudes de onda diferentes), se generan estados análogos a *encendido* y *apagado*. Un sistema muy utilizado en este tipo de estudios es el azobenceno. Al igual que los dobles enlaces $-C=C-$, los azobencenos poseen dos isómeros geométricos (E/Z) en torno al enlace $-N=N-$. El isómero *trans*, que es el más estable, se transforma en el isómero *cis* por irradiación a 313 nm. Por otro lado, el isómero *cis* puede transformarse en el *trans*-azobenceno térmicamente o por irradiación a 450 nm. La introducción de un fragmento de azobenceno en una proteína permite controlar su conformación y como consecuencia su actividad biológica de forma reversible, sin adición de ningún reactivo. Un ejemplo es el control de la apertura y cierre de canales de potasio en neuronas genéticamente modificadas, una técnica conocida como Optogenética, que es especialmente útil en la investigación en neurociencias.

Las cicloadiciones son otras reacciones que han encontrado una amplia aplicación en síntesis orgánica. La cicloadición [2+2] está prohibida por la simetría en el estado fundamental, y permitida en el estado excitado, por lo que solo es posible obtener ciclobutanos por vía fotoquímica. Esta reacción se ha aplicado a la obtención de un gran número de productos naturales y de moléculas de alto

contenido energético como el cubano y el prismano, que son interesantes desde un punto de vista teórico.

Finalmente mencionaré las reacciones electrocíclicas, que tienen también características opuestas a sus análogas térmicas, debido a la diferente simetría de los estados excitados. Son un método excelente para obtener ciclobutenos, y cuando se realizan en sistemas de transtilbeno en presencia de un oxidante suave como el yodo, se obtienen sistemas tricíclicos. Esa es la estrategia sintética que utilizamos en nuestro grupo de investigación para desarrollar una serie de nuevos ligandos que actúan como agonistas selectivos del receptor beta.³ Estos agonistas se convirtieron a continuación en antagonistas mediante la introducción de cadenas básicas laterales en el núcleo tetracíclico, obteniéndose compuestos con interesante actividad antiproliferativa y marcada selectividad por el receptor beta⁴.

He elegido solo unos pocos ejemplos dentro de una gran variedad de reacciones fotoquímicas para mostrar el gran interés que tienen en síntesis orgánica y como herramientas en el estudio de sistemas biológicos.

De la química supramolecular a las máquinas moleculares

No podía dejar de mencionar un área que me impresiona especialmente: la Química Supramolecular. Se trata de una “nueva clase de química”, cuyos padres fueron los científicos norteamericanos C. J. Pedersen y D. J. Cram y el francés J. M. Lehn. Los tres compartieron el Premio Nobel de Química en 1987 por sus trabajos en este campo.

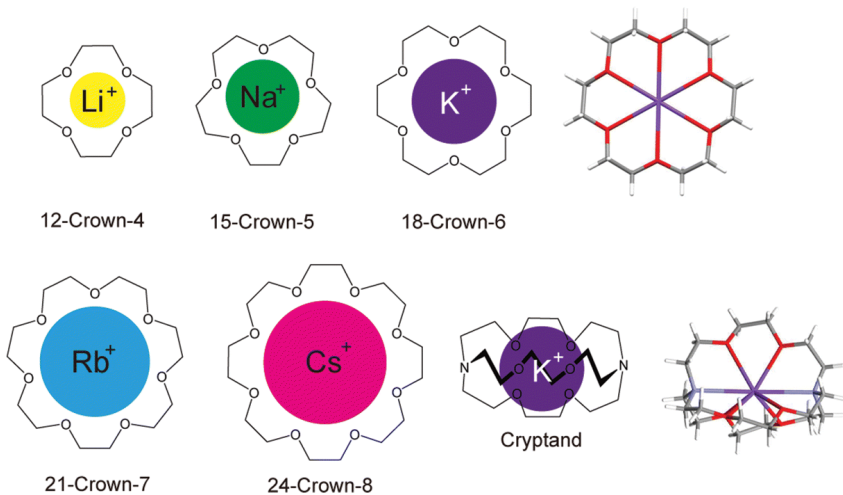
Se puede definir como la química más allá de la molécula. Se encarga del estudio de entidades moleculares (“supramoléculas”) surgidas como consecuencia de interacciones no covalentes entre varias especies químicas. Es, en definitiva, la química de los enlaces intermoleculares (enlaces de Hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, etc), que son más débiles y reversibles, lo que confiere un carácter dinámico a estas entidades supramoleculares. Se utilizan términos como reconocimiento molecular, sistemas anfitrión-huesped, y auto-organización o auto-ensamblaje de moléculas, que al reconocerse entre sí se unen espontáneamente.

³ MARTÍN-SANTAMARÍA, S. *et al.* (2008) *Organic & Biomolecular Chemistry*, 6, 3486-3496.

⁴ RODRÍGUEZ, J. J. *et al.* (2012) *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10, 7334-7346.

En realidad, no se trata de fenómenos nuevos, ya que son habituales en la naturaleza. Ya en 1894, Emil Fischer sugirió que las interacciones entre una enzima y su sustrato eran semejantes a la interacción de una llave con su cerradura. Es un ejemplo claro de reconocimiento molecular, donde la enzima actúa de anfitrión y el sustrato de huésped.

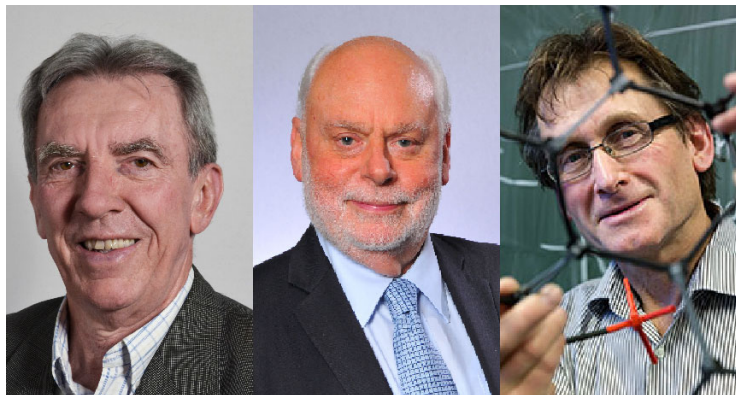
El inicio de la química supramolecular artificial surgió con los éteres-corona. Son éteres cíclicos llamados así porque su forma se parece a la corona de un rey vista desde arriba. Dependiendo del tamaño del ciclo, pueden reconocer cationes alcalinos de diferente radio iónico.



Éteres Corona

Desde entonces esa clase de química ha evolucionado de manera espectacular, y lo más fascinante es la posibilidad de crear máquinas moleculares.

Precisamente el Premio Nobel de Química de este año, que se falló el pasado mes de octubre, ha sido concedido a Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart y Bernard L. Feringa “*por el diseño y síntesis de máquinas moleculares*”.

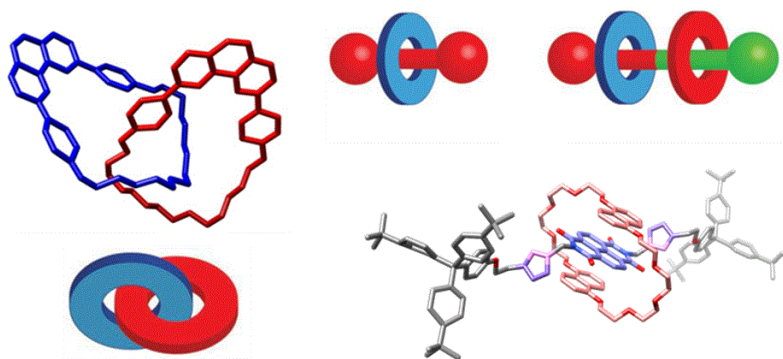


Jean-Pierre Sauvage
Sir J. Fraser Stoddart
Bernard L. Feringa

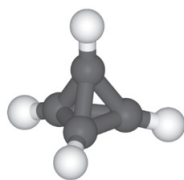
Premio Nobel 2016 por el *Diseño y síntesis de máquinas moleculares*

En 1983, Sauvage y su equipo lograron el avance que supuso el punto de partida de este nuevo y prometedor campo de investigación. Sintetizó unos compuestos que bautizó con el nombre de catenanos. Se trata de moléculas cíclicas entrelazadas como eslabones de una cadena. Y el “pegamento” que se utiliza para su construcción es un ión cobre, que atrae a otra molécula en forma de media luna. A continuación, se une otra molécula cerrando el anillo, de manera que, tras retirar el ión cobre, los eslabones quedan unidos mecánicamente formando una cadena, y pueden moverse con libertad, pero sin separarse uno del otro.

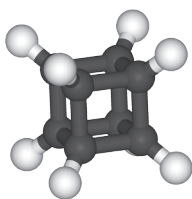
Stoddart fue el primero en sintetizar un rotaxano [del latín: rota (rueda) y axis (eje)]. Se trata de un anillo atrapado en un eje molecular con dos toques en sus extremos. A partir de ahí se sintetizaron multitud de catenanos y rotaxanos. En un año olímpico, como no mencionar al Olimpiadano, una molécula sintetizada por Stoddart en 1994, poco después de las olimpiadas de invierno de ese mismo año en Noruega. Lo hizo sin ningún objetivo práctico en mente, simplemente por su parecido con el símbolo usado desde las olimpiadas de 1920.

Catenanos y rotaxanos^{5,6}

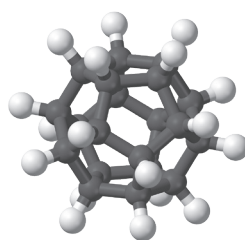
Construir moléculas sin buscar su utilidad es muy común entre los químicos. Podemos sentirnos atraídos por su belleza, su simetría, o por su similitud a objetos del mundo macroscópico. Algunos ejemplos son los hidrocarburos platónicos, llamados así porque tienen una estructura de poliedros convexos, con átomos de carbono en sus vértices. Son sistemas con una gran tensión angular, que se han podido sintetizar a través de rutas nada sencillas y cuyo paso estratégico es una reacción de cicloadición fotoquímica. Otro compuesto que llama la atención por su simetría es el C_{60} , conocido como buckminsterfullereno por su similitud a la cúpula geodésica diseñada por Richard Buckminster Fuller. Aunque sus aplicaciones nanotecnológicas han sido superadas por los nanotubos y el grafeno, está ganando interés su uso en nanomedicina, como transportadores de fármacos en su interior, para dirigirlos a bacterias o células cancerosas.



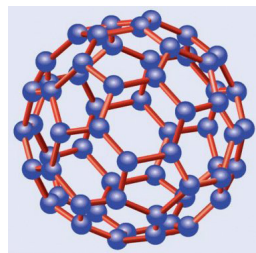
Tetraeno



Cubano

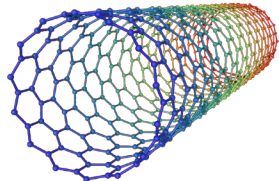


Dodecaedrano

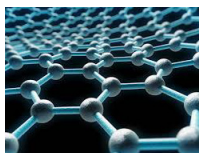
Buckminster
Fullereno (C_{60})

⁵ SAUVAGE, J. P. *et al.* (1985) *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 244-247.

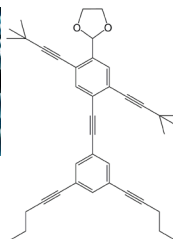
⁶ STODDART, J. F. *et al.* (2012) *Organic Letters* 14, 5188-5191.



Nanotubos



Grafeno



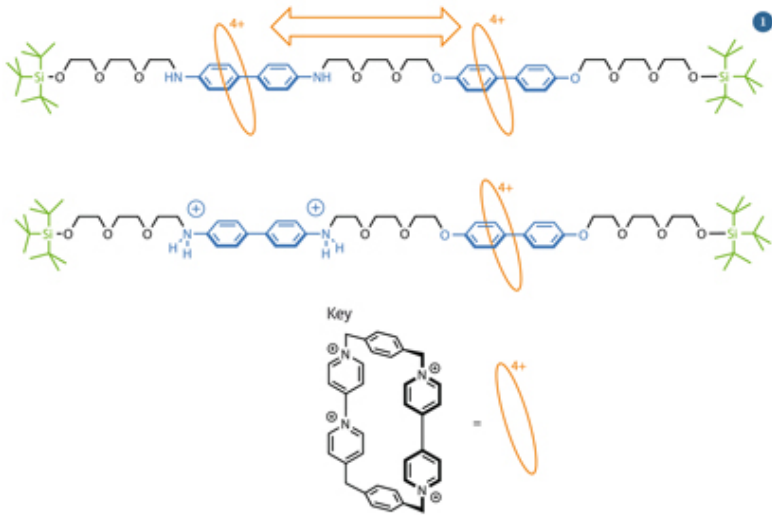
Nanoputianos



Cúpula geodésica

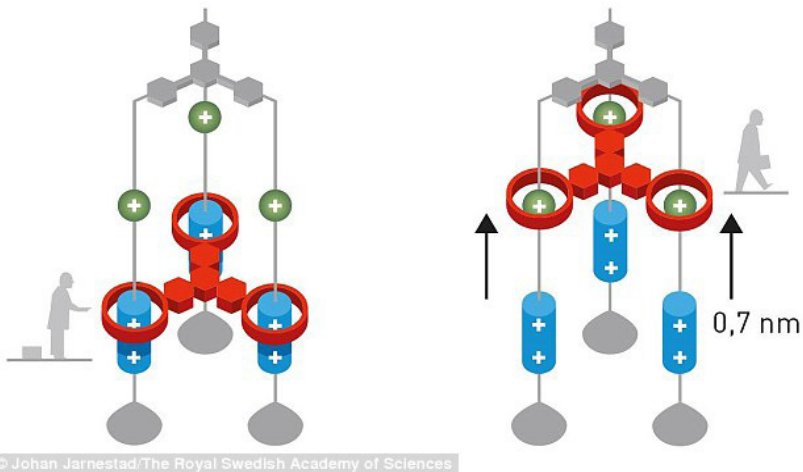
También se han descrito moléculas con formas antropomórficas, como los nanoputianos que aparecieron en la revista *Journal of Organic Chemistry* en 2003. Se trata de un artículo en clave de humor que tuvo un gran impacto en las redes sociales. Y ese era su objetivo. El trabajo formó parte de un programa de educación en química de la Universidad de Rice para despertar el interés de los estudiantes hacia la nanotecnología.

Pero lo más interesante de todas estas super-estructuras es poder controlar su movimiento como respuesta a estímulos externos. Imaginemos un rotaxano con dos sitios diferentes de reconocimiento para un macrociclo, que puede trasladarse de una posición (estación) a otra en respuesta a un estímulo: tenemos una lanzadera molecular. En condiciones normales la lanzadera no tiene preferencia por una u otra estación ya que con ambas establece interacciones bastante fuertes de apilamiento entre sus anillos aromáticos, por lo que se mueve libremente de una a otra. Sin embargo, los átomos de nitrógeno en la primera estación son básicos, por lo que si el rotaxano es expuesto a un ácido se protona y en ese estado repele a la lanzadera que es lanzado a la segunda estación.

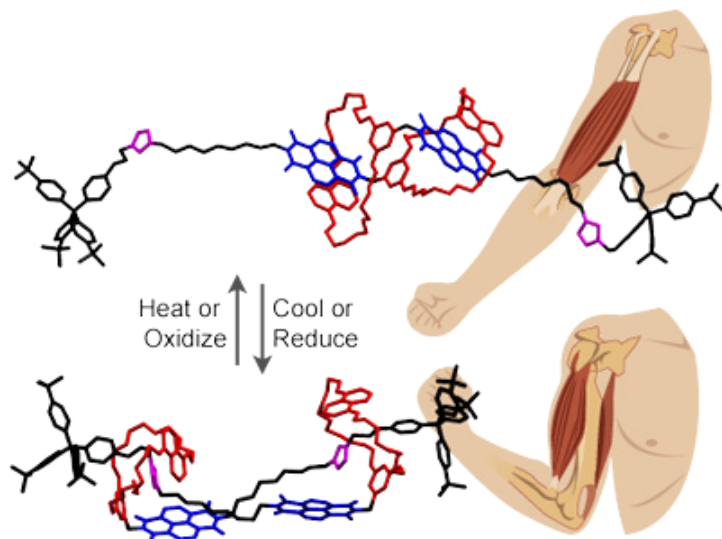


Lanzadera Molecular⁷

Esta es la construcción más sencilla entre otras máquinas mucho más complicadas sintetizadas desde entonces. Se han diseñado ascensores moleculares que pueden subir a una altura de 0,7 nanómetros, o incluso moléculas que pueden actuar como músculos artificiales.



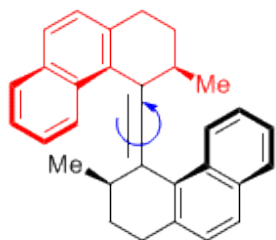
⁷ STODDART, J. F. *et al.* (1994) *Nature* 369, 133-137.



Ascensores y músculos moleculares⁸

El otro laureado, Bernard Feringa (1951) fue el primero que construyó un rotor molecular. Es una molécula que gira continuamente en la misma dirección, cuando se irradia con luz ultravioleta. Se basa en una fotoisomerización de un doble enlace muy impedido, seguida de una inversión diastereomérica debido al impedimento estérico de los grupos voluminosos que lleva el doble enlace. Posteriores modificaciones en la estructura de la molécula han conducido a rotores que pueden llegar a una velocidad de 80 revoluciones por segundo a 20 °C.

⁸ STODDART, J. E. *et al.* (2014) *Angewandte Chemie, International Edition* 53, 1953-1958.



$h\nu > 280 \text{ nm}$, $T > 60 \text{ }^\circ\text{C}$

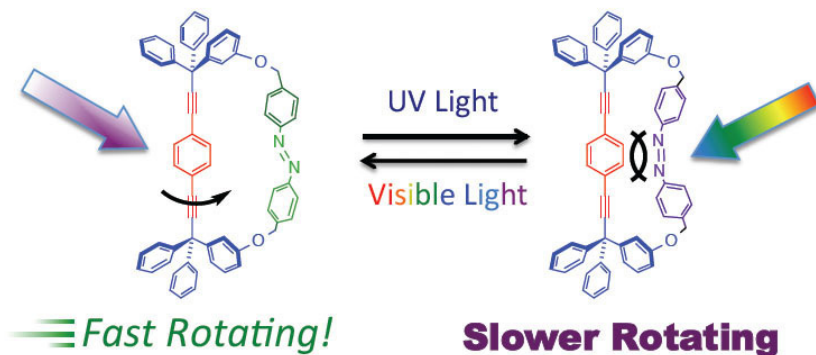
→ rotación continua direccional

Primer rotor molecular accionado por luz

La reacción de fotoisomerización de azobencenos ha resultado de gran utilidad para el diseño de estos rotores moleculares. Así, por ejemplo, se han diseñado rotores cuya velocidad se puede controlar dependiendo de la longitud de onda de la luz con la que se le irradia.

Si se unen cuatro rotores moleculares por una especie de chasis molecular se obtiene un nano-vehículo. Como curiosidad, para el próximo año se está organizando la NanoCar Race, la primera

carrera internacional en la que participan nano-vehículos diseñados por diferentes equipos de científicos del mundo, organizada por el Consejo Nacional de Investigación Científica francés. Investigadores de Francia, Alemania, Suiza, Japón y EE.UU., entre otros, están poniendo a punto sus nano-vehículos, para una carrera de 90 nanómetros, que tendrá que ser observada a través del microscopio de efecto túnel de Toulouse.



Estructura de un rotor molecular cuya velocidad se puede controlar dependiendo de la longitud de onda de la luz con la que se le irradia

⁹ FERINGA, B. L. *et al.* (1999) *Nature* 401, 152-155.

¹⁰ COMMINS, P., GARCIA-GARIBAY, M. A. (2014) *The Journal of Organic Chemistry* 79, 1611-1619.

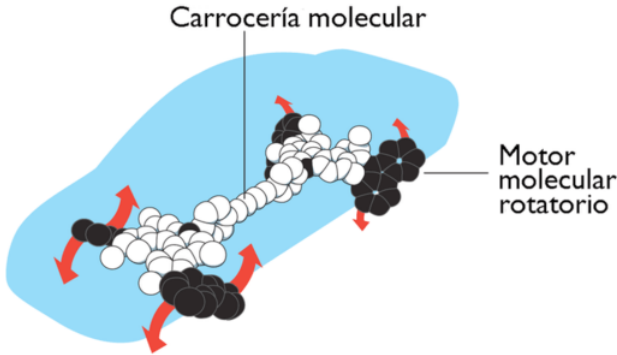


Illustration: ©Johan Jarnestad/The Royal Swedish Academy of Sciences

Nano-vehículo

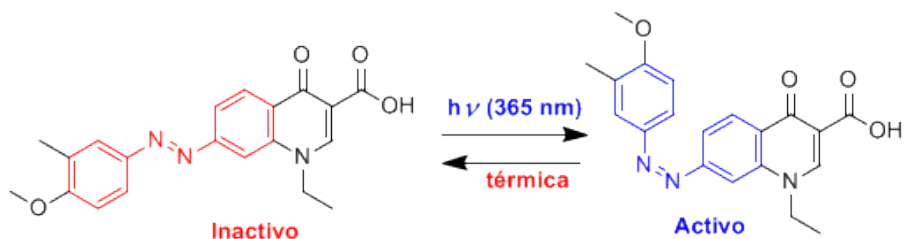
Otra novedad en síntesis orgánica vino de la mano de David A. Leigh, Profesor de la Universidad de Manchester, que es también un destacado científico en el área de la Química Supramolecular. En 2010 describió la primera molécula capaz de caminar por un sendero molecular. Sería muy complicado explicar el mecanismo de ese viaje, pero tiene su analogía en procesos del mundo biológico. Por ejemplo, la quinesina es una proteína motora biológica que se pasea por los microtúbulos utilizando la energía que proviene de la hidrólisis del ATP y transportando sustancias necesarias para la célula.

El gran reto ahora es trasladar los trabajos realizados por estas máquinas moleculares al mundo macroscópico. Algunos ejemplos como mover una gota de un líquido en contra de la gravedad, o producir la contracción de un gel, son ya una realidad. En el futuro se diseñarán materiales inteligentes, capaces de cambiar su forma, sus propiedades o sus funciones dependiendo de las señales químicas que se les envíe.

Cuando a Feringa le comunicaron la concesión del premio Nobel y le preguntaron para qué servían estas máquinas moleculares comentó: *“Me siento como los hermanos Wright cuando volaron por primera vez hace un siglo y la gente les preguntaba que para qué se necesitaba una máquina voladora”*.

Y es que a menudo la investigación básica no es suficientemente valorada por la sociedad, y peor aún por los organismos que han de financiarla. Como en toda investigación fundamental, las aplicaciones de estas máquinas moleculares vendrán en el futuro y son inimaginables.

De visita en Madrid para participar en el 5º Simposio Científico de la farmacéutica Lilly, Feringa explicó algunas de las aplicaciones en las que está trabajando actualmente. Una de ellas es el desarrollo de fármacos inteligentes, mediante la introducción de interruptores moleculares en la estructura de moléculas bioactivas, lo que permite “encenderlas y apagarlas” usando luz. Es lo que se conoce como Fotofarmacología. Mostró el ejemplo de unas quinolonas con actividad antibacteriana, en las que ha introducido un interruptor de azobenceno. El isómero *cis* es más activo que el termodinámicamente estable isómero *trans*. La irradiación de este compuesto a 365 nm da lugar a una activación del fármaco, que va desapareciendo con el tiempo, debido a que revierte térmicamente al isómero *trans*. De esta forma, en caso de usarse in vivo, la actividad se perdería antes de ser excretado al medio, evitando la aparición de resistencias, uno de los grandes problemas de salud pública en la actualidad.



Control fotoquímico de una quinolona con actividad antibacteriana

Química “Click”

Después de este largo recorrido en el tiempo, desde la síntesis de la urea al futuro de las máquinas moleculares, voy a detenerme en la Síntesis Orgánica como herramienta en la generación de moléculas con potenciales aplicaciones terapéuticas. El descubrimiento de un nuevo fármaco es un proceso largo y costoso. Se estima que se necesitan sintetizar miles de compuestos para que solo uno de ellos llegue al mercado, por lo que es necesario desarrollar métodos que permitan generar nuevas moléculas de manera rápida. Como respuesta a esta necesidad surgió la Química “Click”.

Es un concepto propuesto por K. B. Sharpless en 2001 y se refiere a un grupo de reacciones que son rápidas, transcurren con rendimientos altos, en condiciones de reacción simples, son regioespecíficas y los productos son fáciles de aislar y purificar.

La reacción más utilizada es la cicloadición entre azidas y alquinos. Esta reacción es muy antigua. Fue Huisguen el que describió en 1960 que la calefacción de ambos compuestos conduce a una mezcla de dos productos de cicloadición. Tuvo mucho interés desde el punto de vista teórico, pero su aplicación práctica en biomedicina vino de la mano de Sharpless en 2002. Descubrió que en presencia de Cu(I), a temperatura ambiente la reacción es instantánea (tiene lugar en un “click”), y conduce a uno solo de los regioisómeros. Desde entonces esta reacción ha proporcionado multitud de aplicaciones: me voy a referir a sus aplicaciones en el diseño de fármacos basado en fragmentos, y en las reacciones en seres vivos.

El Diseño de Fármacos Basado en Fragmentos (Fragment Based Drug Design, FBDD) es un método muy eficaz para obtener nuevos ligandos con alta afinidad por una determinada diana biológica. Consiste en detectar pequeñas moléculas que puedan unirse a sitios próximos del receptor. No importa que su afinidad sea baja, porque a continuación se diseña una cadena conectora que las una, para dar lugar al ligando de alta afinidad. Y ahí es donde entra en juego la química click.

En nuestro grupo de investigación hemos utilizado la química click en varios proyectos y hemos llegado a un gran número de prototipos interesantes y candidatos a fármacos.

Para el diseño de nuevos agentes antitumorales hemos seleccionado varias dianas biológicas entre las que se incluyen a) Enzimas como las metaloproteasas de matriz MMP, proteína-quinasas CK2, quinasas dependientes de ciclinas CDK2 e histona deacetilasas HDAC; b) Receptores Nucleares como los receptores de estrógenos y ADN y c) Péptidos con actividad angiogénica como adrenomedulina y PAMP.

Me voy a referir a una diana con la que venimos trabajando en los últimos años: las metaloproteasas de matriz (MMPs).

Se trata de una familia de enzimas estructuralmente relacionadas que median la ruptura del tejido conectivo. Incluyen al menos 28 enzimas que se han

clasificado en seis grupos, de las cuales las más estudiadas son las gelatinasas (MMP-2 y MMP-9), dos enzimas con una alta homología de secuencia en el centro activo.

La MMP-2 juega un papel muy importante en cáncer, entre otros muchos procesos, ya que estimula el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis, mediante su implicación en la degradación de la matriz extracelular. Se encuentra sobre-expresada en muestras de tumor humano y se ha identificado asociada a células tumorales altamente invasivas. Por todas estas razones ha sido considerada desde hace varios años una diana muy interesante para el diseño de agentes antitumorales. Hasta ahora no se ha aprobado ningún inhibidor de MMPs para el tratamiento del cáncer, debido fundamentalmente a la baja selectividad. Nuestro objetivo es diseñar fármacos potentes y selectivos de MMP2, especialmente frente a MMP9, ya que esta enzima es antidiana en estados avanzados de la enfermedad.

Todas las MMPs tienen un átomo de zinc en el centro catalítico. Para que un compuesto tenga actividad inhibitoria es necesaria la presencia de un grupo capaz de complejar este átomo de zinc. El más utilizado es el ácido hidroxámico. También es importante para la unión y sobre todo para la selectividad por MMP2, la presencia de grupos lipófilos capaces de establecer interacciones con un bolsillo hidrofóbico del subsitio S1' de la enzima.

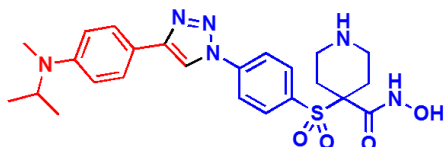
Utilizando técnicas computacionales diseñamos y sintetizamos fragmentos capaces de coordinar el ión zinc que está presente en el centro activo de la enzima y fragmentos diseñados para interaccionar específicamente con el subsitio S1' de MMP2¹¹. La reacción click entre estos fragmentos permitió obtener de forma rápida una gran variedad de compuestos entre los que detectamos ligandos con una alta afinidad y selectividad frente a otras MMPs, y especialmente frente a MMP9¹².

Una vez detectado un compuesto activo (lo que llamamos un hit) es necesario modificar su estructura hasta llegar a un candidato con las características adecuadas para pasar a ensayos in vivo. Para eso se sigue un proceso iterativo de modelado molecular, síntesis orgánica y evaluación biológica. En este caso, para mejorar la solubilidad en medio acuoso de los primeros hits, introdujimos

¹¹ SERRA, P. *et al.* (2012) *Current Medicinal Chemistry* 19, 1036-1064.

¹² ZAPICO, J. M. *et al.* (2011) *Organic & Biomolecular Chemistry* 9, 4587-4599.

grupos básicos en la molécula, lo que condujo a una pérdida de selectividad.¹³ Un estudio de dinámica molecular nos permitió explicar la causa de esa pérdida de selectividad y nos sirvió para diseñar una nueva serie de compuestos con mejores características¹⁴. Así, después de varios ciclos para modular la potencia, la selectividad y las propiedades farmacocinéticas, llegamos a una molécula con una actividad del orden nanomolar, 115 veces más activa en MMP2 que en MMP9 y soluble en medio acuoso¹⁵.



IC_{50} (MMP2) = 3.0 nM

IC_{50} (MMP9) = 346 nM

MMP9/MMP2 = 115

- ✓ **Actividad**
- ✓ **Selectividad**
- ✓ **Solubilidad**

Inhibidor selectivo de MMP2

Otra estrategia sintética para obtener ligandos de alta afinidad por una diana consiste en utilizar la maquinaria de la propia célula. Es una técnica muy novedosa que se conoce como “síntesis guiada por la diana”. (Target-Guided Synthesis, TGS). Los alquinos y azidas son compatibles con enzimas en condiciones fisiológicas, y la velocidad y regioselectividad del proceso click aumentan espectacularmente cuando los dos fragmentos quedan in-

cluidos en el interior de una enzima. La enzima puede seleccionar y sintetizar un inhibidor extremadamente potente a partir de una colección de fragmentos usando una estrategia de química *click in situ*, y sin necesidad de utilizar cobre como catalizador.

Química Click “*in vivo*”

Voy a finalizar haciendo una breve mención a la Química Click *in vivo*. La modificación selectiva de biomoléculas en un entorno complejo como es la célula, representa una potente herramienta para estudiar los procesos biológicos.

Para que una reacción pueda realizarse en un sistema vivo debe ser bioortogonal, es decir, los reactivos utilizados no pueden interactuar con el sistema biológico, ni pueden ser tóxicos. Ello es posible en la reacción entre azidas y alquinos,

¹³ FABRE, B. *et al.* (2013) *Organic & Biomolecular Chemistry* 11, 6623-6641.

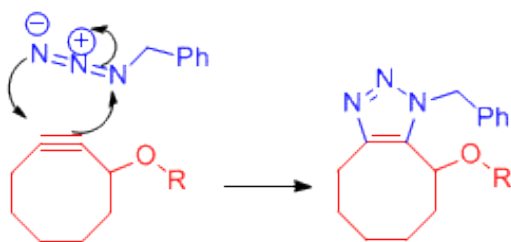
¹⁴ FABRE, B. *et al.* (2013) *Journal of Medicinal Chemistry* 57, 10205-10219.

¹⁵ FABRE, B. *et al.* (2013) *ChemBioChem* 15, 1873-1876.; ZAPICO, J. M. (2015) *et al. Organic & Biomolecular Chemistry* 13, 142-156.

ya que ambos grupos son inertes frente a la mayoría de los grupos funcionales presentes en otras moléculas del interior de la célula.

Pero hay un problema: el cobre es tóxico para las células. La solución vino de la mano de Carolyn Bertozzi, que desarrolló un método de química click libre de cobre utilizando cicloalquinos muy tensionados, en los que la liberación de la tensión hace que la reacción transcurra eficazmente.

De esta forma, se ha podido utilizar para el etiquetado de biomoléculas en sistemas biológicos.



Química Click sin cobre

La metodología consiste en suministrar a la célula o animal de experimentación, una molécula marcada con una azida o un alquino, que la maquinaria molecular incorpora a la biomolécula en estudio. A continuación, se suministra el alquino o azida complementarios unidos a una sonda fluorescente, biotina o cualquier otro agente de detección, que queda unida a la biomolécula en la reacción click.

Es un ejemplo de una reacción bioortogonal, de las muchas que se están desarrollando hoy en día y que suponen una revolución en biomedicina para estudiar muchos procesos biológicos en tiempo real. Esta bioortogonalidad es la clave del éxito que permite emplear la química click para modificar componentes celulares de manera selectiva sin afectar a otras biomoléculas presentes en el medio.

He intentado exponer desde un punto de vista muy personal, algunos de los aspectos que considero más interesantes de la Síntesis Orgánica. No ha sido fácil hablar de síntesis orgánica sin mostrar ninguna síntesis, pero espero que estas palabras hayan servido para convencerles del arte que encierra la creación de nuevas moléculas.

Y mis últimas palabras son de profundo agradecimiento. En primer lugar, a Beatriz, ahora no como Decana, sino por su apoyo, colaboración y amistad en los 20 años que llevamos trabajando juntas en esta apasionante área del descubrimiento de fármacos. A todos los miembros del grupo, que han contribuido con su trabajo e ilusión al progreso de nuestros proyectos, y a los organismos que los han financiado.

Muchas gracias por su atención.

Bibliografía

NICOLAU, K. C., MONTAGNON, T. (2008) *Molecules that Changed the World*. Wiley-VCH, Weinheim.

NICOLAU, K. C., SORENSEN, E. J. (1996) *Classics in Total Synthesis- Targets, Strategies, Methods*. VCH, Weinheim.

COREY, E. J. CHENG, X. M. (1995) *The Logic of Chemical Synthesis*. John Wiley & Sons, New York.

LEHN, J. M. (1995) *Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives*, VCH: New York.

STEED, J. W. ATWOOD, J. L. (2009) *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*. 2nd Edition, John Wiley & Sons.

ERLANSON, D. A. MCDOWELL, R. S. O'BRIEN, T. (2004) *Fragment-Based Drug Discovery*. Journal of Medicinal Chemistry, 47, 1-20

THIRUMURUGAN, P. MATOSIUK, D. JOZWIAK, K. (2013) *Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical-Biology Applications*. Chemical Reviews, 113, 4905-4978.

GILBERT, A. BAGGOT, J. (1991) *Essentials of Molecular Photochemistry*. Blackwell Science Ltd., Oxford.

SZYMANSKI, W., BEIERLE, J. M., KISTEMAKER, H. A. V., VELEMA, W. A., FERINGA, B. L. (2013) *Reversible Photocontrol of Biological Systems by the Incorporation of Molecular Photoswitches*. Chemical Reviews, 113, 6114-6178.

FERINGA, B. L. (2007) *The Art of Building Small: From Molecular Switches to Molecular Motors*. Journal of Organic Chemistry, 72, 6635-6652.

AMABILINO, D. B., STODDART, J. F. (1995) *Interlocked and Intertwined Structures and Superstructures*. Chemical Reviews, 95, 2715-2828.



Inmaculada Concepción
Velázquez
(National Gallery, Londres)

Y una gran señal apareció en el cielo: una Mujer vestida de sol, con la luna debajo de sus pies, y una corona de doce estrellas sobre su cabeza (Ap, 12:1)

Ana M^a Ramos González (Madrid, 1957) es Catedrática de Química Orgánica en la Facultad de Farmacia de la Universidad CEU San Pablo y Directora del Departamento de Química y Bioquímica.

Doctora en Química por la Universidad Complutense de Madrid, obtuvo el premio extraordinario de doctorado por su tesis en el campo de la fotoquímica orgánica. Realizó una estancia posdoctoral en la Universidad de Dundee (UK) en 1988-89 y hasta el año 1996 sus líneas de investigación se centraron en el estudio de nuevas reacciones fotoquímicas y sus aplicaciones en síntesis orgánica.

Desde su incorporación a la Universidad CEU San Pablo en 1996, trabaja en el diseño, síntesis y evaluación biológica de compuestos con interés terapéutico, fundamentalmente en el área de oncología.

En la actualidad posee cuatro sexenios de investigación y co-dirige el grupo de investigación de Diseño de Fármacos de la CEU-USP. En el curso 2004-2005 realizó una estancia de un año en la Universidad de Bath (UK) como *Visiting Research Fellow*, trabajando en la síntesis de nuevos agentes con potencial interés en el tratamiento del cáncer de próstata. Ha dirigido ocho tesis doctorales, ha publicado más de 60 artículos científicos y participado en numerosos proyectos de investigación financiados por instituciones públicas. Es miembro de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ) y de la Sociedad Española de Química Terapéutica (SEQT).