

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA

**LA FARMACIA Y LA QUÍMICA:
UN PAÍS, DOS CULTURAS**

**DISCURSO DEL
EXCMO. SR. D. JOSÉ ELGUERO BERTOLINI**

**LEÍDO EN LA SESIÓN DEL DÍA 19 DE FEBRERO DE 2009
PARA SU INGRESO COMO ACADÉMICO DE NÚMERO**

**Y CONTESTACIÓN DE LA
EXCMA. SRA. DÑA. M.^a DEL CARMEN AVENDAÑO LÓPEZ**



MADRID, 2009

ISBN: 978-84-936890-4-9

Depósito legal: M. 1.986-2009

Impreso en Realigraf, S. A - Pedro Tezano, 26. 28039 Madrid

LA FARMACIA Y LA QUÍMICA: UN PAÍS, DOS CULTURAS

*... y meciéndose la gente
en la grava se pasea
bajo ese cielo vasto
que de lomas a lo lejos
a lejanas lomas llega ...*

*Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia
Excmos. Sres. Académicos,
Queridos compañeros y amigos,
Señoras y Señores:*

AGRADECIMIENTOS

Dice el reglamento de esta ilustre institución: «El nombramiento de Académicos de Honor se reserva a los científicos españoles o extranjeros que por sus eminentes trabajos en ciencias farmacéuticas, o sus afines, hayan alcanzado un relevante prestigio. El número de Académicos de Honor no podrá exceder de diez».



Obdulio Fernández



Enrique Moles

La Real Academia Nacional de Farmacia, ha concedido ese honor a los siguientes científicos:

— Obdulio Fernández y Rodríguez (1883-1982). Nombrado Académico de Honor el 30 de agosto de **1939**, reconocido formalmente el 26 de septiembre de **1982**.

— Manuel Losada Villasante (nacido en 1929), Ingresó en esta Academia el 8 de abril de **1999**.

— Eduardo Primo Yúfera (1918-2007). Ingreso el 12 de diciembre de **2002**.

— Joan Massagué Solé (1953). Ingreso el 17 de mayo de **2005**.

— Enrique Moles Ormella (1883-1953). Académico de Honor a título póstumo el 6 de octubre de **2005**.



Manuel Losada



Eduardo Primo



Joan Massagué

Se accede pues a Académico de Honor sin mediar el fallecimiento de un amigo, lo que me excusa de laudarlo, o, dicho de otro modo para evitar confusiones, de pronunciar un discurso laudatorio. Pero eso no quita que esta sea la ocasión de agradecer a mis compañeros Juan Tamargo, Antonio Monge y Carmen Avendaño, todo lo que han hecho o han intentado hacer por mí. A Carmen Avendaño, además, que haya aceptado escribir mi laudatio, robando tiempo a su cátedra y a su maravillosa familia. A María Teresa Miras, además del honor que me hace presidiendo este acto, mi gratitud por su acogedora y sencilla amistad.

LA FARMACIA Y LA QUÍMICA: UN PAÍS, DOS CULTURAS

Permítanme unas consideraciones iniciales sobre un tema que me ha preocupado mucho en los últimos años: el declive de la química en beneficio de la biología.

Creo que el inicio del declive de la química tiene una fecha precisa, el **28 de febrero de 1953**. Pero antes de eso la química sufrió un ataque demoledor por parte de la **física**.

Física y química

En 1900, Max Planck descubre la discontinuidad cuántica y ayudado por la mejor generación de físicos de la historia desarrolla la mecánica cuántica. Sólo citando a premios Nobel, han contribuido a ella Albert Einstein (de manera decisiva en 1905), Johannes Stark, Niels Bohr, Robert Andrews Millikan, James Franck, Gustav Hertz, Jean Baptiste Perrin, Charles Thomson, Arthur H. Compton, Louis-Victor de Broglie, Werner Heisenberg, Erwin Schrödinger, Paul Adrien Maurice Dirac, James Chadwick, Linus Pauling, y otros muchos.



Max Planck

Desde el principio se sabía que la nueva física cuántica iba a ejercer una gran influencia sobre la química, no sólo en ramas comunes como la espectroscopía, sino en los fundamentos mismos de la química, como el sistema periódico [1]. Pero sólo Paul Dirac se atrevió a escribir en su libro de **1929** «The Principles of Quantum Mechanics» que “The underlying physical laws necessary for the mathematical theory of a large part of physics and the **whole of chemistry** [are] completely known from quantum mechanics”. Aunque la frase fue retirada de ediciones posteriores, su efecto fue enorme y aún muchos físicos piensan que es cierta.

Si Dirac tiene razón, mientras la física es una ciencia **fundamental** que describe la realidad en sus aspectos más íntimos, la química aparece como una ciencia **fenomenológica**, que se limita a describir fenómenos tal como los percibimos. Esta supuesta diferencia entre ambas disciplinas es consistente con la jerarquía tradicional de las ciencias naturales, enraizada en el pensamiento positivista del siglo XIX. Debido a su carácter fundamental, la física se encuentra a la cabeza de la jerarquía, mientras la química se ve relegada a una posición inferior, hasta el punto que puede ser deducida a partir de las leyes fundamentales de la física (reducción ontológica [2,3]).



Paul Dirac



Linus Pauling

En **1935**, Pauling [4] y Wilson [5] publican «Introduction to Quantum Mechanics with Applications to Chemistry» [6]. En este libro, que ejerció una gran influencia, los autores pretenden educar a los químicos en mecánica cuántica para que puedan aplicarla a la mayoría de los problemas con los que se puedan enfrentar. Esta concepción es, afortunadamente, la de muchos científicos actuales.

En **1996**, el periodista norteamericano John Horgan publica «The End of Science», un libro destinado a generar controversia [7] (John Maddox, por muchos años editor de *Nature*, publicó una réplica en **1998** [8]). Horgan, citando a Gunther Stent [9], escribe: «Ciertos campos de la ciencia están limitados por su propio tema. Nadie considerará la anatomía humana o la geografía como aventuras infinitas. La química también está limitada. Aunque el número total de reacciones químicas posibles es muy grande y la variedad de reacciones que pueden experimentar es vasta, la meta de la química de entender los principios que gobiernan el comportamiento de tales moléculas es, como la meta de la geografía, claramente limitada». Según Horgan, dicha meta se alcanzó en **1930**, cuando Linus Pauling mostró que todas las interacciones químicas se pueden entender basándose en la mecánica cuántica.

La respuesta habitual de los químicos, por ejemplo Jean-Marie Lehn [10], Fraser Stoddart [11] o Vincenzo Balzani, es citar a Marcellin Berthelot «La chimie crée son objet» [12,13]. Lehn ha escrito de la química: «No sólo fabrica objetos sino que crea su propio objeto. No preexiste, sino que es inventada a medida que progresa. No está esperando ser descubierta sino que debe ser creada. La esencia de la ciencia química



Jean-Marie Lehn



Fraser Stoddart



Vincenzo Balzani

encuentra su máxima expresión en las palabras de Leonardo da Vinci, paradigma del artista-científico «Là, dove la natura finisce di produrre le sue spezie, l'uomo quivi comincia con le cose naturali, con l'aiutorio di essa natura, a creare infinite spezie...» [14]. ¡El libro de la química no está hecho sólo para ser leído sino para ser escrito! ¡La partitura de la química no está hecha sólo para ser interpretada sino para ser compuesta!

En mi opinión esto no contesta a la crítica de Stent-Horgan. En primer lugar, los biólogos también fabrican sus propios objetos: los perros desde la prehistoria, las palomas tan queridas por Darwin, el maíz, los alimentos transgénicos, etc. En segundo lugar, los químicos crean muchos objetos, moléculas, triviales. En tercer lugar, todos los mecanismos conocidos y por descubrir están basados en la física cuántica y en una parte de ella que está perfectamente consolidada. Cuando se descubra el bosón de Higgs eso no influirá nada sobre la química. En ese sentido, Stent y Horgan tienen razón: **no vamos a descubrir nada que revolucione los fundamentos de la química.**

Queda abierto el tema de la predicción de las propiedades, tan lejano en cuanto a propiedades biológicas (fármacos), que sabemos que lo conseguiremos pero no cuando: ¿años, décadas, siglos? La química no alcanzará su madurez hasta que la síntesis sea dirigida por la predicción de las propiedades. Cada día hojeando las revistas que llegan (electrónicas mucho más que en papel) veo compuestos que se preparan, luego colores que se descubren (indicadores), finalmente se explican teóricamente, nunca primero se predicen y luego se preparan.



Marcellin Berthelot



Alexander I. Kitaigorodsky



Decía el gran Alexander Kitaigorodsky [15] que hay tres niveles de teoría: de tercera clase, de segunda clase y de primera clase. Las teorías de primera clase predicen, las de segunda clase prohíben y las de tercera clase explican.

Como anécdota para concluir esta primera sección. La Real Academia de Ciencias se llama «Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales». ¿Echan algo en falta?

Antes de pasar a la relación tumultuosa entre química y biología un pequeño apunte sobre las relaciones entre la física y la biología. De todos es sabido la enorme influencia que tuvieron algunos eminentes físicos (varios de ellos premios Nobel) sobre la biología en los años 40 y 50 del pasado siglo. Empezando por el librito de Erwin Schrödinger «What is life?» (1944) y siguiendo por Niels Bohr, Leo Slizard, Max Delbrück, Seymour Benzer, Francis Crick, Maurice Wilkins, etc. En esos años, hubo dos corrientes antiparalelas. Una, la que luego triunfó, intentaba explicar la biología desde la física (vía la química). La otra, pensaba que estudiando la biología se descubrirían nuevas leyes físicas. Esta era la posición del físico Max Delbrück (Premio Nobel de Medicina y Fisiología, 1969). Y sigue siendo la del físico-matemático Sir Roger Penrose. En «The Emperor's New Mind» propone que algo le sigue faltando a la física cuántica para poder entender la conciencia humana.



E. Schrödinger (1887-1961)



M. Delbrück (1906-1981)



R. Penrose (1931)

Química y biología

Decía que, en mi opinión, el inicio del declive de la química tiene una fecha precisa, el **28 de febrero de 1953**, el día que Watson y Crick



James Watson (1928) y Francis Crick (1916-2004)

anunciaron en el «pub» *Eagle* de Cambridge, que habían descubierto el secreto de la vida. Que un físico y un estudiante de ornitología establecieran la estructura del ADN [16] (**Figuras 1, 2 y 3**) ganando la carrera

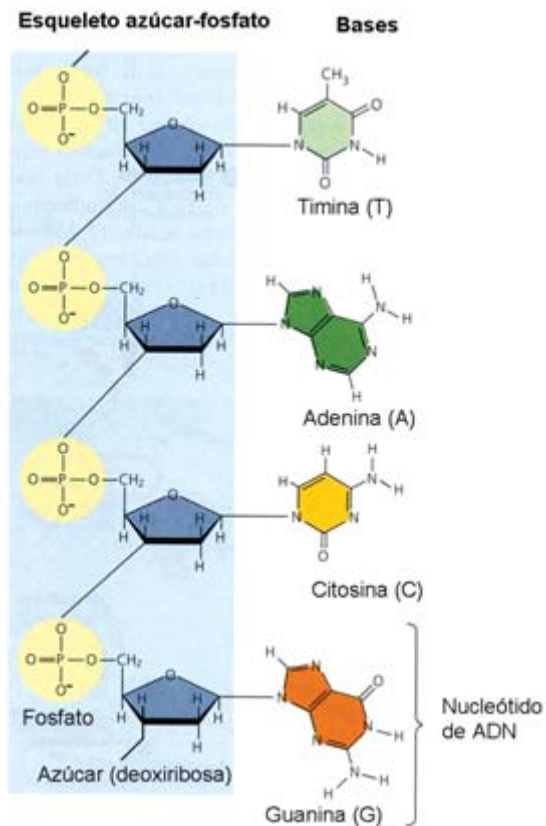


FIGURA 1. Estructura de una hebra (o cadena) de ADN con las bases púricas y pirimidínicas, los azúcares y los grupos fosfato. Faltan los contraiones, cationes sodio y magnesio, y las moléculas de agua.

al mejor químico de su tiempo, y uno de los mejores de la historia de la química, Linus Pauling, demostró que se podía ser a la vez profundamente ignorante en química y un gran biólogo molecular.

Sólo una pincelada sobre Linus Pauling. Se ha dicho de él que era el paradigma de la famosa frase de Sir Peter Medawar: «La humildad no es un estado mental favorable para el progreso del conocimiento»

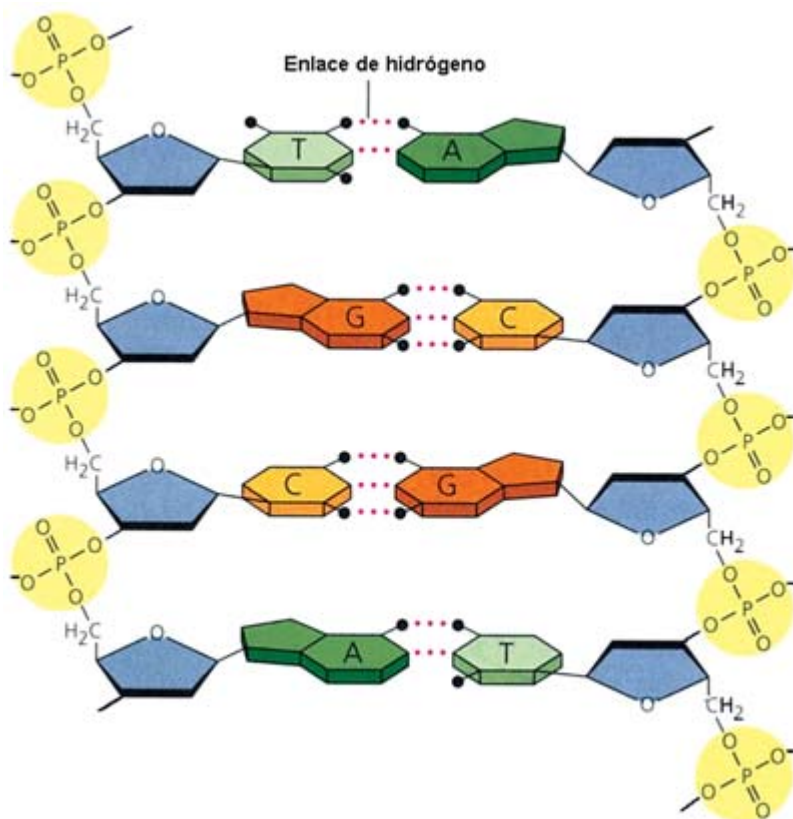


FIGURA 2. Enlaces de hidrógeno entre dos cadenas de ADN.

Aunque ha dado lugar a una enorme bibliografía y es de muchos bien conocida, quisiera volver sobre la historia del descubrimiento de la estructura del ADN, de la famosa doble hélice (**Figura 3**). En dicho descubrimiento jugaron un papel muy importante un problema de tautomería, la incipiente química teórica, los enlaces de hidrógeno entre las bases púricas y pirimidínicas así como los equilibrios ácido-base (los pK_a) de los grupos fosfato, temas todos ellos sobre los que nosotros hemos trabajado. Quizás eso nos permita arrojar alguna luz sobre como unos des-

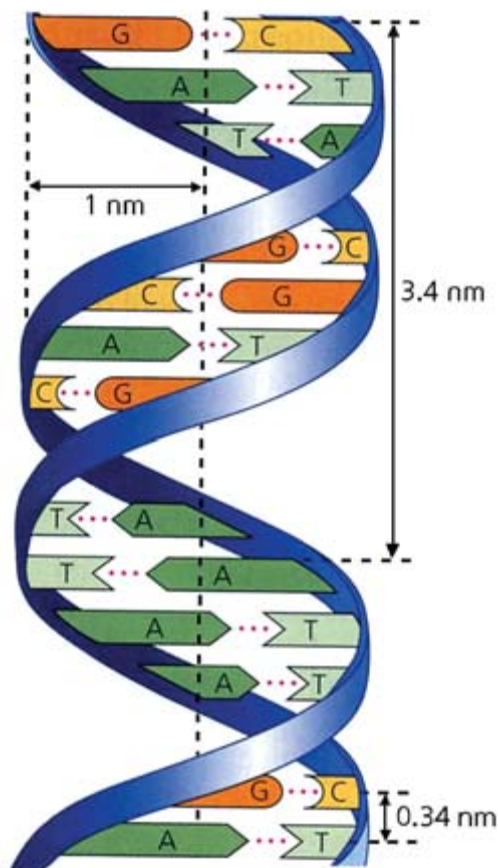


FIGURA 3. La estructura canónica de la doble hélice de ADN.

cubrieron la estructura del ADN y otros fracasaron. Como en todo estudio histórico la trampa en la que debemos tratar de no caer es en lo que los anglosajones llaman «hindsight», que los diccionarios traducen como «retrospección» (hindsight bias = distorsión retrospectiva [17]). Es decir, analizar lo que pasó en 1950-1953 con los conocimientos que tenemos ahora pero sin utilizarlos, más difícil aún, olvidando nuestro saber actual.

Hay dos aspectos fundamentales para determinar el vencedor de la carrera Pauling frente a Watson-Crick que voy a tratar a modo de preámbulo, no por su falta de importancia, que fue enorme, sino porque son ajenas a mis trabajos: la regla de equivalencia de Chargaff (bioquímica) y la difracción de rayos X de la forma B del ADN (cristalografía). Ambas se discuten ampliamente en el libro autobiográfico de James Watson «La doble hélice» [18].



Erwin Chargaff

La regla de equivalencia de Chargaff (o primera regla de paridad de Chargaff [18,19]) se expresa así: «en todos los ADN la relación purinas/pirimidinas es próxima a 1, tanto la de adenina/timina como la de guanina/citosina, pero la relación (adenina+timina)/ (guanina+citosina) varía considerablemente de un ADN a otro». Es decir que hay aproximadamente tantas adeninas como timinas y tantas guaninas como citosinas, pero esas parejas son independientes entre sí. Chargaff no dio el paso (pero era un paso de gigante) de pasar de aproximadamente 1 a exactamente 1. Si lo hubiera hecho, habría tenido que concluir que en el ADN hay sólo pares adenina/timina y pares guanina/citosina, lo cual

implica que las bases están en el centro de la estructura y no en la periferia como en el modelo de Pauling (quien se llevaba mal con Chargaff lo cual le condujo a ignorarlo). Hoy día nos resulta difícil de entender como Chargaff no sacó las consecuencias de su regla, pero el caso es que no lo hizo, siempre pensó que el ADN era una única cadena. Nunca se perdonó esa omisión y, con mucha amargura, escribió de los que sí sacaron la conclusión correcta: «Que en nuestros días tales pigmeos proyecten sombras de gigantes sólo muestra en qué anochecer vivimos» [20,21].



John Randall



Rosalind Franklin



Maurice Wilkins

El segundo tema importante, y el que más tinta ha hecho correr, es el relacionado con la estructura de rayos X del ADN. De él, hay aspectos científicos y aspectos humanos. Empecemos por los primeros. Hoy sabemos que hay tres clases principales de ADN, el de tipo A, el de tipo B y el tipo Z (**Figura 4**)

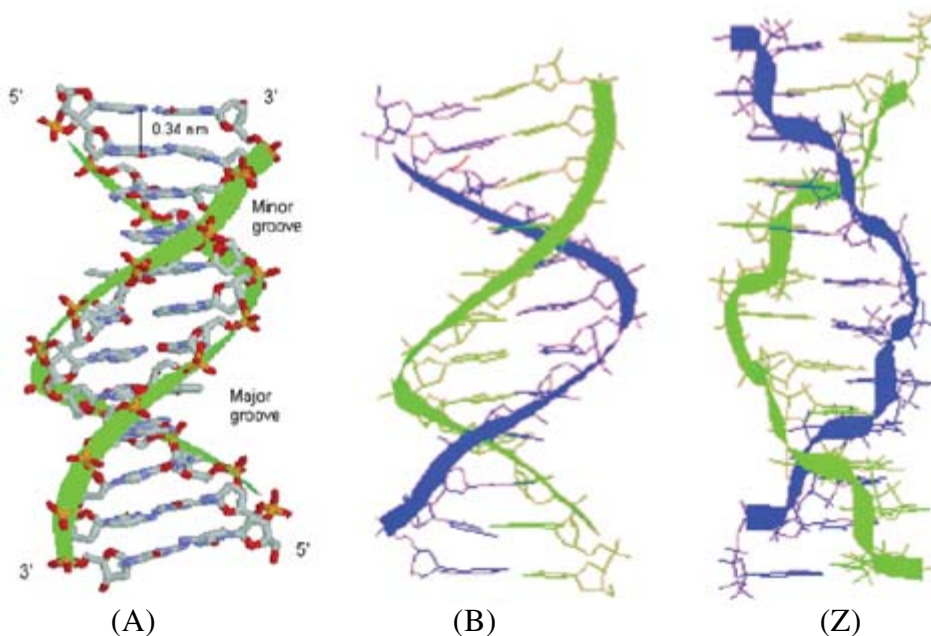


FIGURA 4. Las tres formas más frecuentes del ADN. La más común es la B. Tanto la A como la B son dextrógiras mientras que la Z es levógira. La B se obtiene en condiciones fisiológicas con abundancia de agua.

Trabajando en el King's College bajo la dirección de John Randall [22], Rosalind Franklin [23] descubrió que el ADN cristalizaba en dos formas (pseudo-polimorfos), la A y la B y logró separarlas. Randall dio a Franklin la forma A y a Maurice Wilkins [24] la forma B pidiéndoles que trataran de determinar sus estructuras por difracción de rayos X. **El primer problema que surgió fue que la única que proporcionaba buenos difractogramas era la B.** Así es que Rosalind se puso a trabajar sobre la forma B, la de Wilkins, y obtuvo unos espléndidos diagramas de rayos X [25].

De esos datos, John D. Bernal [26], el gran científico, historiador de la ciencia y controvertido político ha escrito: «Como científica, Miss Franklin se distinguía por una extrema claridad y perfección en todo lo que emprendía. Sus fotografías [las placas fotográficas del inicio de la cristalografía] están entre las más bellas fotografías de rayos X de cualquier sustancia nunca tomadas. Su exce-



John D. Bernal

lencia era fruto de un cuidado extremo en la preparación y montaje de los especímenes así como en la toma de fotografías».

Sin los datos de Rosalind Franklin no era posible resolver la estructura del ADN. Pero Francis Crick, que era un físico notable, hizo una contribución muy importante [27]. En colaboración con Cochran, resultante de un descubrimiento simultáneo basado a su vez en un trabajo de Vand, estableció las bases de la difracción de fibras, tanto cristalinas (forma A del ADN) como no-cristalinas (forma B del ADN) (no tiene relación con el hecho de que la estructura de la forma B diese mejores difractogramas). Lo aplicaron a cadenas peptídicas, artificiales o naturales, pero dejaba a Crick en óptimas condiciones para interpretar los resultados de Franklin.

En lo que concierne a los aspectos humanos, se refieren esencialmente a la manera como se describe a Rosalind Franklin en el libro de Watson [18] como persona y como cómo científica. El hecho es que Rosalind falleció de cáncer en 1958, a los 38 años de edad, y cómo el Premio Nobel nunca se da a título póstumo, no lo pudo compartir con Watson, Crick y Wilkins. Según los estatutos del Premio Nobel, «Un premio puede ser dividido en partes iguales entre dos trabajos, cada uno de los cuales puede ser considerado merecedor del premio. Si dos o tres personas han producido un trabajo, que merece ser recompensado, el premio será concedido conjuntamente. **En ningún caso el premio podrá ser dividido entre más de tres personas** [28]». ¿Se lo habrían dado a Franklin en vez de a Wilkins? Probablemente [29].

Vamos a pasar ahora a esos datos más relacionados con nuestro trabajo. Están basado en el libro de James Watson «La doble hélice» [18].



Se trata de una obra muy controvertida, pero, esencialmente, las críticas se refieren a los aspectos biográficos, no a los científicos, que son los que más nos interesan hoy.

1. A propósito del descubrimiento por Linus Pauling de la hélice a (página 28): «No tardé en comprender que el logro de Pauling era producto del sentido común, y no resultado de un complicado razonamiento matemático. Pauling incluía a veces ecuaciones en su argumentación, pero en la mayoría de los casos habrían bastado las palabras. La clave del éxito de Linus radicaba en su confianza en las **sencillas leyes de la química estructural**. ... En vez de lápiz y papel, los principales instrumentos de tra-

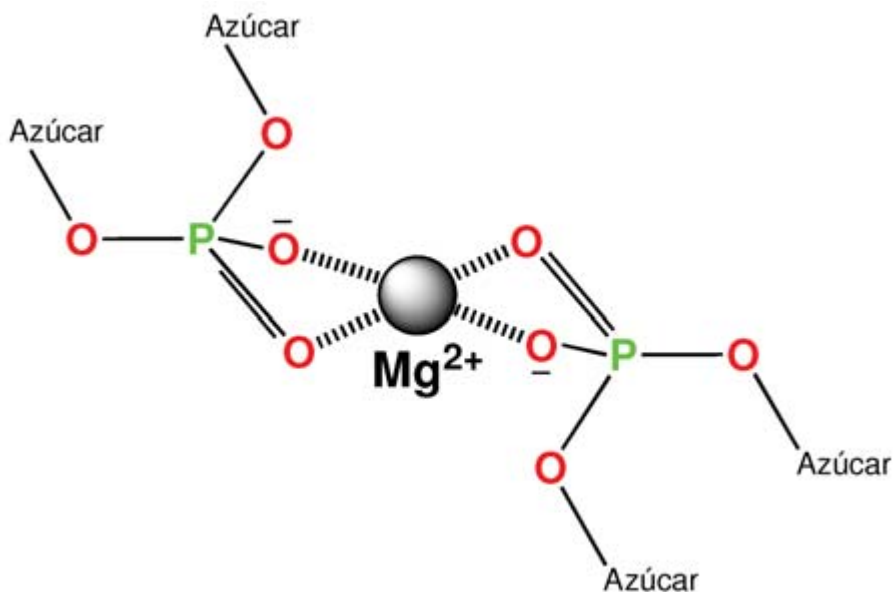
bajo eran un conjunto de modelos moleculares que se asemejaban a los **juguetes de los niños en edad preescolar**».

Este típico ejemplo de lo que los anglosajones llaman «understatement» (¿eufemismo?, ¿infravaloración?) esconde un peligroso ataque a la química. Sus leyes son sencillas y sus modelos moleculares (hoy día simulaciones de ordenador), juguetes de niños de 4 a 5 años. Una de las dificultades que encuentra la química hoy es la falta de vocaciones entre alumnos brillantes. A muchos de ellos les parece demasiado sencilla e impropia de cerebros privilegiados. Debemos reconocer que el establecer la estructura del ADN con los datos que tenían fue una obra maestra de estereoquímica [30].

2. A propósito de los genetistas ingleses (página 45): «... casi ninguno de ellos parecía tomar en serio la evidencia de que los genes estaban constituidos por ADN. Este hecho era **innecesariamente químico**».

Aquí aparece una defensa de la necesidad de conocer algo de química para hacer genética. No creo que sea el caso hoy día.

3. A propósito de los iones Mg^{2+} (página 56): «En cuanto a las fuerzas que mantenían unidas las cadenas, lo mejor parecía suponer que eran puentes salinos, en los que cationes divalentes como el Mg^{2+} unían a dos o más grupos fosfato».



La idea, rechazada por los propios autores, no es absurda. La estructura del ión magnesio divalente es octaédrica con ocho oxígenos alrededor del catión. Los dos que faltan (apicales), pueden ser moléculas de

agua. Véase por ejemplo, la figura 5 de una hélice levógira de ADN-Z cristalizada en presencia de magnesio [31]. Se ve la coordinación octaédrica del Mg^{2+} con cinco oxígenos y el nitrógeno de una guanina.

Watson reconoció que se había equivocado sobre el papel del Mg^{2+} en la molécula de ADN y que Rosalind Franklin tenía razón. Los cationes Na^+ y Mg^{2+} se debían encontrar en la parte exterior alrededor de los fosfatos y debían tener poco efecto sobre la estructura.

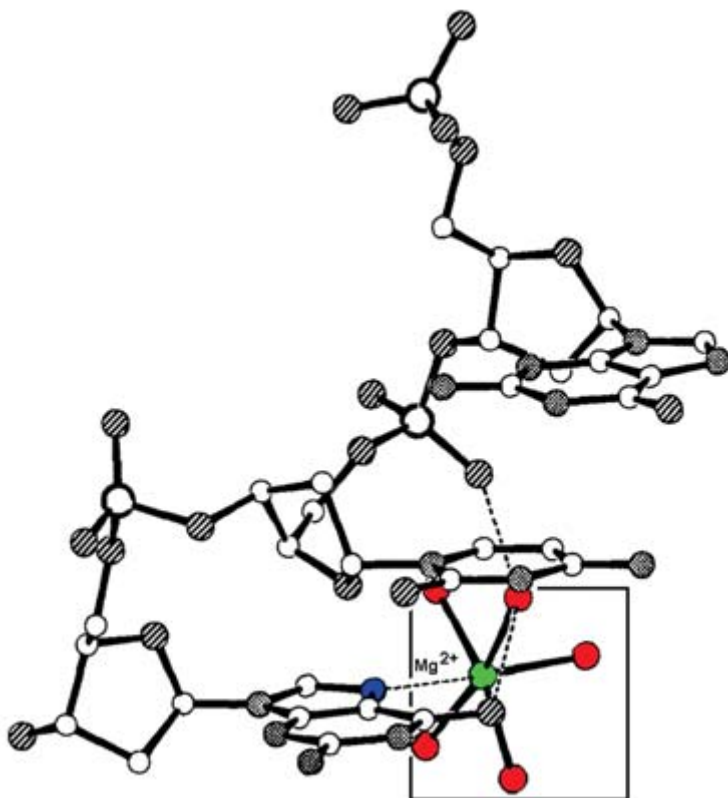


FIGURA 5. Ejemplo de coordinación octaédrica del catión magnesio divalente (en verde). Oxígenos en rojo y nitrógenos en azul de la zona octaédrica.

4. A propósito de enlaces de hidrógeno y apilamientos p-p (página 82): «Ambos sabían que ahora lo importante era detectar las fuerzas de atracción. En este punto Francis (Crick) arguyó que los enlaces específicos de hidrógeno no constituían la solución. No podían suministrar la especificidad exacta necesaria, ya que nuestros amigos químicos nos decían repetidamente que los átomos de hidrógeno de las bases de purina y pirimidina no poseían posiciones fijas, sino que se movían irregular-

mente de un punto a otro. En lugar de ello, Francis tenía la impresión de que la repetición en el ADN implicaba la existencia de fuerzas específicas de atracción entre las superficies planas de las bases».

Hay aquí una confusión frecuente en los años cincuenta entre los aspectos cinéticos y termodinámicos de la tautomería prototrópica. Los protones se mueven rápidamente de un heteroátomo a otro (en este caso oxígenos y nitrógenos). Pero pasan la inmensa mayoría de su tiempo en un «punto» determinado. Además, los enlaces de hidrógeno son, después de los covalentes, los más fuertes y direccionales [32]. Es decir, sus «amigos químicos» se equivocaban.

Las fuerzas de atracción entre las superficies planas (aromáticas) de las bases existen y se conocen con los nombres de stacking en inglés y apilamiento en castellano. Son debidas a las fuerzas de dispersión de London. Ahora sabemos que son algo más débiles y sobre todo menos direccionales que los puentes de hidrógeno pero que juegan un papel fundamental en la estabilización de los ácidos nucleicos contribuyendo a la diversidad estructural necesaria para las funciones biológicas. La dificultad de los cálculos se pone de manifiesto en el hecho de que la revista Physical Chemistry Chemical Physics les ha dedicado un número entero en 2008 [33].

5. A propósito de la ionización de los grupos fosfato (página 103): «De haber átomos de hidrógeno firmemente enlazados a los grupos fosfato, todas nuestras especulaciones sobre si los iones divalentes mantenían unidas las cadenas carecerían de sentido. Sin embargo, Linus, indiscutiblemente el mejor químico del mundo, había llegado a la conclusión contraria (los grupos fosfato no estaban ionizados en el modelo de Pauling) ... como el manuscrito (de L.P.) había sido enviado ya a los *Proceedings of the National Academy* [34b], el trabajo de Linus sería conocido en todo el mundo para mediados de marzo. Entonces, sería cuestión de días el que se descubriese su error».

*Los grupos fosfato tienen un $pK_a = 1$ [35], comparable al del *O,O*-dimetil hidrofosfato, $(MeO)_2P=O(OH)$ ($pK_a = 1.3$ [36]) y superiores al de la primera ionización del ácido fosfórico ($pK_a = 2.3$). Es decir, Watson y Crick tenían razón, en solución acuosa los grupos fosfato estarían en forma de aniones y se repelerían obedeciendo a la ley de Coulomb.*

«Sin embargo, ninguno de nosotros tenía el más mínimo indicio de los pasos que habían conducido a Linus a su error. ... Así pues, de momento sólo podíamos preocuparnos de la posibilidad de que el modelo de Linus fuera resultado de una revolucionaria reevaluación de las propiedades ácido-base de las grandes moléculas. No obstante, la forma en que estaba redactado el manuscrito no indicaba semejante **avance en la teoría química**. No había razón para mantener en secreto un descubri-

miento teórico de tal importancia. Antes bien, de haberse dado el caso, Linus habría presentado dos estudios, el primero describiendo su nueva teoría y el segundo mostrando cómo se utilizaba para resolver la estructura del ADN.

Como hemos dicho una nueva teoría no era posible y menos si cabe en termodinámica. No hemos encontrado texto alguno de Pauling (y eso que volvió a publicar sobre la estructura del ADN [34c]) en el que comente el problema de la ionización de los grupos fosfato, ni para reconocer que se equivocó, ni para justificarlo. En una conferencia Crick cuenta que le preguntó a Pauling por ello y que éste le contestó que no sabía, que fue una aberración mental. Kenneth Miller [37] ha publicado una guía de La Doble Hélice en la que se representa mal la propuesta de Pauling (OH frente a OH).

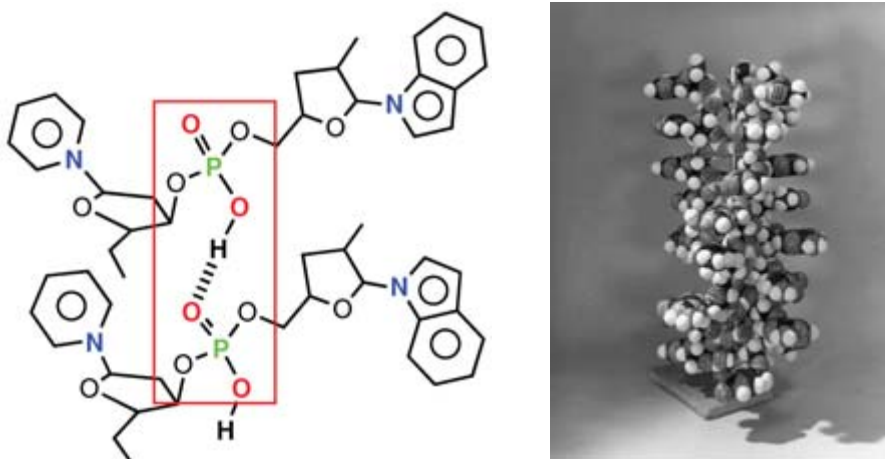


FIGURA 6. Modelo de dos cadenas de Pauling (cuya hélice contiene tres): en el centro de la hélice los grupos fosfato neutros y en la periferia las bases púricas y pirimidínicas (representadas de una manera simplificada). A la derecha modelo de Farooq Hussain reconstruido a partir de los dibujos de Pauling.

Hoy día el modelo de Pauling-Corey (Figura 6, nuestra representación) puede ser justificado al menos en lo que se refiere a la no ionización de los grupos fosfato. Sabemos que las propiedades ácido-base son muy dependientes de la solvatación de tal manera que las propiedades termodinámicas como el pK_a difieren considerablemente de las propiedades en fase gas [38]. Las moléculas de agua [32a] se encuentran en la periferia de la hélice y por lo tanto, la parte central es asimilable a la fase gas.

En tales condiciones lo esperable es que los grupos fosfato no se ionicen y formen puentes de hidrógeno $O-H\cdots O$ suprimiendo así una de

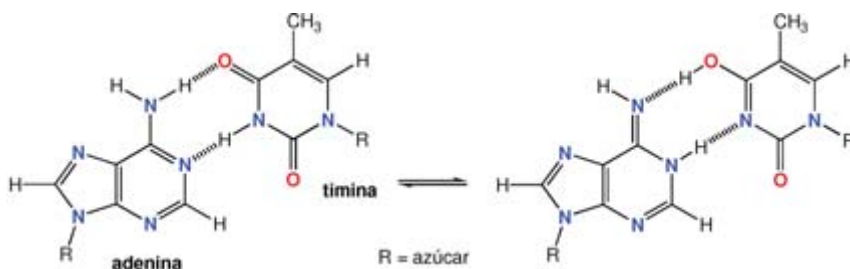
las principales objeciones al modelo PC. Quedan al menos otras dos: las bases periféricas no son lo bastante ácidas [35b] como para justificar la presencia de abundantes cationes y, sobre todo, tres cadenas no explican el mecanismo de duplicación del ADN, mientras que dos cadenas sí lo hacen, de ahí la célebre frase «It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material».

6 – A propósito de tautomería (página 119): «Aunque durante más de un año Francis y yo habíamos excluido la posibilidad de que las bases formaran enlaces regulares de hidrógeno, ahora resultaba evidente que nuestras deducciones no eran correctas. La observación de que uno o más átomos de hidrógeno de cada una de las bases podía moverse de un espacio a otro (un desplazamiento tautómero) nos había llevado inicialmente a la conclusión de que las formas tautómeras de una base dada se presentaban con frecuencias iguales».

Consideraciones puramente termodinámicas, conocidas perfectamente en los años cincuenta, permitían saber que en una situación de equilibrio todos los tautómeros están presentes si bien en proporciones diferentes. Cualquier químico-físico de Cambridge les podía haber aclarado este aspecto.

(Página 23): «Se alzaba contra mí el embarazo hecho químico de que había elegido inadecuadas formas tautómeras de guanina y timina. ... Nada más entrar en el despacho y empezar a explicar mi esquema, el físico-químico americano Jerry Donohue afirmó que no era bueno. En opinión de Jerry, las formas tautómeras que yo había copiado del libro de Davidson [39] eran incorrectas».

Hoy podemos decir que no importaba equivocarse en los tautómeros si eran complementarios. Por ejemplo, consideremos el par adenina/timina:



Jerry Donohue

La forma correcta es la representada a la izquierda y corresponde a los dos tautómeros más estables de la adenina y de la timina (5-metil-2,4-dioxo-1H,3H-pirimidina). Si se usa un tautómero «inadecuado» de la timina (hoy diríamos minoritario), como el 4-hidroxi con un tautómero minoritario de la adenina, la 6-iminopurina, se obtiene el dímero de la derecha, menos estable [40] pero geoméricamente perfecto.

7. A propósito de enlaces de hidrógeno (página 126): «Los pares de bases adenina-timina y guanina-citosina tal como fueron concebidos cuando se descubrió la estructura correcta de la doble hélice (los enlaces de hidrógeno aparecen punteados). Se consideró la formación de un tercer enlace de hidrógeno entre la guanina y la citosina, pero la idea fue rechazada porque un estudio cristalográfico de la guanina indicaba que dicho enlace sería muy débil. Ahora se sabe que esta hipótesis es errónea, pues entre la guanina y la citosina se tienden tres fuertes enlaces de hidrógeno».

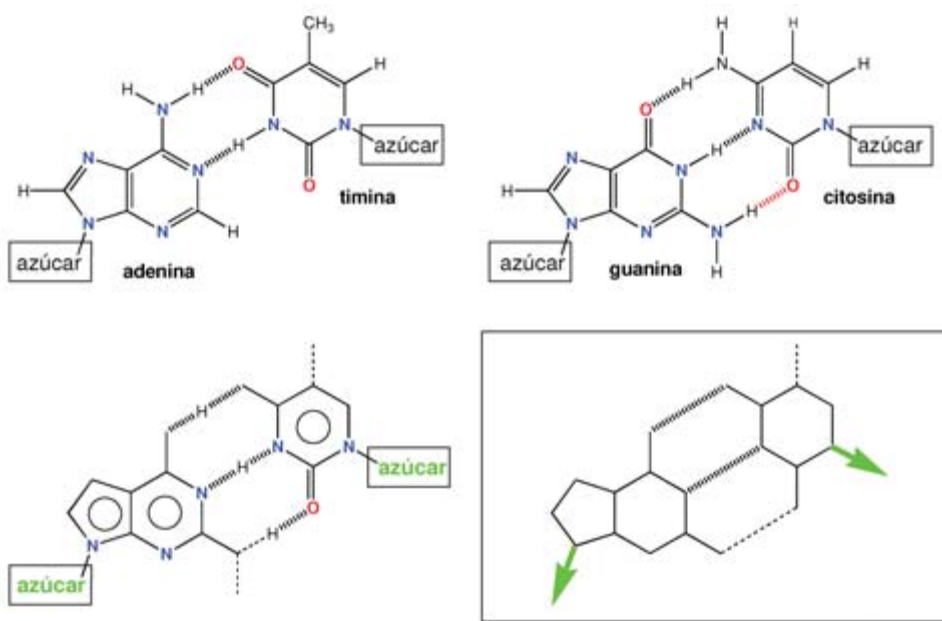


FIGURA 7. Dímeros de Watson-Crick [41].

8. A propósito del anuncio del descubrimiento (pagina 128): «Por eso, sentí una ligera aprensión cuando, a la hora de comer, Francis se precipitó al «Eagle» para decir a todos cuantos pudieran oírle que habíamos descubierto el secreto de la vida».

Ese es el momento que yo he elegido como principio del declinar de la química.

9. A propósito de Donohue (pagina 135): «Aunque no se habló del imprevisto beneficio que había supuesto el hecho de que Francis, Peter (Pauling) [42] y yo hubiéramos compartido nuestro despacho con Jerry (Donohue) [43], resultaba evidente para todos. Si no hubiera estado con nosotros en Cambrigde, quizá yo estuviera aún tanteando con una estructura de bases semejantes enlazadas entre sí. En su laboratorio, **privado de químicos estructurales**, Maurice (Wilkins) no tenía quien pudiera decirle que todos los dibujos de los libros de texto estaban equivocados [44]. De no ser por Jerry, sólo Pauling habría realizado la elección adecuada, y se habría atendido a sus consecuencias».

Otra vez Watson reconoce la utilidad de los conocimientos estructurales de los químicos. En lo que se refiere a los pares de bases idénticas, esa cuestión les dió muchos quebraderos. Hoy sabemos que los dímeros tenían que ser heterodímeros, ya que dos bases púricas resultaban demasiado grandes y dos bases pirimidínicas demasiado pequeñas. Además, los homodímeros están desfavorecidos por el hecho de que sus momentos dipolares son idénticos. Hay que hacer notar, sin embargo, que en ácidos nucleicos ricos en guanina se forman estructuras de cuatro cadenas GGGG llamadas «quadruplexes» formadas por bases idénticas [45].

10. Watson concluye su libro (página 144): «**Tenía veinticinco años** y era demasiado viejo para resultar excéntrico» (nacido en 1928 publica la estructura del ADN 1953).

Cuando se sabe que la edad media para entrar en el CSIC es de 38 años [46]. André Lwoff ha escrito que Jim Watson es probablemente el único científico que ha hecho un gran descubrimiento siendo becario [47].

Para concluir esta historia del descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN, unas consideraciones finales sobre sus autores y sobre la oportunidad, el famoso «the right man in the right place at the right time».

De Pauling, que seguramente no se implicó tanto en la batalla por determinar la estructura del ADN como Watson nos quiere hacer creer. Además sus datos experimentales eran muy malos (errónea densidad del ADN, difractograma de una mezcla de las formas A y B). Se ha escrito que el éxito de Watson y Crick, pero sobre todo de este último, es un homenaje a Pauling porque mucho más que los conocimientos sobre los fagos o sobre la genética de las bacterias, fueron los trabajos estructurales de Pauling los que utilizaron en sus trabajos [48].

Hay descubrimientos que son inevitables. Viene un genio y los acelera, los da forma definitiva, los incorpora para siempre a su nombre. Es

el caso de la teoría de la relatividad y de Einstein. Pero si Einstein no hubiese nacido, otros (Poincaré, Lorentz,...) la hubiesen descubierto poco después. Con más tanteos, entre varios autores, pero la hubiesen descubierto. Lo mismo ocurre con Darwin, sólo que en este caso Wallace publicó a tiempo sus trabajos. No hay duda que Einstein y Darwin eran genios, pero las teorías estaban esperando en la puerta.

Hay otros que tienen lugar antes de su tiempo (ahead-of-their-time): Mendel, Miescher, Hamilton, Wegener, Avery, Flemming. Unos eran genios, otros tuvieron suerte (recuérdese que a Watson le llamaban «Lucky Jim» —también, irónicamente, «Honest Jim»).

¿Que se puede decir en ese aspecto de la estructura del ADN? Crick, en una entrevista de 1989, escribió: «Si Jim y yo no hubiésemos descubierto el ADN, lo cual pudo muy bien suceder, pienso que alguien lo hubiera hecho. Creo que el mayor crédito que Jim y yo merecemos, teniendo en cuenta cuan temprano estábamos en nuestras carreras científicas, es por elegir el problema adecuado («the right problem») y no soltarlo ... Es verdad que haciendo tonterías encontramos una mina de oro, pero no es menos cierto que buscábamos oro. Lo que es seguro es que otros lo hubiesen encontrado poco después [49-52]. Chargaff ha escrito [19] «Es un hecho afortunado el que los aficionados sean a menudo mejores que los profesionales en hacer progresar la ciencia».

¿Que habría sido de Francis Crick y de James Watson si Pauling o Franklin (o una colaboración de los dos [53] se les hubiesen adelantado? (entonces en vez de pares Watson-Crick las llamaríamos pares Pauling-Franklin). No hubiesen obtenido el Premio Nobel tan jóvenes (Watson a los 34 años y Crick a los 46) y sus vidas habrían cambiado radicalmente. Pero tratemos de imaginar lo que hubiese podido suceder [54].



Sydney Brenner (nacido en 1927)



Marshall Nirenberg (nacido en 1927)

El caso de Francis Crick es claro. Su trabajo con el sudafricano Sydney Brenner demostrando en **1961** [55] que el código genético es un triplete (tres bases codifican un aminoácido), es espectacular y abrió el

camino para que Marshall Nirenberg y otros «rompieran el código» [56]. Si W-C no hubiesen recibido el premio Nobel por la doble hélice, Crick y Brenner habrían recibido el Premio Nobel por este descubrimiento fundamental. En el caso de Crick, su vida científica habría sido parecida a la que tuvo; en el caso de Brenner, no habría tenido que esperar a que le concedieran el premio Nobel 40 años después (en **2002**) y por un experimento como describir la apoptosis mucho menos importante. Se puede considerar que Brenner fue el gran perjudicado porque Crick recibiera el Nobel por la doble hélice. John Shulston, que compartió el Nobel con Brenner por el trabajo sobre apoptosis, no lo habría obtenido. Pero quizá sí se lo hubiesen concedido por la secuenciación del genoma humano (fue co-responsable del consorcio público), aunque hubiera tenido que compartirlo con Craig Venter. Recordemos además que fue Crick el que introdujo el modo de interacción «wobble» para pares de bases en **1966** [41,57], modelo de importantes consecuencias en biología y fundamental para entender el funcionamiento del ARN.

El caso de Watson es mucho más delicado. Sus trabajos teóricos, con escasa base experimental, sobre la estructura de los virus [58] fueron ampliamente confirmados y aceptados universalmente, pero fueron realizados en colaboración con Crick. A partir del momento en que ambos se separaron, ninguna de las publicaciones de Watson sólo son valedoras del Nobel. Si no hubiese descubierto la doble hélice probablemente hubiese dejado la investigación; la doble hélice es una excepción, la biología sigue siendo fundamentalmente descriptiva y no predictiva, y más en su tiempo. Watson nunca fue un experimentador. Sin el prestigio del premio Nobel probablemente hubiera acabado siendo profesor de biología en un «College» de prestigio estadounidense [54]. En su defensa, recordemos su excelente trabajo como director primero y luego como canciller del muy prestigioso «Cold Spring Harbor Laboratory», desde 1968 hasta 2007.



Albert Eschenmoser



Steven A. Benner

Para finalizar este pequeño resumen de la historia del descubrimiento del ADN, y por una justa reflexión (en el sentido especular), los químicos han sacado mucho provecho de su estructura. Me limitaré a aquellos trabajos en los que se ha modificado químicamente el ADN. En primer lugar a los trabajos de Eschenmoser [59a,59b] sobre por qué la naturaleza ha usado ribosas (anillos de 5) y no glucosas (anillos de 6, mucho más frecuentes en la naturaleza que las pentosas) para construir el ADN, tema sobre el que ha disertado brillantemente Roald Hoffmann [59c,59d]. Para contestar a eso, Eschenmoser, uno de los grandes químicos de nuestro tiempo (nacido en 1925), ha sintetizado un compuesto idéntico al ADN pero con glucosas en lugar de ribosas, haciendo justamente lo que la naturaleza no ha hecho. La diferencia fundamental es que en el ADN natural las bases están perpendiculares al azúcar mientras que en la hexosa-ADN forman un ángulo abierto que impide la formación de una hélice. Benner ha descrito que la ribosa puede ser preparada en condiciones abióticas a partir de moléculas presentes en la corteza terrestre [60].



Sin duda es Steven Benner el científico (el se llama «biólogo sintético») que más ha contribuido al problema de los ADN artificiales [60]. Entre sus resultados están la creación de nuevas letras para el alfabeto del ADN (el natural tiene cuatro letras que codifican de tres en tres -los 64 codones- los aminoácidos) habiendo logrado un alfabeto expandido que sintetiza, vía un ARN de transferencia con un 65^{avo} codón, un péptido no natural. Su contribución también es esencial para comprender por qué el ADN es un poliácido (los aniones fosfato) ya que de otra manera (por ejemplo remplazando los fosfatos por sulfonas) el ADN no adopta su conformación extendida. Esto le ha llevado a consideraciones muy interesantes sobre la evolución Darwiniana (replicación de los errores) y más recientemente sobre exobiología, por ejemplo, ha escrito que «el fracaso de no encontrar ADN en las rocas marcianas como prueba de que no hay vida en Marte sólo es una prueba si la vida marciana usa el mismo tipo de ADN que la vida en la Tierra usa» (Benner piensa que en cualquier caso será un polianión o un policatión).

Química y farmacia

¿Qué repercusiones tiene lo que acabamos de decir sobre la Farmacia? La Farmacia no se encuentra entre la química y la biología, ese lugar más bien lo ocupa la bioquímica. Digo «más bien» porque la bioquímica está escorada hacia la química.

Según Claus Jacob [61] en su ensayo sobre «Filosofía y bioquímica: investigación en la interfaz entre la química y la biología», las definiciones más comúnmente aceptada es la de Stryer [62] «la bioquímica es el estudio de las bases moleculares de la vida» que se puede analizar asignando «molécula» a la química y «vida» a la biología como:

Bioquímica = Química + Biología

Esta definición de bioquímica refleja un intento de combinar aspectos de la química y de la biología y, por lo tanto, tiene como objetivo una reducción parcial del conocimiento biológico a nivel de moléculas químicas, sin embargo, la bioquímica no intenta trasladar todo el conocimiento biológico hacia un conocimiento químico. La bioquímica hoy día trata más bien de combinar la utilización de teorías, modelos y métodos químicos por un lado con los objetos de la investigación biológica (las biomoléculas) por el otro. Esa insatisfactoria mezcla de aspectos diferentes de ciencias diferentes ha llevado a la aparición de nuevas ciencias llamadas química bio-orgánica, bio-inorgánica, bio-física, bio-analítica, y, más allá, a bio-farmacia [63], bio-medicina [64], bio-materiales, biotecnología, bio-nanotecnología, bio-matemáticas, bio-informática, bioingeniería,... todas dentro del enorme edificio de las bio-ciencias.

Según Lehninger [65] «Los seres vivos están hechos de moléculas sin vida. Esas moléculas, cuando están aisladas y examinadas individualmente, obedecen todas las leyes físicas y químicas que gobiernan el comportamiento de la materia inanimada. Sin embargo, los organismos vivos poseen atributos extraordinarios que no muestran conjuntos de materia inanimada [66]. Si examinamos alguna de esas propiedades especiales, nos acercaremos al estudio de la bioquímica con una mejor comprensión de las preguntas fundamentales que dicha ciencia trata de responder».

Dejemos abierta la pregunta de si la bioquímica es una ciencia independiente o una rama bien de la química o bien de la biología que «maestros tiene esta docta casa, etc., etc.» [67]. A mí me parece que también la bioquímica ha notado el efecto huracanado de la biología molecular. En todo caso está claro que en la frontera entra la química y la biología se encuentra hoy uno de los lugares privilegiados donde hay que hacer investigación.

Volvamos ahora a la Farmacia. Farmacia es en muchos países, entre ellos España, una Facultad Universitaria donde se enseña la profesión de farmacéutico destinada, entre otras cosas, a una función esencial en el sistema sanitario: la gestión de las farmacias. Según el Diccionario de la lengua española (RAE). Farmacia es: **1.** Ciencia que enseña a preparar y combinar productos naturales o artificiales como remedios de las enfermedades, o para conservar la salud. **2.** Profesión de esta ciencia. **3.** Laboratorio y despacho del farmacéutico.



FIGURA 8. *El árbol de la ciencia es el logotipo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.*

En lugar del árbol de la Ciencia de Raimon Llull (Figura 8) [68], mejor un mapa. Podemos imaginar la farmacia y la química como dos estados de un mismo país, por ejemplo los Estados Unidos (Figura 9).

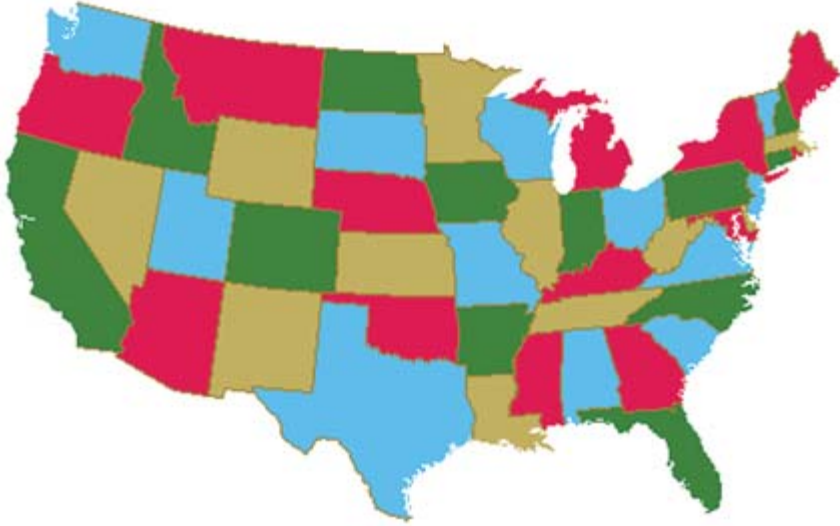


Figura 9. Ilustración del teorema de los cuatro colores.

Si se fijan, basta con cuatro colores (azul, verde, rojo y beige): es lo que se conoce con el nombre del teorema de los cuatro colores: «Every planar map is four colorable» [69].

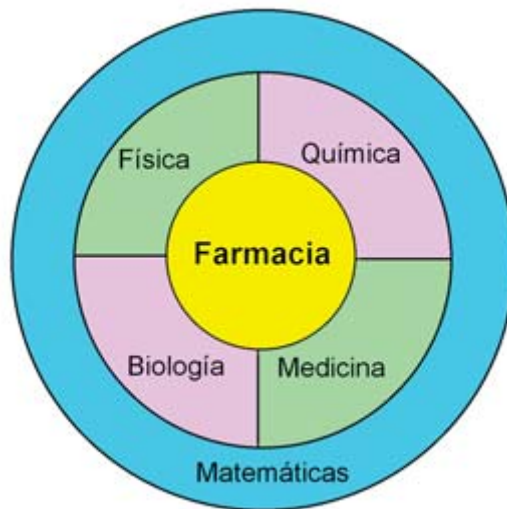


FIGURA 10. El mapa de las ciencias.

En la Figura 10 he representado el mapa de las ciencias, usando sólo cuatro colores. He puesto las matemáticas como un mar exterior que

baña las otras ciencias. Y la farmacia en medio porque se comunica y beneficia de todas esas relaciones. El carácter simbiótico de la farmacia se encuentra así resaltado. Las ciencias de la salud están basadas en un tejido continuo formado por física, química, bioquímica, biología, farmacia, farmacología, medicina. Cualquier desgarró, rompe el mapa, suprime la coherencia, detiene el progreso.

Proximidad no implica necesariamente buenas relaciones. Dice un personaje de Ernesto Sábato (Fernando Vidal Olmos, el lado oscuro de Sábato, en el estremecedor capítulo titulado «Informe sobre ciegos») en «Sobre héroes y tumbas» «... motivado por causas semejantes a las que provoca el rencor entre países vecinos, o entre los propios connacionales: ya se sabe que las guerras más despiadadas son las civiles y bastaría recordar las luchas civiles en la Argentina del siglo pasado o la guerra española».

Decidí pues leer los discursos de ingreso de algunos académicos afines en busca de inspiración y también para rendirles homenaje. He seleccionado aquellos que se podían descargar de la red. Lo primero que debo confesar es que no tengo su facilidad de pluma y que nunca podré alcanzar las 65 páginas de Carmen Avendaño («Repercusión de la síntesis química en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos»), las 78 de Rafael Cadórniga («Vigencia de la educación farmacéutica. Posible proyección a un futuro»), las 96 de Joan Guinovart («De la investigación básica al descubrimiento de fármacos»), las 97 de María Teresa Miras («Funciones extracelulares del adenosín trifosfato, ATP, y otros nucleótidos»), las 100 de Julio Rodríguez Villanueva («Perspectivas de la investigación biomédica y farmacéutica en España») ni mucho menos las 182 de nuestro llorado Juan Manuel Reol («El medicamento hoy. De la investigación a los aspectos socioeconómicos»). En mi defensa, los imperativos de concisión inculcados durante tantos años al escribir publicaciones han dejado huella indeleble en mí, pero también la esperanza de que mi brevedad sea agradecida por los oyentes. Según frase célebre «Excuse el Discreto el embarazar, y mucho menos a grandes personajes, que viven muy ocupados, y sería peor desazonar uno de ellos que todo lo restante del mundo» [70].

Los he leído con anteojeas, fijándome sólo en aquellos aspectos relacionados con lo que aquí nos trae. El primero en el que he encontrado lo que buscaba es el de José María Albareda. Es de 1943 y tiene 20 páginas (28 si se incluye el discurso de contestación de Eugenio Sellés). En el se hace un elogio encendido de lo que llama *Ciencias químiconaturales*. Leo tres partes de su discurso:

«Y Ciencias químicas y Ciencias naturales se han desarrollado entre nosotros como dos zonas independientes, separadas por un abismo. Y

ahora es ya momento de preguntar: ¿pero es que el geólogo y el mineralogista no necesitan saber tanta Química inorgánica como el químico? ¿Pero es que, cuando en los libros de Química se nos habla del estado natural de cada elemento o de cada especie química no se está haciendo Geología y Mineralogía? ¿Pero cabe la Mineralogía sin Cristalografía y sin Óptica, por ejemplo? Y podría decirse lo mismo de la Fisiología y de la *Química orgánica* [71] y la *Bioquímica*. El abandono de esta zona intermedia, que es un territorio natural, que sólo es intermedio y puente desde el punto de vista artificial de la clasificación científica, ha producido consecuencias depresivas. Afortunadamente existe una carrera [se está refiriendo a la Farmacia] que, aparte de su carácter profesional, engloba unos y otros conocimientos y es al mismo tiempo química y naturalista, carrera verdaderamente de *Ciencias químiconaturales*; carrera que, difundida por toda la realidad territorial y humana del país, percibe toda la amplitud y la delicadeza, etc ...

«En la reforma universitaria, el anticuado plan de la Facultad de Farmacia abre camino al desarrollo de actividades científicas olvidadas, principalmente en este sector *químiconaturalista*, y la Biología se enraíza y se remonta en contactos químicos y en aplicaciones dilatadas»...

«Posición científica admirable la de las cátedras de las Facultades de Farmacia de España. Partiendo inicialmente de una finalidad sanitaria, como de un pedagógico centro de interés, van desplegando un solidario desarrollo *químiconaturalista*, que abre ventanales a campos que apenas recibieron atención desde otras posiciones, pero que están abiertos a todos y que nadie intenta cercar.»

Es realmente un discurso profético. Salvo una terminología que no acabó de cuajar, la noción de la zona frontera entre química y biología no puede expresarse con más claridad.

El último es el discurso de Joan Guinovart (2006). De él he entresacado unos párrafos:

«Hoy nos encontramos ante un nuevo paradigma en el descubrimiento de fármacos. El sector farmacéutico puede experimentar en las próximas décadas un crecimiento sin precedentes, gracias a los avances realizados en distintas disciplinas de las *ciencias de la vida*, muy especialmente, en *Biología Molecular*.»

La investigación sobre fármacos, entendida como una actividad industrial, no tiene mucho más de cien años. El descubrimiento de fármacos solo pudo empezar cuando las ciencias en las que se apoya, principalmente, la *Química* y la *Farmacología* alcanzaron un grado suficiente de madurez. La industria farmacéutica empezó con los boticarios, quienes producían medicamentos a partir de *sustancias naturales*.

El desarrollo de la *Química* nos llevó a lo que conocemos como la *segunda revolución farmacéutica*, porque permitió que algunas de las sustancias naturales tradicionales fueran sintetizadas en lugar de extraídas. Este avance tuvo sus bases en la Química Sintética, desarrollada principalmente por las compañías de colorantes, cuyo motor fue la hipótesis de que los colorantes podían ser usados como base para la síntesis de productos farmacéuticos. Fue en las compañías farmacéuticas donde se creó el entorno adecuado para que la Química y la Farmacología dieran vida a la primera generación de fármacos sintéticos.

A partir de la Segunda Guerra Mundial se inicia la influencia de la *Microbiología* y de la *Bioquímica*. Así, la nueva *Biología* se posiciona como ciencia importante para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Actualmente, estamos al inicio de una *cuarta fase* con la entrada en escena de la Biotecnología. La Biología Molecular ha tenido un gran impacto en el descubrimiento de fármacos. Sin embargo, la aportación fundamental de la Biología Molecular es su capacidad para comprender las bases moleculares de las enfermedades e identificar así dianas óptimas para su tratamiento.

La situación actual es similar a la que se vivió a principios del siglo pasado. Entonces se pusieron las bases de la alianza entre *químicos* y *farmacólogos* que se desarrolló en el seno de la industria farmacéutica alcanzando resultados muy satisfactorios.

Ahora, a principios del siglo XXI han entrado en juego la *Genómica*, la *Bioinformática* y la *Biología Estructural* que van a generar una cantidad de resultados sin precedentes. El desarrollo de nuevos fármacos requiere una base diversificada y flexible.

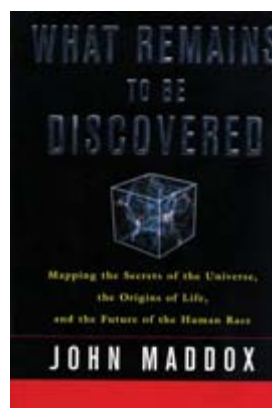
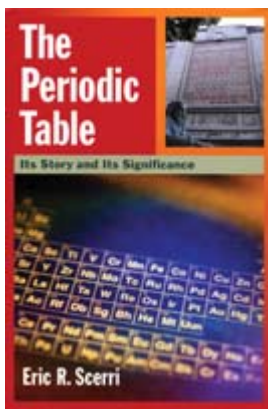
Han pasado 65 años entre Albareda y Guinovart. Qué cambio tan profundo ha sufrido la ciencia farmacéutica. El centro de gravedad se ha desplazado de la química hacia la biología.

Es tiempo de concluir estas reflexiones sobre **La Farmacia y la Química: un país, dos culturas** admitiendo que hay y habrá rivalidad profesional entre químicos y farmacéuticos, países vecinos con una gran frontera común. Pero también que nos necesitamos los unos y los otros. Habrán buenas y malas relaciones que cambiarán con el tiempo, aunque es más probable que las buenas se vuelvan malas que no al revés. Eso nos dice la experiencia. Pero la experiencia hay que someterla a la esperanza, esperanza de un mundo en que las diferentes ciencias evolucionen en armonía. Pocos temas hay que susciten tanta unanimidad como la salud. Y los progresos en salud exigen de químicos, bioquímicos, biólogos, médicos y, naturalmente, farmacéuticos.

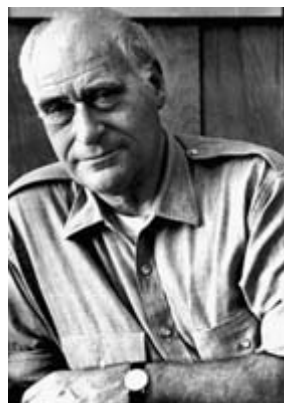
Muchas gracias por haberme escuchado.

REFERENCIAS Y NOTAS

- [1] El tema se encuentra muy bien discutido en E. R. Scerri, «The Periodic Table», Oxford University Press, Oxford, 2007.
- [2] O. Lombardi, M. Labarca, «The Ontological Autonomy of the Chemical World», *Found. Chem.*, **2005**, 7, 125-148.
- [3] M. Labarca, O. Lombardi, «The end of the dream of unity», *Curr. Sci.*, **2008**, 94, 438-439.
- [4] Linus Carl Pauling, 1901-1994, Portland, USA, Premio Nobel de Química 1954; Premio Nobel de la Paz, 1962.
- [5] Edgar Bright Wilson, 1908-1992, Gallatin, USA, padre de Kenneth G. Wilson, Premio Nobel de Física, 1982.
- [6] L. Pauling, E. B. Wilson, «Introduction to Quantum Mechanics with Applications to Chemistry», McGraw-Hill, New York, 1935.



- [7] J. Horgan, «The End of Science. Facing the Limits of Knowledge in the Twilight of the Scientific Age», Abacus, London, 1996.
- [8] J. Maddox, «What Remains to be Discovered», The Free Press, New York, 1998.
- [9] Gunther S. Stent, «The Coming of the Golden Age. A View of the End of Progress». Published for the American Museum of Natural History by Natural History Press, Garden City, N.Y., 1969. Nacido en Berlín en 1924. Watson trabajó con él y publicaron juntos.
- [10] J.-M. Lehn (1939), «Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives», Wiley-VCH, Weinheim, 1995.
- [11] Sir Fraser Stoddart (1942), 2007 “King Faisal International Prize in Science” ceremony, 6 de marzo de 2007.



G. S. Stent (1924-2008)

- [12] Fue Marcellin Berthelot (1827-1907) quien en 1860 escribió: “La Chimie crée son objet.” – “La Química crea su objeto.” continuando con “Cette faculté créatrice, semblable à celle de l’art lui-même, la distingue essentiellement des sciences naturelles et historiques.” – “Esta facultad creadora, parecida a la del mismo arte, la distingue esencialmente de las ciencias naturales e históricas”
- [13] Pierre Eugène Marcellin Berthelot (1827-1907). Se graduó en Farmacia en 1858 y el año siguiente fue nombrado profesor de química orgánica en la Escuela Superior de Farmacia de París.
- [14] Leonardo da Vinci, «Disegni Anatomici» in the Royal Library of Windsor. The Literary Works of Leonardo da Vinci, compiled and edited from the original manuscripts by J.-P. Richter, Phaidon, Oxford, 1977, p. 102.
- [15] Alexander Isaakovich Kitaigorodsky, cristalógrafo ruso (1914-1985).
- [16] En lo que se refiere al acrónimo ADN o DNA, la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales en su «Vocabulario Científico y Técnico» usa DNA para el ácido desoxirribonucleico. En el diccionario de la RAE se encuentra tanto ADN como DNA con preferencia al primero. José Manuel Sánchez Ron, de la Real Academia Española, usa ADN en su «Diccionario de la Ciencia», lo mismo que Carmen Avendaño, de la Real Academia Nacional de Farmacia, en su «Introducción a la Química Farmacéutica». Ya que estoy en esta casa, voy a usar ADN.
- [17] **Hindsight bias** is the inclination to see events that have occurred as more predictable than they in fact were before they took place. Hindsight bias has been demonstrated experimentally in a variety of settings, including politics, games and medicine. In psychological experiments of hindsight bias, subjects also tend to remember their predictions of future events as having been stronger than they actually were, in those cases where those predictions turn out correct.
- [18] James Watson, «La doble hélice, un relato autobiográfico sobre el descubrimiento del ADN» [3], Salvat Ciencia, Barcelona, 2ª edición, 1994. Traducido de «The Double Helix», 1968 por Adolfo Martín y Eduardo Cruells.
- [19] “The relationships in DNA which probably contributed a great deal to the chemical education of biologists, are as follows. (1) $A+G=T+C$; (2) $A=T$; (3) $G=C$; and as a logical consequence of these three equations: (4) $A+C=G+T$, i.e., the sum of the 6-amino compounds equals that of the 6-oxo derivatives. The last-mentioned regularity, the equa-



lity of 6-amino and 6-oxo compounds, also applies, in the absence of the other regularities, to the total RNA of a cell. Not unrelated to this as yet unexplained finding may be the later observations from my laboratory, namely, that in microbial DNA the separated heavy and light strands, although complementary to each other with respect to base composition, both exhibit the same equivalence of 6-amino and 6-oxo bases. To my knowledge, there have been no follow-up studies of the last-mentioned observations in other laboratories". E. Chargaff, "How genetics got a chemical Education", *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1979**, 325, 345-360.

[20] En su célebre trabajo [21], Watson y Crick citan a Chargaff y escriben: "It has been found experimentally that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid".

[21] (a) J. D. Watson, F. H. C. Crick, "A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", *Nature*, **1953**, 171, 737-738. (b) J. D. Watson, F. H. C. Crick, "General Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid", *Nature*, **1953**, 171, 964-967.

[22] Sir John Turton Randall, físico inglés, trabajó en el King's College (1905-1984). Corrigió la errónea estructura del colágeno propuesta por Pauling y Corey.

[23] Rosalind Frankin, cristalógrafa inglesa (1920-1958), trabajó en el King's College bajo la dirección de John Randall. Para las personas interesadas en saber más sobre ella, hay una excelente biografía: Brenda Maddox, «Rosalind Franklin: The Dark Lady of DNA», Harper Collins, 2002.

A Rosalind Franklin no le gustaba la manera de Pauling-Corey-Watson-Crick de construir muchos modelos moleculares y a partir de ellos calcular el difractograma (proceso sencillo) y ver si alguno de ellos coincidía con el experimental. Cristalógrafa apasionada prefería atacar el problema utilizando el método de Patterson, es decir desde el difractograma hacia la posición de los átomos. Artur Lindo Patterson introdujo su función para resolver el problema de la fase en 1934, mientras trabajaba en el MIT.



*Arthur Lindo Patterson
1902-1966*

[24] Maurice Hugh Frederick Wilkins, cristalógrafo inglés nacido en Nueva Zelanda (1916-2004), trabajó en el King's College bajo la dirección de John Randall, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1962 (compartido con J. Watson y F. Crick).

- [25] «Al tratar de llegar a un acuerdo con Rosy (*Rosalind Franklin*), Maurice (*Wilkins*) había hecho un mal negocio. La había cedido el ADN cristalino [*el B*] utilizado en su trabajo original (*recuerdesé que Randall le había dado el B a Wilkins*) para que lo estudiara ella, y había accedido a limitar sus estudios a otro ADN, que después encontró que no cristalizaba [*el A*]. Referencia [18], página 32.
- [26] John Desmond Bernal, cristalógrafo inglés nacido en Irlanda (1901-1971), trabajó en Cambridge (A. Brown, «J. D. Bernal: The Sage of Science», Oxford University Press, 2005. En 1956, los días 2 a 6 de abril, bajo los auspicios del C.S.I.C. y la IUCr, se celebró en Madrid un simposio sobre cristalografía de virus del cual queda esta foto en la que aparecen de izquierda a derecha, Anne Cullis, Francis Crick, Donald Caspar, Aaron Klug (Premio Nobel de Química, 1982), Rosalind Franklin, Odile Crick (fue ella quien dibujó la doble hélice en la publicación de *Nature*) y John Kendrew (Premio Nobel de Química, 1962).



- [27] W. Cochran, F. H. C. Crick, «Evidence for the Pauling-Corey a-helix in synthetic polypeptides», *Nature*, **1952**, *169*, 234-235. W. Cochran, F. H. C. Crick, V. Vand, «The structure of synthetic polypeptides. I. The transform of atoms on a helix», *Acta Crystallogr.* **1952**, *5*, 581-586. Para un trabajo reciente ver: D. Dominguez-Sal, X. Messeguer, J. A. Subirana, «*FibreHelix*, a program for calculating the X-ray di-

- fraction pattern of macromolecules with helical symmetry: application to DNA coiled coils». *Acta Crystallogr. Sect. D*, **2005**, *D61*, 203-206.
- [28] I. Hargittai, «The Road to Stockholm. Nobel Prizes, Science, and Scientists», Oxford University Press, Oxford, 2002, página 12.
- [29] Se portaron mal con Pauling, su hijo Peter Pauling (Lwoff ha comentado irónicamente que a Freud le hubiese interesado esta historia), y su alumno de doctorado Jerry Donohue, quienes ayudaron a Watson y a Crick sin excesivos escrúpulos, da la sensación que incluso disfrutando. Con Rosalind Franklin se portaron mal Crick y, especialmente, Wilkins y Watson. Watson en un epílogo de 1967 (aunque «La Doble Hélice» es de 1968, llevaba varios años escrita, el libro acaba en 1953) intentó corregir sus comentarios sobre Rosalind pero como ha escrito Lwoff, la muerte es un precio demasiado alto a pagar por ser rehabilitado.
- [30] G. Jékely, «The human genome sequence: a triumph of chemistry», *EMBO reports*, **2002**, *3*, 594-595.
- [31] R. V. Gessner, C. A. Frederick, G. J. Quigley, A. Rich, A. H.-J. Wang, «The Molecular Structure of the Left-handed Z-DNA Double Helix at 1.0-Å Atomic Resolution», *J. Biol. Chem.*, **1989**, *264*, 7921-7935.
- [32] (a) G. A. Jeffrey, «An Introduction to Hydrogen Bonding», Oxford University Press, New York, 1997. (b) J. Elguero, G. Llouquet, C. Marzin, «Annular Tautomerism in Benzimidazoles: Effect of a Hydrogen Bond on the Prototropic Rate», *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4085-4086. (c) A. L. Llamas-Saiz, C. Foces-Foces, O. Mó, M. Yáñez, J. Elguero, «Nature of the hydrogen bond: Crystallographic versus theoretical description of the O-H...N(sp²) hydrogen bond». *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1992**, *48*, 700-713. (d) I. Alkorta, I. Rozas, J. Elguero, «Non-conventional Hydrogen Bonds», *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 163-170. (e) J. E. Del Bene, J. Elguero, «Two-bond spin-spin coupling constants ^{2h}J_{XY} across X-H-Y hydrogen bonds; some fundamental questions», *Advances in Quantum Chemistry*, **2005**, *50*, 23-35. (f) C. López, R. M. Claramunt, M. A. García, E. Pinilla, M. R. Torres, I. Alkorta, J. Elguero, «Cocrystals of 3,5-Dimethyl-1H-pyrazole and Salicylic Acid: Controlled Formation of Trimers via O-H...N Hydrogen Bonds», *Cryst. Growth & Design*, **2007**, *7*, 1176-1184. (g) P. Cornago, R. M. Claramunt, L. Bouissane, J. Elguero, «A molecular balance to measure the strength of N-H...p hydrogen bonds based on the tautomeric equilibria of C-benzylphenyl substituted NH-pyrazoles», *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3667-3673.
- [33] P. Hobza, Editor, «Stacking Interactions», *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2851-2665. Para un ejemplo de interacciones de «stacking» comparables en energía a los puentes de hidrógeno ver L. R. Rutledge, C. A. Wheaton, S. D. Wetmore, «A computational characterization of the hydrogen-bonding and stacking interactions of hypoxanthine»,

- Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2007**, 9, 497-509. Nuestra contribución a este tema es escasa, ver: D. Quiñoero, A. Frontera, P. M. Deyà, I. Alkorta, J. Elguero, "Interaction of positively and negatively charged aromatic hydrocarbons with benzene and triphenylene: Towards a model of pure organic insulators", *Chem. Phys. Lett.*, **2008**, 460, 406-416.
- [34] (a) L. Pauling, R. B. Corey, "Structure of the Nucleic Acids" *Nature*, **1953**, 171, 346-346. (b) L. Pauling, R. B. Corey, "A Proposed Structure for the Nucleic Acids", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1953**, 39, 84-97. (c) L. Pauling, R. B. Corey, "Specific Hydrogen-Bond Formation between Pyrimidines and Purines in Deoxyribonucleic Acids", *Arch. Biochem. Biophys.*, **1956**, 65, 164-181.
- [35] (a) E. Nordhoff, F. Kirpekar, P. Roepstorff, "Mass Spectrometry of Nucleic Acids", *Mass Spectrom. Rev.*, **1996**, 15, 67-138. (b) B. Knobloch, H. Sigel, A. Okruszek, R. K. O. Sigel, "Acis-base properties of the nucleic-acid model 2'-deoxyguanylyl(5'g3')-2'-deoxy-5'-guanylate, d(pGpG)³⁻, and of related guanine derivatives", *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1085-1090.
- [36] X. López, M. Schaefer, A. Dejaegere, M. Karplus, "Theoretical Evaluation of pK_a in Phosphoranes: Implications for Phosphate Ester Hydrolysis", *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 5010-5018.
- [37] K. R. Miller, «A Reader's Guide to The Double Helix», 2003. http://www.brown.edu/courses/BI0020_Miller/dh/guide.html
- [38] (a) J. F. Gal, P.-C. Maria, "Correlation Analysis of Acidity and Basicity: From the Solution to the Gas Phase", *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 17, 159-238. (b) J. L. M. Abboud, R. Notario, M. Berthelot, R. M. Claramunt, P. Cabildo, J. Elguero, M. J. El Ghomari, W. Bouab, R. Mokhlisse, G. Guiheneuf, "Gas-Phase-Like" Behavior in Solution Chemistry", *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7489-7493. (c) L. González, O. Mó, M. Yáñez, J. Elguero, "Very strong hydrogen bonds in neutral molecules: the phosphinic acid dimers", *J. Chem. Phys.*, **1998**, 109, 2685-2693. (d) Ó. Picazo, I. Alkorta, J. Elguero. O. Mó, M. Yáñez, "Chiral recognition in phosphinic acids dimers.", *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, 18, 491-497.
- [39] James Normand Davidson, «The Biochemistry of the Nucleic Acids», Methuen & Co Ltd., London, 1950.
- [40] Es sorprende, pero sólo en 2007 se ha publicado un trabajo donde se calculan a un nivel teórico adecuado todos los tautómeros de los pares de bases, siete adenina/timina (A...T) y ocho guanina/citosina (G...C): J. Rejnek, P. Hobza, *J. Phys. Chem. B*, **2007**, 111, 641-645.
- [41] Otros pares de bases han sido observados más tarde, tales como los llamados Watson-Crick reverso (RWC), Hoogsteen (H) y Hoogsteen reverso (RH) (Figura 1). En el caso del ARN, se forman otros pares flexibles llamados «wobble» (titubeo o tambaleo) entre inosina y citosina, uracilo y adenina o entre uracilo y adenina y guanina. Estas

interacciones fueron propuestas por primera vez por Francis Crick (F. H. C. Crick, «Codon-Anticodon Pairing: The Wobble Hypothesis», *J. Mol. Biol.*, **1966**, *19*, 548-555)

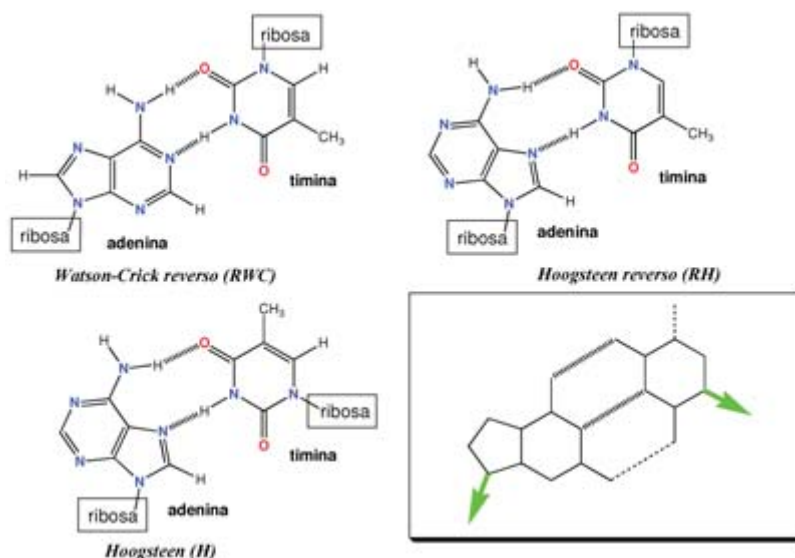


FIGURA 1. Otros posibles dímeros (obsérvese que la disposición de los azúcares no es la más favorable).

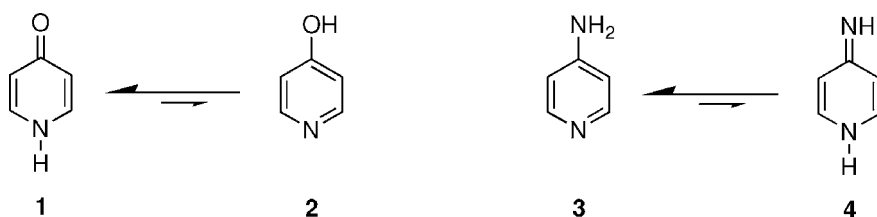
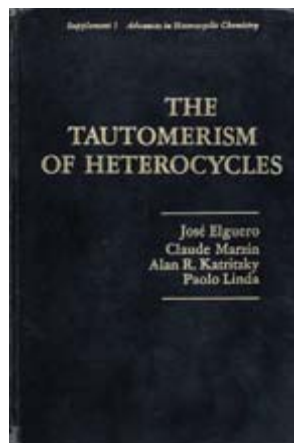
Para el tercer enlace de hidrógeno del par G...C WC, ver S. Wain-Hobson, «The third bond», *Nature*, **2006**, *439*, 539 («Essay», tres páginas). En el se explica como Watson y Crick rechazaron en tercer enlace de hidrógeno influidos por Donohue (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1956, *42*, 60-65) mientras que Pauling poco antes lo había postulado [34c] siendo el primero en proponerlo.

- [42] Peter Pauling, cristalógrafo (1931-2003).
- [43] Jerry Donohue, químico físico y químico teórico americano (1920-1985). Sorprendentemente Donohue criticaría la estructura de Watson-Crick (*Science*, **1969**, *165*, 1091-1096) en lo que se refiere a la paridad purinas/pirimidinas. Hoy esas críticas han sido olvidadas por infundadas (ver *Nature*, **1973**, *243*, 150-154)
- [44] Esto escribíamos nosotros en **1976**, en el prefacio del libro «The Tautomerism of Heterocycles» (J. Elguero, C. Marzin, A. R. Katritzky, P. Linda, Academic Press, New York): The study of the tautomeric structure of heterocycles is fascinating in its own right, but it is

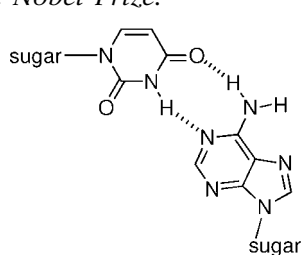


Peter Pauling

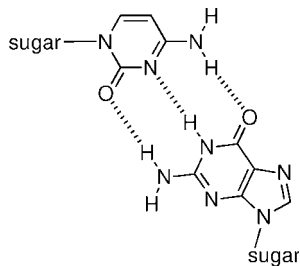
also of immense practical and theoretical importance. To rationalize chemical and physical properties we must be able to write down 4-pyridone as (1) and 4-aminopyridine as (3), rather than to refer incorrectly to these compounds as «4-hydroxypyridine» or «pyridin-4(1*H*)-imine» or to write them incorrectly as 2 or 4. For a proper understanding this is essential not only for the heterocyclic chemist interested in structure, but also for every chemist who deals with the reactions of heterocycles and for every biochemist who wishes to be able to explain the workings of his biochemicals.



A good example of the potential dangers involved is the case of the nucleic acids. These compounds consist of sugar phosphate chains in which various heterocyclic bases are linked to the sugar molecules. **Hydrogen bonding** between base pairs links together two such chains in a **double helix**. It is clearly important that, e.g., uracil exists in the dioxo form and that adenine exists in the amino form, in order for the double helix to have the correct hydrogen bonding, as shown below. Considerable confusion was initially engendered because uracil was frequently written in the hydroxy form by chemists: a graphical account has been given [J. D. Watson, «The Double Helix: a Personal Account of the Discovery of the Structure of DNA», Simon & Shuster, NY 1968/2001] of the difficulties encountered in sorting this out. *It is believed that this error cost Linus Pauling his third Nobel Prize.*



Uracil-adenine



Cytosine-guanine

Difficulties of this type have been increased because of the unfortunate tendency of some otherwise highly intelligent and reasonable chemists to represent tautomeric heterocyclic compounds by other than the predominantly existing tautomer. As it was hoped to make clear during the course of our research, the information presently available enables any chemist to predict with a good chance of success the predominant tautomeric structure for nearly all the heterocyclic compounds that they are likely to encounter. Surely this is the structure by which they should be named and, more important, depicted in reaction schemes. It is essential that trained heterocyclic chemists should use the correct structure, and it is even more important that good habits be engendered in non-chemists. It seems very difficult to expect biochemists and biologists to have any understanding of the subject at all if we do not write down what we mean. It is hoped that our research have contribute to increase our understanding of chemical and biochemical processes.

[45] En la parte telomerasa del ADN hay secuencias TTAGGG que se repiten miles de veces formando estructuras del tipo “quadruplexes”-G. Ver, por ejemplo: A. Benz, J. S. Hartig, “Redesigned tetrads with altered hydrogen bonding patterns enable programming of quadruplex topologies”, *Chem. Commun.*, **2008**, 4010-4012.

[46] Edad media de entrada a la Escala de Científicos Titulares del CSIC. Datos facilitados por José Juan Sánchez Serrano, Vicepresidente de Relaciones Internacionales del CSIC.

Edad Media CT	2003	2004	2005	2006
Hombres	38,1	38,6	38,6	38,8
Mujeres	37,1	38,1	40,2	39,1
H+M	37,8	38,4	39,2	38,9

En 2008 38,7 para un total de 243 Científicos Titulares (M^a Elena Cerrajero/Pilar Tígeras, comunicación personal).

James Dewey Watson nació en Chicago. A los 12 años participó en el popular programa radiofónico de los «Quid Kids» destinado a descubrir jóvenes precoces con altísimos I.Q. A la edad de 15 años entró en la Universidad de Chicago.



Quid Kids. El segundo por la izquierda es Watson

- [47] André Lwoff, «Truth, truth, what is truth (about how the structure of DNA was discovered)», *Scientific American*, **1968**, 219, 133-137.
- [48] Horace Freeland Judson, «The Eighth Day of Creation. Makers of the Revolution in Biology», Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **1996**. El hecho de utilizar un valor erróneo de la densidad experimental (la del ADN seco) le llevó a una estructura demasiado compacta. La densidad calculada a partir de una estructura de rayos X es tan extraordinariamente precisa que se puede usar para determinar la constante de Avogadro.
- [49] Nota sobre otros posibles descubridores de la estructura del ADN. Los nombres que vienen naturalmente a la mente son Pauling, Franklin y Wilkins, pero también estuvieron cerca otros dos investigadores. Uno de ellos fue el físico inglés **Bruce Fraser** (1924), un estudiante del King's College cuyo trabajo de 1951 es citado por Watson y Crick como «en prensa» [50] donde se describe un modelo de ADN que es correcto en todo salvo en el número de cadenas que se postula ser tres. Wilkins urgió a Fraser (entonces en Australia) que publicara su trabajo en 1953 junto con los otros tres trabajos [41] pero presionado por Crick decidió no mandarlo a *Nature* y sólo ha sido publicado incompleto en 2002. La estructura no describe correctamente la doble hélice del ADN pero es próxima a triples hélices presentes en el ARN y en la forma H del ADN. El otro es cristalógrafo noruego **Sven Furberg** (1920-1983) cuyo modelo para una sola cadena de ADN con las bases dentro era conocido por todos en King's College y citado en el trabajo de Watson y Crick [41a,42]. Pauling [34a] también cita a Furberg.
- [50] Esta es la cita completa: "Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it".
- [51] Las tres publicaciones de 1953 son: (a) J. D. Watson, F. H. C. Crick, "A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", *Nature*, **1953**, 171, 737-738. (b) M. H. F. Wilkins, A. R. Stokes, H. R. Wilson, "Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids", *Nature*, **1953**, 171, 738-740. (c) R. Franklin, R. G. Gosling, "Molecular Configuration in Sodium Thymonucleate", *Nature*, **1953**, 171, 740-741.
- [52] Esta es la cita completa: "Each chain loosely resembles Furberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's *standard configuration*, the sugar being roughly perpendicular to the attached base".² S. Furberg, *Acta Chem. Scand.*, **1952**, 6, 634-640. Pauling también cita y usa los resultados de Furberg.
- [53] En los años 50, Linus Pauling deseaba visitar Europa en un viaje para reunirse con científicos (seguro que en Inglaterra hubiese visita-

- do a Bernal, al que le unía una buena amistad, y de Bernal hubiese pasado a visitar a Rosalind Flanklin). Pero Pauling se oponía al desarrollo, ensayo y despliegue de armamento nuclear y se manifestaba incansablemente contra ello (eso le valió más tarde un Premio Nobel de la Paz, 1962). En Estados Unidos, la influencia del Senador Eugene McCarthy (1916-2005) era muy grande y a Pauling le fue denegado el visado
- [54] En esto sigo de cerca la opinión del Profesor José María Mato en una comunicación personal de Septiembre 2008.
- [55] F. H. C. Crick, L. Barnett, S. Brenner, R. J. Watts-Tobin, «General nature of the genetic code for proteins», *Nature*, **1961**, *192*, 1227-1232.
- [56] Marshall Warren Nirenberg obtuvo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1968 junto con Har Gobind Khorana y Robert W. Holley por describir el código genético y como opera en la síntesis de proteínas.
- [57] G. Varani, W. H. McClain, «The G-U wobble base pair. A fundamental building block of RNA structure crucial to RNA function in diverse biological systems», *EMBO reports*, **2000**, *1*, 18-23. Nosotros hemos estudiado modelos de interacción «wobble»: S. Goswami, S. Dey, J. F. Gallagher, A. J. Lough, S. García-Granda, L. Torre-Fernández, I. Alkorta, J. Elguero, «Tailor-made naphthyridines: Self-assembling multiple hydrogen-bonded supramolecular architectures from dimer to helix», *J. Mol. Struct.*, **2007**, *846*, 97-107.
- [58] F. H. C. Crick, J. D. Watson, «Structure of Small Viruses», *Nature*, **1956**, *177*, 473-475. También importantes son las contribuciones de Caspar [D. L. D. Caspar, «Structure of Bushy Stunt Virus» *Nature*, **1956**, *177*, 475-477], de Rosalind Franklin y de Klug: D. L. D. Caspar, F. H. C. Crick, J. D. Watson, «The Molecular Viruses considered as Point-Group Crystals», International Union of Crystallography Symposium, Madrid **1956**. A. Klug, «The Fourier Transforms of the Cubic Point Groups 23, 432, and 532», International Union of Crystallography Symposium, Madrid **1956**. R. E. Franklin, D. L. D. Caspar, A. Klug, «The Structure of Viruses as Determined by X-ray Diffraction» in *Plant Pathology: Problems and Progress 1908-1958*, University of Wisconsin Press, Madison, **1959**, 447-461.
- [59] (a) A. Eschenmoser, M. Dobler, «Warum Pentose- und nicht Hexose-Nuclein-säuren?», *Helv. Chim. Acta*, **1992**, *75*, 218-259. (b) A. Eschenmoser, E. Loewenthal, «Chemistry of Potentially Prebiological Nature Products», *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, *21*, 1-16. (c) R. Hoffmann, «Just a Little Bit Unnatural», *Art Journal*, **1996**, 62-63. (d) R. Hoffmann, S. L. Schmidt, «Old Wine New Flasks: Reflections on Science and Jewish Tradition», W. H. Freeman & Co. 1997.
- [60] S. A. Benner, «Understanding Nucleic Acids Using Synthetic Chemistry», *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 784-797. Para un trabajo más reciente

- te ver: Y. Doi, J. Chiba, T. Morokawa, M. Inouye, "Artificial DNA Made Exclusively of Non-natural C-Nucleosides with Four Types of Non-natural Bases", *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8762-8768.
- [61] C. Jacob, "Philosophy and Biochemistry: Research and the interface between chemistry and biology", *Foundations of Chemistry*, **2002**, *4*, 97-125.
- [62] L. Stryer, «Biochemistry», W. H. Freeman and Co., New York, **1995**.
- [63] Sobre bio-farmacía, se debe consultar el discurso de toma de posesión de Rafael Cadórniga Carro, «Vigencia de la educación farmacéutica. Posible proyección a un futuro» (**1983**). En el se podrá encontrar una muy interesante discusión de la relación entre las disciplinas de la química, la biología y la tecnología usando diagramas de Venn (página 62).
- [64] Sobre bio-medicina ha disertado con autoridad Julio Rodríguez Villanueva en su discurso de toma de posesión «Perspectivas de la investigación biomédica y farmacéutica en España» (**1986**).
- [65] A. L. Lehninger, «Biochemistry», Worth Publishers Inc., New York, **1979**.
- [66] "Le savant doit ordonner; on fait la science avec des faits comme une maison avec des pierres; mais une accumulation de faits n'est pas plus une science qu'un tas de pierres n'est une maison." Henri Poincaré, «La Science et l'hypothèse» (**1908**), IX.
- [67] También se dice "Doctores tiene la Santa Madre Iglesia que os sabrán responder", Doctrina Cristiana, catecismo del padre Astete (1537-1601).
- [68] Raimon Llull. Palma de Mallorca, 1235-1315. Filósofo y escritor. Hijo de Ramón Llull y de Isabel de Erill. Nació en la ciudad de Mallorca.
- [69] K. Appel and W. Haken. *Every planar map is four colorable*. Part I. Discharging; Part II. Reducibility. *Illinois J. Math.* **1977**, *21*, 429-490 & 491-567. El problema de los cuatro colores data de 1852 cuando Francis Guthrie, cuando trataba de colorear el mapa de los condados de Inglaterra se dio cuenta de que bastaban cuatro colores. Hubo que esperar hasta 1976 para que Appel y Haken consiguieran demostrarlo.
- [70] Baltasar Gracián, Aforismo **105**. *No cansar*. Suele ser pessado el hombre de un negocio, y el de un verbo. La brevedad es lisongera, y más negociante; gana por lo cortés lo que pierde por lo corto. Lo bueno, si breve, dos veces bueno; y aun lo malo, si poco, no tan malo. Más obran quintas essencias que fárragos; y es verdad común que hombre largo raras vezes entendido, no tanto en lo material de la disposición quanto en lo formal del discurso. Ai hombres que sirven más de embaraço que de adorno del universo, alajas perdidas que todos las desvían. Escuse el Discreto el embaraçar, y mucho menos a grandes personajes, que viven mui ocupados, y sería peor desazonar uno dellos que todo lo restante del mundo. Lo bien dicho se dize presto.

[71] La más completa reflexión sobre el papel de la síntesis orgánica en la investigación farmacéutica se encuentra en el discurso de toma de posesión de Carmen Avendaño (2000). De él he extraído esta frase «Hace muchos años ... comparé el camino de la búsqueda y desarrollo de fármacos con un túnel en el que la Biología, en su más amplio sentido, proporciona la luz iluminadora y la síntesis química sólo es una herramienta de trabajo. A lo largo de este discurso he pretendido poner de manifiesto la importancia de esta herramienta».

**DISCURSO
DE
CONTESTACIÓN**

**de la Excma. Sra. Dña. María del Carmen
Avendaño López**

*Excma. Sra. Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia,
Excmos. Sres. Académicos,
Señoras y Señores:*

Tengo el honor y el privilegio de ocupar hoy esta tribuna para exponer la “*laudatio*” del Profesor José Elguero Bertolini en su toma de posesión como “Académico de Honor” de la RANF. Me gustaría compartir este lugar con otras muchas personas que han sido y son sus discípulos y amigos, algunas de las cuales nos acompañan hoy. Trataré de ser breve y, por tanto, no podré dar una visión detallada de lo que José Elguero representa en el panorama científico y, en particular, en la química de nuestro país, de sus aportaciones originales, y de su mítica productividad reflejada hasta el momento en más de 1300 publicaciones. También querría reflejar y transmitir a mi manera, como amiga y en parte discípula, diversos aspectos de su figura y de su notable personalidad.

José Elguero nació en el barrio de Antón Martín en Madrid, en el mismo lugar en que vive en la actualidad, y aún recuerda y mantiene la relación con sus amigos de la infancia. Realizó sus estudios también en Madrid, pero su formación científica se inició y empezó a desarrollarse en Francia, a donde se trasladó en 1957 tras su licenciatura en Ciencias Químicas en la Universidad Complutense, entonces llamada Central. Curiosamente, tras unos meses en los que trató de aprender el oficio de perfumista en la ciudad francesa de Grasse, cerca de Cannes y de Niza, cuando se disponía a regresar a España se detuvo en Montpellier, donde le surgió la posibilidad de realizar una tesis doctoral en química orgánica. Éste fue el principio de todo, cuando Elguero tenía poco más de 20 años.

En 1961 defendió su tesis doctoral titulada “Recherches dans la série de la Pyrazoline-2 et du Pyrazole” en la Universidad de Montpellier bajo la dirección del Profesor Robert Jacquier, al que profesa un enorme respeto y del que ha dicho: “*No se trataba de un químico excepcional... pero sí de una persona de alta inteligencia, de una gran claridad de ideas y de un espíritu perfectamente ordenado*”. Durante los siguientes 19 años continuó trabajando en el “Centre National de la Recherche Scientifique”, como Maître de Recherches, primero en Montpellier y luego en Marsella. A ambos centros acudieron un buen número de químicos y farmacéuticos españoles para realizar con él sus estancias de investigación posdoctorales. Además de esta labor formativa, su vinculación con España fue permanente, participando activamente en la organización del Grupo Especializado de Química Orgánica dentro de la entonces denominada Real Sociedad Española de Física y Química.

Tras una breve estancia en Inglaterra con el profesor A. R. Katritzky, en 1980 regresó a Madrid, donde defiende una segunda tesis titulada “Azolidas: propiedades químicas y físico-químicas”, y se incorpora al Instituto de Química Médica del CSIC como Investigador Científico. En estos momentos había publicado 278 trabajos, incluido su famoso libro sobre tautomería de heterociclos, que ve la luz en 1976. Este libro, que escribe en colaboración con Claude Marzin, Alan Katritzky y Paolo Linda, fue actualizado en el año 2000. Curiosamente, una de sus primeras publicaciones realizadas en España es un trabajo en los *Anales de la Real Academia de Farmacia* titulado “El empleo de las matemáticas en la investigación farmacéutica” que refleja como Elguero, además de seguir trabajando en el Instituto de Química Médica en la química heterocíclica, dio a sus investigaciones una orientación más biológica y farmacéutica. El 14 de febrero de 1981, ingresó en esta RANF como Académico Correspondiente.

Fue poco antes de estas fechas cuando lo conocí personalmente ya que visitó nuestro Departamento en algunas ocasiones, debido a que la Dra. Espada había realizado con él su investigación posdoctoral en Francia. Yo me debatía entonces entre la ilusión, el entusiasmo, y el pesimismo. ¡Qué difícil era todo! Ante Elguero me sentía como una hormiga con ganas de decirle: “lo hago lo mejor que puedo”. Sin embargo, para mi asombro, en una de esas visitas se acercó a mí y me infundió con una frase de aprecio por mi trabajo el mayor estímulo que he recibido nunca. La influencia que tuvo su llegada a Madrid en el panorama de la química orgánica española, especialmente para los que no formábamos parte de las pocas escuelas que controlaban esta actividad, fue tan grande que se ha denominado por algunos como el “*efecto Elguero*”.

Se habla de Elguero por su sabiduría, sus amplios y profundos conocimientos, y su dedicación al trabajo pero, sobre todo, yo destacaría su sentido de la medida y su generosa disponibilidad, de la que muchos hemos sido beneficiados. A este respecto, se conocen muchas anécdotas. Esta es la mía: en 1982 un censor de un trabajo que habíamos enviado al *Journal of the Chemical Society, Perkin II*, me pidió que añadiera una interpretación para explicar los valores de pK_a que habíamos determinado experimentalmente en unas hidantoínas que habíamos sintetizado. Acudí una mañana a su despacho del CSIC para solicitar una opinión autorizada por sus conocimientos en Química Orgánica Física y, al poco rato de regresar a mi laboratorio, me llamó por teléfono y me citó para la mañana siguiente. Desde entonces, aunque hemos hablado muy poco si dejamos aparte la etapa de 1986 a 1993 en que realizamos algunos trabajos en colaboración (18 según mis cálculos), me he considerado dentro del grupo de sus admiradores y amigos.

José Elguero (*Pp* para sus amigos), es amable y cariñoso, pero no le gusta perder el tiempo charlando de cosas banales. No podría ser de otro modo; él es un científico, y en alguna ocasión ha utilizado la secuencia de la película “Robin Hood, príncipe de los ladrones”, en la que una flecha se dirige a su blanco, para comentar que a los científicos: “*Nada debe distraerles mucho tiempo*”.

Además de su competencia científica, el Prof. Elguero es un profundo conocedor de las instituciones nacionales de investigación, y ha participado en la gestión de la investigación española, destacando las presidencias del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (que desempeñó en los años 1983 y 1984), la del Consejo Social de la Universidad Autónoma de Madrid (desde 1986 a 1990), y la del Consejo Científico de la Comunidad de Madrid (1990-1995). También es Patrono de la Fundación General de la Universidad Autónoma de Madrid y de la Fundación “Residencia de Estudiantes”. Como Presidente del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, promovió la firma de acuerdos para la construcción en el campus de la Universidad Autónoma de nuevos institutos, inició el establecimiento del marco jurídico para regular los regímenes del personal científico, técnico y laboral y su correspondiente dotación presupuestaria, y organizó el Simposio “La Investigación en el Estado de las Autonomías”, que fue muy importante para el diseño de la política española en I+D durante muchos años. Copio literalmente un comentario de uno de sus colaboradores en esas labores: “*José Elguero vivió su paso por la presidencia del CSIC con una humildad, una austeridad, un espíritu de servicio y un tan escasísimo aprecio por los oropeles del poder, que recuerdan a los de aquel patricio romano, Lucio Quinto Cincinato que, tras resolver los graves problemas políticos y militares por los que*

los romanos le entregaron el poder, se volvió calladamente a sus tierras a seguir arando. Así volvió Elguero a su laboratorio.”

El Profesor Elguero ha estado siempre abierto a las preocupaciones de su tiempo y aunque, en mi opinión, su innata timidez lo ha limitado como “hombre de acción” ha sido y sigue siendo un referente permanente por su claridad de ideas, voluntad de alcanzar resultados, y su bonhomía puesta al servicio de los que se han beneficiado de su saber e impulso. Siempre ha sentido la necesidad de reflexionar públicamente sobre la ciencia en general, y en particular sobre la química española (de la que tiene un conocimiento enciclopédico), dejando constancia de estas reflexiones en numerosas ocasiones.

Varias veces ha sugerido que los investigadores debemos evitar la tendencia a sobrevalorar nuestro trabajo y que no debemos sólo intentar ser valorados por nuestros “pares”, sino por los que desarrollan su actividad en otras áreas científicas. Lo decía, por ejemplo, en la apertura del encuentro “Tendencias Actuales en Química”, celebrado en la Universidad Internacional Menéndez y Pelayo en Julio de 1985. En él recordaba que en su barrio de Madrid está la casa de Lope de Vega, y que en el dintel de su puerta éste hizo grabar en latín una frase que se traduce como: *“Lo pequeño propio nos parece grande, lo grande ajeno nos parece pequeño.”*

He detectado en muchas ocasiones la especial habilidad de Elguero para hablar de química en un sentido amplio sin resultar penoso, sino ameno e incluso divertido, a auditorios ajenos a esta disciplina. Puedo asegurarles que es francamente difícil y muy pocos saben hacerlo. Recuerdo, por ejemplo su metáfora acerca de la química orgánica: *“La química es como una margarita de tres hojas...”*; su comparación acerca de la eficacia de la física, la biología y la química; sus ideas sobre la relación entre la biología y la química: *“es como la de la meteorología y la física: muy complicada, pero sin misterio”,...o...”no sabemos bastante química para resolver los grandes problemas de la biología”*.

En los últimos años, de sus intervenciones públicas y de sus trabajos de divulgación se puede extraer parte de su personalidad y enorme cultura, a pesar de que ha dejado escrita la siguiente frase: *“...siempre he mantenido el principio que me enseñaron: nada personal, el autor no debe ser identificable...”* Se refiere, claro está, a las pautas que aprendió acerca de cómo escribir una publicación científica. Pero en aquellas intervenciones demuestra, además de su erudición científica y su originalidad de pensamiento, que también podría haberse dedicado a la literatura. Basta leer sus comentarios sobre historias que le han producido un gran impacto y que él asocia a un determinado significado. Se trata en ellas de personajes extraordinarios, llenos de valentía, entereza para su-

perar las dificultades, y generosidad. Y es que el Dr. Elguero desea el progreso científico tanto como el progreso moral.

Los discursos de Elguero siempre son originales y estimulantes, nunca aburridos. En el discurso de hoy: “La Farmacia y la Química: un país, dos culturas”, nos propone una fecha, un lugar, y unos protagonistas para escenificar el declive de la Química en favor de la Biología: la hora del almuerzo del 28 de febrero de 1953, cuando Crick y Watson anuncian en el “pub” *Eagle* de Cambridge que han descubierto el secreto de la vida. En sus comentarios sobre este descubrimiento, Elguero entrelaza de forma casi novelada los aspectos científicos y los humanos. Su erudición le permite proponer distintos destinos a los protagonistas de esta historia e introducirnos de forma rigurosa, a pesar de su aparente sencillez, en las aportaciones científicas que precedieron, convivieron y sucedieron a este hallazgo.

Si hablamos de José Elguero como científico hay que decir que se encuentra entre los químicos españoles de mayor reconocimiento internacional. Sus aportaciones científicas son abrumadoras en cantidad y en calidad, y aunque sería prolija hasta una descripción a grandes rasgos de las mismas, es preciso resaltar sus trabajos tanto en publicaciones primarias como en libros o capítulos de libros sobre la química de los azoles, la tautomería, la aromaticidad, y los enlaces de hidrógeno, en los que es una obligada referencia. Además de su fama mundial en química heterocíclica, especialmente de los derivados de pirazol, ha realizado importantes contribuciones a la química en estado sólido y en estado gas, a la química cuántica o a la química física, a la espectroscopía, a la optimización matemática de los procesos químicos, y a las correlaciones estructura-actividad de productos activos biológicamente. En esta orientación más farmacéutica destaca la aplicación al diseño de fármacos de matrices de experiencias y de métodos QSAR, estudios de hidrofobicidad, y el desarrollo de nuevos antihelmínticos, antitripanosomiasis, antimicrobianos, antivirales, o agentes que actúan en el SNC. También ha realizado aportaciones a la catálisis en transferencia de fase, a la pirólisis flash de sistemas heterocíclicos, a la sonoquímica, a la química con microondas, y a los nuevos materiales orgánicos. A él le interesa especialmente predecir las propiedades de compuestos desconocidos, prepararlos, y ver qué propiedades tienen realmente, para comparar éstas con las predicciones e ir refinando el modelo de partida.

Su modelo de científico no lo encuentra Elguero en las biografías o autobiografías de grandes sabios, sino en la descripción que hace Alexandre Bek en el libro “Algunos días” del general ruso Ivan V. Panfilov, muerto en 1941 en la defensa de Moscú: “*Podía hablar de cualquier cosa, pero sus pensamientos volvían siempre a la batalla que nos espe-*

raba. La gestación de la idea de combate era una meditación ininterrumpida". Es la *atención sostenida* hacia el problema objeto de estudio, tan apreciada para Ramón y Cajal.

A pesar de que esta actitud podría considerarse como una adicción al trabajo, Elguero no defiende un modelo de investigador ajeno a otros conocimientos o preocupaciones. Lo que sí le "*resulta peligroso, por incompatible al menos por largos periodos, es la pasión por la política, nacional o científica; por la gestión; por la administración*".

¿Cuáles son las claves de la extraordinaria y asombrosa productividad de Elguero? Una de ellas ya se ha mencionado: "*el científico no debe distraerse mucho tiempo*". Otra es su extraordinario orden y sistematización. Sus notas manuscritas son un prodigio de cuidadosa caligrafía, y sus archivos, aún en la etapa de la informatización, podrían ser los de una gran empresa. Pero sin duda son más importantes otras claves como la interdisciplinariedad y la internacionalidad de sus trabajos. Elguero ha defendido y se ha adelantado a los hoy confirmados valores de la interdisciplinariedad, habiendo colaborado no sólo con químicos orgánicos, sino con físicos, matemáticos, especialistas en química orgánica física, en modelos teóricos, en química de la coordinación, y en química farmacéutica. Igualmente, ha sido un científico "global", siendo muy diversas las nacionalidades de los grupos de investigación con los que ha establecido colaboraciones científicas.

Uno de los aspectos más curiosos de la biografía de Elguero como científico es que, salvo en su primera etapa de Montpellier, en la que dirigía un grupo de investigación de los hoy día calificados como "grandes", nunca ha vuelto a disponer de un gran laboratorio. Posiblemente habría tenido muy difícil con las modas actuales ser "grupo consolidado" o disponer de suficientes EJs para obtener proyectos o becarios. En vez de buscar el poder a través de una expansión que podría haber conseguido con facilidad, se encontró feliz colaborando con numerosos grupos con gran generosidad y sin afán de protagonismo.

Son muchos los países en los que ha formado parte de tribunales y ha impartido conferencias, ha sido miembro de comités científicos y de los consejos asesores de varias publicaciones, amén de ejercer funciones como censor y editor, y es miembro de varias sociedades científicas. Como reconocimiento a su trayectoria, ha recibido en 1968 el Premio "Schutzenberger" de la Société Chimique de France, en 1984 la Medalla de Oro de la Real Sociedad Española de Química, en 1988 el Premio Solvay de la CEOE, en 1993 el Premio Ramón y Cajal concedido por el Ministerio de Educación y Ciencia, y en el 2000 la Medalla de Oro de la Universidad de Aix-Marsella. Posee la Encomienda de la Orden Civil de Alfonso X el Sabio, la categoría de *Honorary Fellow of the Florida*

Center for Heterocyclic Compounds, es miembro del comité permanente del *European Congress of Heterocyclic Chemistry* y, además de académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, es desde el año 2004 Académico de Número de la R. A. de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Es Doctor “*Honoris Causa*” por cuatro universidades españolas: Universidad Autónoma de Madrid, Universidad de Castilla-La Mancha, Universidad de Alcalá de Henares, y Universidad de Zaragoza; y de dos extranjeras: la de Marsella y la Politécnica de San Petersburgo.

Hoy disponemos de más medios y mejores técnicas que en los años en que conocí al Profesor Elguero, pero seguimos necesitando de personas capaces que, desde todos los ámbitos, piensen en nuestro país y no en periodos electorales de 4 años; que tengan ideas claras e introduzcan el rigor en sus decisiones. La nueva reorganización ministerial ha sustituido el tradicional sintagma “Educación y Ciencia” por el de “Ciencia e Innovación”. A este respecto, el profesor de la Facultad de Filosofía de la UCM José Luís Pardo, en su artículo de “El País, Babelia” del 19-07-08 titulado “Positivismo semántico”, comentaba que al suprimirse la asociación de la ciencia con la educación, que supone un esfuerzo, y con la figura del “maestro”, una palabra que reúne en nuestro país dos rasgos semánticos tan embarazosos como “autoridad” y “salario de hambre”, se ha llegado a una asociación más amable. Es cierto que el término maestro carece de tradición en la ciencia española, aplicándose escasamente al ámbito de los toros o de la dirección de orquesta. Sin embargo, es el adjetivo que deseo asociar desde el corazón a la figura del Doctor Don José Elguero Bertolini en esta “*laudatio*” por su nombramiento como Académico de Honor de esta Real Academia Nacional de Farmacia. Éste es un mérito que se reserva a los científicos españoles o extranjeros que por sus eminentes trabajos en ciencias farmacéuticas, o sus afines, hayan alcanzado un relevante prestigio. Este nombramiento, que puede considerarse como una de las más altas distinciones que pueden recibirse, y me consta que así lo siente el Profesor Elguero, es al mismo tiempo un honor para la institución que lo otorga. Muchas gracias por su atención, he dicho.

Nota: para esta “*laudatio*” se han utilizado, entre otras, las siguientes fuentes:

1. J. ELGUERO, Lección Magistral en su Investidura como Doctor “*Honoris Causa*” por la Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real, 12 de noviembre de 1999.

2. J. ELGUERO, “El empleo de las matemáticas en la investigación farmacéutica”, *Anales de la Real Academia de Farmacia*, 47, pp. 137-146 (1981).
3. J. ELGUERO, Lección Magistral en su Investidura como Doctor “*Honoris Causa*” por la Universidad de Alcalá de Henares, 1999.
4. J. ELGUERO, Discurso de recepción como Académico de Número de la R.A. de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales titulado “Metodología de la Investigación: los ejemplos de Freud y de Cajal”, 26 de mayo de 2004.
5. *Laudatio* al Profesor Elguero Bertolini por el Profesor Julio Alvarez-Builla, Universidad de Alcalá de Henares, 1999.
6. J. ELGUERO, Lección Magistral en su Investidura como Doctor “*Honoris Causa*” por la Universidad Autónoma de Madrid, 1999.
7. *Laudatio* al Profesor Elguero Bertolini por el Profesor Javier de Mendoza, Universidad Autónoma de Madrid, 1999.