



Algunos hitos en síntesis orgánica: del Malva al Tamiflu

Alberto Avenoza Aznar



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

ALGUNOS HITOS EN
SÍNTESIS ORGÁNICA
DEL MALVA AL TAMIFLU



UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA

PROF. DR. ALBERTO AVENOZA AZNAR
Catedrático de Química de la Universidad de La Rioja

ALGUNOS HITOS EN SÍNTESIS ORGANICA DEL MALVA AL TAMIFLU

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO ACADÉMICO 2009-2010
Logroño, 28 de Septiembre de 2009

Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones

2023



Algunos hitos en síntesis orgánica: del Malva al Tamiflu

de Alberto Avenzoza Aznar (publicado por la Universidad de La Rioja) se encuentra bajo una Licencia

[Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 3.0 Unported](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/).

Permisos que vayan más allá de lo cubierto por esta licencia pueden solicitarse a los titulares del copyright.

© El autor

© Universidad de La Rioja, Servicio de Publicaciones, 2023

publicaciones.unirioja.es

E-mail: publicaciones@unirioja.es

ISBN: 978-84-09-52163-0

Comenzamos el curso 2009/2010 y, respondiendo a la tradición de cada comienzo de curso, una de las actividades programadas es la impartición de la lección inaugural. Tengo que confesarles que es para mí un verdadero honor dirigirme a todos ustedes y me gustaría aprovechar la ocasión para agradecer sinceramente a la Junta Rectora su invitación a formar parte de este acontecimiento, circunstancia que considero motivada, fundamentalmente, por seguir criterios de alternancia y antigüedad entre los Catedráticos de las Facultades, genéricamente denominadas, de Ciencias y de Letras más que por los méritos académicos que haya podido contraer el que les habla.

2011 AÑO INTERNACIONAL DE LA QUÍMICA

En diciembre de 2008, la sexagésimo tercera Asamblea General de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) (Resolución A/63/414), proclamó a 2011 como el Año Internacional de la Química, designando a la UNESCO y a la IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) como las instituciones organizadoras de los diferentes acontecimientos.

El “Año Internacional de la Química” se designó así para promover la química en general y, más específicamente, busca:

- Promover la cooperación internacional en temas relacionados con el desarrollo de la química, impulsando el desarrollo de actividades científicas y de difusión por parte de las asociaciones químicas en cada país.
- Contribuir al entendimiento y aprecio de la química por parte del público en general, sobre todo de aquellos más jóvenes (para cambiar la percepción negativa que ocasionalmente se tiene de la química) generando entusiasmo por el futuro creativo de la química.

- Dar a conocer el papel de la química en la solución de los problemas globales.
- Además, el año 2011 ofrece la oportunidad de celebrar las contribuciones de las mujeres a la ciencia con ocasión del primer centenario de la concesión del Premio Nobel de Química a María Skłodowska-Curie en reconocimiento a sus servicios en el avance de la Química por el descubrimiento de los elementos radio y polonio, el aislamiento del radio y el estudio de la naturaleza y compuestos de este elemento. También se celebrará el primer centenario de la fundación en París de la International Association of Chemical Societies, prelude de lo que desde 1919 es la actual IUPAC, organización internacional de alcance mundial con 51 Organizaciones Nacionales adheridas y 21 asociadas. IUPAC está reconocida como autoridad mundial en nomenclatura química, terminología, métodos estandarizados para medida, pesos atómicos, comunicación científica...

Consciente de la importancia de este acontecimiento, me ha parecido oportuno olvidarme por un día de la transmisión de los importantes conceptos en los que se fundamenta la química y destinar estos próximos minutos a realizar una semblanza de aspectos más históricos concernientes al desarrollo de la Química Orgánica y más concretamente de la Síntesis Orgánica durante el siglo XIX y los albores del siglo XX. De esta manera es mi propósito contribuir, aunque sea de manera modesta, a cumplir con lo designado en los objetivos definidos en el “Año Internacional de la Química” y espero que al final de mi exposición haya colaborado a cambiar esa percepción negativa de la química que tiene la sociedad en general y haya destacado el importante papel que la química ha tenido, tiene y tendrá en un futuro próximo.

INTRODUCCIÓN: ÁTOMOS Y MOLÉCULAS

Desde el mismo momento del Big Bang hace unos 13.700 millones de años, momento en el que se considera el nacimiento del Universo, aparecen por vez primera conjuntamente con una energía infinita los primeros átomos

y moléculas. Estas partículas diminutas se han asociado para generar las galaxias y los sistemas planetarios. Nuestro planeta emergió hace aproximadamente 4.600 millones de años después de una dura pugna por su existencia durante la cual resistió colisiones con otros planetas, meteoritos y otros desechos espaciales.

Actualmente, y desde un punto de vista meramente científico, es aceptado de forma genérica que la vida se originó hace unos 4.000 millones de años a partir de simples moléculas, que se transformaron posteriormente en especies más complejas. Aproximadamente, se ha logrado detectar hasta ahora en el medio interestelar unos 130 compuestos. Entre ellos, unas 90 especies son moléculas neutras que han sido aisladas en condiciones de laboratorio, siendo detectadas muchas de ellas en cometas, meteoritos o atmósferas de otros planetas¹.

Sólo 12 elementos están representados (H, C, N, O, S, Si, P, F, Cl, Al, Na, Mg) entre los 90 que son estables de la Tabla Periódica, apareciendo el hidrógeno, carbono, oxígeno y nitrógeno como los elementos más abundantes. Es fácil deducir de estas observaciones que los compuestos orgánicos son (o han sido) formados fácilmente en el Universo y que la Química Orgánica y en particular la Síntesis Orgánica pueda ser la responsable de la aparición de la vida en la Tierra.

En 1953, **Stanley Miller**, científico estadounidense, llevó a cabo, junto con **Harold Urey**, uno de los primeros ensayos donde se demostraba que las teorías de **Oparin** y **Haldane** sobre el origen de la vida podían tener fundamento científico. En su obra *El origen de la vida en la Tierra*, **Oparin** exponía una teoría quimiosintética en la que una “sopa primitiva” de moléculas orgánicas se pudo haber generado en una atmósfera sin oxígeno a través de la acción de la luz solar. Teniendo en cuenta estas consideraciones, **Miller** construyó un aparato que permitía la circulación de una mezcla de gases: metano, hidrógeno, amoníaco y agua, mezcla que podía someterse a la acción de descargas eléctricas. Los productos que se formaban como consecuencia de dichas

1. La edición digital del periódico La Vanguardia del 27 de mayo de este año proporcionaba este titular: “Detectan ácido fórmico, una molécula del origen de la vida, en un meteorito que cayó en Canadá en el año 2000” <http://www.lavanguardia.es/ciudadanos/noticias/20090526/53710061480/detectan-acido-formico-una-molecula-del-origen-de-la-vida-en-un-meteorito-que-cayo-en-canada-en-el-a.html>.

descargas –que actuaban simulando los rayos de la primitiva atmósfera– se condensaban en un tubo en forma de U y en otro matraz de agua –que desempeñaba un papel similar al de los antiguos océanos existentes en nuestro planeta–. Este sencillo sistema se mantuvo en funcionamiento durante una semana, al cabo de la cual se analizaron los compuestos que se habían originado. Los resultados fueron sorprendentes: se detectaron cuatro aminoácidos, comunes en la mayoría de las proteínas, urea y varios ácidos grasos simples. Habían surgido, por tanto, unas moléculas que se encuentran comúnmente en los seres vivos. Las condiciones primitivas de la Tierra no debieron de ser muy diferentes de las que este científico simuló en un laboratorio.

En 1961 **Juan Oro**, un químico catalán, añadió ácido cianhídrico al caldo primigenio y obtuvo algunas purinas. Un año más tarde, en otro experimento, añadió formaldehído y consiguió la síntesis de dos azúcares, ribosa y desoxirribosa, componentes de soporte conjuntamente con las purinas de los ácidos nucleicos en el ADN y ARN.

La química va más allá de ser la ciencia que estudia la estructura, propiedades y transformaciones de la materia a partir de su composición atómica, vinculándola por tanto a la mera observación y conocimiento de la Naturaleza. Como decía **James Watson**, premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1962: “La vida es simplemente una cuestión de química” y, de acuerdo con esta afirmación, me atrevería a definir a la química orgánica como el instrumento necesario que nos acerca la realidad de los átomos y las moléculas a la propia vida.

Cuando a la mayor parte de la gente se le pregunta por la visión que para ella presenta la química, habitualmente se piensa en batas de laboratorio, mecheros Bunsen, probetas, tablas periódicas crípticas... Normalmente, nunca se piensa en la fascinante historia que la química tiene que contar. Ésta que les voy a narrar es una de las muchas historias que la química puede ofrecer nos pero, por cuestión de tiempo, me veo obligado a restringir mi relato histórico a una pequeña parcela de la Química. Dada mi pertenencia al área de conocimiento de Química Orgánica y mi interés personal por la Síntesis Orgánica, me ha parecido apropiado dedicar estos próximos minutos a ensalzar algunos de los descubrimientos, hazañas y avatares más sobresalientes de un

pequeño número de químicos a los que la sociedad, en general, nunca estará suficientemente agradecida (Figura 1).

*“A monstrous and boundless thicket, with no way of escape,
into which one may well dread to enter.”*

Friedrich Wöhler.

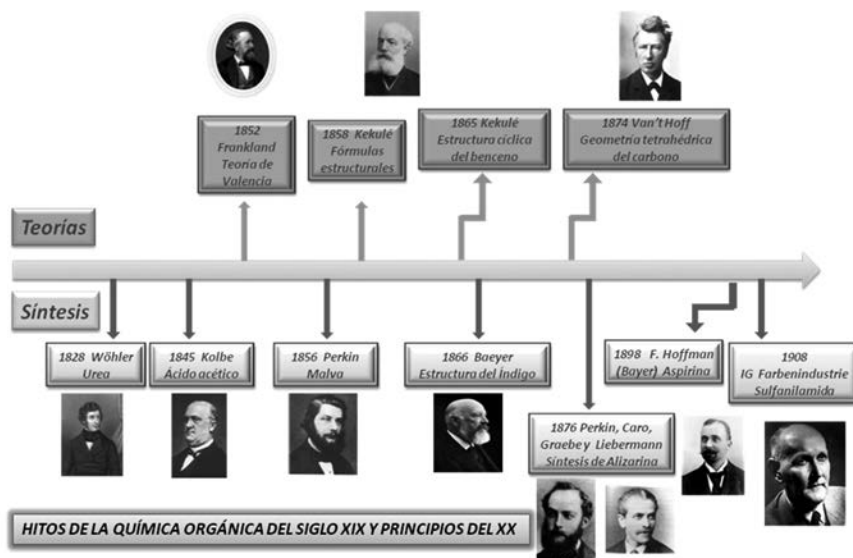


Figura 1. Imagen visual de los principales hitos de la Química Orgánica en el siglo XIX y principios del XX.

ORIGEN DE LA QUÍMICA ORGÁNICA

En 1828 el químico alemán **Friedrich Wöhler** apenas pudo contener su excitación cuando escribió a su primer mentor el químico sueco **Jöns Jakob Berzelius** (descubridor del cerio) sobre un nuevo hallazgo: “I must tell you that I can prepare urea without requiring a kidney of an animal, either human or dog”. La urea había sido descubierta y aislada de la orina

humana en 1773 por **Hilaire M. Rouelle** y había cautivado a los científicos desde ese día en adelante debido a la fascinación que rodeaba lo que, en ese momento, constituía el misterio de las necesidades corporales. La primera síntesis de la urea fue un momento crucial en la historia de la ciencia, marcando tanto la muerte de la dominante teoría del vitalismo y el nacimiento de la química orgánica sintética como una nueva disciplina valiosa, diferente, creativa. Hasta ese momento, se creía que había una clara distinción entre moléculas provenientes de seres vivos (orgánicas) y aquellas de origen no vivo (inorgánicas). Se sabía que las moléculas orgánicas podían convertirse fácilmente en inorgánicas por calor u otros tratamientos pero los químicos no podían realizar la transformación inversa. Se achacaba a una “fuerza vital”, presente sólo en los organismos vivos, la capacidad para convertir lo inorgánico en orgánico. La conversión de una sustancia inorgánica, el isocianato de amonio (NH_4NCO) en un compuesto orgánico, la urea (NH_2CONH_2) vino a demostrar que los desde entonces llamados “compuestos orgánicos” podían obtenerse sin la implicación de ningún organismo vivo.

Durante el curso de estos estudios, **Wöhler** también demostró que el isocianato de plata (AgNCO) tenía la misma composición química que el fulminato de plata (AgCNO), estudiado por su rival pero al mismo tiempo amigo **Justus von Liebig**, pero exhibía propiedades muy distintas, introduciendo de esta manera el concepto de *isomerismo* (de las palabras griegas que significan “partes iguales”), que rápidamente cautivó la atención de los grandes personajes de la química. Fue éste el primer indicio de que contar los átomos de una molécula no bastaba; también era necesario considerar la disposición de esos átomos en el espacio.

“La extraordinaria y hasta cierto punto inexplicable producción de urea sin la asistencia de funciones vitales por la cual nos encontramos en deuda con Wöhler, debe ser considerada uno de los descubrimientos con los cuales ha comenzado una nueva era en ciencia”

Justus von Liebig, 1837



Figura 2. Evolución de las tendencias en química orgánica sintética.

Como se aprecia en la figura 2, el período de tiempo que va desde la segunda mitad del siglo XIX a la primera mitad del siglo XX ha sido testigo de tres actividades fundamentales en el campo de la química orgánica: (1) la elucidación de las estructuras de los productos naturales, (2) la investigación de las reacciones básicas y (3) la preparación de nuevas sustancias químicas. A partir de la segunda mitad del siglo XIX se observa una nueva y radical dirección en la química: en lugar de analizar simplemente moléculas ya existentes, los químicos comenzaron a sintetizarlas, incluyendo en estas síntesis moléculas no existentes en la Naturaleza. Ya en 1888 se conocían las fórmulas estructurales de unos 20.000 compuestos orgánicos, 74.000 en 1899 y cerca de 140.000 en 1910². La combinación de esta nueva aproximación sintética con las aproximaciones analíticas más convencionales revolucionaron la química, conduciendo a un conocimiento profundo de los principios fundamentales de la estructura química y de la reactividad³.

Importante artífice de esa notable expansión en la síntesis orgánica de mediados del siglo XIX fue **Justus von Liebig** (1803-1873), profesor de química en la Universidad de Giessen (1825) y fundador de un Instituto de investi-

2. En la actualidad se han descubierto o creado más de 30 millones de compuestos estructuralmente bien definidos.

3. En este sentido, permítanme no ahondar en el desarrollo histórico de estos principios (parte superior de la figura 1), no porque no los considere de extraordinaria importancia en el desarrollo histórico de la química orgánica sino por una mera cuestión de tiempo, a favor del desarrollo histórico de la síntesis orgánica (parte inferior de la figura 1).



August Wilhelm von Hofmann.

gación que fue definido ya en aquel momento como el prototipo de un laboratorio moderno de Universidad. Sus nuevos métodos didácticos, basados en el empleo por parte de sus propios alumnos de un aparato que él mismo diseñó en 1831 destinado a realizar el análisis elemental de los compuestos orgánicos, fueron lo suficientemente atractivos para que jóvenes de toda Europa quisieran ingresar en dicho Instituto. El procedimiento de enseñanza que siguió, una auténtica novedad entonces, fue adjudicar problemas de investigación a sus alumnos, una vez que éstos habían adquirido una formación básica. Ésta fue su gran innovación (posibilitada por sus instrumentos y métodos), el combinar enseñanza e investigación. A través de sus estudiantes la influencia de **Liebig** se extendió también al mundo industrial y al académico. Respecto del primero, ya en 1827, uno de sus alumnos, **Heinrich E. Merck**, fundó en Darmstadt, animado por **Leibig**, la Chemische Fabrik E. Merck para la producción en gran escala de productos farmacéuticos y que, después de muchos avatares históricos que sin duda serían dignos de dedicarles su propia exposición, con el paso del tiempo se ha convertido en uno de los gigantes del mundo farmacéutico (Merck, Sharp & Dohme). Otro de los antiguos estudiantes de **Liebig**, **Karl Clemm** fundó junto a su hermano **Gustav** una industria dedicada inicialmente a la producción de fertilizantes artificiales y que posteriormente ampliaron su campo de intereses a la sosa, el ácido sulfúrico y los tintes. En 1865 la compañía tomó el nombre de Badische Anilin-und Soda-Fabrik (BASF), una de las más conocidas compañías de la industria química mundial.

Con respecto a su influencia en el mundo académico, muchos de sus mejores alumnos [**Kekulé** (propuso la estructura correcta del benceno), **Gerhardt**, **Wurtz**] obtuvieron puestos académicos, con frecuencia apoyados por el propio **Liebig**.

AUGUST WILHELM HOFMANN

Uno de estos discípulos **August Wilhelm Hofmann** (1818-1892) que, en la primavera de 1845 era instructor de química (*privatdozent*) en Bonn, fue requerido desde Londres por la propia reina **Victoria** y el príncipe consorte para dirigir el recientemente fundado Royal College of Chemistry. Esta insti-

tución, originalmente concebida como educacional, también fue un laboratorio de experimentación proporcionando certificaciones y análisis a hacendados y explotadores de minas, boticarios, industriales y hombres de negocios, consiguiendo de esta forma lo que actualmente definiríamos como vías de financiación externa.

Hofmann tuvo éxito en el desarrollo de un nuevo estilo de investigación en Londres. Mientras en el pasado se había operado siempre de un modo puramente analítico (escuela de **Liebig**), ahora el grueso del trabajo se encauzaba hacia la realización de experimentos sintéticos que tuvieran como objetivo la preparación artificial de compuestos orgánicos. Este cambio conceptual donde el concepto de síntesis ocupa lugar prioritario en la metodología de trabajo igualmente es compartido por el químico alemán **Hermann Kolbe**, que también en el otoño de 1845 viajó a Londres. Fue el primero en introducir el término “síntesis”⁴ en el uso químico común. Su síntesis del ácido acético, componente fundamental del vinagre, puede ser considerada como la primera “síntesis total”⁵ de un compuesto orgánico a partir de sus elementos más básicos: carbono elemental e hidrógeno, utilizando agua como fuente de oxígeno y una pequeña asistencia del sulfuro de hierro y del cloro.

Extensión y diversificación fueron palabras clave en el pensamiento de **Hofmann**, quién describía la química como un árbol mágico que se extiende en todas las direcciones, con sus ramas, ramitas y ramificaciones infinitas “magical tree, reaching out in every direction with its branches and twigs and infinite ramifications”. Su metáfora del árbol, empleada por él con cierta frecuencia, comprende tres aspectos cruciales: la noción de evolución del siglo XIX, la imagen de movimiento y vitalidad y las muchas ramificaciones del

4. La palabra síntesis proviene del Griego y significa “colocar juntos, reunir” y se utiliza en diferentes disciplinas. Normalmente nos referiremos a un proceso que combina juntos dos o más elementos pre-existentes resultando la formación de uno nuevo. Una moderna definición de síntesis química ha sido la proporcionada recientemente por J. W. Cornforth, premio Nobel de Química en 1975: “construcción intencionada de moléculas por medio de reacciones químicas”.

5. La construcción de las moléculas que se presentan en la Naturaleza mediante síntesis química empleando materiales de partida simples se conoce como *síntesis total*. Esta subdisciplina de la síntesis orgánica también engloba a la síntesis de moléculas de diseño, de mayor o menor complejidad, y es considerada por muchos como el buque insignia y el motor que hace progresar la química orgánica.

propio programa de investigación de **Hofmann**, con sus investigadores como actores centrales a los que aportaba guía y planificación. Las reacciones de transposición y eliminación de **Hofmann** forman parte, al día de hoy, de estudio en los programas docentes de la materia “Química Orgánica General” en las Universidades de todo el mundo. Sobre 1860, también **Hofmann** fue el primero en introducir modelos moleculares en sus conferencias públicas. En 1865, encandiló al **Príncipe Alberto** y a otros notables con una exhibición de palos y pelotas de criquet a modo de modelos moleculares.

Uno de los principales talentos de **Hofmann** consistía en escoger el alumno oportuno para la tarea apropiada y seleccionar una inmensa variedad de caminos para la investigación. En sus primeros cinco años se emprendieron treinta y seis proyectos diferentes, logrando inyectar un nuevo vigor por esta ciencia en Gran Bretaña gracias a sus investigaciones sobre la química de los compuestos aromáticos y que, en definitiva, conduciría a la fundación de la industria de los colorantes, que, a su vez, como veremos seguidamente tuvo importantes consecuencias para la humanidad.



August Wilhelm Hofmann y sus estudiantes, Royal College of Chemistry, London, sobre 1855. William Perkin está en la última fila, el quinto por la derecha. (Colección Edelstein).

Por aquel entonces, las calles de Londres y de otras grandes capitales se iluminaban con el gas obtenido de la destilación del carbón, cuya demanda crecía de forma importante, lo cual originaba no pocos problemas de residuos

y contaminación. Estudiando como desembarazarse de éstos, los químicos descubrieron que destilando una y otra vez el alquitrán de hulla se obtenían todo tipo de productos, muchos de ellos de utilidad práctica. Esta necesidad, conjuntamente con el deseo de **Hofmann** de mostrar el potencial de la química⁶ a través de la síntesis artificial de sustancias naturales llevó a éste a publicar en 1847 la idea de que se podía acceder a la quinina a partir de la brea de carbón. Sugirió que dos equivalentes de naftilamina ($C_{10}H_9N$) podían transformarse en quinina por la adición de dos equivalentes de agua a través de lo que él mismo definía como “...el descubrimiento de un proceso metamórfico adecuado...”. La quinina es un producto natural (alcaloide) que se extraía de la corteza de los árboles del género *cinchona* en las selvas tropicales del este de los Andes⁷ y que fue aislado por vez primera en 1820 por los químicos farmacéuticos franceses **Pierre Joseph Pelletier** y **Joseph Bienaimé Caventou**, quienes también en 1818 habían aislado la estricnina. En esa época era el único tratamiento eficaz contra el paludismo o malaria (**mal aria**, mal aire en italiano), enfermedad que afectaba seriamente no sólo a habitantes de Asia y África sino también a los de muchos países Europeos⁸ y que por desgracia sigue afectando en la actualidad a millones de personas del Tercer Mundo. La demanda de quinina era muy grande: en 1852, la Compañía de las Indias Occidentales se gastaba más de cien mil libras anuales en suministros de quinina pura, destinada a sus empleados en la India, y el ejército británico residente en ese país necesitaba en torno a las 750 toneladas de corteza de quino⁹.

6. Todavía en 1856 había mucho debate y mucha inquietud acerca de las virtudes de la química pura. En pocas palabras los hombre prácticos y triunfantes desconfiaban de los científicos. Para combatir esa desconfianza, una de las ambiciones de Hofmann –como así aparece descrito en el informe anual del Royal College de 1849– era mostrar cómo a través del estudio de la química se podía abordar la síntesis artificial de sustancias naturales.

7. El árbol de la cinchona tiene más o menos el tamaño de un ciruelo y forma parte del escudo nacional del Perú.

8. En Inglaterra, donde se creía, había llevado a la muerte a Jacobo I y a Cromwell, seguía campando a sus anchas en la década de 1850. Durante la guerra civil Norteamericana fue la principal causa de muerte en los estados del sur y hubo cientos de miles de casos en Nueva York y Filadelfia.

9. Algunos se enriquecieron con la enfermedad; el más famoso fue el Dr. John Sappington, que vendía en el valle del Misisipi sus famosas píldoras anti-fiebre, convenciendo a los clérigos lugareños que tocasen las campanas por la noche para recordar a la gente que las tomasen.



Sir William Henry Perkin por Sir Arthur Stockdale Cope, 1906 (National Portrait Gallery, London).

En 1854 el químico alemán **Adolf Strecker** identificó la fórmula correcta para la quinina ($C_{20}H_{24}N_2O_2$). Su síntesis, si pudiese llevarse a cabo, constituiría un gran éxito, decía **Hofmann**; liberaría a Europa de su dependencia de los remotos trópicos para el aprovisionamiento de quinina; y **Hofmann**, fiel a su estilo docente, encomendó esta tarea a su joven ayudante **William Henry Perkin**, el principal protagonista de nuestra historia.

WILLIAM HENRY PERKIN: SÍNTESIS DEL MALVA

William Henry Perkin nació en Londres el 12 de marzo de 1838. Fue el menor de los siete hijos de **George Fowler Perkin** (1802-1865), de profesión constructor y carpintero. **Perkin**, como muchos otros jóvenes de su edad no tenía ninguna idea de lo que quería hacer con su vida; quizás continuar con la labor de su padre como constructor, quizás desarrollar su vena artística o musical. Sin embargo, el destino le tenía deparada una sorpresa. Poco antes de cumplir los trece años, conjuntamente con un amigo realizó unos experimentos elementales con cristales. **Perkin** quedó fascinado, llegando a catalogar estos experimentos como “*absolutamente maravillosos*” y resolviendo que la química iba más allá que cualquier otra de las disciplinas con las que previamente se había encontrado. Cuando **William** cumplió los 13 años fue a la City of London School en Cheapside cerca de la catedral de San Pablo. Otra vez la fortuna le sonrió ya que ésta era una de las pocas escuelas en Inglaterra que ofrecían lecciones de química, disciplina que por aquel entonces estaba mal vista debido a su escasa utilidad práctica. Su profesor, **Thomas Hall**, un antiguo pupilo de **Hofmann**, eligió a **William** como ayudante en la preparación de sus clases prácticas y a través de su intermediación logró que **Perkin**, a la edad de 15 años, ingresara en el Royal College of Chemistry, convirtiéndose, poco tiempo después, en el principal ayudante del **Profesor Hofmann**.

Durante las vacaciones de Pascua de 1856, **Perkin**, a la edad de 18 años, intentó preparar la quinina en el laboratorio de su propia casa¹⁰. Siguiendo la

10. Para tener una idea aproximada de la envergadura del proyecto ambicionado, fue en 1908 cuando el químico alemán Paul Rabe determinó correctamente la conectividad atómica de la quinina, lo que,

aproximación aritmética de su mentor, consideró posible obtener quinina por combinación de dos moléculas de N-aliltoluidina ($2 \times C_{10}H_{13}N$) con 3 átomos de oxígeno y la subsiguiente pérdida de una molécula de H_2O . Aunque la ecuación de **Perkin** era, en cierto sentido, matemáticamente correcta, sus intentos por sintetizar quinina fueron, obviamente, vanos cuando se observan desde la perspectiva de la química más moderna¹¹. En su lugar, obtuvo un depósito de color negro con ciertos tintes rojizos. Lavando con alcohol el matraz que contenía dicho depósito se encontró, fortuitamente, con una sustancia de color violeta que denominó inicialmente *púrpura de Tiro*¹², el nombre del color más apreciado entonces y que, posteriormente, cuando comenzó su fabricación en Francia pasó a denominarse *mauveína* o mejor aún **malva**, por su semejanza con el color de las corolas de la flor de malva. De acuerdo con el espíritu empresarial de la época, **Perkin** se apresuró a consolidar el descubrimiento solicitando la asistencia de la firma textil **Pullars**, la cual comprobó el tinte de **Perkin** e informó que podía ser fijado con éxito a la seda, exhibiendo una notable fijeza de color en respuesta a la luz solar. *“If your discovery does not make the goods too expensive, it is decidedly one of the most valuable that has come out for a long time...”* fue la respuesta. Estaba claro que **Perkin** pensó inmediatamente en beneficiarse económicamente de su hallazgo, fabricando comercialmente el nuevo tinte malva lo que le llevó, en contra de la opinión de **Hofmann**, a abandonar prematuramente el Royal College of Chemistry e introducirse en la industria de tintes con la ayuda de su padre, un constructor jubilado, y de su hermano. No mucho tiempo después la fábrica de **Perkin**, instalada en Greenford Green, cerca de Harrow, producía un tinte verde y otro violeta y pronto sus vertederos

en 1944, permitió la primera síntesis formal de la quinina realizada por Robert B. Woodward mientras que su primera síntesis total estereocontrolada se debió a Gilbert Stork en 2001. Por cierto, la controversia sobre estas síntesis ha continuado hasta nuestros días. Ver el siguiente artículo: Jeffrey I. Seeman, “The Woodward–Doering/Rabe-Kindler Total Synthesis of Quinine: Setting the Record Straight”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 1.378-1.413.

11. Recordemos que en ese momento la estructura de la quinina era desconocida y la teoría estructural moderna todavía no se había desarrollado.

12. Cuenta la leyenda que, paseando por una playa de Tiro, un perro pastor de Hércules mordió cierto molusco (*Murex brandaris* y *Murex trunculus*) que tiñó su boca de color de la sangre coagulada, color que luego se conocería como púrpura de Tiro o púrpura real y que trajo la prosperidad a Tiro alrededor del año 1500 a.C. y que durante siglos fue el tinte animal más exclusivo que podía comprarse con dinero.

hacían tornar de diferente color el agua del canal cada semana, según el colorante que se sintetizara. En Gran Bretaña en esa época se importaban 75.000 Tm. de tintes naturales y, con el crecimiento desmesurado de las clases medias, el fomento del consumo, de la moda, y de la decoración de la casa, las industrias dedicadas al uso de colorantes se transformaron en grandes negocios.

Aunque otros químicos antes que **Perkin** se habían adentrado en el mundo de la industria de los tintes, lo cierto es que con su comercialización del malva la industria de los tintes comenzó a consolidarse, una circunstancia ésta que, a su vez, fomentó la investigación y la enseñanza superior de la química. **Perkin** confirmó concretamente el concepto de que los colorantes naturales podían ser reemplazados por alternativas sintéticas cuyas propiedades podían mejorarse y ajustarse a través de la investigación química. Hasta el descubrimiento de **Perkin**, los colores púrpura procedían fundamentalmente de ciertos moluscos de las familias Murex y Púrpura, siendo de difícil recolección y además eran necesarios unos 10.000 para conseguir un gramo del colorante natural. Sólo la realeza podía permitirse tal color, de ahí la asociación del púrpura con la aristocracia y la riqueza. Sin embargo, el descubrimiento de **Perkin** de un bello color malva lo hizo disponible a un precio que casi cualquiera se lo podía permitir.

Por si fuera poco, la brillantez de estas sustancias fascinó a los miembros de la alta sociedad, elevando estos tintes a la categoría de colores de moda “fashionables”. La **Emperatriz Eugenia**, esposa de **Napoleón III de Francia** tuvo una particular filia con el color malva y la **Reina Victoria de Inglaterra** cambiaría del negro al malva a los cuatro años de perder a su amado esposo el **Príncipe Alberto**, convirtiéndose así no sólo en el color de la ostentación y el lujo sino también en el color del duelo. La ciencia y la industria instantáneamente fueron conscientes del potencial inherente en los productos derivados del alquitrán de hulla. Los tintes elaborados a partir de este material, junto con los correspondientes materiales de partida e intermedios de síntesis ocuparon el centro de atención, conduciendo a su vez a una nueva relación entre la industria y la investigación química. La complejidad de los substratos demandó la disponibilidad de químicos profesionales con entrenamiento tanto teórico como analítico, mientras que trasladar los resultados del laboratorio a las empresas a escala industrial requirió de la experiencia de industriales. Virtualmente, todas las innovaciones importantes posteriores vinieron de la colaboración entre

estos dos mundos. El joven **Perkin** había dado un tremendo ímpetu a la investigación en química pura y aplicada. Los tintes, sustancias que habían sido, hasta entonces, meras curiosidades, se transformaron en necesarios y nuevos métodos de preparación tuvieron que ser diseñados, conduciendo a una investigación incalculable en química orgánica. De hecho no es demasiado pretencioso decir que la base de una buena parte del desarrollo de la química orgánica hasta nuestros días se la debemos al descubrimiento del malva por **Perkin**.

Animados por el éxito del malva, en 1859, una firma de Lyon comenzó a producir un nuevo tinte derivado también de la anilina, que denominaron fucsia (como una planta procedente de América del Sur), aunque en otros lugares se conoció como magenta, utilizándose en grandes cantidades primero en los uniformes militares y luego como la última sensación de la moda. El magenta fue la fortuna de la casa “Simpson, Maule & Nicholson” que hacía poco que había dejado de producir sustancias químicas, como la anilina y material fotográfico y se había convertido en una fábrica de tintes a gran escala. **Edward Nicholson**, que también había sido alumno de **Hofmann**, formó con su antiguo tutor una sociedad informal al proporcionarle unos cristales de magenta. **Hofmann** realizó el análisis molecular del nuevo tinte, desvelando la constitución oculta de casi todos los nuevos tintes de anilina. Esta circunstancia facilitó la aparición en un breve espacio de tiempo de un gran muestrario de colores. El propio **Hofmann** produjo dos nuevos matices de violetas, conocidos como violetas de **Hofmann** que, en 1864, lograron desplazar al malva como color de moda. **Perkin** era consciente de que estaba perdiendo el dominio que había tenido sobre los tintes de anilina, pero a pesar de que intentó hacer algunas mejoras en este campo, descubriendo el color dalia, situado entre el malva y el magenta, esta circunstancia no parecía preocuparle demasiado. Seguía publicando con regularidad en la revista de la Chemical Society y muchos de sus artículos no versaban sobre los colorantes¹³.

13. En 1860 recibió una carta del director de estudios científicos de la École Normale Supérieure de París informándole de que el análisis del contenido de una pequeña ampolla de vidrio que les había remitido había revelado que se trataba de ácido paratartárico puro, una síntesis nueva e importante. La carta seguía diciendo: “Le estaría muy agradecido si pudiera enviarme una porción del ácido succínico con el que preparó el ácido paratartárico. Estoy ansioso por investigar si, por una de esas casualidades, está dotado con la capacidad de polarizar la luz”. El remitente de esta carta era Louis Pasteur quién añadía: “Por



Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer, 1905.

De la misma manera que comenzaba una industria floreciente basada en los colorantes de síntesis, también los tintes naturales procedían a sintetizarse en el laboratorio. En 1866, **Adolf von Baeyer** (1835-1917) (quizás más conocido por su «teoría de las tensiones de los ciclos» o por la reacción de oxidación de cetonas “oxidación de **Baeyer-Villiger**” y premio Nobel de química en 1905) describió la estructura del índigo y comenzó un programa de investigación que, en 1880, condujo a su síntesis.

Inmediatamente, el dinero de grandes firmas como Hoescht y BASF corrió a raudales (dinero ganado con el éxito de la alizarina), pero el elevado coste del material básico, el tolueno, fue una traba para su producción industrial. En 1890, **Karl Heumann**, describió una nueva vía para la síntesis comercial del índigo. Gracias a este nuevo proceso la empresa BASF controló la oferta de índigo sintético y en 20 años logró desplazar del mercado a las extensas plantaciones de índigo del lejano Oeste (unos 2 millones de acres, aprox. 8.000 Km², en 1897 en la India) compitiendo económicamente el proceso sintético con la extracción del colorante natural, ampliamente empleado en la tinción del tejido con el que se fabrican los famosos blue jeans.

Para 1869, el malva estaba casi olvidado por completo. Su sustituto, la alizarina, otro gran color que causó furor en toda Europa, revitalizó la suerte del negocio británico de los tintes. **William Perkin** fue, de nuevo, uno de sus fabricantes, pero su éxito le llevaría a separarse, y con aspereza, de la industria y a prometer que no volvería nunca.

“The key of the knowledge of the nature of aniline colours lies in the basic properties of the carbon atom. The aniline colours, which delight the eye, have attained much more importance to science. Their rays are the torch which enlightens the path of the explorer in the dark regions of the interior of the molecule, and the man who lit the torch was William Henry Perkin”.

Adolf von Baeyer, 1906.

favor, disculpe mi indiscreción pero todo esto es tan importante para nuestras ideas acerca de la mecánica molecular que no puedo contener mi impaciencia por saberlo. Me siento, además muy feliz de que esta ocasión me haya proporcionado el placer de entablar relaciones con uno de nuestros mejores químicos”.

En 1876, sólo 7 años después de que los químicos alemanes **Carl Graebe** y **Carl Liebermann**, discípulos de **Adolf von Baeyer**, hubiesen patentado¹⁴ su síntesis de la alizarina hizo furor este colorante vegetal (*Rubia tinctorum*) que la BASF comenzó a producir inmediatamente y que se había empleado para teñir vestidos desde tiempos ancestrales proporcionando una variedad de colores que van desde naranjas y rojos hasta azul-violeta y negros dependiendo del pH. Alemania podía presumir de contar con una docena de factorías en las que se producía este nuevo colorante. La síntesis de alizarina está entre los primeros ejemplos de síntesis de un producto natural a escala industrial y fue tan eficiente y barata que pronto sustituyó al largo y tedioso proceso de aislarla de fuentes naturales.

Alerta en la búsqueda de beneficios, la industria europea se adentró en el dominio de los colorantes artificiales: en 1862, 29 compañías europeas, la mayoría británicas y francesas, ofrecían más de una docena de tintes para cuya obtención se utilizaban productos derivados del alquitrán de hulla. Pronto, no obstante, Francia vio como disminuía notablemente su producción industrial en ese campo y también, pero algo menos, la de los británicos, mientras surgía poderosa Alemania. La escasa protección de la propiedad intelectual con una deficiente normativa de patentes lo cual ocasionaba no pocos litigios, conjuntamente con la coincidencia de la vuelta a Alemania del propio **Hofmann** y de otros muchos de aquellos jóvenes talentosos que se habían educado en los secretos de la química en las instituciones y empresas inglesas, la falta de patrocinio y el marcado desinterés del gobierno británico por respaldar sus instituciones provocaron el auge en Alemania de los estudios y de las fábricas de compuestos químicos.

Aquellos químicos emplearon la experiencia que habían adquirido para contribuir al nacimiento y desarrollo de las primeras plantas de tintes construidas en su país.

14. Se le concedía a Perkin la patente del proceso de síntesis de la alizarina el 26 de junio de 1869, tan sólo un día después de registrar la solicitud de una patente por Graebe, Liebermann y Heinrich Caro para un método similar. Afortunadamente, en este caso hubo un acuerdo entre las partes y Perkin obtuvo el monopolio de la venta de la alizarina en el mercado Británico, mientras la BASF controló los sectores de la Europa Continental y de Norteamérica.

Diez años después del descubrimiento del malva por **Perkin** se percibía ya que la química orgánica era apasionante, provechosa y muy práctica. Tanto es así, que el 1 de agosto de 1863, **Friedrich Bayer** (1825-1880) y **Johann Friedrich Weskott** (1821-1876) fundaron en Barmen, ahora un distrito de Wuppertal, la Friedrich Bayer & Co. Bayer comenzó a fabricar fucsina y otros colorantes derivados de la anilina en una planta localizada en Elberfeld, en Westfalia. Otro pequeño grupo de comerciantes y químicos fundaron ese mismo año la empresa Hoechst en una pequeña localidad cerca de Frankfurt. Por su parte, **Carlo Alexander Martius** junto con **Paul Mendelssohn-Bartholdy**, hijo del compositor de música, pusieron en marcha una fábrica de tintes procedentes de la anilina en Rummelsberg cerca de Berlín, que llegó a ser en 1873 la Aktien Gesellschaft für Anilin Fabrikation, mejor conocida como AGFA.

En la historia de la industria química, y probablemente en la historia de toda la ciencia directamente dependiente del conocimiento científico, la producción de tintes en Alemania figura como la primera que alcanzó proporciones gigantescas. En 1887, la industria química alemana contaba con 4.235 fábricas en las que trabajaban 82.211 obreros; en 1896, el número de fábricas había ascendido a 6.144, mientras que en 1912, las cifras eran 9.147 fábricas y 250.000 obreros, además de 50.000 químicos y auxiliares técnicos. En este último año, la mitad de la producción exportada correspondía a colorantes, perfumes y medicamentos, siendo los tintes el principal producto exportado por un valor total de 1.300 millones de marcos.

WILLIAM HENRY PERKIN: SÍNTESIS DE LA CUMARINA

En diciembre de 1873, **Perkin**, con 35 años y 17 años después de crear el malva, vendió su fábrica “Perkin and Sons” a “Brooke, Simpson and Spiller”¹⁵ y desde ese momento se dedicó exclusivamente a la investigación pura. Compró

15. Inicialmente, Perkin ofreció su fábrica a la BASF, pero finalmente fue vendida a la empresa de Brooke por un valor de 105.000 libras incluidas todas las patentes.

una casa nueva en Sudbury, aunque siguió usando de laboratorio aquella donde descubrió la mauveína. Hasta 1881 su actividad investigadora se centró en el estudio de la acción del anhídrido acético sobre distintos aldehídos¹⁶. Estas investigaciones culminaron en lo que actualmente se conoce como reacción de condensación de **Perkin** y que figura en un lugar preferente en los libros de texto de Química Orgánica. Fruto de esa investigación en síntesis orgánica fue la síntesis de la **cumarina** que había sido aislada previamente en 1820 de las habas tonkas y que puede considerarse como el punto de partida de una nueva industria: la industria de la perfumería basada en productos de síntesis química. En 1876 la cumarina fue comercialmente accesible e inspiró a (**Paul Parquet**) **Jean-Francois Houbigant** a romper con la tradicional perfumería basada en el agua de colonia. Combinando la cumarina con “oakmoss” (musgo de roble), geranio y bergamota creó “Fougère Royale”, que no fue un intento de imitar un aroma natural, sino el comienzo de una nueva fantasía de fragancias. **Guy de Maupassant** escribió de este perfume, en 1891, “...es una prodigiosa evocación de los bosques, de las landas, no de sus flores, sino de su verdor...” *“prodigieuse évocation des forêts, des landes, non de leur flore mais de leur verdure”*. “Fougère Royale” fue una fragancia que marcó tendencia y que finalmente dio como resultado una familia de perfumes relacionados, la familia Fougère.

Miembro distinguido de esta familia fue el célebre perfume “*Jicky*” de Guerlain (1889) que utiliza una mezcla de cumarina / musgo de roble/ salicilato de amilo y jara. Actualmente, la cumarina aparece en una concentración superior al 1% en el 60% de las composiciones de perfumes y en menor porcentaje en el 90% de las composiciones donde tiene un efecto fijador o retardador gracias a su capacidad para asociarse con otros productos. En los años siguientes, los ejemplos similares al de la cumarina crecieron a buen ritmo: así se dio paso a la síntesis química de sustancias naturales como los aromas de musgo (muscona) (1888), vainilla (vanillina) (1890), violeta (terpineol) (1893)¹⁷..., marcando un paso decisivo en la evolución de la industria de la perfumería. Hoy en día,

16. Entre 1874 y su muerte en 1907 publicó más de sesenta artículos científicos.

17. El legado de William Henry Perkin no sólo afectó al desarrollo de la industria química, también se extendió a través de su propia familia. Su hijo William Henry Perkin Jr. fue un químico notable. A él se debe la primera síntesis del terpineol.



Perfume Fougere Royale de Houbigant, 1882, Paris.

perfumes como “*Chanel N° 5*” (**Chanel**, 1921), “*Eau Sauvage*” (**Christian Dior**, 1966) o “*Cool Water*” (**Davidoff**, 1988) forman parte de nuestra vida cotidiana y ya que podemos disfrutarlos no estaría de más no olvidar que sus delicados “bouquets” son el resultado de una aplicación simbiótica de talentos científicos y artísticos. Ya en 1952, **Ernest Beaux**, creador de *Chanel N° 5*, decía: “Tendremos que contar con los químicos para encontrar nuevas sustancias, si queremos crear sensaciones nuevas y originales. Sí, el futuro de la perfumería está en manos de la química”.

Pero, la industria química y la de la perfumería no habían sido las únicas beneficiadas de los hallazgos de Perkin.

SULFAMIDAS

Sobre 1850, los histólogos había desarrollado una variedad de procedimientos para endurecer, fijar y preservar sus especímenes y preparaciones como el bálsamo del Canadá, pero para la tinción dependían del carmín, un colorante natural rojo procedente de la molienda de la cochinilla hembra, insecto que parasita las hojas de ciertos tipos de cactus en lugares tan dispares como México o Canarias. En 1862 los histólogos emplearon el malva para sus tinciones y al año siguiente extendieron su uso a otros colorantes rojos, azules y violetas procedentes de la anilina. Es buen momento para recordar que el uso de azul de metileno como agente de tinción permitió a **Robert Koch** descubrir los bacilos de la tuberculosis y del cólera. Todavía al día de hoy, los colorantes obtenidos del alquitrán de hulla se utilizan a diario en laboratorios histológicos y bacteriológicos.

Hablando de **Koch**, un colega y amigo suyo, **Paul Ehrlich** (1854-1915) dedicó una buena parte de los comienzos de su carrera a la nueva ciencia de la tinción biológica, en el alba de lo que pronto se denominaría bioquímica, la fusión de la química con la fisiología. **Ehrlich** sugirió que la infección bacteriana podía ser curable por tratamiento con un fármaco que fuera tóxico para los parásitos mientras fuera inofensivo para el paciente, introduciendo así el concepto de “magic bullet” (bala mágica). Esta idea se inspiraba en la respuesta selectiva de los colorantes en las células bacterianas, técnicas de tinción

que se desarrollaron para incrementar el potencial de la microscopía. La obra de **Ehrlich** se basó en otro maridaje, el de la medicina y la industria química. La combinación entre el gran número de colorantes fabricados por la industria alemana, conjuntamente con el de microorganismos de los que Ehrlich disponía para probar, condujeron a éste en 1904 a curar a un ratón infectado de tripanosomiasis, inyectándole en la corriente sanguínea el colorante hoy conocido como rojo de tripano. Dos años más tarde introdujo las sales de arsénico *Salvarsan* #606 (denominada así por ser fruto de 606 experimentos) y *Neosalvarsan* #914 (que salvan por medio del arsénico) como drogas para tratar la sífilis, que fueron comercializadas por la empresa Hoescht en 1910. Sin embargo, los efectos secundarios rápidamente consignaron estos agentes arsenicales a la historia de la farmacología.

Ehrlich obtuvo el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1908 y, actualmente, es considerado el fundador de la quimioterapia. No hay duda de que sus trabajos sobre la aplicación de los colorantes y el uso de *Salvarsan* (que aunque en realidad no era un colorante, tenía una tonalidad amarilla característica) sobre el tratamiento de las enfermedades marcaron un punto de partida para el ulterior desarrollo de otros medicamentos. Sin embargo, la sífilis y la malaria son enfermedades causadas por protozoos y aunque a finales del siglo XIX ya se sabía que las bacterias eran causa de multitud de enfermedades, no existían tratamientos antibacterianos para combatirlos.

En 1927, **Gerhard Domagk**, a la sazón, director del Laboratorio de Bacteriología y Patología Experimental de la industria química alemana I. G. Farbenindustrie¹⁸, fue puesto al frente de un proyecto cuyo objetivo fundamental era analizar las propiedades farmacológicas de los nuevos colorantes sintetizados por la compañía. **Domagk** fijó su atención en los denominados coloran-



Gerhard Johannes Paul Domagk.

18. I.G. Farbenindustrie AG (versión corta de *Interessen-Gemeinschaft Farbenindustrie AG*, “Sindicato de la industria colorante”, también llamada *I.G. Farbenfabriken*) fue un conglomerado alemán de compañías químicas. Fue fundado en 1925 e incluyó entre otras a las siguientes industrias químicas: AGFA (Aktien-Gesellschaft für Anilin-Fabrikation) en Berlín, Cassella en Fráncfort del Meno, BASF (Badische Anilin und Soda Fabrik) en Ludwigshafen am Rhein, Bayer en Leverkusen, Farbwerke Hoechst (en la actualidad Sanofi-Aventis) en Höchst, Chemische Werke Hüls en Marl (fundada en 1938) y Chemische Fabrik Kalle en Biebrich. En 1913 este sindicato producía casi el 90% de los suministros mundiales de materia colorante y vendía al exterior alrededor del 80% de su producción.

tes azoicos, constituidos por dos subunidades moleculares unidas mediante un grupo azo $N=N$. Algunos de estos colorantes se unen fuertemente a la lana o al cuero, lo que indica una clara afinidad por sus proteínas. Este hecho le permitió razonar que el colorante también podía fijarse a las proteínas de las bacterias, inhibiendo e incluso matando al microorganismo. En 1932, dos químicos de la fábrica, **Fritz Mietzsch** y **Josef Klarer**, sintetizaron un nuevo colorante rojo-naranja, la sulfamidocrisoidina (*p*-(2,4-Diaminofenilazo)benzeno sulfonamida) y **Domagk** la ensayó con ratas y conejos de laboratorio infectados con streptococos, encontrando que el colorante presentaba actividad antibacteriana y, además, no era tóxico. Inicialmente fue denominado “*Streptozan*” pero rápidamente cambió su nombre por el de “*Prontosil rubrum*” y la I. G. Farben presentó la patente en diciembre de ese año. Respecto a cuándo el *Prontosil* comenzó a ser utilizado en pacientes humanos es una cuestión no totalmente clarificada. Unos registros hablan de que un médico de Düsseldorf obtuvo una muestra que administró a un niño de 10 meses de edad aquejado de una septicemia estreptocócica mortal y que el niño sanó inmediatamente. Otros hablan de que fue el propio **Domagk** quién administró *Prontosil* a Hildegard, su hija de seis años, que había desarrollado una seria infección estreptocócica como consecuencia del pinchazo de una aguja, recuperándose rápidamente. En 1936, un caso que dio gran publicidad al nuevo fármaco fue el uso de *Prontosil* para salvar la vida de Franklin D. Roosevelt Jr., el hijo del presidente de los EE.UU., quién había adquirido una infección estreptocócica y estaba agonizando cuando, a petición de su madre Eleanor Roosevelt, el doctor Tobey del Hospital de Massachusets le administró varias dosis, teniendo una rápida recuperación. En cualquier caso los test clínicos con la droga tuvieron una gran repercusión y **Domagk** fue galardonado en 1939 con el premio Nobel en Medicina y Fisiología; que por cierto, el gobierno nazi, en desacuerdo con el Comité del Nobel, se encargó de que rechazara, ya que por aquel entonces **Domagk** estaba en manos de la Gestapo. Después de la guerra, en 1947, **Domagk** viajó a Estocolmo, leyó su discurso y recibió su medalla y diploma. Sin embargo, conviene analizar algún aspecto adicional en esta historia. Extrañamente, **Domagk** no publicó los sorprendentes resultados hasta dos años después, justo poco después de que I. G. Farben hubiera obtenido la patente. El matrimonio **Trefouel** investigando en el Instituto Pasteur de París se sorprendió por dos aspectos inusuales del *Prontosil*. Primero,

el *Prontosil* era ineficaz “in vitro”, pero eficaz “in vivo” y segundo, los pacientes tratados con la droga excretaban una parte, aproximadamente la mitad de la molécula original, concluyendo que el *Prontosil* se fragmenta en dos partes a través del grupo azo (N=N) cuando se ingiere y que es la parte sulfanilamida (p-aminobencenosulfonamida) la que presenta la actividad antibacteriana. Este descubrimiento hizo inútil la patente del *Prontosil* y aunque la sulfanilamida había sido sintetizada y caracterizada en 1908, su patente hacía tiempo que había expirado. Siguiendo el anuncio de los hallazgos de los **Trefouel**, en 1935, comenzaron las pruebas clínicas de la sulfanilamida en Francia, Inglaterra y los Estados Unidos con un éxito inusitado. Pronto varias firmas farmacéuticas de Europa y Estados Unidos desarrollaron nuevas drogas derivadas de la sulfanilamida; de hecho, en 1947 se habían sintetizado y probado más de 5.000 sulfamidas similares a la sulfanilamida. No todas ellas fueron efectivas, pero se encontró que alguna era mejor que la sulfanilamida para combatir ciertas enfermedades. La *sulfapiridina*, por ejemplo, preparada en 1938, era más eficaz contra la neumonía (se la utilizó para tratar de neumonía a Winston Churchill durante la Segunda Guerra Mundial); el *sulfatiazol* se utilizó contra la neumonía y las infecciones por estafilococos; la *sulfadiazina*, empleadas contra infecciones causadas por bacterias estafilocócicas, neumocócicas y estreptocócicas; y la *sulfaguanidina*, utilizada contra la disentería. El uso de las sulfamidas se expandió rápidamente en los años cuarenta, alcanzándose, en 1942, una producción mundial de 10 millones de libras. Durante la Segunda Guerra Mundial, las tropas americanas fueron pertrechadas con tabletas de “drogas sulfá” con la instrucción de tomarlas si era heridos en combate. El uso de estos fármacos para combatir la disentería permitió a las fuerzas americanas sobrellevar una enfermedad que en muchos momentos entorpeció severamente la lucha contra los japoneses en el Pacífico Sur.

Sin embargo, sobre la amplia demanda y uso de las sulfamidas se cierne una historia de tragedia. Motivados por el hecho de que mucha gente prefería una forma líquida del fármaco mejor que la píldora o la inyección habitual, en 1937, S. E. Massengill Co., una pequeña empresa de Bristol (Tennessee) que se dedicaba a la formulación de fármacos, comercializó el denominado “Elixir de Sulfanilamida”. Por razones que no están claras, el disolvente empleado fue el etilenglicol, actualmente empleado como anticongelante y muy tóxico.

Massengill no realizó ningún test de toxicidad antes de comercializarlo y poco tiempo después aparecieron en Tulsa las primeras noticias de muertos por consumo del “Elixir”, extendiéndose rápidamente por otros condados del Sur y del Medio oeste de Estados Unidos. En total, murieron 108 personas de fallo renal y hepático consecuencia de la ingesta de etilenglicol. Esta experiencia aceleró la instauración en 1938 de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act que derogó la ley de 1906, estipulando que los fabricantes deben comprobar cualquier nuevo fármaco e informar de los resultados a la U.S. Food and Drug Administration, FDA. Su Sección de New Drugs, habilitada para impedir tales tragedias, proporcionó a los EE.UU. un nuevo sistema más riguroso de control de fármacos. Veinticinco años después, demostró su fiabilidad al salvar a los EE.UU. de otra tragedia mayor, la de la talidomida.

En la actualidad las sulfamidas han sido sobradamente reemplazadas por la penicilina y otros antibióticos modernos, aunque todavía son útiles en el tratamiento de algunas enfermedades, por ejemplo, del tracto urinario, infecciones en los ojos, así como diversas aplicaciones en veterinaria. El principal inconveniente del uso de las sulfamidas era su baja solubilidad, lo que hacía que se depositaran en los riñones con el consiguiente daño renal. También las bacterias tendieron a generar resistencia, haciéndolas menos efectivas; sin embargo, durante al menos la década de los cuarenta lograron salvar a decenas de miles de personas de muertes seguras producto de las infecciones bacterianas y contribuyeron a espolear la investigación sobre otros fármacos antimicrobianos.

SÍNTESIS DE LA ASPIRINA

También derivada de la industria química basada en el desarrollo de los tintes puede incluirse el descubrimiento de la aspirina y con ello la fundación de la industria farmacéutica moderna.

La historia de la aspirina constituye un fantástico ejemplo de cómo las propiedades medicinales de un producto natural pueden ser optimizadas a través de sencillas manipulaciones químicas. Su historia data de hace más de 3.500 años cuando los antiguos médicos egipcios aconsejaban tomar infusiones de corteza de mirto para combatir el reumatismo y el dolor de espalda. Posteriormente,

Hipócrates recomendaba una poción de la corteza del sauce *Salix alba* para el alivio del dolor y la fiebre. Usos que, después, fueron recomendados por **Plinio**, **Dioscórides** y **Galeno** y, luego, a lo largo de muchos cientos de años, olvidados y redescubiertos de forma recurrente hasta que, el reverendo **Edward Stone** llevó a cabo con gran éxito lo que podría considerarse como el «primer ensayo clínico» históricamente documentado. Administró un extracto de corteza de sauce en agua, té o cerveza a cincuenta pacientes y los resultados fueron comunicados a la Royal Society of London en 1763. Hubo que aguardar, sin embargo, casi otro siglo, hasta que en 1828 **Johann Andreas Buchner** aislara de un extracto de sauce, en forma de cristales amarillos de sabor amargo, la sustancia responsable de tal actividad: la *salicina*, un glicósido del *ácido salicílico*. La síntesis de este último compuesto se llevó a cabo diez años más tarde por un químico italiano, **Raffaello Piria**, en la Sorbona de París. Tanto el *ácido salicílico* como su derivado, la *salicina*, eran capaces de aliviar la fiebre y el dolor, a lo que en seguida se unieron sus propiedades antisépticas. El *ácido acetilsalicílico* fue pronto objeto de una síntesis bruta por el francés **Charles Frédéric Gerhardt**, en 1853. Sin embargo, nunca conoció la estructura del producto ni cómo purificarlo. En 1869, el químico alemán **Karl-Johann Kraut** logró cristalizar el *ácido acetilsalicílico* pero no lo utilizó como analgésico. De esta manera, las medicinas basadas en salicina siguieron siendo procedentes de fuentes naturales durante algunos años más.

En 1859, **Hermann Kolbe** sintetizó el *ácido salicílico* al calentar la sal sódica del fenol con dióxido de carbono a 100 atmósferas de presión. El propio **Kolbe** conjuntamente con su discípulo **Friedrich von Heyden** iniciaron la producción industrial del *ácido salicílico* logrando rebajar a la décima parte el precio del producto obtenido a través de extractos naturales, constituyendo el primer precedente de lo que podríamos definir como la poderosa industria farmacéutica de hoy.

El *ácido salicílico*, sin embargo, no fue la panacea que se había descrito, debido al gran número de efectos secundarios que producía (irritación de las mucosas del tracto digestivo, conduciendo al vómito y a la ulceración) incluido un desagradable sabor.

En ese momento, la compañía Bayer, cuyo objetivo inicial era la preparación y venta de materias colorantes sintéticas, dirigía ahora la mirada hacia

la fabricación de nuevos compuestos agroquímicos y farmacéuticos de interés. Como ha quedado patente, muchas industrias de colorantes surgieron en muy poco tiempo y sólo aquellas más innovadoras con sus propias instalaciones de investigación y la capacidad de explotar sus oportunidades en el mercado internacional lograrían sobrevivir durante largo tiempo. Bayer era una de esas compañías. Por aquel entonces, el supervisor del departamento de patentes e investigación de Bayer, **Carl Duisberg**, decidió investigar todas las vías posibles para crear un antipirético derivado del *p-nitrofenol*. Esta decisión fue tomada a raíz de un hallazgo accidental sucedido en 1886. Unos médicos alsacianos, **Kahn y Hepp**, habían administrado *acetanilida* a unos enfermos de infecciones parasitarias, en lugar de naftaleno. Sorprendentemente se encontraron ante un antipirético desconocido hasta el momento. La *acetanilida* era un producto utilizado en la industria de los tintes y estaba en manos de Kalle & Company, de Wiesbaden. Recibió el nombre comercial de *antifebrina*, bajo cuya denominación, y no por su nombre genérico o químico, se llevó a cabo la difusión comercial. La *antifebrina* fue uno de los primeros medicamentos prescritos bajo una denominación comercial, aunque se dispusiera de la denominación genérica; lo que ya, desde entonces, ofrecía la particularidad del coste superior de los productos difundidos bajo una denominación comercial.

Por otro lado, la casa Bayer originaba una gran cantidad de productos secundarios del tipo del *p-nitrofenol*, que guardaban cierta analogía química con la *acetanilida*. Y con los 30.000 kilos de residuos de *p-nitrofenol*, la compañía Bayer logró, en 1888, la *acetofenetidina* como primer producto farmacéutico que, aprendiendo la lección de la *antifebrina*, recibió el nombre comercial de *fenacetina*.

Un año después, en 1889, una gran epidemia de gripe invadió la mayor parte de los países europeos y los Estados Unidos, en la que el empleo de la *fenacetina* aumentó enormemente los ingresos de la casa Bayer. Al año siguiente, 1890, la compañía dedicó 1,5 millones de marcos para construir un laboratorio de investigación en un edificio de tres plantas en Wuppertal-Elberfeld que, en tan sólo cuatro años, se ocupó por casi un centenar de químicos.

La lista de medicamentos progresó con tal rapidez que **Duisberg** decidió promover la creación independiente de la división farmacéutica, cuya

misión principal consistió en el desarrollo del gran éxito de la compañía: la fabricación industrial de la *aspirina*. Con este fin, el laboratorio de medicamentos se desdobló en dos secciones: una *farmacéutica* dedicada a la elaboración de nuevos productos, dirigida por **Eichengrün**; y otra, destinada al *control farmacológico* de los nuevos productos, bajo la dirección de **Dresler**, profesor de la universidad de Bonn. Uno de los proyectos del nuevo laboratorio farmacéutico fue la supresión de los efectos laterales del ácido salicílico, de lo que se encargó el joven químico **Félix Hoffmann** (Ludwigsburg, Germany, 1868-1946) discípulo de **Adolf von Baeyer**, cuyo padre se encontraba imposibilitado desde hacía largo tiempo por un reumatismo crónico.

Fue el 10 de octubre de 1897, la fecha en que, según el cuaderno de laboratorio de **Hoffmann**, se dató el proceso de fabricación del *ácido acetilsalicílico*, proceso que consistió en acetilar el ácido salicílico con anhídrido acético para obtener un producto puro y estable, que se comercializó bajo el nombre de *aspirina*¹⁹.

En cualquier caso, al finalizar el año 1899, la *aspirina* se presentó en todo el mundo. Al principio se vendía en polvo mediante prescripción médica, pero durante la Primera Guerra Mundial, en 1915, Bayer comenzó a fabricarla en forma de tabletas de libre consumo. En noviembre de 1899 se publicó la primera referencia en inglés sobre la *aspirina*; y en 1902, habían aparecido sobre ella más de ciento sesenta trabajos. Sus éxitos clínicos y comerciales tuvieron un gran acompañamiento social que hizo, por ejemplo, que Enrico Caruso impusiera a sus empresarios la obligación del suministro de *aspirina*, el único remedio para sus dolores de cabeza. Y que Kafka, como explicara a su novia Felice Bauer, utilizara la aspirina en su torturado dolor existencial. Su éxito comercial no resultó, obviamente, del alivio de la ansiedad, sino del remedio que supuso su intervención en los procesos inflamatorios —artritis, fiebre reumática, etc.—.



Retrato de Felix Hoffmann.



19. La denominación de *aspirina* procedía del género *Spiraea*, al que pertenecía la planta conocida vulgarmente como de la «dulce sombra», rica en aldehído salicílico que, al oxidarse, conducía al *ácido salicílico* —*Spirsaure*, en alemán—. Su acetilación rendía el *acetylspirsdure*, del que, en enero de 1899, se acuñó el nombre comercial de *aspirin*, patentado en alrededor de setenta países del mundo.

TAMIFLU

Quizás a muchos de ustedes mi reciente alusión a la epidemia de gripe de 1889 les haya recordado una situación de gran actualidad que, sin duda, cobrará nuevo protagonismo este próximo invierno: La pandemia de gripe AH1N1. La tasa de letalidad de la enfermedad que inicialmente fue alta, ha pasado a ser baja al iniciar los tratamientos antivirales a los que es sensible. La Organización Mundial de la Salud ha indicado la utilidad de *oseltamivir* (tratamiento oral) y *zanamivir* (en inhalación) como tratamiento efectivo. El *zanamivir* fue descubierto en 1989 y actúa inhibiendo la acción de la neuraminidasa²⁰. Actualmente es comercializado por Glaxo Smith Kline bajo el nombre registrado de “*Relenza*”. Debido a que la mayoría de los pacientes prefieren una dosis oral, el *zanamivir* no ha tenido una gran popularidad²¹ tal y como la posee el *oseltamivir* y eso a pesar de que, aparentemente, ha demostrado ser más efectivo como tratamiento contra la influenza²². El *oseltamivir* es otro inhibidor de neuraminidasa producido por la compañía Hoffmann-La Roche bajo la marca “*Tamiflu*”. En el año 2006 y como consecuencia de la aparición de casos de la denominada “gripe aviar” las ventas de antivirales sufrieron un fuerte estímulo. Las ventas de *Tamiflu* se quintuplicaron pasando de 290 millones de dólares en 2004 a 1.400 millones en 2005 y se doblaron otra vez a 2.300 millones en 2006. Por su parte las de *Relenza* en 2006 fueron de 32 millones de dólares y de 103 millones en 2008. Roche estimó en Enero de 2009 que los gobiernos del mundo habían hecho acopio de 220 millones de dosis de *Tamiflu*. Como pueden suponer, en los últimos años han aparecido un buen número de síntesis del *fosfato de oseltamivir*²³, muchas de

20. La Neuraminidasa es un enzima que se encuentra en la superficie del virus de la influenza y que incrementa su capacidad para dispersar restos del virus que provocarán la infección de otras células.

21. Las 257.000 prescripciones para Tamiflu de la última semana del mes de abril eclipsan a las 13.700 de Relenza.

22. <http://www.zdnetasia.com/blogs/bcp/0,3800011228,63010743,00.htm>.

23. *Influenza Neuraminidase Inhibitors Possessing a Novel Hydrophobic Interaction in the Enzyme Active Site: Design, Synthesis, and Structural Analysis of Carbocyclic Sialic Acid Analogues with Potent Anti-Influenza Activity*; Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. J. Am. Chem. Soc.; 1997, 119, 681.

ellas llevadas a cabo por los más reputados grupos de investigación en síntesis total de todo el mundo; entre ellos, los grupos de **Corey** (Premio Nobel de Química en 1990), **Shibasaki**, **Trost**... No me cabe duda que en los próximos meses aparecerán nuevas metodologías sintéticas que busquen acortar las etapas de síntesis o abaratar costes.



Practical Total Synthesis of the Anti-Influenza Drug GS-4104 John C. Rohloff, Kenneth M. Kent, Michael J. Postich, Mark W. Becker, Harlan H. Chapman, Daphne E. Kelly, Willard Lew, Michael S. Louie, Lawrence R. McGee, Ernest J. Prisbe, Lisa M. Schultze, Richard H. Yu, and Lijun Zhang *J. Org. Chem.*; 1998, 63, 4545.

New, Azide-Free Transformation of Epoxides into 1,2-Diamino Compounds: Synthesis of the Anti-Influenza Neuraminidase Inhibitor Oseltamivir Phosphate (Tamiflu) Martin Karpf and René Trussardi *J. Org. Chem.*; 2001, 66, 2044.

A selectivity study of activated ketal reduction with borane dimethyl sulfide Birgit Bartels and Roger Hunter *J. Org. Chem.*; 1993, 58, 6756.

A Short Enantioselective Pathway for the Synthesis of the Anti-Influenza Neuramidase Inhibitor Oseltamivir from 1,3-Butadiene and Acrylic Acid Ying-Yeung Yeung, Sungwoo Hong, and E. J. Corey *J. Am. Chem. Soc.*; 2006, 128, 6310.

De Novo Synthesis of Tamiflu via a Catalytic Asymmetric Ring-Opening of meso-Aziridines with TMSN₃ Yuhei Fukuta, Tsuyoshi Mita, Nobuhisa Fukuda, Motomu Kanai, and Masakatsu Shibasaki *J. Am. Chem. Soc.*; 2006, 128, 6312.

Second Generation Catalytic Asymmetric Synthesis of Tamiflu: Allylic Substitution Route Tsuyoshi Mita, Nobuhisa Fukuda, Francesc X. Roca, Motomu Kanai, and Masakatsu Shibasaki *Org. Lett.*; 2007, 9, 259.

A Practical Synthesis of (-)-Oseltamivir Nobuhiro Satoh, Takahiro Akiba, Satoshi Yokoshima, Tohru Fukuyama *Angew. Chem. Int. Ed.*; 2007, 46, 5734.

A Concise Synthesis of (-)-Oseltamivir Barry M. Trost, Ting Zhang *Angew. Chem. Int. Ed.*; 2008, 47, 1.

Es obvio decir que entre el descubrimiento de las *sulfamidas* o de la *aspirina* y la aparición en nuestras vidas del *Tamiflu*, la historia de la síntesis orgánica está plagada de muchos otros hitos, descubrimientos y anécdotas de tanta o más trascendencia que los que les he mostrado hoy y que quizás sean útiles como temas de divulgación o formen parte del cuerpo central, quién sabe, de otras lecciones inaugurales.

Desde los comienzos del siglo XIX a la actualidad un buen número de personas carismáticas de mentes brillantes han avanzado en el conocimiento hasta llevarnos a su actual estado; una progresión hecha posible gracias al pensamiento racional, el diseño, la experimentación exquisita y, porqué no admitirlo, un buen número de descubrimientos realizados gracias a la **serendipia**²⁴.



Bien se puede describir el descubrimiento de **Perkin** como accidental y probablemente lo fuera, pero si nos paramos en pensar en la manera en la que fue perfeccionado y hecho posible, con que extraordinaria capacidad cada tópicó fue manejado, considerar que cada maniobra era nueva sin experiencia previa que le guiara.

“In the field of observation, chance only favours those minds which have been prepared”.

Louis Pasteur.

¿Quién sino alguien dotado de la calidad de un genio podría haber superado todo esto? **Herz** descubrió la clave para la telegrafía sin hilos, pero fue

24. El término serendipia deriva del inglés *serendipity*, neologismo acuñado en 1754 por Horace Walpole en una carta dirigida a su amigo y tocayo Horace Mann en referencia a un cuento persa llamado «Los tres príncipes de Serendip», en el que los protagonistas, unos príncipes de la isla Serendip (que era el nombre árabe de la isla de Ceilán, la actual Sri Lanka), solucionaban sus problemas a través de increíbles procesos deductivos.

Marconi quién la llevó al alcance de todos nosotros; **Baeyer** fue el primero que completó la síntesis del índigo en su laboratorio de la Universidad pero debieron de pasar 20 largos años de labor combinada de varios químicos en la industria química más grande del mundo (BASF) para producir un índigo de calidad que pudiera competir con el producto natural. Perkin, él sólo, aisló el primer tinte artificial y lo hizo útil para la humanidad y eso nos da una idea de la grandeza de este personaje.

La síntesis química ha transformado nuestro mundo. Con relativamente pocas excepciones, el diccionario de compuestos químicos sobre la Tierra en los 4.000 años de su existencia ha estado en su mayor parte limitado a los producidos por la Naturaleza. Pero la Química Sintética ha cambiado esta circunstancia. La capacidad de sintetizar moléculas nos ha permitido replicar lo que la propia Naturaleza proporciona y sobre todo, más importante, ir más allá de la Naturaleza al producir nuevas entidades químicas que nunca antes habían sido observadas. El reto de la síntesis en la actualidad no es si un compuesto puede sintetizarse o no, sino si puede hacerse de una forma práctica y qué moléculas merece la pena sintetizar.

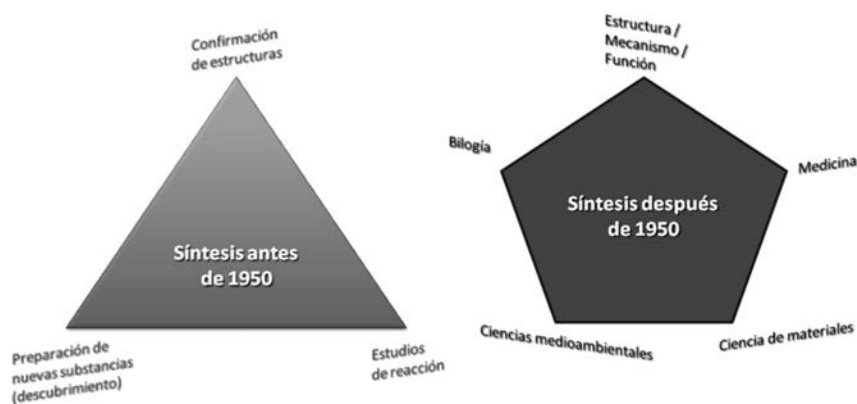
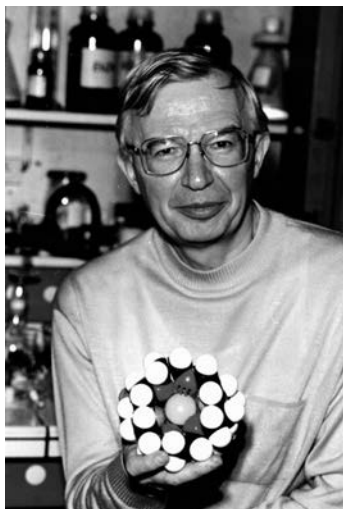


Figura 3. Cambio de la misión en la química orgánica sintética.

Actualmente, hemos alcanzado un punto donde el impacto de la síntesis química se extiende más allá de la propia química, tocando disciplinas como la física, la ciencia de materiales, la nanotecnología, la biología... Un impac-



Jean-Marie Lehn, Premio Nobel de Química, 1987.

to que, a su vez, se ha trasladado a muchas industrias cuyos productos son empleados cada día por gentes de todo el mundo en forma de colorantes, fibras, plásticos, alimentos, vitaminas, materiales de alta tecnología para coches, aviones, ordenadores, combustibles y fundamentalmente medicinas²⁵. Sería justo decir que la mayoría de edad de la síntesis química ha sido uno de los movimientos más influyentes de los últimos 150 años y donde sus aplicaciones han conformado decisivamente el mundo que actualmente conocemos y continuaremos haciéndolo como hasta ahora en un futuro.

Quisiera finalizar mi intervención de forma similar a como la empecé, ensalzando aquellos valores positivos que la Química presenta como la ciencia más adecuada para el desarrollo sostenible del planeta. Para ello nada mejor que manifestar públicamente mi adhesión a la denominada “Declaración de la Química”, un manifiesto apadrinado por el Premio Nobel de Química de 1987, **Jean Marie-Lehn**, cuyo primer objetivo es impulsar el desarrollo de la química a nivel científico, docente, profesional y empresarial, así como reconocer su importante valor como generador de calidad de vida, riqueza y empleo. En definitiva, animo a que se adhieran a este manifiesto²⁶ a todos mis compañeros profesionales de la química así como a aquellos que sientan algún tipo de proximidad a la Ciencia en general y a la Química en particular y, cómo no, a todas aquellas personas que aunque distantes de la Química haya podido convencer con mi discurso de hoy.

DECLARACIÓN DE LA QUÍMICA

La Declaración de la Química fue proclamada en Madrid el 16 de abril de 2002 en un acto celebrado en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

25. La química y su industria generan ya en España el 10% del Producto Industrial Bruto y más de 500.000 empleos, siendo además el sector que más invierte en I+D+i y en protección del medio ambiente, y el segundo mayor exportador de nuestra economía.

26. La adhesión a la Declaración de la Química se puede efectuar desde la dirección de Internet correspondiente al Foro Permanente Química y Sociedad, <http://www.quimicaysociedad.org>.

La historia del Hombre y su desarrollo han estado intrínsecamente ligados al progreso del conocimiento científico y tecnológico. La ciencia ha sido la herramienta que ha permitido al hombre alcanzar, a lo largo del tiempo, una mayor esperanza y calidad de vida. Entre todas las ciencias ha sido la Química, con el apoyo fundamental y necesario de la física, la biología y otras áreas del conocimiento, la que en mayor medida ha contribuido a ofrecer respuestas a las necesidades del ser humano. A pesar del importante papel que la Química ya ha desempeñado en el pasado, su protagonismo será aún más relevante para afrontar los retos a los que hoy en día, y en el futuro, deberá enfrentarse la Humanidad. ¿Cómo se alimentarán los más de 9.000 millones de habitantes que poblarán La Tierra en 2050? ¿Cómo erradicaremos las enfermedades actuales y aquellas que aún no conocemos?, en definitiva, ¿Cómo podrá, cada uno de los hombres y mujeres que habitan este planeta, alcanzar un nivel y calidad de vida suficientemente dignos? Sin duda será la Química, **a través de sus científicos, investigadores, formadores, educadores, empresarios y trabajadores**, la que aportará respuestas a estos y otros interrogantes, respuestas que sólo serán factibles si establecemos los necesarios cauces de colaboración entre todos ellos, apoyados por nuestra Sociedad y sus Autoridades y Organismos competentes

Por todo ello declaramos que:

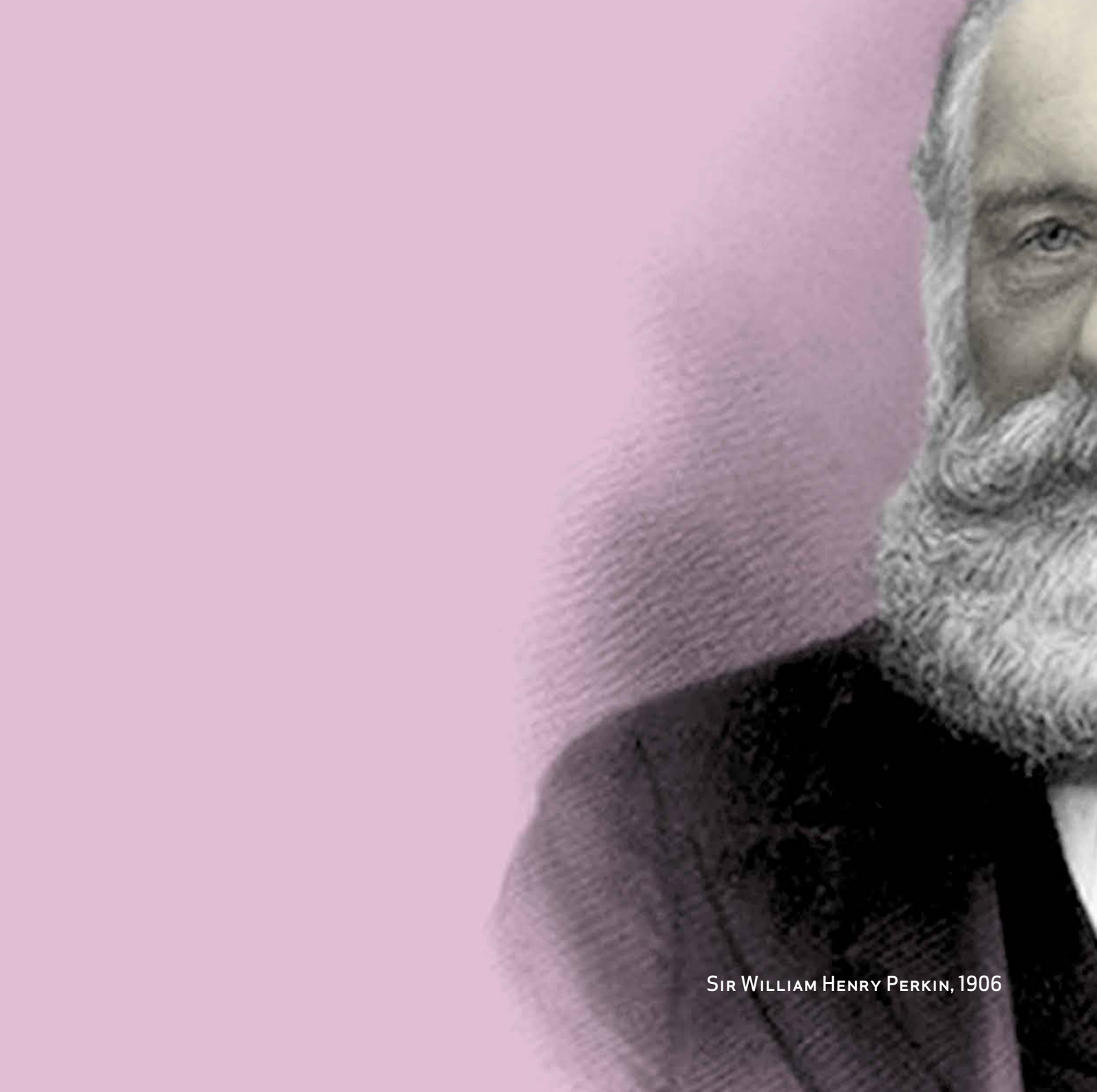
1. Es necesario concienciar a la Sociedad del **indispensable papel que la ciencia** en general y la Química en particular desempeñan para garantizar y mejorar la calidad de vida y el bienestar de los ciudadanos.
2. Es necesario que los **Gobiernos, los Órganos Legislativos y Administraciones Públicas, fomenten y promuevan la excelencia en la educación científica**, la investigación, el desarrollo y la innovación tecnológica, así como la difusión de información objetiva y veraz sobre la ciencia Química y sus aplicaciones.
3. Es necesario **reconocer, valorar y apoyar la fundamental aportación de los científicos** que investigan y desarrollan los productos y aplicaciones que generan el incremento continuo de la calidad de vida y el bienestar de la sociedad.

4. Es necesario **reconocer, valorar y apoyar la fundamental labor de los docentes en la formación científica de los jóvenes** desde las primeras etapas de la educación hasta la enseñanza más especializada.
5. Es necesario **reconocer, valorar y apoyar a las empresas del sector químico**, así como a sus profesionales y trabajadores, pues son ellos los que en último término generan los productos y beneficios económicos y sociales que precisan los ciudadanos.
6. Es necesario que la **Química y su desarrollo industrial continúen considerando prioritario su Compromiso de Progreso con la protección de la salud, la seguridad y el medio ambiente**, así como la utilización racional y sostenible de los recursos naturales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meinel, C., “August Wilhelm Hofmann – Reigning Chemist-in-Chief”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, 31, 1265-1282.
2. Meijere A. , “Adolf von Baeyer: Winner of the Nobel Prize for Chemistry 1905”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 7836-7840.
3. Fraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Fráter, G. “Odds and Trends: Recent Developments in the Chemistry of Odorants”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2980-3010.
4. Kiefer, D. M., “Miracle Medicines”, *Today's Chemist*, 2001, 10, 59-60.
5. Holme, I., “Sir William Henry Perkin: a Review of his Life, Work and Legacy”, *Color. Technol.*, 2006, 122, 235-251.
6. Garfield, S., “Malva: Historia del Color que Cambió el Mundo”. Ed. Península. Barcelona, 2001.
7. Nicolaou, K. C.; Montagnon, T., “Molecules that Changed the World”. Ed. Wiley-VCH. Weinheim, 2008.
8. Roberts, R. M., “Serendipia. Descubrimientos Accidentales en la Ciencia”. Alianza Editorial. Madrid, 2004.
9. Buckingham, J. “Chasing the Molecule” Sutton Publishing. United Kingdom, 2004.

10. Morris, J. T.; Travis, A. S., "A History of the International Dyestuff Industry", American Dyestuff Reporter, 81, nº 11, 1992.
11. William H. Perkin Founder of Dyestuff Industry en <http://www.colorantshistory.org/PerkinBiography.html>
12. Garfield, S., "One Man and his Color: Reflection's on Mauve's 150th Birthday". Chemical Heritage Newsmagazine, 24, nº 3, 2006.
13. Hudlicky, T.; Reed, J. W., "The Way of Synthesis. Evolution of Design and Methods for Natural Products". Wiley-VCH. Weinheim, 2007.
14. Yeh, B. J.; Lim, W. A., "Synthetic Biology: Lessons from the history of synthetic organic chemistry", Nature Chemical Biology, 2007, 3, 521-525.
15. Sánchez Ron, J. M., "El Poder de la Ciencia. Historia Social, Política y Económica de la Ciencia (Siglos XIX y XX). Ed. Crítica. Barcelona, 2007.



SIR WILLIAM HENRY PERKIN, 1906