

La química del microondas

El grupo de la Universidad de Alcalá combina investigación básica con la aplicada por contrato a través de la Planta Piloto de Química Fina

Lo normal en un microondas es verlo en una cocina. De un tiempo para esta parte, sin embargo, también es posible encontrarlo en muchos laboratorios de Química Orgánica. Uno de ellos es el de Julio Álvarez-Builla, en la Universidad de Alcalá, uno de los pioneros de su uso en Europa. Gracias a este electrodoméstico común se están revisando muchas de las reacciones químicas clásicas, al tiempo que definiendo nuevas en investigación básica y aplicaciones industriales. Álvarez-Builla lo emplea de forma rutinaria en su Grupo de Heterobetaínas, nombre que hace referencia a unas moléculas dotadas de alta reactividad, con las que se construyen complejos químicos de interés en áreas como la genómica o la electrónica molecular.

XAVIER PUJOL GEBELLÍ

La química heterocíclica se ha ganado un lugar destacado en investigación básica y aplicada. En ella destacan las heterobetaínas, compuestos de una alta reactividad gracias a la presencia, en una misma molécula, de grupos cargados positiva y negativamente. El interés de estas moléculas, uno de cuyos grupos más sólidos en España es el coordinado por Julio Álvarez-Builla, en la Universidad de Alcalá de Henares, se extiende desde las líneas más puramente académicas como la investigación y síntesis de heterociclos, hasta las de carácter más aplicado como el diseño de moléculas de interés farmacológico o, incluso, destinadas a la electrónica molecular.

De todas las opciones de trabajo del grupo de Álvarez-Builla, en el que se integran unos 30 investigadores, destaca con luz propia la llamada química de microondas, una tecnología «muy de moda», en palabras de su coordinador, que está permitiendo redefinir multitud de reacciones en las que el factor térmico juega un papel esencial. La principal ventaja del uso de esta tecnología es el ahorro en tiempo. «Lo que antes hacías en tres días ahora lo puedes hacer en tres minutos». Pero no es la única: por norma general, el rendimiento de las reacciones químicas aumenta; y el precio del instrumental es extraordinariamente asequible, puesto que para una parte considerable de los experimentos pueden usarse microondas domésticos como los que hay en cualquier cocina.

«Cuando se calienta una muestra en una reacción convencional durante tres días, se está generando el producto final pero, al mismo tiempo, se destruye». Esto es así por el propio efecto térmico, que induce la aparición de contaminantes y a pérdidas importantes de rendimiento. En el microondas, en cambio, los enlaces de las moléculas de los reactivos vibran en resonancia con la radiación recibida, con lo que reaccionan muy rápidamente y no se destruye el producto final. «Se trata de un calentamiento rápido y súbito en toda la masa de la muestra y la vibración, si se modula la energía, no destruye el producto».



Álvarez-Builla (izquierda) con dos de sus colaboradores en el laboratorio.

El uso del microondas está permitiendo reescribir muchas reacciones químicas clásicas en las que media el factor térmico, con un gran ahorro de tiempo y mejora del rendimiento

[Ver ficha técnica](#)

Debido precisamente a estas características, muchos grupos en el mundo, varios de ellos españoles, están reescribiendo reacciones clásicas o de uso corriente en laboratorios académicos o industriales, como hace años se hiciera con otra fuente de energía, los ultrasonidos. Pero no es éste el interés del grupo madrileño, a pesar de que Álvarez-Builla consta como uno de los pioneros de esta técnica en Europa. Por el contrario, entienden que es una tecnología que aporta ventajas en su trabajo y la utilizan de forma rutinaria en sus trabajos de investigación siempre que se demuestre su validez.

Por ejemplo, en la generación de pequeñas muestrotecas de productos, a partir de una única reacción, pero empleando distintos sustratos, por ejemplo, para la síntesis de carbolinas, una reacción clásica que se realiza, por la vía convencional, en tres pasos con rendimientos medios del 30% al 40% y que, gracias al microondas, es posible hacerla en uno solo, en mucho menos tiempo y con un rendimiento que supera el 95%. O la reacción de síntesis de 1,4-dihidropiridinas (productos antihipertensivos denominados antagonistas de calcio), que hoy pueden prepararse en apenas tres minutos, cuando el método clásico requería de 24 a 48 horas.

Grupos protectores

El uso de esta tecnología también les ha permitido desarrollar otras líneas propias diferenciales. Una de ellas es poner a punto protocolos para el manejo de los denominados grupos protectores, fragmentos empleados en determinadas estructuras químicas, para bloquear grupos funcionales e impedir que reaccionen. El grupo protector tiene que ser inerte para una reacción concreta y debe poder eliminarse, después del proceso, con facilidad.

«Descubrimos que hay una serie de grupos muy comunes en química de aminoácidos que cuando se irradiaban en un microondas desaparecían en segundos», cuenta Álvarez-Builla. Son los grupos BOC. Elaboraron una pequeña colección con derivados de este tipo y empezaron a evaluarlos en distintas reacciones. «Los BOC se volatilizan, porque se convierten en subproductos gaseosos». Como resultado, queda el aminoácido limpio, sin grupos protectores.

Los diferentes grupos BOC, dependiendo a qué grupo o a que átomo estén unidos, tardan más o menos en descomponerse. De este modo, el grupo de la Universidad de Alcalá ha desarrollado una metodología que permite eliminar el grupo protector selectivamente en función del tiempo, es decir, «se puede programar la eliminación». Esta metodología les ha permitido desarrollar compuestos de interés en neurofarmacología.

Heterobetaínas y ADN

La posibilidad de disponer cargas distintas en átomos diferentes permite construir sistemas heterocíclicos, con heterobetaínas, más o menos complejos. Una de las principales líneas del grupo consiste precisamente en generar sistemas complejos unidos por enlaces poliacetilénicos. Son productos del tipo «colorantes de nueva generación para óptica no lineal o para electrónica con sistemas orgánicos», resume su coordinador. «Es una apuesta de futuro» que se produce a través de compuestos



Microcolumnas para síntesis química.

La investigación por contrato en la Planta Piloto permite aproximaciones pluridisciplinares y solventar demandas de externalización de las empresas

[Ver ficha técnica](#)

organometálicos de paladio para hacer sustituciones en sistemas heterocíclicos complejos y unirlos con este tipo de enlaces, es decir, sustituir un sistema positivo con otro negativo a través de un enlace poliactilénico. El sistema permite una transferencia electrónica desde el sistema negativo al positivo con simetría lineal y trigonal. La molécula resultante, dice Álvarez-Builla, «abre la posibilidad» de generar materiales de interés en el diseño de circuitos moleculares. Su intención en este campo es construir esqueletos cada vez más complejos para ofrecérselos a físicos del estado sólido, que tomen sus moléculas y las ensayen como semiconductores orgánicos.

Otra área donde está destacando el grupo es en química radicalaria, una rama que «la practica relativamente poca gente en el mundo». De lo que se trata, en esencia, es de crear radicales sobre un sistema de heterobetaína, lo que facilita diversas reacciones de ciclación. De forma simple y en un solo paso, señala el investigador, se convierten unas materias primas sencillas en sistemas heterocíclicos complejos.

Los sistemas resultantes son de interés por su potencial de interacción con moléculas de ADN. El grupo trabaja con el objetivo de conseguir algo así como pinzas químicas capaces de reconocer en el ADN agrupamientos de bases determinadas.

«Lo que pasa es que todavía no sabemos bien para que sirve eso», comenta, aunque el potencial, matiza de inmediato, «parece importante». «De entrada, es un reactivo que puede ser útil para reconocer determinadas zonas más ricas en pares de bases concretas». De estas moléculas esperan que puedan surgir agentes antitumorales, o productos basados en la inhibición de la expresión génica, aunque el objetivo queda todavía muy lejos.

El sistema no corta el ADN sino que simplemente forma un complejo, lo que abre la puerta a un posible uso como marcador. La intención es conferirle selectividad, algo que todavía nadie ha conseguido. «Nuestras pinzas están constituidas por dos sistemas intercalantes, unidos por un linker o espaciador». Se introducen entre pares de bases y se asocian a cuatro pares. Lo que se pretende es que puedan reconocerlas. El paso siguiente sería conformar la molécula como reactivo. Si estuviera dotado de la suficiente selectividad, podría identificar secuencias de ADN cortas, con lo que podría actuar como inhibidor añadiéndole agrupamientos específicos.

Investigación por contrato

Julio Álvarez-Builla comparte su tarea como coordinador del Grupo de Heterobetaínas con el cargo de director científico de la Planta Piloto de Química Fina de la Universidad de Alcalá, una instalación que lleva funcionando desde 1998. El objetivo de la planta es centralizar los proyectos más aplicados de la universidad, los dotados de mayor componente industrial, y dar salida a lo que se denomina investigación por contrato. «Entendíamos que en Madrid había suficientes empresas de

[Ver ficha técnica](#)

alta tecnología con demandas de servicios y proyectos tecnológicos», resume.

El centro se ha organizado desde su nacimiento con la participación de distintos departamentos de la universidad. En especial, los de Química Orgánica, Química Analítica, Ingeniería Química y Microbiología, además de colaboraciones con otros como Matemáticas o Farmacia Galénica. La suma de todos ellos permite aproximaciones interdisciplinarias a proyectos que se desarrollan en el entorno de tres grandes módulos del centro: Quimioteología, Análisis y Gestión de Residuos e Ingeniería Química y Biotecnología. Los módulos se integran en la Planta Piloto, el principal campo de trabajo de la cual es, por la abundancia de la demanda, la industria farmacéutica.

Una de las fórmulas más usuales de colaboración con la industria es la externalización de servicios o proyectos de investigación. Este es el caso, por ejemplo, del trabajo llevado a cabo con la multinacional Lilly, una empresa que, entre otras muchas actividades, desarrolla una intensa labor en química combinatoria. «Sus robots generan, en paralelo, grandes colecciones de productos pero con muy pequeña cantidad de cada uno», explica Álvarez-Builla. Una vez ha identificado cual de esos productos tiene actividad biológica de interés, continúa, precisan de una cierta cantidad del producto para llevar a cabo estudios posteriores en modelos animales o para cualquier otro tipo de aplicación. Desde la Planta de Química Fina se rediseña el proceso de síntesis, se escala para ese nivel de producción, normalmente aún reducido, y se genera el producto. «Es un proceso complejo que suele llevarnos varios meses y que va mucho más allá de un simple servicio tecnológico».

Otra fórmula es la que se ilustra con su colaboración con CERMOL, una promotora de investigación farmacéutica, financiada por varias empresas de tamaño medio europeas. Para esta empresa se han elaborado desde colecciones de producto análogos, para generar una patente, o además producir lotes, de hasta unos 30 kg de producto, para ensayos en modelos animales, para los que, previamente, se ha tenido que diseñar y escalar el proceso de síntesis.

La Planta Piloto también ha colaborado con empresas de fármacos genéricos interesadas en la síntesis de metabolitos de fármacos, destinados a estudios toxicológicos. «Al presentar el producto a registro en el Ministerio de Sanidad, pueden aportar más datos», puntualiza Álvarez-Builla, un aspecto que puede ser relevante para su aprobación rápida.

Los distintos trabajos llevados a cabo por la Planta Piloto, concluye el investigador, «son prometedores porque demuestran que hay demanda» de proyectos de este tipo en España. Todavía es poco, dice, en comparación con los números que se manejan en Estados Unidos o Europa, pero significativo por cuanto se favorece el contacto con empresas que «de otro modo nunca habrían acudido a la universidad». La planta, resume, «contribuye a un lento pero muy necesario cambio de cultura» en las empresas españolas, la cultura de la innovación.

FICHA TÉCNICA

Grupo de Heterobetaínas. Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alcalá. 28871 Alcalá de Henares

Coordinador: Julio Álvarez-Builla

Teléfono: 91 885 5068 **Fax:** 91 885 5057 julio.alvarez@uah.es

Líneas de investigación:

Química combinatoria, síntesis con microondas; obtención de agentes bisintercalantes sobre ADN.

Planta Piloto de Química Fina:

Apoyo a industrias del sector químico-farmacéutico para el desarrollo de nuevas tecnologías químicas, biotecnológicas y de gestión de residuos.