

ALGUNAS REFLEXIONES ALREDEDOR DE NUESTRA QUÍMICA

2011 es el Año Internacional de la Química, la celebración a nivel mundial de los importantes logros de la Química en nuestra sociedad a lo largo de su historia, así como de su decisiva contribución al bienestar de la Humanidad.

POR JOSÉ ELGUERO

Splash, Expo Zaragoza 2008.

*Foto por Gianluca Giaccone (www.flickr.com)

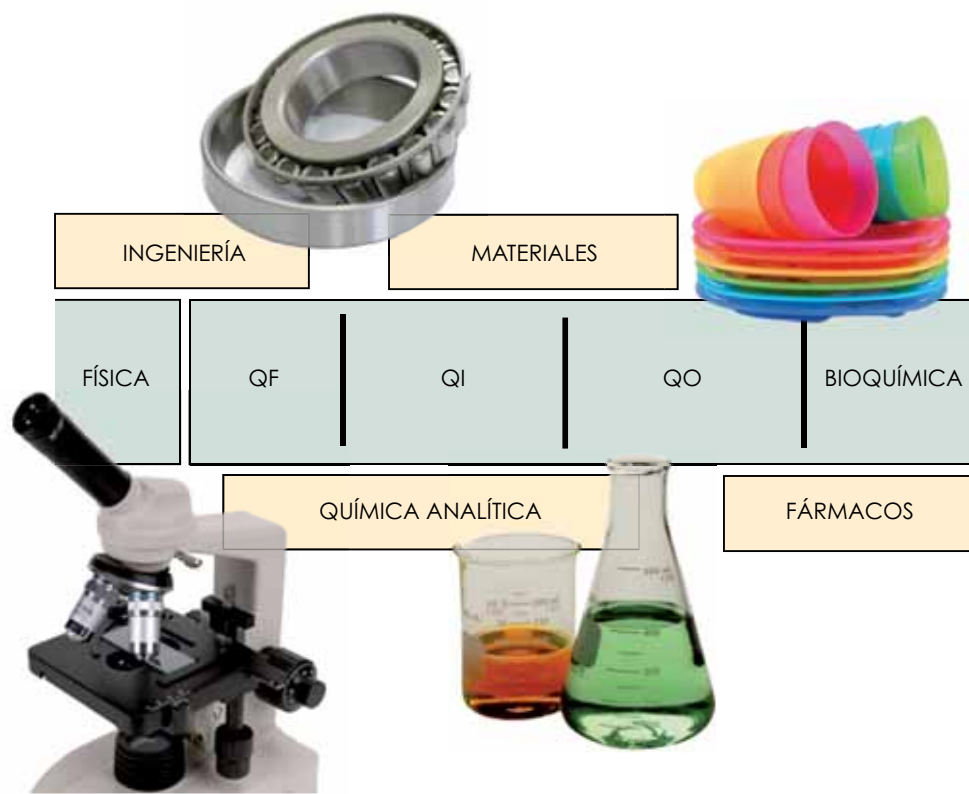
Algunas reflexiones alrededor de nuestra Química

La declaración de 2011 como Año Internacional de la Química es una iniciativa de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) y la UNESCO, y fue decretada por la Asamblea General de Naciones Unidas el 30 de diciembre de 2008. Bajo el lema "Chemistry: our life, our future", los objetivos de esta conmemoración son: incrementar la apreciación pública de la Química como herramienta fundamental para satisfacer las necesidades de la sociedad, promover el interés por la Química entre los jóvenes y generar entusiasmo por el futuro creativo de la Química. El año 2011 coincide con el centenario del Premio Nobel de Química otorgado a Marie Curie y de la fundación de la Asociación Internacional de Sociedades Químicas. La conmemoración

resaltará la contribución de la Química como ciencia creativa esencial para mejorar la sostenibilidad de nuestros modos de vida y para resolver los problemas globales y esenciales de la Humanidad, como la alimentación, el agua, la salud, la energía o el transporte.

Con dicho motivo voy a exponer algunas reflexiones entorno a la Química usando como ejemplos nuestros trabajos.

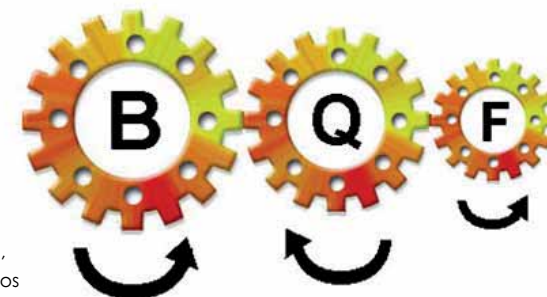
Cuando se examina la posición de la Química en el conjunto de la Ciencia, la situación es demasiado complicada para ser representada en dos dimensiones. Si, al precio de muchas simplificaciones, intentamos hacerlo llegamos a algo como lo representado en el gráfico (QF, QI y QO: Química Física, Química Inorgánica y Química Orgánica).



¿A QUÉ SE DEBE LA CRISIS QUE ATRAVIESA LA QUÍMICA?

La posición de la Química entre la Física y la Biología se puede representar como tres ruedas engranadas.

Para que el mecanismo funcione bien, el tamaño y la velocidad angular de los engranajes deben ser los adecuados dado que no son independientes. La rueda de la Biología es grande y gira muy despacio. La de la Física es pequeña y gira deprisa pero es muy sólida, de acero. La de la Química es grande pero lenta y blanda, de latón. ¿Qué pasa? ¿Que se está rompiendo.



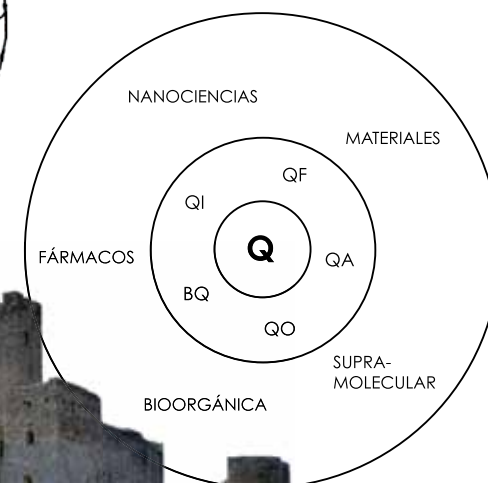
Nuestro trabajo se sitúa en el corazón de la Química. Hemos hecho incursiones a sus fronteras para conocerlas, pero ahora nos encontramos algo alejados de las aplicaciones que son como las murallas exteriores del castillo.

Es curioso, pero las fortificaciones exteriores son más sólidas que la "torre del homenaje". Pero ¿qué pasaría si la Química se quedara sin su corazón? ¿si el fruto se pudriera desde el interior?

La poderosa "American Chemical Society" está evaluando la propuesta radical de reemplazar la palabra "chemical" por otras, como "molecu-



"I'm on the verge of a major breakthrough, but I'm also at that point where chemistry leaves off and physics begins, so I'll have to drop the whole thing."



La Química, una fortaleza.

*Foto por Gianluca ashitakka (www.flickr.com)

Algunas reflexiones alrededor de nuestra Química

lar sciences", al constatar que muchos de sus miembros, cuando se les pregunta por su profesión, no contestan: *químicos* (eso ha ocurrido con muchos premios Nobel de ¡Química!).

¿Por qué? Es obvio que es mucho más fácil conseguir recursos, becas, publicar en buenas revistas, trabajando en la periferia de la Química que en su centro.

Si comparamos una publicación actual a una de las que se escribían hace cincuenta años, una cosa es evidente: **las aplicaciones como justificación del trabajo**. Los trabajos científicos, al menos los de Química, siguen unas pautas bien definidas, en cierta medida se parecen todos. Antiguamente, en la parte inicial de la publicación (**introducción**) se justificaba el trabajo realizado por su novedad, por corregir un error, por completar un aspecto olvidado, por lo sorprendente del resultado obtenido (eso aún ocurre en Química de Coordinación). Hoy, al menos en su rama más consolidada, la Química Orgánica, eso ya no es así.

Hoy, la inmensa mayoría de los trabajos empiezan explicando lo interesantes que son **por sus posibles aplicaciones** (medicamentos y materiales). Yo creo que es un error grave (aunque yo haga a veces lo mismo, qué remedio). Se trata de un ejemplo de alienación (RAE: "Proceso mediante el cual el individuo o una colectividad transforman su conciencia hasta hacerla contradictoria con lo que debía esperarse de su condición").

"Hoy, la inmensa mayoría de los trabajos empiezan explicando lo interesantes que son por sus posibles aplicaciones. Yo creo que es un error grave. Se trata de un ejemplo de alienación."

Cuando leo (como censor) una publicación, o cuando escucho una conferencia, me sorprende que cada autor diga que el campo en el que trabaja es el más importante y que representa más de un tercio del total de su disciplina. En Marsella, donde trabajé unos años, transcurre una película muy célebre, Mario de Marcel Pagnol. He aquí un corto diálogo entre César, el dueño del bar, y Mario su joven empleado (y enamorado de su hija):

- César: *Y bien, por décima vez te voy a explicar el Picón-limón-curaçao. ¡Acércate! Pones primero un tercio de curaçao. Pero ten cuidado: un tercio pequeñito. Bueno. Ahora un tercio de limón. Un poco más grande. Bueno. Luego un BUEN tercio de Amer Picón. Mira el color. Fíjate qué bonito es. Y al final, un GRAN tercio de agua. Ya está.*

- Mario: *Eso hace cuatro tercios.*
- Cesar: *Exactamente. Espero que esta vez lo hayas comprendido.*
- Mario: *En un vaso, no hay más que tres tercios.*

- César: *Pero imbécil, ¡eso depende del tamaño de los tercios!*

- Mario: *Pues no, no depende de eso. Incluso en una regadera solo se pueden poner tres tercios.*

- César (*triumfante*): *Entonces, ¡explícame como he puesto cuatro en este vaso!*

- Mario: *Eso es Aritmética.*

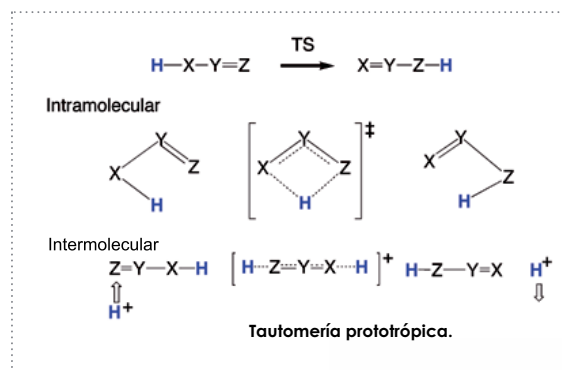
Tratemos de ser más modestos y, a la vez, más realistas. ¿Es tan importante lo que hacemos? En parte, la culpa es de las revistas y de sus censores que exigen introducciones grandilocuentes.

NUESTRAS INVESTIGACIONES

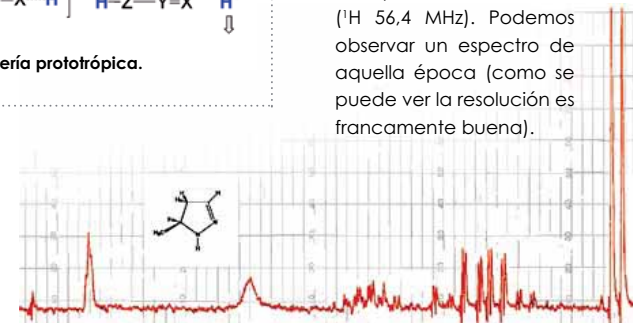
La tautomería: un ensayo de racionalidad.

En 1976 escribimos entre cuatro autores un libro que es nuestra publicación más citada. Ello me va a dar pie a una reflexión sobre la metodología de la Química. Poincaré ha escrito en *La ciencia y la hipótesis* (Austral, 1945) lo siguiente: "Gracias a la generalización, cada hecho observado nos permite prever un gran número; únicamente no debemos olvidar que solo el primero es cierto y que todos los demás son solo probables. ... Pero la probabilidad es a menudo bastante grande para que prácticamente podamos contentarnos con ello. **Vale más prever sin certeza que no prever nada**".

La tautomería prototrópica es una reacción química sencilla que puede transcurrir por un proceso intra- o intermolecular.



Primer espectro de RMN de Etanol.



Un espectro de RMN del año 1961.

Si nosotros pudimos hacer una contribución significativa a la tautomería de los heterociclos aromáticos se debe a que nuestros trabajos coincidieron con la llegada a Montpellier de un espectrómetro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), y con el hecho afortunado de que la "ventana" de la RMN clásica, aún siendo muy estrecha, corresponde a unas energías de activación para los procesos prototrópicos que son "visibles" desde esa ventana.

Recordemos que la RMN fue descubierta por Felix Bloch y Edward Mills Purcell en 1946 por lo cual les fué concedido el Premio Nobel de Física en 1952 (¡solo 6 años después!). El primer espectro de un compuesto orgánico, el etanol ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$, naturalmente de ^1H) fue obtenido por Jim Arnold, Martin Packard y Shrinivas Sharmati en 1951.

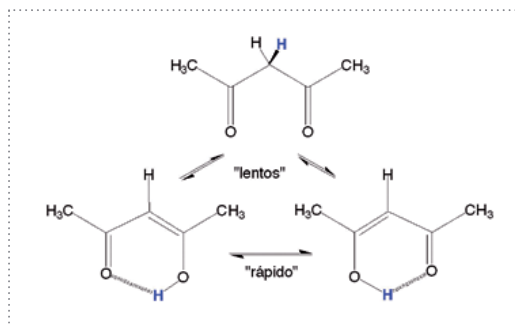
Los primeros espectrómetros comerciales (Varian HR-30, 30 MHz) salieron al mercado en 1952 gracias a Russell Varian y, a continuación, en 1955 se comercializó el Varian HR-40 (40 MHz). El primer libro apareció en 1959 *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry* (Lloyd M. Jackman). En fin, el año 1961 llegó a Montpellier el Varian V-4311 (^1H 56,4 MHz). Podemos observar un espectro de aquella época (como se puede ver la resolución es francamente buena).

Algunas reflexiones alrededor de nuestra Química

La segunda gran revolución fue la introducción de la transformación de Fourier gracias a los trabajos de Richard R. Ernst⁸ en **1969** (Premio Nobel de Química, **1991**) que hizo posible el estudio de núcleos poco abundantes como el ¹³C y el ¹⁵N. El primer ejemplo (**1953**) de aplicación de la RMN de ¹H a la tautomería se debe a James N. Shoolery de la casa Varian y concierne a la acetilacetona. Nuestro primer trabajo de RMN y tautomería es el "Etude des diazoles par les spectres de Resonance Magnétique Nucleaire

- Résultats préliminaires. E. Arnal, J. Elguero, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1961**, 1710".

Solo los aspectos lentos son fáciles de estudiar por RMN de ¹H a temperatura ambiente. Como regla sencilla, son lentos los procesos que implican ruptura o creación de enlaces C-H y rápidos los que implican ruptura o creación de enlaces X-H, siendo X un heteroátomo,



Estudio de tautomería de la Acetilacetona.

generalmente O ó N. En el caso de la acetilacetona, el equilibrio entre la forma diceto y la forma cetoenol se puede determinar por simple integración de las señales de RMN de ¹H. Por el contrario, el proceso de interconversión entre los dos cetoenoles (es igual que sean idénticos como en este caso) es muy rápido. Solo pudimos estudiarlo en **2005**.¹

En la tabla se muestran algunos datos relevantes para el uso de la RMN en estudios de tautomería.

Para muchos historiadores de la Ciencia, los progresos no se deben tanto a los científicos y a sus ideas sino a la introducción de nuevos instrumentos. Sin caer en el error de los cuatro tercios, sí que me parece que las técnicas instrumentales han jugado un enorme y no siempre reconocido papel en el avance de la Ciencia: imaginemos las consecuencias que sobre nuestro trabajo actual tendría la no-existencia

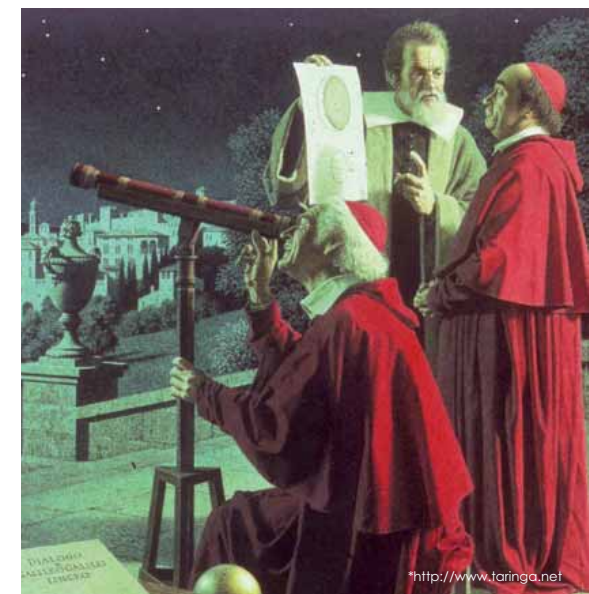
“Las técnicas instrumentales han jugado un enorme y no siempre reconocido papel en el avance de la Ciencia”

Separación de isómeros	Equilibrio en solución	Fenómeno	ΔG^\ddagger kJ mol ⁻¹	k s ⁻¹	t s	Ejemplos
Se pueden separar	No	1. Isomería	> 170	< 10 ⁷	> 10 ⁷	Cis-trans
	Lento	2. Equilibrio	85-170	10 ⁻¹⁰ -10 ⁻⁷	10 ⁻¹ -10 ⁷	Syn-anti
No se pueden separar	Rápido $\Delta G^\ddagger < 125$ kJ mol ⁻¹	3. Señales finas en RMN a 500 K	> 85	< 10	> 10 ⁻¹	Ceto-enol
		4. Coalescencia	40-105	10 ⁴ -10	10 ⁻⁴ -10 ⁻¹	Inversión del nitrógeno
		5. Señales finas promedio en RMN a 150 K	< 40	> 10 ⁴	< 10 ⁻⁴	Enol-enol

de la RMN. Impensable ¿verdad? Y ¿sin espectrometría de masas, HPLC, cristalografía de rayos X, STM, AFM, ...? ¿Qué tendría consecuencias más negativas, que Galileo no hubiese nacido o que no se hubiera descubierto el telescopio? Para nosotros, estudiosos de la tautomería, la llegada del primer aparato de RMN, aunque fuese un modesto 56,4 MHz y no un 1000 MHz como los que ya existen, fue una verdadera revolución.

El 3,5-dimetilpirazol (dmpz) y la transferencia de protones en estado cristalino (SSPT)

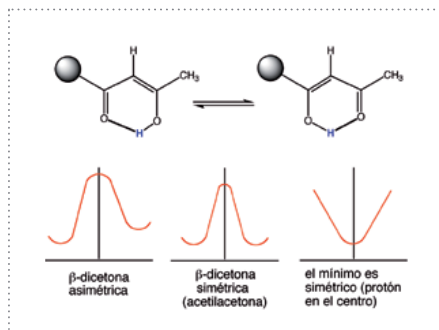
¿Qué ocurre cuando un compuesto que existe en dos o más formas tautómeras cristaliza? Hay dos casos que considerar según que la transferencia del protón (el



1. Solid-State NMR Study of the Tautomerism of Acetylacetone Included in a Host Matrix. Dedicated to Professor Rolf Huisgen on the occasion of his 85th birthday. Claramunt R. M., López C., Lott S., Santa María M. D., Alkorta I., Elguero J., *Helv. Chim. Acta* 2005, 88, 1931.

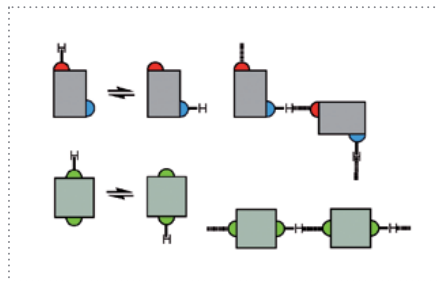
Algunas reflexiones alrededor de nuestra Química

camino que conecta los dos tautómeros) tenga lugar por vía intra- o intermolecular. Un ejemplo de situación intramolecular es el de una β -dicetona asimétrica.



Perfil energético del equilibrio ceto-enol.

El problema no es solo qué tautómero cristaliza sino dónde se encuentra el protón. La curva de potencial correspondiente puede tener tres tipos de perfil: a) doble pozo asimétrico (caso de la benzoiacetona-1-fenil-1,3-butanodiona -); b) doble pozo simétrico (caso de la acetilacetona - 2,4-pentanodiona -); c) pozo único (caso del dibenzoilmetano-1,3-difenil-1,3-propanodiona -). En los dos primeros casos, además de la barrera "clásica" (Arrhenius) existe efecto túnel ("cuántico").



Propuesta de mecanismos del transporte.

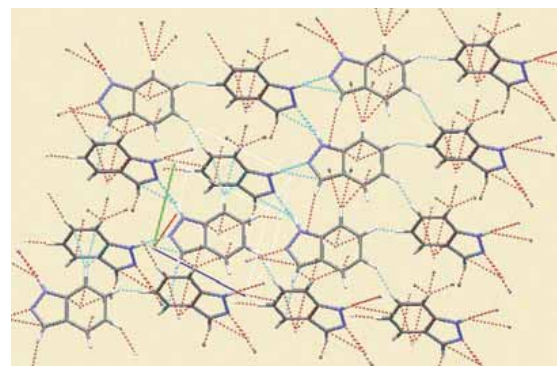
Si el sitio de donde parte el protón está alejado del sitio al que llega, el transporte necesita un vehículo, generalmente el disolvente u otra molécula (proceso intermolecular).

Los compuestos tautómeros, como los demás compuestos, pueden presentar **polimorfismo** (un compuesto puro y su solvato son **pseudo-polimorfos**) pero además **desmotropía**. Este término, de origen alemán, indica un compuesto que cristaliza en dos tautómeros diferentes (no se conoce ningún ejemplo de un compuesto que cristalice en tres o más tautómeros). No debe usarse desmotropía para describir cristales que contengan dos tautómeros, generalmente en una proporción 1:1. La transformación de un tautómero en otro en estado sólido es un ejemplo de **desmotropía dinámica**. Aunque lo más frecuente es que cada compuesto cristalice en una forma única, los demás fenómenos son cada vez más abundantes, sobre todo si el compuesto es importante, como un fármaco, ya que se estudia con sumo cuidado su cristalización.

Cuenta Jack D. Dunitz (con Georges M. Whitesides, una de las personas que se merecen más el Premio Nobel que muchos laureados) que, una vez, el gran Leopold Ruzicka (Premio Nobel de Química, 1939) le dijo "un cristal es un cementerio químico". Sabemos que entendía por ello largas columnas de moléculas, interrelacionadas en una disposición rígidamente geométrica, sin vida comparadas con las

"La transferencia de un protón entre dos moléculas es una reacción química, aunque muy elemental."

Difractograma de Rayos-X.



mazurcas moleculares que bailan las moléculas en solución. Es un punto de vista que probablemente comparten muchos químicos y quizás algún cristalógrafo. No debería ser así, ya que, en 1913, solo unos pocos meses después del descubrimiento de la difracción de rayos X, Peter Debye (Premio Nobel de Química 1936) demostró que al aumentar la temperatura aumenta la vibración de los átomos alrededor de sus posiciones promedias.

En lo que se refiere a aspectos dinámicos en general, los movimientos moleculares en cristales corresponden a cambios confor-



macionales, raramente a reacciones químicas reversibles. La transferencia de un protón entre dos moléculas **es una reacción química**, aunque muy elemental. Es decir, se producen rupturas y creaciones de enlaces.

¿Pueden ocurrir reacciones sin destruir la red cristalina? En 1985 descubrimos un ejemplo de reacción química en un cristal de **dmpz**.² En 1982, Ernst había estudiado por RMN en estado sólido

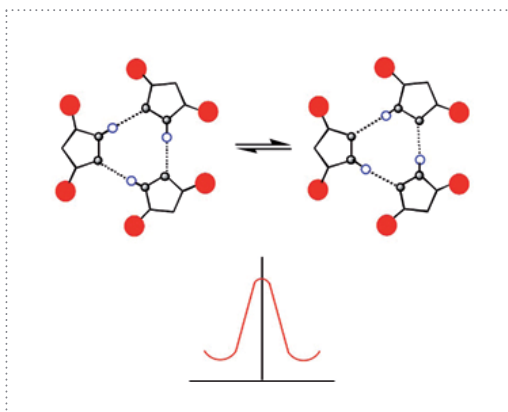
un proceso similar en los dímeros del ácido benzoico.³

2. Dynamic intermolecular tautomerism of 3,5-dimethylpyrazole in the solid state by ^{13}C CP/MAS NMR Spectroscopy and X-Ray crystallography. Baldy A., Elguero J., Faure R., Pierrot M. and Vincent E.-J., J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 5290.
3. Structure and dynamics of intramolecular hydrogen bonds in carboxylic acid dimers: A solid state NMR study. Meier B. H., Graf F., Ernst R.R., J. Chem. Phys. 1982, 76, 767.

Algunas reflexiones alrededor de nuestra Química

El 3,5-dimetilpirazol, **dmpz**, cristaliza formando trímeros con los tres protones de los grupos N-H (N: círculo gris; H: círculo azul) intercambiándose entre los seis átomos de nitrógeno.

Es un proceso oscilante que se parece al mecanismo de un antiguo reloj de bolsillo: el volante es el equivalente del péndulo y, en un reloj de bolsillo, oscila con una frecuencia de 21,5 Hz o 18.000 medios ciclos por hora, es decir 5 s^{-1} . El **dmpz** intercambia sus tres protones 1000 veces por segundo, es decir, 200 veces más deprisa. El volante de un reloj está hecho de una aleación (invar, inventada por Charles Edouard Guillaume, Premio Nobel de Física, 1920) con un coeficiente de dilatación muy pequeño, por lo que su movimiento es muy poco sensible a la temperatura. En cambio el "reloj" del **dmpz** es muy sensible a la temperatura: cuanto más caliente más rápido (por lo tanto, no es un buen reloj ni un buen termómetro). Un



Perfil energético del dmpz.

reloj suizo funcionando 50 años ha experimentado 4.000.000.000 oscilaciones. El cristal de **dmpz** de 1984: 320.000.000.000 de reacciones químicas: ¡80 veces más!

Modelos empíricos y cálculos teóricos: la predicción de las propiedades.

Dado que hay muchísimas más moléculas posibles que partículas elementales en el Universo, la Humanidad, **antes de extinguirse**, solo podrá sintetizar un número ínfimo de todas las posibles. La elección de las moléculas a sintetizar es, pues, un problema fundamental para la Humanidad (¿qué secretos esconderán para siempre aquellas que nunca llegamos a preparar?). Las nuevas moléculas deben tener propiedades físicas, biológicas o estéticas (si no, ¿cómo explicar los esfuerzos realizados para sintetizar el bello pero inútil dodecaedro?) que nos sirvan o nos plazcan.

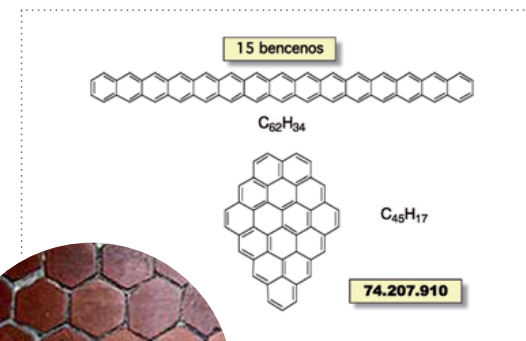
Pero, ¿cuántas moléculas parecidas existen? Un ejemplo sencillo ilustrará la magnitud del problema. ¿Cuántas moléculas

formadas por 15 bencenos existen? Pueden recortar 15 hexágonos y empezar a ordenarlos de diferentes maneras e ir contando cuántas ordenaciones diferentes les salen, desde ponerlos en línea hasta ponerlos como si fuera el suelo de su casa. Si construyen una cada segundo (¡ya es ir rápido!), necesitarán entre 2 y tres años trabajando día y noche, pues hay 74.207.910 posibilidades (que no isómeros).

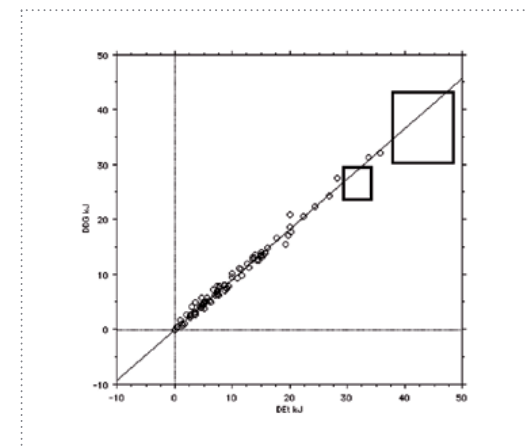
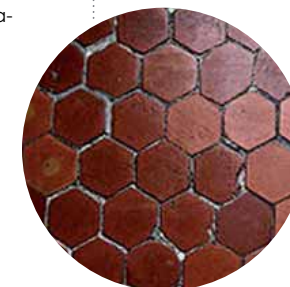
Necesitamos imperiosamente desarrollar métodos de predicción de propiedades moleculares de cualquier tipo que sean. Hoy en día, disponemos de dos métodos que se pueden combinar. El clásico, que usa modelos de energía libre (LFER, QSAR,...), y el cuántico.

El primero, que ha gozado de una enorme popularidad (Hammett, Taft, Charton, Kamlet, Hansch, ...), funciona muy bien para la interpolación (cuadrado interior) y bastante peor para la extrapolación (cuadrado exterior). Sigue siendo importante en problemas complejos, como la caracterización de explosivos (velocidad y presión de detonación) donde el uso de la ecuación de Kamlet-Jacobs es de gran utilidad.

El segundo, que se ha beneficiado del extraordinario progreso de los métodos DFT, está por su propia naturaleza destinado a caracterizar una molécula aislada o un "cluster" de moléculas, no a predecir cómo varía una propiedad si se modifica ligeramente la



Moléculas de bencenos (arriba).
Detalle de un suelo real basado en baldosas hexagonales.

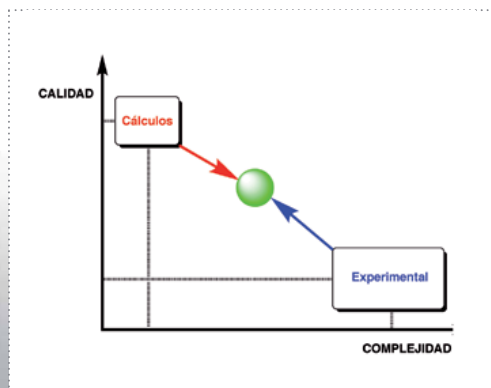


"Interpolarse es más fácil que extrapolarse."

"La elección de las moléculas a sintetizar es, pues, un problema fundamental para la Humanidad."



Algunas reflexiones alrededor de nuestra Química



"Calidad frente a complejidad".

molécula. Aún hoy, hay que hacer compromisos entre tamaño de la molécula y calidad del cálculo: hay que acercarse lo calculable a lo experimental.

Es indudable que los cálculos teóricos crecen y los modelos empíricos decrecen, pero en 2011 aún son de gran utilidad para predecir aproximadamente las propiedades de una gran cantidad de moléculas.

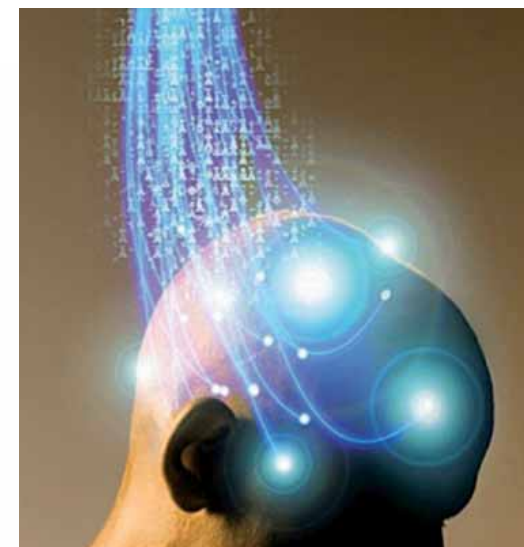
CONCLUSIÓN

La historiadora francesa de la Ciencia, Bernardette Bensaude-Vincent, ha escrito que no es cierto que la "Edad de Oro" de la Química pertenezca a un pasado lejano. Estamos viviendo una nueva fase de la eter-

na lucha de la Química con sus ciencias vecinas, especialmente Física y Ciencias de la Vida. Tenemos nuevas ambiciones, queremos emular la naturaleza, no como en el siglo XIX preparando productos naturales en el laboratorio, sino realmente reproduciendo los procesos naturales. George Whitesides ha escrito "La naturaleza de la célula es totalmente un problema molecular. No tiene nada que ver con la Biología". Queremos y podremos crear organismos mixtos, tales como cerebros, en parte biológicos, en parte basados en componentes electrónicos de silicio. Lo que nos espera a los químicos es un mundo apasionante basado en la comprensión molecular de la vida y del pensamiento pero con la capacidad de ir más allá.

No quiero concluir este texto sin elevar su nivel. Para ello he elegido unas frases de D. Santiago escritas hace unos cien años.

"¿Esto que yo hago, a quién importa aquí? ¿A quién contaré el gozo que mi pequeño descubrimiento me produce, que no se ría desdeñosamente o no se mueva a compasión irritante? Si triunfo ¿quién aplaudirá en torno mío?, y si me equivoco ¿quién me corregirá y me dará alientos para proseguir? ... Consideremos además que todo hombre puede ser, si se lo propone, el escultor de su propio cerebro".



"Por encima de la abeja está el enjambre. Poco importa mi persona. Tengo plena convicción de mi caducidad. Con todo esto quisiera tener el consuelo de caer en el surco recién abierto, no cual piedra inerte, sino cual semilla viva".

Queridos lectores de conCIENCIAS: que la Facultad de Ciencias de Zaragoza sea el enjambre donde tu labor se engrandezca, donde tus trabajos perduren más allá de toda caducidad.

José Elguero

Instituto de Química Médica
Consejo Superior de Investigaciones Científicas

ambe17@iqam.csic.es