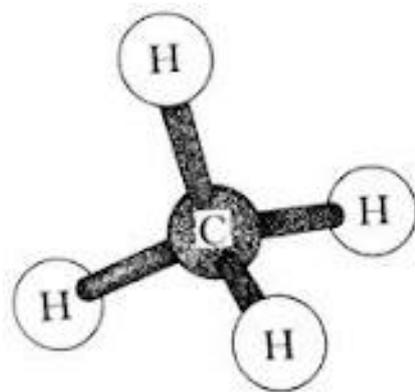


William S. Knowles

y la importancia de la

Síntesis

Orgánica



Cuando William Standish Knowles (1917-2012) recibió una llamada de la Real Academia Sueca de Ciencias a mediados de octubre de 2001 se debió llevar una gran y agradable sorpresa. En aquel momento, con 84 años de edad y 15 desde que se jubiló, se le comunicó que era galardonado con el Premio Nobel de Química por investigaciones realizadas casi cuatro décadas antes; y que, sin duda, merecieron tan alto galardón¹.

Este es un caso más de Premios Nobel que se concede con bastante retraso; pero siempre es mejor recibirlo tarde (como Suzuki, Heck, Brown, Wittig, Merrifield o Knowles) que nunca (como en los casos de Mendeleev, Gibbs, Moseley, Meitner, Lewis, Eyring, Ingold o Ingold), por citar sólo a los químicos.²

El premio fue compartido con los profesores Ryoji Noyori³ y K. Barry Sharpless⁴. La Fundación Nobel concedió la mitad del premio a Sharpless por investigaciones en reacciones de oxidación de moléculas orgánicas. La otra mitad del premio se otorgó a Noyori y Knowles por desarrollar métodos de hidrogenación de moléculas orgánicas.

La importancia de la síntesis orgánica

Como ya se expuso anteriormente en JoF,⁵ dos características importantes de la química son las siguientes. Por un lado, la química es la ciencia central que interacciona con otras ciencias proporcionando objetos de estudio (moléculas) y metodología científica. Además, la química proporciona muchas de las comodidades que mejoran nuestra calidad de vida, desde medicamentos hasta materiales de alta tecnología, pasando por la vestimenta, alimentos, productos de higiene, limpieza, cosméticos, energía, etc. La mayoría de estos materiales están fabricados con moléculas que contienen carbono (C, Z = 6, el sexto elemento de la tabla periódica).

Knowles recibiendo el Premio Nobel de manos del rey de Suecia



Knowles, Noyori y Sharpless (de izda. a dcha.)



Prácticamente todos los compuestos del carbono se denominan moléculas orgánicas (algunas excepciones son el dióxido de carbono, CO_2 , el monóxido de carbono, CO , y el cianuro de hidrógeno, HCN) y el área de la química que la estudia es la química orgánica.

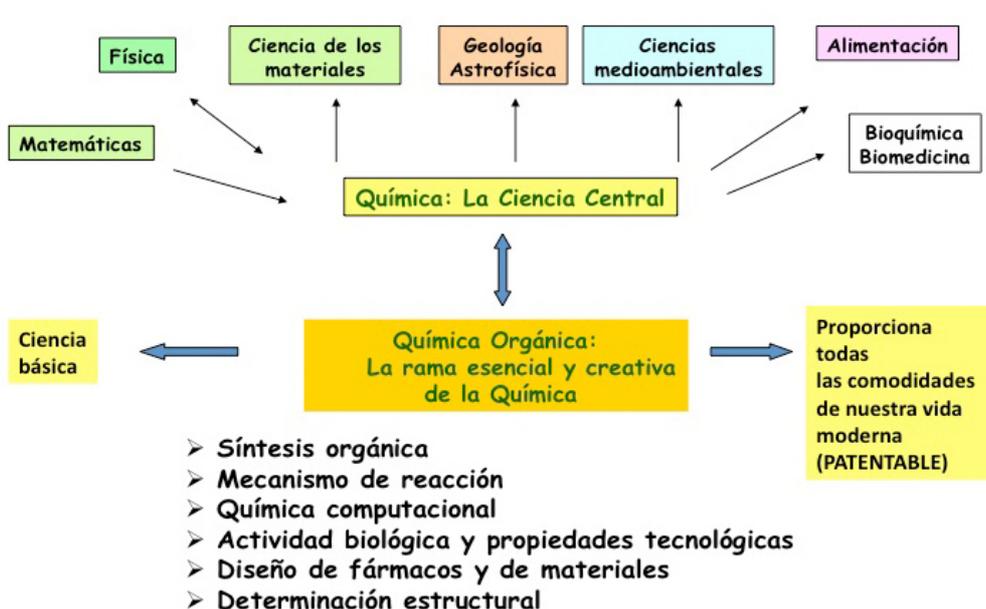
La figura localizada sobre este párrafo muestra la relación de la química con otras ciencias y la importancia que la química orgánica tiene en el desarrollo de la química y en el aspecto práctico de beneficiar a la sociedad. La figura recoge también algunas de los temas principales de investigación de la química orgánica, desde el estudio del mecanismo de reacción (cuales son las etapas elementales por las que una molécula se transforma en otra) al estudio estructural (la conectividad de los átomos en una molécula, su geometría y su movilidad). Hay que destacar el papel que la síntesis química tiene en el desarrollo de la química. La síntesis química es la parte de la química que se encarga de la preparación de moléculas (ya sean naturales o artificiales). La síntesis de moléculas

orgánicas (síntesis orgánica) es una de las actividades científicas más creativas, pues supone “construir” moléculas por un método que antes no se había hecho o, aún más creativo, preparar una molécula que nadie ha sintetizado anteriormente.

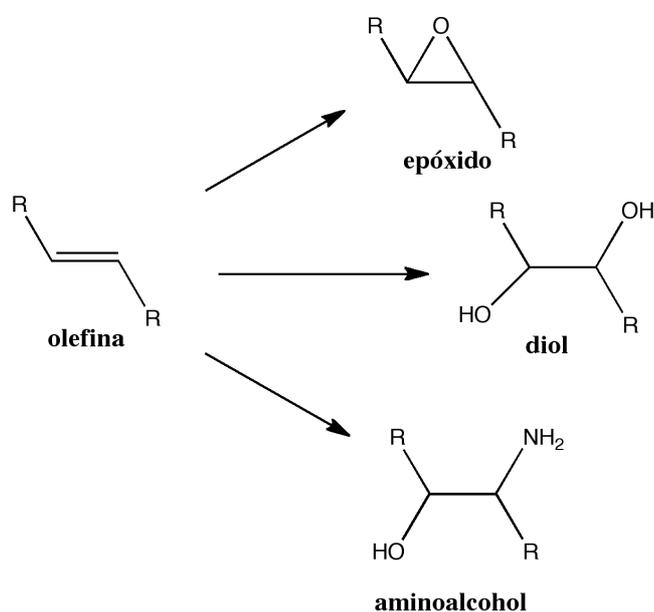
Los métodos desarrollados por Sharpless, Noyori y Knowles son herramientas poderosas para realizar síntesis orgánicas de moléculas de interés teórico y práctico.

Desde principio de los años 1970s, cuando era un joven Assistant Professor en el MIT (Massachusetts Institute of Technology), Sharpless se empezó a interesar por las reacciones de oxidación de compuestos orgánicos; especialmente de olefinas, para obtener epóxidos, dioles y aminoalcoholes; que son objetivos sintéticos en sí mismos e intermedios para obtener otras moléculas más complejas.

Por otro lado, Noyori (1938) había realizado una amplia investigación desarrollando metodología para la



Relación entre la química y las otras ciencias, y lo que la química orgánica aporta a la sociedad. La química orgánica se puede considerar una ciencia básica, pero cuyos resultados tienen aplicaciones que benefician a la sociedad, como se pondrá de manifiesto en este artículo con la investigación realizada por W. S. Knowles.



Reacciones de oxidación de olefinas para dar epóxidos, dioles y aminoalcoholes.

síntesis de productos naturales y compuestos biológicamente activos. Entre estas aplicaciones cabe destacar las síntesis de las diversas prostaglandinas (PGs) sintetizadas por el grupo de Noyori.⁶ Un ejemplo (la síntesis total de la prostaglandina, PGE₁) se indica en la siguiente figura. Las prostaglandinas son compuestos lipídicos, relacionados con los ácidos grasos, que tienen múltiples actividades biológicas, principalmente en procesos de señalización celular. Aunque estas sustancias son naturales, la cantidad aislada de fuentes naturales es muy pequeña. La disponibilidad de PGs por síntesis tiene dos ventajas: mayor disponibilidad de material para estudios biológicos; y obtención de análogos y derivados de los compuestos naturales, que pueden mejorar sus propiedades farma-

cológicas y dar lugar a medicamentos, por un lado, y a elucidar su mecanismo de acción biológica; constituyendo una de las principales ventajas de las moléculas como herramientas en biomedicina.

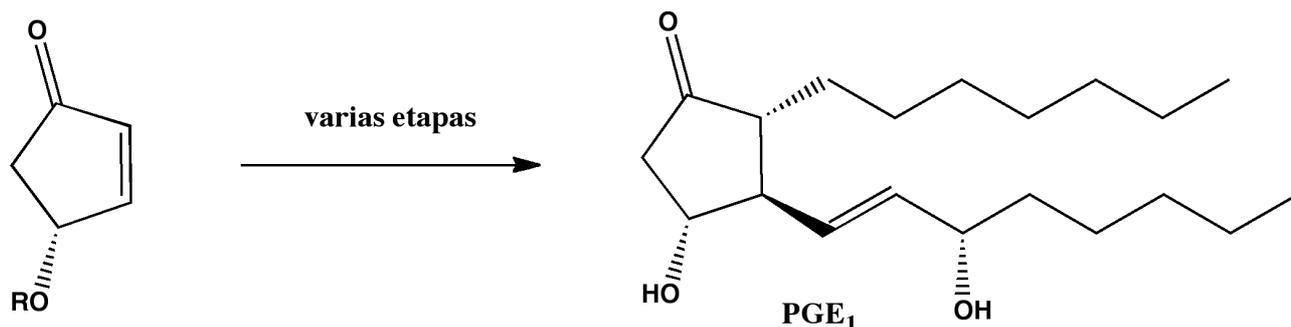
Oxidación, reducción. Métodos catalíticos y enantioselectivos.

La oxidación y la reducción son fenómenos opuestos y complementarios. Un compuesto se oxida cuando pierde electrones o gana oxígeno; y se reduce cuando gana electrones o aumenta su contenido en hidrógeno.

Las investigaciones realizadas independientemente por Sharpless, Noyori y Knowles tienen en común que son procesos catalíticos con ligandos adecuados que permiten obtener de manera eficaz moléculas quirales.

La catálisis se refiere al fenómeno en el que una sustancia (el catalizador) aumenta la velocidad de una reacción química sin consumirse en ella. La catálisis es fundamental en el progreso de la química. Por un lado, permite realizar reacciones que en su ausencia serían extremadamente lentas. Por otro lado, el catalizador no se consume, por lo que se puede recuperar y reusar, lo que es beneficioso económicamente y medioambientalmente.

Un objeto es quiral cuando no es superponible con su imagen especular. Los objetos quirales más comunes son nuestras dos manos. Los objetos quirales siempre se presentan a pares. Muchas moléculas, como objetos tridimensionales, son quirales y cada uno de los miembros del par se denomina enantiómero.



Síntesis total de PGE₁ realizada por el grupo de Noyori

Cinética química. Catálisis.

Reactivos \longrightarrow Productos

Velocidad = $k \times f$ (concentración)



$$k = Ae^{-E_a/RT}$$

E^\ddagger y E_a son dos maneras de representar la energía de activación; R es la constante de los gases; T la temperatura (K); A es un factor de proporcionalidad; ΔE es la diferencia de energía entre reactivos y productos.

Un catalizador es una especie química que no se consume durante la reacción y que disminuye la energía de activación (aumentando k).

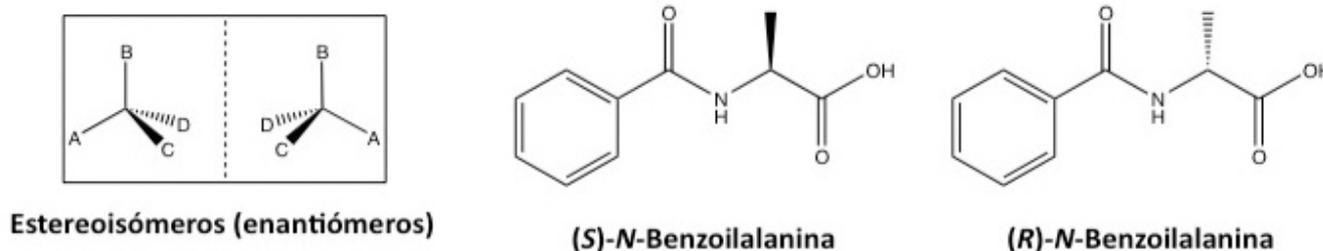
Los conceptos más básicos de la catálisis en una reacción química que transforma los reactivos en productos: ecuación cinética (velocidad de reacción, que depende de una constante k y de la concentración de reactivos), coordenada de reacción (energía frente a progreso de la reacción; el estado de transición es el punto de mayor energía; la energía de activación E_a es la diferencia de energía entre el estado inicial, representado por los reactivos, y el estado de transición), ecuación de Arrhenius (que relaciona la constante de velocidad k con la energía de activación E_a), y el efecto del catalizador.

La naturaleza es quiral, tanto a nivel macroscópico como microscópico. Se puede apreciar esa quiralidad en nuestras manos (ya mencionado), en las conchas de algunos moluscos o en algunas plantas, por citar sólo algunos ejemplos. A nivel microscópico, la quiralidad se manifiesta por la abundante existencia de moléculas quirales dentro de las células. Algunas de las más importantes son biomacromoléculas (moléculas gigantes) como el DNA (que contiene la información genética) o las proteínas (responsables de casi todas las funciones en la célula) son quirales; pero también moléculas pequeñas, como las hormonas o neurotransmisores, son quirales. Para que una molécula (por ejemplo, un fármaco) interactúe con una de estas biomoléculas es necesario que haya una cierta complementariedad (como un guante con la mano adecuada); por esta razón, generalmente sólo uno de los dos enantiómeros tiene la actividad deseada.

El desarrollo de la síntesis asimétrica

A principios de los años 1960s y, especialmente, motivados por los efectos indeseables de uno de los dos enantiómeros de la talidomida,⁷ que causa malformaciones en fetos (teratogénesis); la industria y el mundo académico químicos se plantearon la necesidad de obtener compuestos enantioméricamente puros. Hasta ese momento, los métodos de síntesis estaban basados en reacciones producidas por seres vivos (algunos microorganismos) o productos de los mismos (las enzimas que son proteínas que actúan como catalizadores biológicos). A mediados de los años 1960s, Knowles empezó un programa de investigación para imitar las reacciones biológicas de los seres vivos, aunque utilizando sustancias químicas no-biológicas (lo que se conoce como síntesis asimétrica).

Los dos enantiómeros de una molécula quiral (A, B, C, y D son grupos distintos), relacionadas entre sí como imágenes especulares (el espejo es la línea punteada). A la derecha se representan los dos enantiómeros de un derivado de un aminoácido.



Knowles se centró en la reacción de hidrogenación de olefinas (adición de hidrógeno a compuestos orgánicos) usando un complejo de rodio, el catalizador de Wilkinson (Premio Nobel de Química en 1973),^{8,9} que ya había demostrado ser muy eficaz en este tipo de reacciones. Sin embargo, el catalizador de Wilkinson no es quiral; por lo tanto, no puede inducir quiralidad en las reacciones que cataliza. Para lograr este objetivo, Knowles modificó el catalizador usando ligandos quirales (moléculas que se unen al metal). Empleó una amplia variedad de fosfinas (una molécula con fósforo) quirales, realizando numerosos experimentos.

Debido a su interés práctico, Knowles se centró principalmente en la síntesis de derivados de aminoácidos, que son compuestos esenciales para la vida (forman parte de las proteínas) con múltiples aplicaciones en la industria farmacéutica, alimentaria o cosmética. Todos los aminoácidos (excepto la glicina) son quirales y existen en dos formas enantioméricas; y, generalmente, la actividad biológica es diferente para cada enantiómero. Hacia 1968, Knowles y su equipo fueron capaces de realizar el proceso de manera eficaz con una amplia variedad de sustratos, convirtiendo a Monsanto en el principal productor de aminoácidos del mundo.

La principal aplicación del método desarrollado por Knowles fue la síntesis del aminoácido L-DOPA (el derivado hidroxilado del aminoácido tirosina). L-DOPA es un precursor del neurotransmisor dopamina en el sistema nervioso central. En aquella época se conocía que la deficiencia de dopamina era responsable de algunos de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, que se podrían aliviar con el suministro de dopamina. Sin embargo, la dopamina no puede cruzar la barrera hematoencefálica y no llega al cerebro. Una alternativa es usar L-DOPA, que sí la cruza, y que es

transformada in vivo en dopamina. De esta manera, en Monsanto consiguieron un medicamento eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson.

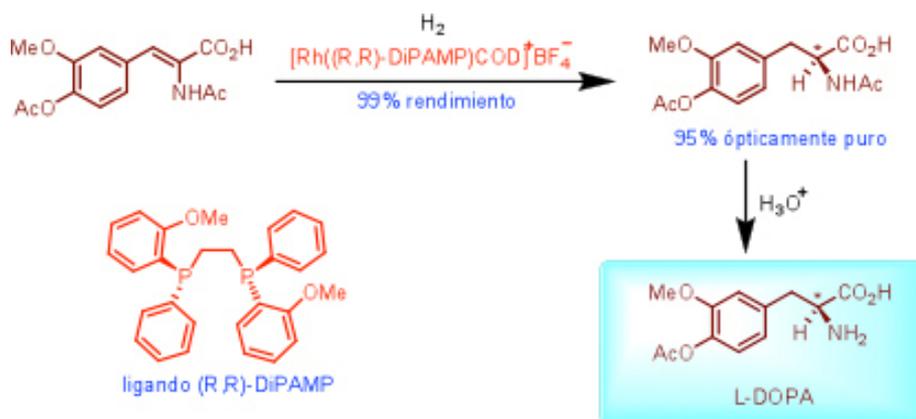
Este resultado dio fama a Knowles y él reconoce que posiblemente la Fundación Nobel le premió por ser capaz de convertir rápidamente un resultado académico en un beneficio para la sociedad.¹⁰ Este es un ejemplo de la idea de Pasteur de “que no existe ciencia básica y aplicada, existe la ciencia y sus aplicaciones”;¹¹ y de que de la buena ciencia surgen las buenas aplicaciones.

Con esta investigación, Knowles fue un pionero de esta área de investigación (la síntesis asimétrica) que se ha desarrollado enormemente en los últimos 35 años.

Los otros dos científicos con los que compartió el Premio Nobel fueron, en cierto modo, continuadores de la investigación. Noyori se centró principalmente en reacciones de reducción de cetonas para obtener alcoholes usando catalizadores metálicos con ligando quirales. Sharpless desarrolló métodos de oxidación asimétrica de olefinas para obtener epóxidos, dioles y aminoalcoholes quirales; para ello usó catalizadores derivados de metales de transición modificados con ligandos quirales.

La larga carrera investigadora de Knowles.

Antes de los grandes descubrimientos que le llevaron a ser galardonado con el Premio Nobel, Knowles realizó múltiples investigaciones, principalmente en la industria. Trabajó para Monsanto (o sus filiales) durante 44 años y aunque el objetivo de la empresa era ganar dinero (como cualquier empresa), a Knowles se



Síntesis de L-Dopa desarrollada por Knowles y sus colaboradores (imagen cedida por el Dr. Enrique Mann).

le permitió trabajar en investigación que podríamos calificar como básica que se podría realizar en cualquier institución académica. Con sus investigaciones, se demuestra que la investigación básica de calidad también puede rendir beneficios a una empresa.

Recordando brevemente su amplia actividad científica, hay que decir que Knowles fue un alumno brillante, especialmente en ciencias y matemáticas (y no en deportes, como recordaba el propio Knowles), que consiguió el ingreso en la Universidad de Harvard (Boston) a la edad de 17 años; aunque retrasó un año su ingreso en esta prestigiosa universidad para mejorar su formación científica y humana. En Harvard pensó que se dedicaría a la química física (debido a su amplio conocimiento matemático), pero se sintió fascinado por las clases de Louis Fieser, uno de los químicos orgánicos más importantes de la época,¹² y decidió dedicarse a la química orgánica. Se licenció en Harvard en 1939 y, como es habitual en Estados Unidos, realizó su tesis doctoral en una universidad distinta a la de su graduación. Eligió trabajar con Robert Elderfield en la Universidad de Columbia (Nueva York), donde completó su tesis doctoral en la síntesis de esteroides con potencial aplicación como medicamentos para tratar dolencias cardiovasculares.

Al finalizar su tesis doctoral en 1942, Estado Unidos acababa de entrar en la II Guerra Mundial y, como el propio Knowles recordaba, los esfuerzos de todo el país estaban comprometidos en este cometido. Knowles empezó a trabajar en 1942 en la empresa Thomas and Hochwalt Laboratories, una filial de Monsanto. La investigación que Knowles realizó en los dos años que estuvo en esta empresa tuvo que ver con fines militares, investigando en la síntesis de compuestos químicos útiles para explosivos.

En 1944, Knowles fue contratado directamente por Monsanto, trasladándose a la central en San Luis

(Missouri), donde permaneció el resto de su vida. Durante los años de la guerra, Knowles realizó investigación útil para el ejército americano, como la síntesis de agentes plastificantes y sustancias repelentes de ácaros para la ropa de los soldados e investigación en el pesticida DDT.

Después de la guerra, Knowles empezó a realizar una investigación variada y original. En sus primeras décadas en Monsanto, Knowles investigó multitud de temas, entre los que caben destacar:

La síntesis de vainillina, que es un aromatizante natural, responsable del olor y sabor a vainilla. La experiencia en este tema que posteriormente le sirvió para abordar la síntesis del L-DOPA.

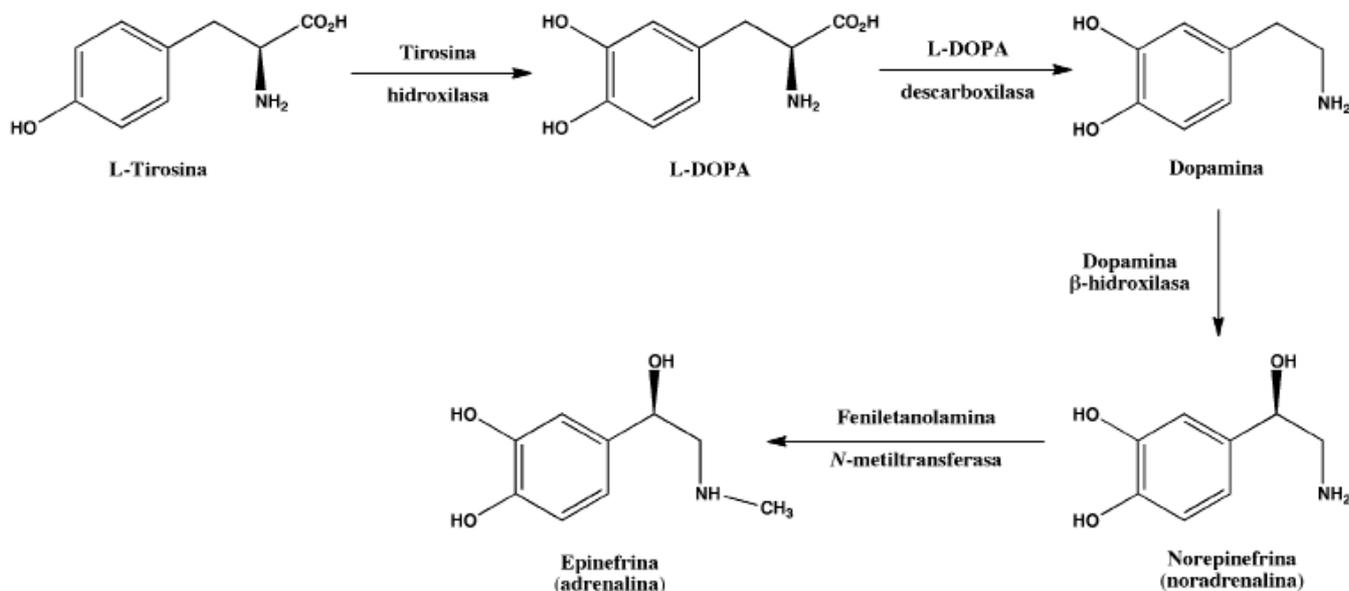
Transformaciones del cloranfenicol, un antibiótico de amplio uso en aquella época.

La síntesis de la cortisona. Es un esteroide, que a finales de los años 1940s se pensaba que lo podía curar todo; y que le dio la oportunidad de colaborar con Robert B. Woodward,¹³ profesor en Harvard, el gran maestro de la síntesis orgánica y Premio Nobel de Química en 1965.

Estudios en cinética química de arenas. Este es un área de investigación muy básica en química, pero que le permitió mejorar la productividad y eficiencia en la fabricación de muchas sustancias químicas en Monsanto.

Como he comentado anteriormente, a principios de los años 1960s, Knowles trabajó en síntesis asimétrica. Hasta su jubilación en Monsanto en 1986, Knowles estuvo investigando en esta área. Tras su jubilación, actuó como asesor de Monsanto durante 5 años más.

Relación biosintética entre L-DOPA, el aminoácido L-tirosina y las catecolaminas dopamina, norepinefrina (noradrenalina) y epinefrina (adrenalina). Las reacciones biosintéticas se producen en el interior de las células y están catalizadas por enzimas (los nombres de las mismas se indican en las flechas de las reacciones).



Recuerdo final

Knowles vivió una vida larga (95 años) e intensa, reconocida por el mundo académico e industrial y al final de la misma por la Fundación Nobel (2001) y por la Academia de Ciencias de Estados Unidos (2004). El hecho de que fuese galardonado con el Premio Nobel trabajando para una empresa es un acontecimiento raro, que sirve para destacar aún más su valía. Como comentado anteriormente, también debe servir de ejemplo de que es rentable para una empresa realizar investigación arriesgada de calidad. Espero que algunas empresas en nuestro país copien el ejemplo.

William S. Knowles falleció el pasado 13 de junio como consecuencia de complicaciones de la esclerosis lateral amiotrófica que padecía, según informó la familia. Deja viuda (Nancy), su esposa durante 66 años, 4 hijos y 4 nietos. Descanse en paz este gigante de la ciencia.

Bibliografía

- http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/
- <http://bit.ly/oOZuXI>
- <http://bit.ly/Nni9ib>
- <http://www.scripps.edu/sharpless/>
- B. Herradón, Journal of Feelsynapsis, **2011**, # 1, 81.
- R. Noyori, M. Suzuki, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1984**, 23, 847.
- <http://en.wikipedia.org/wiki/Thalidomide>.
- http://en.wikipedia.org/wiki/Wilkinson's_catalyst.
- http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1973/.
- O. Yun, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **2005**, 102, 16913.
- Journal of Feelsynapsis **2012**, # 4, 2.
- Chemical Heritage Foundation. <http://bit.ly/LmAJ8T>.
- http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1965/.

Bernardo Herradón es Investigador Científico en el CSIC, trabajando en el Instituto de Química Orgánica General, investigando en temas variados en química, desde la síntesis orgánica a la toxicología computacional, pasando por materiales híbridos orgánico-inorgánico nanoparticulados, aromaticidad y compuestos biológicamente activos. Es un apasionado de la transmisión de la cultura científica, manteniendo una extensa actividad en INTERNET; 'Los avances de la química', 'Educación Química', 'Madrimsad', charlas en centros de enseñanza, ferias científicas, cursos de divulgación y comisario científico de la exposición 'Entre Moléculas'. Puedes visitar su [perfil profesional](#), así como su [perfil personal](#) en [Facebook](#) o [Twitter](#).