

ANALES DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

JOSÉ IGNACIO FERNÁNDEZ ALONSO
CATEDRÁTICO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS

HACIA UNA TEORÍA CUÁNTICA DE
LAS SUSTANCIAS QUE MUESTRAN
ACTIVIDAD CANCERÍGENA

LECCIÓN INAUGURAL DEL CURSO 1955-56



VOL. XXIX - CURSO 1955-56
CUADERNO I - CIENCIAS

EXCELENTÍSIMO Y MAGNÍFICO SEÑOR RECTOR,
EXCELENTÍSIMAS E ILUSTRÍSIMAS AUTORIDADES,
COLEGAS DE CLAUSTRO UNIVERSITARIO,
ALUMNOS DE LAS CUATRO FACULTADES VALENCIANAS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

Al dirigirme a ustedes desde esta gloriosa Tribuna, por haberme correspondido en riguroso turno de antigüedad dentro de nuestra Facultad de Ciencias —encargada de llevar la voz del Claustro Universitario valenciano en la solemne Apertura del Curso Académico 1955-1956— leer la lección inaugural, cumplo con uno de los deberes más sagrados del universitario —única razón que justifica mi presencia aquí—, deber honroso y lleno de responsabilidad a un tiempo.

Voces más brillantes y autorizadas que la mía expresaron, desde esta Tribuna, sus puntos de vista sobre el significado y contenido (tanto para el profesor como para el estudiante) de este solemne Acto. Decía —con su galanura habitual— el querido Sánchez-Castañer que, en esencia, la Apertura de Curso es un acto de continuidad, engarce de un glorioso pasado con un futuro que, si bien nos es desconocido, prevemos será brillante continuación de aquél. A este propósito, quisiera subrayar algo más. Este honor, en virtud del cual un claustral es portavoz de la Universidad en estas solemnes Aperturas de Curso, representa una vivificadora tradición universitaria española abierta a todos nosotros, desde el más brillante al más modesto, y sin más imposición que la de un riguroso turno de antigüedad. Guarda, además, para mí la Apertura de Curso un gran recuerdo, ya que ahora se cumplen justamente diez años de mi incorporación —en un acto análogo— a este Claustro Universitario, recién ganada la Cátedra que regento en la actualidad.

Antes de proseguir, quisiera dedicar, en este momento solemne de la vida del universitario, un cariñoso recuerdo a los dos hombres que han contribuido a formarme y a los que tanto debo. Es natural que mis primeras frases de gratitud sean para mi padre (a quien Dios dé largos años de vida), que imprimió indeleblemente en mí sólidos y profundos sentimientos cristianos, así como el más exacto y fiel cumplimiento del deber, aunados por la voluntad del sacrificio y del trabajo. Vayan también mis cariñosas palabras de recuerdo al

Profesor Batuecas, mi Maestro, quien, a la sombra de la vieja y gloriosa Universidad Compostelana, encauzó mis ansias intelectuales forjando, en el duro yunque del laboratorio, mi vocación por la Ciencia.

Si bien este acto va dirigido a los estudiantes en general, me parece momento apropiado —y con el prestigio que confiere esta Tribuna— recordar a nuestros futuros alumnos de la Facultad de Ciencias, la importancia de las enseñanzas que van a cursar, así como su proyección en el futuro.

Para nadie es un secreto que la vida del hombre de nuestros días está fundamentalmente influenciada por el extraordinario desarrollo de la Ciencia, siendo la Química una de las ramas que más han contribuido y contribuirán en este sentido. Cuando se hace una estadística de la proporción de hechos científicos y no científicos (*) establecidos al cabo del año, resulta abrumadora la preponderancia de los primeros, posiblemente en la relación de 10 a 1.

Ahora bien, no todos los hechos científicos que se descubren encuentran inmediata aplicación en la vida ordinaria; son, por el contrario, los descubrimientos de carácter científico puro, es decir, aquellos que provienen directamente de la investigación pura o fundamental, los que esencialmente ejercen su influencia sobre el presente y futuro de nuestras vidas: Es cuestión de generaciones —y a veces no muchas— buscarles aplicaciones prácticas que, sin duda alguna, llegarán. ¡Se necesitó que transcurrieran sólo dos generaciones para que la Humanidad comprobara, horrorizada, la profunda realidad encerrada en la famosa fórmula de Einstein, $E = mc^2$!

Siendo, pues, primordial para el devenir de la Humanidad el desarrollo de la investigación pura, cabe preguntar: ¿Cuál es el lugar idóneo para realizarla? No hay más que una sola y definitiva respuesta: la Universidad. Si se analizan los más recientes avances de la técnica científica se observa, inmediatamente, que tienen su precedente en las investigaciones realizadas por ese número limitado de científicos "no prácticos" que constituyen, primordialmente, los claustros universitarios. Es evidente que la Humanidad tuvo que enfrentarse con cuestiones perentorias de índole práctica que necesita-

(*) Esta clasificación puede considerarse como secuela del problema Ciencias frente a Humanidades que, en opinión de Margenau, no es más que un mero accidente histórico. H. Margenau, «The Nature of the Physical Reality». McGraw-Hill, New York, 1950, pág. 16.

ban inmediata respuesta; no es menos cierto, sin embargo, que el progreso de la misma reside en el cultivo de esas ideas básicas y fundamentales. Es tan patente esto, que podemos afirmar, sin lugar a equivocarnos, que la vida de mañana está determinada por las investigaciones puras realizadas en el momento presente.

Es difícil pretender que la gente comprenda de golpe la importancia de estas ideas, y más aún que la Sociedad—salvo las instituciones a este fin consagradas—apoye económicamente proyectos de investigación pura. ¿Qué Banco o Empresa industrial lo hubiera hecho cuando las primeras investigaciones sobre las transmutaciones atómicas y radioactividad artificial? Sin embargo, en estos estudios, puramente científicos, estaba la base del sensacional descubrimiento de la escisión nuclear, iniciación de la era atómica, de la cual se espera que la Humanidad experimente una revolución más profunda que las debidas al vapor y a la electricidad.

En consecuencia, si deseamos una vida esplendorosa de la Ciencia, hemos de conseguir que estas ideas arraiguen en la mente de las gentes, llegando a inculcarlas, si es preciso, en los primeros años de la escuela elemental.

Las consideraciones que acabamos de esbozar guardan estrecha relación con la Asamblea de Catedráticos de Química de las Universidades españolas, celebrada en Sevilla, en la primavera pasada, por iniciativa del Ministerio de Educación Nacional, iniciativa digna del mayor encomio por nuestra parte.

Si pretendemos que la contribución española al acervo de la Química sea digna de consideración—justo es reconocer el gran avance de estos últimos años—, tenemos necesidad de modificar la estructura de nuestras Facultades de Ciencias, incrementar las enseñanzas prácticas, dotar de medios económicos y de material científico a las mismas, etcétera. He aquí, someramente expuestos, algunos de los hechos que motivaron la Asamblea de Sevilla y que más directamente nos concierne ahora. Permitidme que diga algunas palabras más

Resulta evidente que las enseñanzas teóricas cursadas en nuestras Facultades de Ciencias han experimentado, de unos años a esta parte, un gran incremento. Hasta tal punto esto es cierto, que creemos no pecar de exagerados si decimos que, por lo general, en este aspecto casi podemos parangonarnos con las Universidades extranjeras. No hay libro reciente, revista de última hora o descubrimiento importan-

te que ataña a la Química, de los cuales nuestros alumnos no tengan inmediato conocimiento. Sin embargo, hemos de reconocer doloridos que las enseñanzas prácticas no marchan al unísono con los estudios teóricos; nuestros laboratorios están pobremente equipados y, en consecuencia, las prácticas adolecen, en su mayoría, de deficiencia y puesta al día. Una de las conclusiones más importantes de la Asamblea fue la de poner de manifiesto ante el Ministerio de Educación Nacional que, si se quería que la Investigación e Industria nacionales absorbieran químicos que no desmereciesen ante los extranjeros, se hacía necesario prestar vital importancia a este tipo de enseñanza. Este criterio, expresado unánimemente, tenemos fundadas esperanzas de que ha sido recogido por aquél y confiamos que, en un futuro próximo, podamos tener la satisfacción de dar a nuestros alumnos una enseñanza que nada tenga que envidiar a la de las buenas Universidades extranjeras.

Desde que oficialmente se me comunicó el encargo de pronunciar la Lección inaugural del Curso Académico 1955-56, comenzó a preocuparme la elección de un tema que atrajera el interés del distinguido auditorio concurrente a este solemne acto. La cuestión se complicaba, además, porque necesariamente había de ser de la especialidad que cultivo: estructura molecular.

Afortunadamente, están lejanos los tiempos en que estas disertaciones constituían el exponente del bien decir y en las que se atendía más a la forma que al contenido. En la actualidad, se propende a que sean verdaderas "puestas al día" de temas del más alto interés de las Ciencias y de las Humanidades.

Ahora bien, si hoy fuera a hablarles a ustedes de alguno de los problemas actualmente planteados en el campo de la estructura molecular (*), de seguro que les abrumaría con las técnicas especialísimas de su cálculo matemático y con conceptos teóricos sutilísimos, importantes para ser tratados en el petit comité de especialistas, pero nunca apropiados para una sesión académica. Existen, sin embargo, temas íntimamente relacionados con la Química cuántica que

(*) En marzo del presente año tuvo lugar, en Estocolmo y Upsala, un Simposio sobre la «Teoría cuántica de las moléculas», el más importante de los hasta ahora celebrados en Europa. La simple enumeración de las conferencias pronunciadas y de las comunicaciones presentadas, daría cuenta al lector de cuáles son los problemas vigentes actualmente en esta especialidad.

se adaptan perfectamente a las características de una lección de esta índole; temas, por otra parte, no circunscritos al campo exclusivo de la Química, sino que se adentran en los de otras ramas de la Ciencia, a las que aquélla proporciona unos fundamentos teóricos insustituibles y una base experimental poderosa. Por razones que expondré posteriormente, me decidí por la aplicación de la Química cuántica a una de las más graves dolencias que aflige actualmente a la Humanidad: el cáncer. Su título es: "HACIA UNA TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS QUE MUESTRAN ACTIVIDAD CANCERÍGENA".

El año pasado, el Prof. Rodrigo nos leyó una brillante y completa exposición sobre otra grave enfermedad, de gran actualidad: la poliomelitis, al parecer, en franco camino de contención. Hablaba entonces el médico, el hombre que vive el dolor en el duro yunque de la vida cotidiana y que experimenta muchas veces la impotencia angustiada de sus medios. Hoy, vamos a hacerlo desde el otro ángulo: el de la investigación; lucha callada, pero no menos dramática que aquélla.

La Medicina actual, impotente por sí sola para vencer a tan grave enfermedad, ha recurrido, como de ordinario, a otras ciencias afines en su intento para lograrlo: Química, Física, Biología, etcétera. Pues bien, de una de estas aportaciones de las ciencias básicas voy a hablarles a ustedes, ya que, como tendremos ocasión de observar, existe una relación íntima entre las modernas teorías de la valencia química y la actividad cancerígena mostrada por un gran conjunto de sustancias. Mas, antes de proseguir, quisiera expresar el deseo de haber acertado con la elección del tema; si no ocurriera así, pido perdón al auditorio por no haber sabido evitarle el tedio de escuchar una lección sobre tema científico no habitual.

Diré, en pocas palabras, cuáles han sido los motivos que han dirigido mi atención y estudio hacia los temas de interés médico. Durante el Curso 1950-51, estuve trabajando con el Prof. R. Daudel, Secretario del Centro de Química Teórica de Francia (Paris), sobre una de las dos grandes teorías de la valencia química: el método de los orbitales moleculares. Por entonces, dicho Centro, carente de locales propios, se albergaba en el Pabellón Curie, del Institut du Radium. Como es sabido, este Instituto tiene anejo otro laboratorio, el Pabellón Pasteur, dirigido por el Prof. Lacassagne, dedicado fundamentalmente al estudio del cáncer, y al cual pertenece el Hospital Curie. Como el Prof. Daudel trabajaba —y trabaja— en unión de sus

colaboradores sobre las aplicaciones de la Química teórica a dicha enfermedad, y dado mi continuo contacto con él, comenzó a despertarse en mí la atracción por estos temas. Acabó de desarrollarse ésta, con motivo de mi permanencia al lado del Prof. L. Pauling (Curso 1951-52), del California Institute of Technology (Pasadena), con el que trabajé sobre el método de los enlaces de valencia, la otra herramienta poderosa de que dispone el químico para el estudio de los problemas estructurales. Estaba viviendo Pauling sus grandes éxitos en el campo de la Medicina (que, en gran parte, le habían de conducir al Premio Nobel de Química 1954): descripción de la "Anemia drepanocítica" (Sickle Cells Anemia) como primer ejemplo de enfermedad molecular (1), y la interpretación de las estructuras proteínicas y formulación de su famosa teoría de la hélice α (2), que abrieron definitivamente, ante mis ojos, las perspectivas del brillante campo de investigación que a un químico ofrece la Medicina.

Actualmente, en nuestro Laboratorio estamos trabajando sobre las estructuras electrónicas de una veintena de hidrocarburos y sustancias afines, para aplicarles las teorías desarrolladas en relación con su posible actividad cancerígena.

* * *

Permitanme, antes de entrar en el desarrollo del tema, que cumpla con la costumbre tradicional, agradable y penosa, de mencionar los cambios habidos en nuestro Claustro Universitario durante el Curso que acaba de finalizar.

Se han incorporado a la Facultad de Medicina por haber ganado, tras brillante concurso-oposición, las Adjuntías de Fisiología y de la 2.^a cátedra de Patología y Clínica quirúrgicas, don José Viña Giner y don José Cano Iborra, respectivamente. A la Facultad de Derecho, y por el mismo motivo, don Vicente Sebastián Iranzo, adscrito a la cátedra de Derecho Canónico. Reciban los nuevos profesores la más cordial bienvenida en nombre del Claustro.

La Facultad de Derecho y la Universidad Valenciana sienten hondamente la pérdida, por fallecimiento, de uno de sus miembros más ilustres, el que fue catedrático de Derecho Penal, don José Arturo Rodríguez Muñoz (q. s. g. h.). Varón virtuoso y profesor insigne, dedicó su vida por entero a la cátedra y a la Universidad. Dio prueba fehaciente de ello cuando, hace ahora dos años, habiéndole corres-

pondido escribir el discurso de Apertura, sobreponiéndose a los dolores físicos de la gravísima dolencia que le conduciría al sepulcro, nos deleitó y enalteció con una lección magistral de su especialidad. Al incorporarme a esta Universidad, el Prof. Rodríguez Muñoz ya había dejado de ser miembro activo, razón por la cual no pude honrarme con el cultivo de su amistad, que tan gratos momentos proporcionó a quienes tuvieron esa dicha. Os pido, a profesores y alumnos, que dediquéis una oración por su alma.

También causó baja, por haber sido trasladado a la Universidad de Barcelona, don José María Font Rius, que durante varios años regentó en esta Universidad la cátedra de Historia del Derecho Español. Satisface así, el Prof. Font, uno de sus mayores anhelos: ejercitar la docencia en su región natal. Pérdida doblemente de lamentar, por el amigo y por el excelente profesor.

Asimismo, expresamos nuestro sentimiento por la jubilación forzosa del Profesor Auxiliar numerario por oposición de la Facultad de Medicina, don Rafael Campos Fillol. Durante cerca de medio siglo desempeñó, con toda brillantez, sus funciones, haciéndose merecedor a la gratitud de la Universidad.

Finalmente, también causó baja en la Facultad de Medicina, don Francisco Gomar Guarner, Profesor adjunto de la 2.ª cátedra de Patología y Clínica quirúrgicas, por haber ganado, tras brillantísima oposición, la cátedra de esta especialidad en la Universidad de Sevilla. Lamentando su pérdida, hemos de alegrarnos de su ascenso en la docencia universitaria, en la que le deseamos toda clase de venturas.

INTRODUCCIÓN

“The progress made in medicine during the past half century has been due in a large part to the development of the science of chemistry”

Pauling, Baskerville Chem. J., 1, 5 (1950)

A manera de introducción al tema objeto de esta Lección inaugural, vamos a tratar de exponer algunos de los conocimientos básicos de la Química cuántica. Nos serán necesarios más adelante para comprender la importante contribución de ésta a la Medicina y tener así una visión de por dónde discurren los modernos métodos científicos utilizados en la lucha contra las enfermedades que afligen a la Humanidad, que nos hacen prever un futuro inmediato de gran progreso debido a la íntima colaboración de las ciencias básicas.

Hasta principios del siglo actual, la Química se encontraba en un estado de puro empirismo y su desarrollo se basaba en la aplicación de un cierto número de reglas prácticas, con más o menos fundamento teórico. Se había descubierto el electrón y se le sabía constituyente fundamental de la materia. Se hablaba de la teoría atómica; mas, ¿los átomos tenían existencia real o, por el contrario, eran meros entes hipotéticos con los que operaban los químicos? Si lo primero era cierto, ¿cuáles eran sus estructuras? Otro gran capítulo, el de la valencia, apenas si estaba en estado embrionario. Después de la teoría dualística de Berzelius, establecida a principios del siglo pasado, se desarrolló, a mediados del mismo, la que hoy denominamos de Kekulé-Couper-Butlerov (3, 4), en la que se formulaban las bases de la valencia química (especialmente, en relación con los compuestos orgánicos): cuadrivalencia del carbono y los conceptos de enlace

INTRODUCCIÓN

químico (representado geoméricamente por un trazo) entre los átomos y de la estructura molecular. Podríamos enumerar así otros muchos ejemplos.

Fácilmente se colige que la Química del año 1900 se asemejaba, vista en conjunto, a un rompecabezas; se conocían hechos aislados, pero faltaba el criterio ordenador. Este no se alcanzó hasta el advenimiento de la teoría cuántica, la cual proporcionó la casi totalidad de sus fundamentos teóricos.

La teoría de los *quanta* nació, hace poco más de medio siglo, en la mente poderosa y profunda de uno de los más grandes físicos de todos los tiempos: Max Planck. Vino a revolucionar nuestras concepciones físicas y químicas más fundamentales, constituyendo herramienta imprescindible para el posterior desenvolvimiento de la Física y Química. Como es natural, restringiremos nuestra atención a su influencia sobre esta última. Indicaremos, antes de proseguir, que, en su desarrollo, se distinguen dos períodos netamente definidos, que abarcan casi exactamente medio siglo cada uno. Al primero, se le suele denominar era de las *mecánicas precuánticas*, reservándose para el segundo, desde 1925 hasta nuestros días, el de era de las *mecánicas cuánticas* propiamente dichas.

La primera de sus aplicaciones importantes fue realizada por Einstein, en 1907, al establecer los cimientos de lo que hoy conocemos con el nombre de teoría cuántica de los calores específicos. Si bien sus resultados sólo tuvieron validez cualitativa, sirvieron de punto de partida a las teorías elaboradas por Debye, y Born y von Kármán, que proporcionaron a aquélla una base cuantitativa.

También se debe a Einstein la segunda aplicación importante, consistente en el estudio del papel que juegan los *quanta* de luz —fotones— en las reacciones químicas y formulación de la ley del equivalente fotoquímico. Este capítulo de la Química tiene hoy gran importancia, pues incluye el estudio de alguno de los grandes procesos vitales como, por ejemplo, el de la fijación fotoquímica del carbono por la clorofila, a partir del dióxido de carbono.

La química estructural, que tanta importancia tiene en nuestros días, puede decirse que nace en 1913, con los trabajos de M. von Laue y de W. H. y W. L. Bragg, quienes pusieron a punto la técnica de difracción de rayos X con la que determinaron, por vez primera

INTRODUCCIÓN

y de manera precisa, las estructuras de los cristales y moléculas sencillas. Su aplicación intensiva nos proporcionó un conocimiento creciente sobre las estructuras de muchos cristales y de compuestos orgánicos e inorgánicos. Merece recordarse a este respecto las importantes investigaciones de Pauling al sistematizar las estructuras de los silicatos, que constituyeron la primera de sus grandes contribuciones al acervo químico. El empleo del método de difracción electrónica en el estudio de las estructuras orgánicas, fue iniciado por Mark y Wierl, en 1929. Posteriormente, Pauling, en unión de sus colaboradores (especialmente Schomaker), lo empleó intensivamente. Se determinaron mediante él las distancias interatómicas y ángulos de enlace de un gran conjunto de moléculas orgánicas. A estas técnicas ha venido a sumarse, en años muy recientes, la de la espectroscopía de microondas, que ya ha suministrado resultados muy brillantes, especialmente en relación con las moléculas más sencillas. Así, pues, merced a estos poderosísimos métodos, el químico tiene actualmente un conocimiento muy complejo de la ordenación atómica espacial y del tamaño de un número extraordinario de moléculas y compuestos cristalinos, que han prestado una ayuda muy valiosa a los estudios teóricos. Indicaremos, asimismo, la gran importancia que para el químico tiene la espectroscopía molecular (visible, infrarroja, ultravioleta y Raman), cuyo conocimiento le es imprescindible en la mayor parte de sus investigaciones.

El período más brillante de esta época precuántica es el transcurrido desde 1913 hasta unos pocos años después. Bohr y Sommerfeld, al desarrollar las primeras interpretaciones sobre los movimientos electrónicos en los átomos, establecieron las bases de las modernas teorías sobre la estructura de la materia. Vino después la explicación —también debida a Bohr— de la ley periódica de los elementos químicos en función de las estructuras electrónicas, que fue perfeccionada por Main-Smith apoyándose en datos puramente químicos.

El otro gran problema, el de la valencia química, fue objeto de las primeras consideraciones teóricas, al ponerse de manifiesto el papel fundamental jugado por el electrón en la arquitectura molecular. A Kossel se debe la explicación de la valencia iónica, lo que permitió establecer conclusiones cuantitativas sobre muchas propiedades de las sustancias y proporcionó el primer ejemplo de predic-

INTRODUCCIÓN

ción de algunas de ellas, tales como la entalpía y la entropía. Había, sin embargo, otro gran conjunto de sustancias, mucho más importante y numeroso que el de las iónicas, que esperaban la interpretación de la naturaleza del enlace en ellas existente: lo que hoy denominamos *enlace químico*, por antonomasia. Fue Gilbert Newton Lewis, en 1916, el que postuló la idea genial de que el enlace covalente —como más apropiadamente se le llama— está constituido por dos electrones compartidos por los dos átomos unidos. Admitió, además, que tanto en la valencia polar como en la apolar, los átomos tendían a adoptar la configuración electrónica de un gas noble. Sus posteriores contribuciones a este campo, así como la de otros muchos químicos, entre los que destacan Langmuir y Sidgwick, permitieron sistematizar una gran parte del conocimiento químico.

A pesar de la importancia de las contribuciones de la teoría cuántica a la Química, que le proporcionaron una base teórica fundamental, alrededor de 1924 las teorías físicas estaban en crisis. Había franco desacuerdo entre muchos de los resultados experimentales y las conclusiones teóricas, necesitando éstas retoques para acordarlas con aquéllos. En el campo de la valencia, las mecánicas precuánticas, al admitir dos tipos de orbitales electrónicos (con uno o dos núcleos), sentaban la incompatibilidad con el hecho químico de la transición continua desde el enlace covalente al iónico puros. Verdaderamente, las diferencias del «átomo de los químicos» con «el de los físicos» eran tan grandes, que parecía de todo punto imposible su conciliación. A este estado de cosas puso fin, en 1925, el advenimiento de las nuevas mecánicas cuánticas.

El carácter ondulatorio del electrón, genialmente intuido por el Príncipe Louis de Broglie y brillantemente confirmado por los experimentos de Davisson y Germer y G. P. Thomson, y la creación por Heisenberg, Schrödinger y Dirac de las nuevas mecánicas, iniciaron un período de gran brillantez en la Química cuántica, la cual experimentó un avance increíble.

El concepto de *spin* electrónico, la formulación del Principio de exclusión de Pauli y su interpretación mecanocuántica, permitieron dar una explicación definitiva al sistema periódico de los elementos químicos.

El postulado de Lewis sobre la formación del enlace covalente por

INTRODUCCIÓN

compartición de dos electrones, encontró su profundo sentido en la mecánica cuántica. Los nombres de Búrrau, Heitler y London, Slater, Pauling, Mulliken, Hückel, Lennard-Jones, Coulson, etcétera, estarán indeleblemente unidos a las nuevas formulaciones de la valencia química. A partir de 1930, comenzaron a desarrollarse —y continúan haciéndolo actualmente— nuevos aspectos de la teoría de la estructura electrónica de las moléculas, tales como la hibridación de orbitales atómicos, concepto de resonancia química y teoría de los orbitales moleculares.

Quiero llamar la atención, sin embargo, sobre un hecho de suma importancia, puesto que pone de manifiesto el límite de validez de las nuevas teorías. Desde un principio, quedó perfectamente claro que, si bien las ecuaciones mecanocuánticas —como la de Schrödinger—, proporcionan el fundamento de los estudios teóricos, únicamente admiten solución exacta en el caso de las moléculas más sencillas. En consecuencia, las teorías del enlace químico y de la estructura molecular se han desarrollado, en gran parte, basándose en datos químicos experimentales, si bien los conceptos mecanocuánticos han ejercido influencia extraordinaria sobre sus interpretaciones.

Terminaremos estas consideraciones químicas refiriéndonos a la interpretación dada por London (después de varios intentos infructuosos por parte de otros investigadores), en 1929, de las fuerzas de atracción de van der Waals, resultado de la polarización mutua de los átomos en virtud de la sincronización de sus movimientos electrónicos. Asimismo, recordaremos la elucidación de la naturaleza del enlace de hidrógeno, que tan importante papel juega en los sistemas y procesos bioquímicos.

Después de esta breve incursión por el campo de la Química, cuya región dimensional se extiende desde 10^{-7} a 10^{-8} cm., queda perfectamente claro que de ella han desaparecido los «enigmas» existentes a principios de siglo, habiendo adquirido en la actualidad el carácter de ciencia natural exacta. Ello no quiere decir que no subsistan problemas —y grandes problemas, como el de la explicación de la naturaleza de la actividad catalítica—, pero es cuestión de tiempo y de ir acumulando los materiales apropiados, para dar con la interpretación de los mismos.

Dirijamos ahora nuestra atención a otras regiones dimensionales

INTRODUCCIÓN

en las que actualmente existen «enigmas» y que guardan conexión con la teoría cuántica. Tales son el dominio nuclear, de dimensiones del orden de 10^{-12} cm., y el del macrocosmos, de 10^{24} cm., aproximadamente. Es muy posible que para ellos se haga necesario una modificación profunda de la teoría cuántica, pero esto es una cuestión que no nos atañe ahora (5). En cambio, hay un dominio dimensional, del orden de 10^{-6} cm, que nos afecta muy directamente en relación con el tema de esta lección: el de los genes y, en general, el de los sistemas biológicos.

Al presente, está firmemente arraigada la opinión de que la interpretación de los fenómenos biológicos no parece precisar la formulación de nuevos principios fundamentales, siendo suficientes nuestros conocimientos físicos y químicos actuales. En cambio, se hace necesario acumular el mayor conjunto de datos estructurales posibles referentes a estos sistemas, a los que se consagra, en la actualidad, el máximo esfuerzo. Los párrafos que siguen van dedicados a la exposición, con todo detalle, de las orientaciones que hoy privan en el campo de la Medicina.

Es de todos conocido el extraordinario progreso realizado por la Medicina en lo que va de siglo. Están ya lejanos, afortunadamente, los tiempos en que muchas enfermedades eran verdaderos azotes bíblicos; algunas otrora gravísimas, apenas son conocidas en la actualidad. Las enfermedades infecciosas van declinando, constituyendo hoy las enfermedades crónicas (cáncer, arteriosclerosis y artritis) los problemas más graves de salud (6). Prueba palpable de nuestro poder sobre ellas es el aumento de la vida media del hombre que, de 49 años a principios de siglo, supera los 65 en la actualidad, y con tendencia a un rápido aumento. La mortalidad infantil ha disminuído en más del diez por ciento en relación con su valor de hace unos 30 años. Y hemos de consignar, orgullosamente, que mucho del éxito en esta lucha del hombre contra la enfermedad se debe a la Química, que ha proporcionado la mayoría de los conocimientos básicos de la investigación médica.

Ahora bien, recordando que estas investigaciones se han realizado, no de una forma puramente científica sino, por el contrario, confiando al azar gran parte del éxito, el futuro se nos muestra esperanzador cuando se piensa que, quizá, muy pronto estemos en con-

INTRODUCCIÓN

diciones de aplicar a la investigación médica métodos totalmente científicos. Trataré de explicarme.

La utilidad del empleo de muchos medicamentos, como en el caso de la quinina, se adquirió, de manera empírica, por los naturales de las regiones en que aquéllos se encontraban. Este conocimiento hizo que, posteriormente, se profundizase en el estudio de la naturaleza de los mismos, mediante la aplicación de métodos químicos. Recordemos, por otra parte, la importancia del neosalvarsán en el tratamiento de la sífilis. Y, sin embargo, el gran descubrimiento de Ehrlich tuvo un porcentaje muy elevado de casualidad, ya que sus investigaciones se extendieron a un gran conjunto de sustancias químicas con la esperanza de encontrar, entre ellas, algunas que fueran eficaces contra esta enfermedad. Un gran paso en la lucha contra las enfermedades infecciosas fue el descubrimiento de la acción bacteriostática de la sulfanilamida, lo que atrajo la atención sobre otras sustancias afines, encontrándose que algunas de ellas le superaban en efectividad. Todavía está muy fresca en la memoria de todos el descubrimiento, debido en gran parte al azar, del primero de los antibióticos: la penicilina. Maravillados por sus grandes éxitos, los principales laboratorios y centros médicos de investigación del mundo entero se lanzaron, afanosamente, al descubrimiento de otros antibióticos. Los nombres de la estreptomicina, cloromicetina, aureomicina, terramicina, tetraciclina, etcétera, nos hablan con elocuencia de la efectividad de los poderosos métodos con que se opera actualmente.

Pues bien, rasgo común a todas estas investigaciones son las de haberse realizado, como dice muy gráficamente Pauling (7), «en la oscuridad científica o, cuando más, en un crepúsculo sombrío».

Muy poco se conoce en la actualidad sobre el mecanismo de operación de los agentes quimioterápicos, por lo que las investigaciones sobre ellos tienen un porcentaje elevado de casualidad. Una excepción la constituyen las sulfamidas que, después de los estudios de Woods y Fildes, se sabe que actúan anulando, transitoriamente, la capacidad de las bacterias a utilizar una sustancia importante, el ácido p-aminobenzoico. En consecuencia, el día en que pueda superarse este estadio, se habrán establecido los fundamentos de la farmacología real, lo que conducirá a un progreso efectivo en la práctica de la medicina.

INTRODUCCIÓN

Ahora bien, alcanzar esta meta supone desarrollar las tres etapas siguientes (8):

a) Poseer el conocimiento más completo de las estructuras moleculares de los agentes quimioterápicos.

b) Análogo conocimiento de algunos de los constituyentes de los vectores de enfermedad (bacterias, virus, moléculas químicas, etcétera) y del organismo humano, con los que aquéllos entran en contacto.

c) Naturaleza de las fuerzas intermoleculares que entran en juego en las interacciones de dichos agentes con el organismo humano.

Aun cuando la explicación detallada de cada uno de los apartados anteriores se sale del límite del presente trabajo, dada su extraordinaria importancia e íntima relación con la Química, indicaremos los aspectos más salientes de los mismos.

Durante bastantes años, los métodos convencionales de la Química orgánica fueron los únicos de que se dispuso para conocer las estructuras moleculares de los agentes quimioterápicos. En estos últimos tiempos, los métodos de difracción, indicados anteriormente, han reemplazado a aquéllos, en especial en el caso de moléculas complejas. Tal ocurrió con la penicilina, cuya estructura fue determinada por la técnica de difracción de rayos X. Asimismo, la aplicación intensiva de estos métodos hizo que se desterrasen muchas de las estructuras admitidas por los orgánicos clásicos. Así, por ejemplo, en la molécula de neosalvarsán se había admitido que existía un doble enlace entre los átomos de arsénico. Su estudio por difracción de rayos X, realizado no hace mucho, ha puesto de manifiesto que contiene un anillo de seis átomos de arsénico, cada uno de los cuales está unido a otros dos por enlaces sencillos. Como resumen de estas breves consideraciones, puede afirmarse que, en términos generales, en la actualidad está resuelta la determinación de las estructuras de las sustancias quimioterápicas que contengan hasta unos cincuenta átomos.

El conocimiento de las estructuras moleculares de algunos de los constituyentes principales del cuerpo humano se halla, al presente, muy avanzado. Los estudios realizados, entre otros, por Pauling y sus colaboradores (28), sobre las configuraciones cristalinas de los aminoácidos y péptidos sencillos, permitieron deducir las estructuras de

INTRODUCCIÓN.

las principales proteínas, de tal suerte que hoy conocemos sus parámetros estructurales con un error de $\pm 0'02$ A en las distancias interatómicas y de $\pm 2^\circ$ en los ángulos de enlace. Para dar una idea de lo que representan dichos errores diremos que, si se construyen los modelos moleculares en la escala $1 \text{ A} = 2'5 \text{ cm.}$, éstos han de ser exactos dentro de $0'01 \text{ cm.}$ Asimismo, tales estudios han revelado el gran papel del enlace de hidrógeno en estas estructuras y la existencia de fuerzas por enlace de hidrógeno entre segmentos próximos de dos cadenas polipéptidas. Las investigaciones futuras sobre las proteínas, ácidos nucleicos, macromoléculas, etcétera, han de basarse, para ser de utilidad, sobre medidas de la precisión antes citada.

Diremos, por último, algunas palabras referentes a la explicación de la naturaleza de las fuerzas que entran en juego en las interacciones de las sustancias quimioterápicas y los organismos vivos. Sin embargo, se hace necesario una aclaración previa. Estas interacciones pueden ser de dos tipos: reacción química de dichos agentes con algunos de los constituyentes de los organismos, o formación de complejos moleculares, debidos a las llamadas fuerzas intermoleculares. Son estas últimas las que atraen nuestra atención ahora. Conviene recordar a este efecto, que siendo las fuerzas intermoleculares operativas únicamente a distancias interatómicas muy pequeñas, para que sean efectivas, el agente quimioterápico ha de estar en contacto atómico con una molécula del organismo contra el cual actúa.

Pauling cree que las fuerzas que intervienen en este gran problema biológico son de la misma naturaleza que las ejercidas entre los anticuerpos y las sustancias químicas ordinarias, fundamento de las reacciones serológicas, explicadas por él y sus colaboradores (9). En consecuencia, una breve descripción de las mismas será igualmente válida para el problema que aquí nos preocupa.

A partir de estudios muy delicados, que requirieron la aplicación de cálculos mecanocuánticos complejos y datos estructurales muy precisos, Pauling y sus colaboradores llegaron a la conclusión de que, para formarse un enlace efectivo entre el anticuerpo y el hapteno, éste debería poseer forma y tamaño apropiados—teoría de la complementariedad—, de tal suerte que, por yuxtaposición de las débiles fuerzas entre los grupos atómicos próximos de ambos, se forma-

INTRODUCCIÓN.

ría el energético enlace citado. Por consiguiente, una desviación de sólo 1 Å —la cuarta parte del diámetro de un átomo— en el tamaño o en la forma, sería suficiente para impedir (en virtud de un mecanismo de impedimento estérico) la formación de dicho enlace efectivo.

El factor que sigue en importancia al precedente es la complementariedad de carga en el hapteno —positiva o negativa— con la del anticuerpo —negativa o positiva—, llegándose a la conclusión de que la separación entre ambas cargas no debe ser mayor de 2 Å. Finalmente, señalaremos —sin entrar en más detalles— que las restantes fuerzas que intervienen en los procesos biológicos son las fuerzas por enlace de hidrógeno y las atractivas de van der Waals ($\propto r^{-6}$).

No quisiera terminar esta introducción sobre los nuevos horizontes de la investigación médica, sin referirme al concepto de *enfermedad molecular*, nombre dado, en páginas anteriores, a la *sicklemia*.

Hablando en términos generales puede decirse que todas las enfermedades son moleculares, puesto que tanto los organismos atacados como los vectores de enfermedad están formados por moléculas. Corroborando esto, recordemos la conocidísima acción envenenadora del monóxido de carbono que, como es sabido, resulta de la unión de estas moléculas con las de hemoglobina de la sangre. Pues bien, el sentido dado por Pauling, Itano, etcétera (10), a la *Sicklemia* como primer ejemplo conocido de enfermedad molecular, es que el paciente que la sufre —1 de cada 400 negros, en los Estados Unidos— contiene en su sangre *moléculas de hemoglobina de forma anormal*, que se diferencian de las normales en sus globinas y no en los hemes. El proceso de *sickling* que guarda íntima relación con los procesos anticuerpo antígeno, acabados de indicar, lo explican los autores precitados de la forma siguiente: Supongamos que en las globinas de estas moléculas anómalas existe una región superficial no presente en las normales y que sean complementarias de otras regiones superficiales de la molécula de hemoglobina. En condiciones apropiadas (presiones parciales reducidas de O₂ y CO) pueden producirse interacciones entre estas regiones, lo que origina una alineación parcial de las moléculas en el interior de la célula, la cual da lugar a la birrefringencia de los eritrocitos (que se observa) y provoca una distorsión en la célula para que pueda acomodar, en sus confines, esta configuración pseudocristalizada dotada de cierta rigidez. De

INTRODUCCIÓN

esta suerte, se explican perfectamente los efectos patológicos de la *sicklemia*, ya que la existencia de estas configuraciones de moléculas anómalas disminuye el flujo sanguíneo en los capilares, lo que produce la anoxia de los tejidos afectados. Ahora bien, la adición de O₂ o de CO rompe esta pseudocristalización, al hacerlo algunos de los enlaces débiles entre las moléculas de hemoglobina, favoreciéndose la formación de enlaces de las moléculas gaseosas con los átomos de Fe de los hemes.

Al espíritu científico, tan despierto en nuestros días, no puede pasarle desapercibido la importancia extraordinaria que tiene haber aclarado, en todos sus detalles, el origen de esta enfermedad. Nace así la *gran posibilidad* de planear, a partir de nuestros conocimientos estructurales moleculares, la especificación de una molécula sencilla que, al combinarse con las anormales de hemoglobina, interfieran en la pseudocristalización de éstas y con ello se evite la grave crisis de la enfermedad. De esta forma, aplicando por vez primera el conocimiento científico en toda su amplitud, se habría desarrollado un agente quimioterápico cuya acción estaría exenta, según Pauling (7), «de la mediación importante del azar».

Cabe que nos preguntemos, para terminar con esta introducción, si las enfermedades moleculares serán raras o, por el contrario, más numerosas de lo que pensamos. Pauling (2) se muestra franco partidario de esto último, lo que justifica así. El descubrimiento de las moléculas anormales de hemoglobina ha sido relativamente fácil debido a que esta sustancia constituye, aproximadamente, el 1 por 100 en peso del cuerpo humano; ello unido, a su fácil extracción y caracterización. Pero sí, según dicho autor, el número de proteínas contenidas en nuestro organismo es del orden de las 100.000, la cantidad media que de cada una de ellas existe en nosotros (aparte el agua), será de unos 100 mg., e incluso de algunas proteínas importantes habrán proporciones aún menores. Hemos de meditar, por tanto, lo que representan estas cantidades tan pequeñas para darnos cuenta de la grandísima dificultad que supone aislar del organismo humano estas proteínas, caracterizarlas, estudiarlas, etcétera. He aquí, pues, un espléndido campo de investigación con el que hemos de enfrentarnos en estos años próximos los químicos, médicos, biólogos, etcétera.

HACIA UNA TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS QUE MUESTRAN ACTIVIDAD CANCERÍGENA

“The world es incurably mathematical“

Frase leída por C. A. Coulson en la conferencia de Shelter Island (Estados Unidos), septiembre de 1951.

Hace aproximadamente un cuarto de siglo, se descubrió que ciertas sustancias químicas (del grupo de los hidrocarburos polibencénicos y afines) engendraban el cáncer al extenderlas sobre la piel (pincelar) o al inyectarles en los seres vivos.

Este hecho atrajo la inmediata atención de los especialistas, que pensaron sería el camino más directo para dilucidar el mecanismo de cancerización y, en consecuencia, establecer las bases de la terapéutica apropiada. Es bien conocido que, por desgracia, poco se avanzó en esta dirección y, actualmente, el proceso de la inducción experimental del cáncer sigue siendo uno de los enigmas mejor guardados para el hombre, que ha desplegado en su desentrañamiento los más grandes esfuerzos de inteligencia y de medios.

En la pág. 25, se estableció que una de las etapas fundamentales de la moderna investigación de una enfermedad consiste en conocer, con todo detalle, la estructura del vector de enfermedad, en el presente caso sustancias químicas.

Cuantos métodos físicoquímicos experimentales tuvo a su disposición el investigador se emplearon a este objeto, tratándose de establecer una relación o relaciones entre las estructuras moleculares de estas sustancias y su poder cancerígeno. A pesar del gran material

acumulado, jamás se llegó a resultados positivos. Sin embargo, hace unos quince años, aproximadamente, la Química teórica aportó una técnica nueva, muy esperanzadora.

La teoría cuántica de las moléculas conjugadas se ha desarrollado según dos métodos principales: el de los orbitales moleculares y el de los enlaces de valencia, conduciendo ambos a resultados concordantes. [Muy recientemente, ha comenzado a emplearse el método del electrón libre, con el que se llega a conclusiones coincidentes con las de aquéllos.] La aplicación intensiva de los mismos nos ha dado a conocer las estructuras finas de las moléculas conjugadas, denominadas *estructuras electrónicas*, que han abierto un nuevo camino al estudio de la relación entre poder cancerígeno y estructura molecular; y, lo que es más importante aún, sin necesidad de acudir a la experimentación previa. Estas investigaciones presentan perspectivas muy halagüeñas, ya que se ha podido establecer relaciones cuantitativas entre algunas de las características moleculares de dichas sustancias y su acción fisiológica. Además, estos estudios constituyen el primer ejemplo de aplicación cuantitativa de los métodos mecanocuánticos a los sistemas y procesos biológicos, abriendo cauce para nuevas investigaciones que, de seguro, encontrarán aplicación en otras cuestiones biológicas del más alto interés, tales como la mutación de los genes, actividad hormonal, etcétera.

Tema de tanto interés para el químico como para el biólogo, ha sido objeto de numerosos trabajos en estos últimos años. Muy recientemente, han aparecido dos «puestas al día»: una, debida a Coulson (11); la otra, a los esposos Pullman (12), muy conocidos éstos por sus importantes contribuciones teóricas al problema del cáncer. En el presente año, estos últimos han publicado una extensa monografía (13) en la que se hace un estudio, prácticamente exhaustivo, de este importante tema.

Nuestra exposición consistirá en dar una visión general del estado actual de estos estudios, después de un breve relato histórico y hacer un repaso de sus fundamentos físicomatemáticos.

RESUMEN HISTÓRICO

Como introducción al estado actual de una posible teoría cuántica de la cancerización por los hidrocarburos aromáticos y moléculas afines, hemos creído conveniente exponer un breve resumen histórico, que nos será muy útil para la posterior comprensión de estos fenómenos.

Teoría de Schmidt.—Entre los años 1938 y 1941, el profesor alemán Otto Schmidt estableció los fundamentos de una teoría rudimentaria que trataba de relacionar el poder cancerígeno de los hidrocarburos polibencénicos con sus peculiaridades estructurales (14). Según esta teoría, la acción fisiológica de dichas moléculas se debía a que contenían unos electrones especiales, dotados de gran movilidad, que hoy conocemos con el nombre de electrones π . Basaba su hipótesis en que estos electrones eran responsables de la casi totalidad de sus propiedades químicas y en la observación de que, cuando se hidrogenaban estas sustancias, disminuía su actividad cancerígena, evidentemente por hacerlo el número de aquéllos.

Para desarrollar su teoría, Schmidt empleó unas concepciones electrónicas bastante elementales de los hidrocarburos aromáticos (en gran parte, extraídas de la orgánica clásica), que guardan una cierta relación con el método que hoy conocemos con el nombre del electrón libre (15). De acuerdo con ellas, en las moléculas de los hidrocarburos polibencénicos existen grupos estables de 6 electrones (grupos bencénicos) y 10 electrones (naftalénicos) —jamás una cadena abierta, como la del etileno o del butadieno—, delimitando regiones moleculares independientes que albergan dos electrones —es decir, regiones de alta densidad electrónica—, responsables de sus propiedades químicas y, por extensión, de su actividad cancerígena. Además, estas regiones

activas trataban de conservar, a ser posible, su individualidad en las reacciones químicas. De aquí, que a su teoría la denominase «Kasten model» o «método de los recintos». La génesis de la cancerigenación la explicaba suponiendo que estos electrones móviles catalizan una reacción química en el edificio celular, provocando una suerte de mutación.

Aun cuando estos «recintos» o «unidades» estables son los mismos para las moléculas de antraceno (fig. 1) y fenantreno (fig. 2), sin embargo, las regiones de alta densidad electrónica son completamente

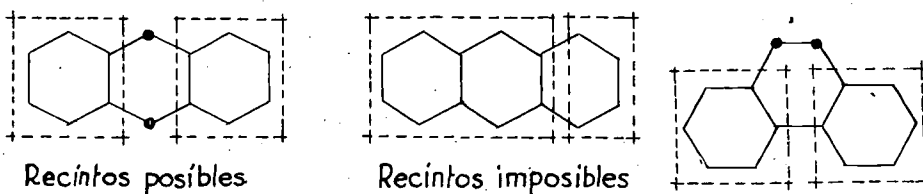


figura 1

figura 2

distintas: *mesoantracénica* y *mesofenántrénica*, respectivamente. Veremos que esta diferenciación tiene una importancia extraordinaria. En las moléculas en que pueden existir ambas regiones, como en el benzo — 1, 2 antraceno (fig. 3), Schimdt, pensando como un químico de su época, atribuía mayor importancia a la mesoantracénica.

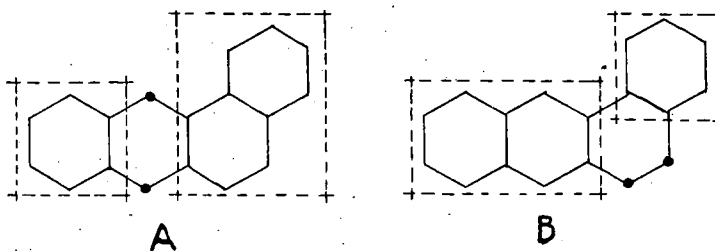


figura 3

También trató de explicar este autor la influencia de los sustituyentes sobre la acción cancerígena. Así, por ejemplo, la introducción de un grupo metilo en la proximidad de la región activa, aumenta la densidad electrónica de ésta y, por consiguiente, su poder canceri-

geno; por el contrario, la introducción de un nitrógeno, la disminuiría y, por tanto, también su actividad cancerígena.

Puede comprenderse fácilmente que una teoría tan sencilla como la desarrollada por Schmidt fuera incapaz de explicar el fenómeno complejísimo de la cancerigenación, por lo que hemos de considerarla, con Coulson (11), «como simplemente sugestiva». Indiquemos sus defectos principales.

Aun cuando las «unidades» elegidas por Schmidt (benceno y nafaleno) presentan una gran estabilidad consideradas aisladamente, nada permite establecer que sigan conservando su individualidad cuando pasan a formar parte de sistemas más complejos. Por el contrario, consideraciones de tipo teórico (cálculos mecanocuánticos) y experimental (espectros ultravioleta de absorción, röntgenogramas, etcétera) permiten afirmar que se funden con el conjunto.

Otra imperfección de la teoría es la de no permitir establecer diferencias de tipo cuantitativo entre las actividades cancerígenas de los isómeros pertenecientes a un mismo esqueleto molecular. Tal es el caso de las moléculas dibenzo — 1, 2, 5, 6 antraceno (fig. 4) y dibenzo — 1, 2, 7, 8 antraceno (fig. 5), a las que esta teoría asigna una misma actividad; sin embargo, se sabe que la primera es medianamente activa

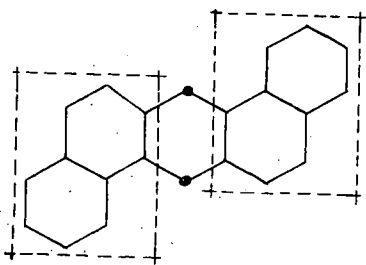


figura 4

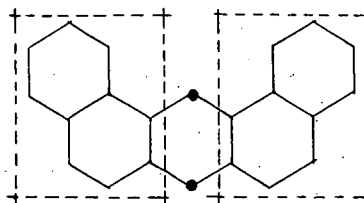


figura 5

(+ +) y la segunda sólo débilmente (+). En cambio, teoría y experimentación coinciden al afirmar que el isómero dibenzo — 1, 2, 3, 4 antraceno (fig. 6) es inactivo (—). Ahora bien, un estudio químico comparativo de esta molécula con las dos anteriores, pondría en tela de juicio este acuerdo.

Como defectos menores de la teoría podemos indicar la introduc-

ción de los sustituyentes, en gran parte arbitraria, y la consideración de que éstos tendrán efecto local, cuando hoy sabemos que su acción se extiende a la totalidad del edificio molecular.

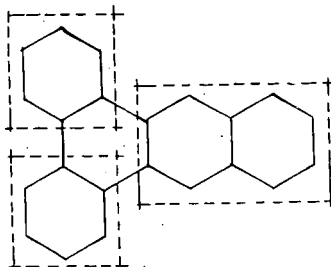


figura 6

A pesar de todo lo dicho, en el haber positivo de la teoría de Schmidt haremos constar las tres aportaciones importantes siguientes: 1) La existencia en las moléculas de una región mesofenántrica les confiere un comportamiento muy distinto de las que no la poseen. 2) El enlace químico de esta región muestra una actividad muy grande. 3) Cuando una molécula exhibe las dos regiones activas citadas, presentan doble tipo de reactividad. Veremos posteriormente que estas consideraciones fueron plenamente confirmadas.

Teoría de Svartholm.—Hemos indicado que uno de los defectos de la teoría de Schmidt fue el empleo de una concepción electrónica molecular muy elemental. Svartholm (16) salvó esta insuficiencia desarrollando una teoría, basada en los trabajos de Pauling y sus colaboradores, en la que las estructuras reales de las moléculas aromáticas se consideraban como la superposición de estructuras supuestas (p. ej., las de Kekulé y Dewar, para el benceno); por consiguiente, algunos enlaces de las moléculas reales tenían mayor carácter de doble enlace que otros. Ciertamente, la aportación de este autor fue esencialmente química y no biológica, contribuyendo a desarrollar el método de los *diagramas moleculares*. También puso de manifiesto la importancia de los electrones π .

Observó, además, que el enlace de la región mesofenántrica presentaba el mayor carácter de doble enlace y, por consiguiente, esta

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

región debería mostrar mayor facilidad para reaccionar por adición y ser el asiento de la actividad cancerígena. También admitió que los átomos de la región mesoantracénica tenían tendencia a reaccionar por adición; las moléculas que mostraban ambas regiones, éstas se influenciaban mutuamente.

Podemos resumir las principales contribuciones de la teoría de Svartholm así: 1) Empleo, por primera vez, de los cálculos mecanocuánticos para determinar las estructuras electrónicas de las moléculas. 2) La región mesofenantrénica goza de ciertas propiedades eléctricas caracterizadas por un índice (el que hoy llamamos índice de enlace). 3) Los electrones π son los responsables del carácter de doble enlace de los enlaces de las moléculas aromáticas. 4) Las propiedades cancerígenas de los hidrocarburos debían asociarse con su facilidad para reaccionar por adición.

Contribución de los químicos teóricos franceses (los Daudel y los Pullman, y sus colaboradores) y otros.—Las aportaciones de la moderna escuela francesa de químicos teóricos al estudio de este problema, son las más importantes de las realizadas hasta el presente y han permitido establecer, por vez primera, relaciones de tipo cuantitativo entre la actividad cancerígena y ciertas características de las estructuras moleculares.

En 1943, el profesor Lacassagne, atraído por las teorías de Schmidt y Svartholm, propuso a Daudel trabajar sobre ellas con el fin de mejorarlas y ampliarlas. Dado lo extenso del programa propuesto, éste requirió la colaboración de una matemática, Mlle A. Boucher (hoy Mme A. Pullman) agregándose después Mme Daudel, Pullman, Martin, Jacques, Jean, etcétera, quienes durante un cierto tiempo trabajaron en colaboración. Cuando el grupo se dividió, vino a ser muy difícil poner en claro las contribuciones específicas de cada uno de los miembros. Es justo consignar, sin embargo, que las primeras publicaciones *in extenso* sobre esta cuestión, se deben a Mme A. Pullman (17). El lector interesado en conocer las aportaciones individuales, puede consultar el trabajo de Coulson (11), así como otras publicaciones (18, 19).

Las contribuciones de los químicos teóricos franceses se compendian en las dos etapas siguientes.

A. Se mejoró la teoría desarrollada por Svartholm aplicándose, de manera cuantitativa, los métodos del enlace de valencia (mesomería) y de los orbitales moleculares (O. M.) al cálculo de las estructuras electrónicas de las moléculas. Estos estudios se clasifican en dos grandes grupos: los que permitieron «describir relaciones y establecer conceptos» y los que tuvieron por objeto «mejorar las técnicas empleadas».

Se introdujo un «índice eléctrico» —del que hablaremos posteriormente con todo detalle— para caracterizar la región mesofenantrénica. Adelantaremos que se basaba en los llamados *índices estructurales estáticos* (de valencia libre y de enlace, y la carga electrónica), correspondientes al primer estadio de aplicación de los cálculos de la Química teórica a la reactividad química.

Al grupo segundo pertenecen los desarrollos teóricos de Greenwood (20), quien aplicó el método O. M. al estudio de las emigraciones de carga y de las variaciones de los índices de enlace en las benzacridinas, extendiendo el trabajo primitivo de A. Pullman por el método de la mesomería. Muy recientemente, estas mismas moléculas fueron estudiadas, según el método O. M., por Daudel y colaboradores (21). Otros trabajos teóricos sobre las emigraciones de carga se deben a Nebbia (22). Complementó esta labor teórica, los experimentos realizados por Badger (23) sobre las reacciones de adición del tetróxido de osmio por los hidrocarburos polibencénicos, que permitieron establecer relaciones cuantitativas sobre la reactividad de la región mesofenantrénica.

Los resultados logrados en esta primera fase fueron altamente interesantes, en especial, por lo que se refiere a las moléculas pertenecientes a un mismo esqueleto molecular (benzacridinas y metilbenzantracenos).

B. La segunda etapa (que no tiene límite definido de separación con la anterior, sino que, a veces, interfiere con ella), y más fundamental, consiste —pues, la estamos viviendo— en reemplazar los índices estructurales estáticos por los dinámicos (energías de localización o de polarización) (*), habiéndose empleado exclusivamente el método O. M. para el cálculo de estos índices. También ponen de manifiesto

* Daudel se atribuye la paternidad de esta idea (Ref. 21).

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

estas nuevas teorías la importancia de la región mesoantracénica de los hidrocarburos polibencénicos en el proceso de cancerigenación. Además, por primera vez, se desarrolla una teoría interpretativa de la actividad metabólica de dichas moléculas.

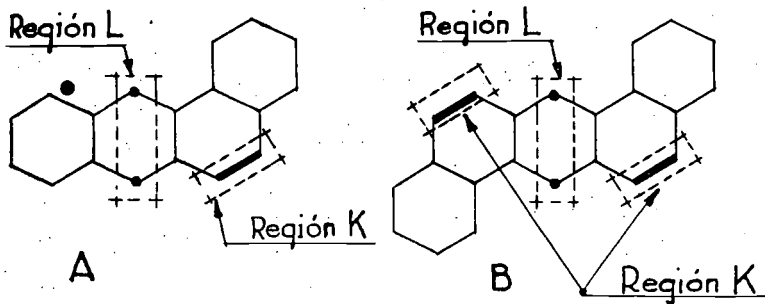


figura 7

Fácilmente se colige el avance extraordinario de esta segunda etapa con respecto a la primera, en la que se ha logrado establecer una relación general entre la actividad cancerígena y la reactividad química de las moléculas.

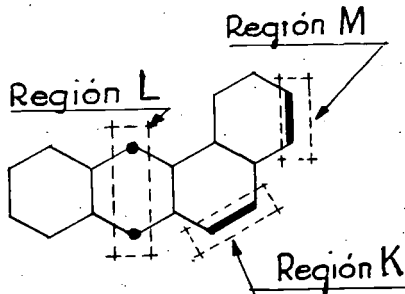


figura 8

Resumiendo las consideraciones anteriores, podemos adelantar el papel fundamental que juegan, en relación con la actividad cancerígena de los hidrocarburos polibencénicos, las regiones mesofenantrénica y mesoantracénica. Se les denomina, siguiendo una nomenclatura

arbitraria introducida por A. Pullman (24), *regiones K y L*, respectivamente (fig. 7). Con posterioridad, al hacerse el estudio de la interpretación metabólica (25.), se vio la necesidad de considerar una región nueva, la *región M* (fig. 8).

FUNDAMENTOS FÍSICOMATEMÁTICOS DE LAS TEORÍAS DE LA VALENCIA

Las teorías que desarrollaremos posteriormente, relacionando la actividad cancerígena de los hidrocarburos polibencénicos con sus características estructurales, se basan en el empleo de los cálculos y conceptos mecanocuánticos. Por ello, hemos creído conveniente exponer aquí los aspectos más fundamentales de los mismos. Ahora bien, dado que el tema no se circunscribe al interés exclusivo del químico teórico, sino también al de los orgánicos, médicos, biólogos, etcétera, esta exposición tendrá un carácter cualitativo. Seguimos así el criterio sustentado por Coulson (11) y los esposos Pullman (13).

Si consideramos la molécula de butadieno, la más sencilla de las conjugadas del grupo de los polienos, y tratamos de representar su fórmula estructural, se observa que no hay más que una sola forma de hacerlo:



En cambio, para la molécula de benceno, la más sencilla de las aromáticas, las estructuras A y B (fig. 9), llamadas de Kekulé, son igualmente probables. Asimismo, también se han propuesto las C, D y E (fig. 9), llamadas de Dewar, y muchas más. Característica fundamental de todas ellas es que ninguna, aisladamente, es suficiente para explicar el comportamiento químico del benceno.

Durante muchos años, los químicos orgánicos se enfrentaron con este grave problema, al que no se halló solución hasta el advenimiento de la mecánica cuántica, en 1925 (26, 27).

Conceptos fundamentales.—Desde hace unos cuarenta años, el químico sabe que el electrón juega un papel esencial en la arquitectura molecular. Justo es que nos refiramos a él en primer término.

La física clásica lo consideró como un *corpúsculo puntual*, del cual determinó su masa y el valor de la carga eléctrica negativa

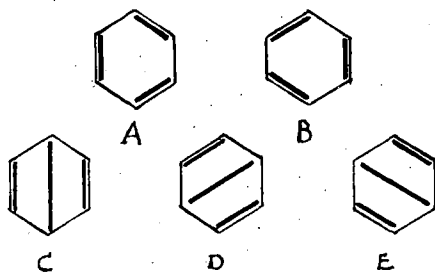


figura 9

que portaba, la carga elemental. Sin embargo, hoy sabemos que esta visión es incompleta, pues, en determinadas condiciones, muestra carácter ondulatorio. Por consiguiente, nuestra concepción actual del electrón es la de considerarlo bajo este doble aspecto, es decir, como un corpúsculo no puntual, pero susceptible de manifestarse como si lo fuera.

El fin primordial de los cálculos mecanocuánticos consiste en determinar una función $\Psi(x, y, z, t)$, llamada *función de onda*, que describe el comportamiento del sistema, en nuestro caso el del electrón.

Esta función cumple ciertos postulados (28), sobre los que se ha fundamentado la mecánica cuántica. Nosotros sólo citaremos los que más directamente nos atañen aquí.

1. La función ψ satisface a una ecuación, denominada *ecuación de ondas o de Schrödinger*, que podemos considerar como la traducción mecanocuántica del principio clásico de conservación de la energía.

2. Se refiere al significado físico de esta función. El cuadrado de la misma, Ψ^2 , da la probabilidad de hallar el electrón en el punto de coordenadas (x, y, z) , en el instante t ; o, dicho en otras palabras, nos da la densidad electrónica en dicho punto.

Con arreglo a este último postulado, se ha sustituido el sentido

determinista del conocimiento físico por el *probabilístico o estadístico*. Aquella parte del espacio en que la probabilidad de hallar al electrón sea grande, le llamaremos *región de localización electrónica* la cual, como veremos, es susceptible de representación geométrica.

Otro aspecto importante de la naturaleza del electrón es la de poseer un *spin* (palabra inglesa que significa giro), que viene caracterizado por un número cuántico, que sólo puede tomar dos valores: $+ 1/2$ o $- 1/2$ (en unidades cuánticas).

Un hecho también fundamental del mundo microfísico relacionado con el electrón, es su sometimiento al Principio de exclusión de Pauli que, si bien se enunció en la época de las mecánicas precuánticas, encontró su profundo significado en la mecánica cuántica. En términos generales, establece: «Dos electrones no pueden estar a un tiempo en el mismo estado cuántico».

Orbitales atómicos.—Los físicos, acostumbrados al concepto determinista de la localización electrónica en el átomo según ciertas órbitas, al enfrentarse con la idea probabilista y emplear la función Ψ para describir el comportamiento del electrón, le dieron a ésta, como generalización, el nombre de *orbital atómico*.

La resolución de la ecuación de Schrödinger nos muestra la existencia de diferentes tipos de orbitales atómicos, de los cuales sólo nos interesan ahora los *s* y *p*. La representación geométrica de los orbitales *s* pone de manifiesto que tienen forma esférica, estando el centro en el núcleo atómico; es decir, que esta región de localización atómica no tiene dirección privilegiada (fig. 10). Por el contrario, las orbitales *p*—que son tres por cada número cuántico principal—muestran direcciones privilegiadas: sus regiones de localización atómica están dirigidas según los tres ejes coordenados (fig. 10). Por extensión, se acostumbra a designar a los electrones localizados en las regiones respectivas, electrones *s* y *p*, los cuales se dice que tienen la simetría de los orbitales correspondientes. Por consiguiente, las probabilidades de localizar estos electrones serán máximas en las regiones geométricas indicadas.

Es perfectamente conocido de todos que el concepto básico de la Química orgánica es la cuadrivalencia del carbono. Ahora bien, la con-

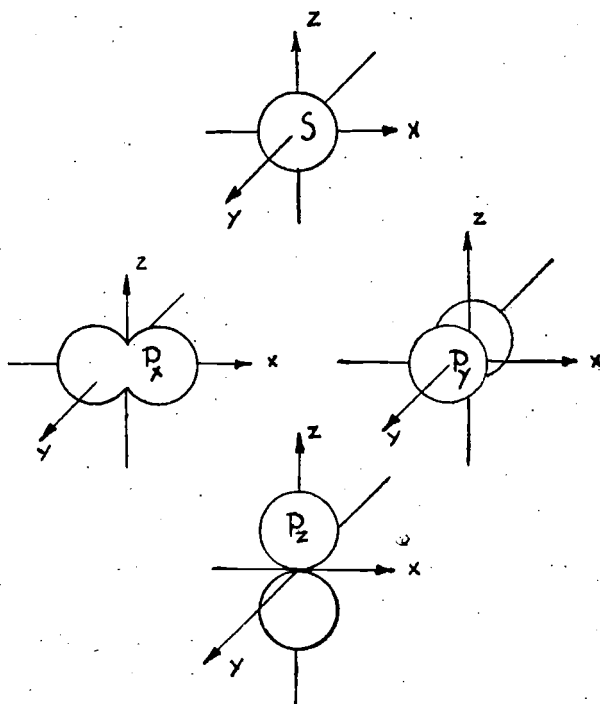
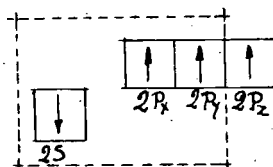
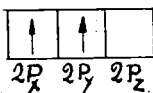


figura 10

figuración electrónica del átomo de carbono (fig. 11) —y en virtud de un principio que indicaremos posteriormente— es incapaz de expli-

Capa L



Capa K



figura 11

figura 12

carlo. Para resolver esta dificultad, los químicos han comprobado que muchos átomos, al entrar en reacción, adoptan una configuración es-

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

pecial, a la que denomina «estado de valencia». Para el átomo de carbono se indica la figura 12. La nueva configuración explicaría su funcionamiento como cuadrivalente, pero fácilmente puede apreciarse que los enlaces químicos que se forman no serán equivalentes (dadas

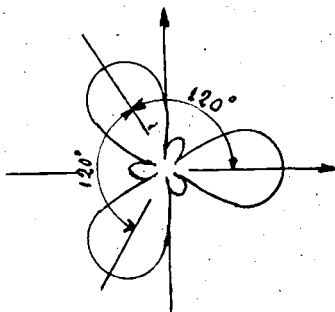


figura 13

— Tetraédrica
 - - - Trigonal
 Digonal

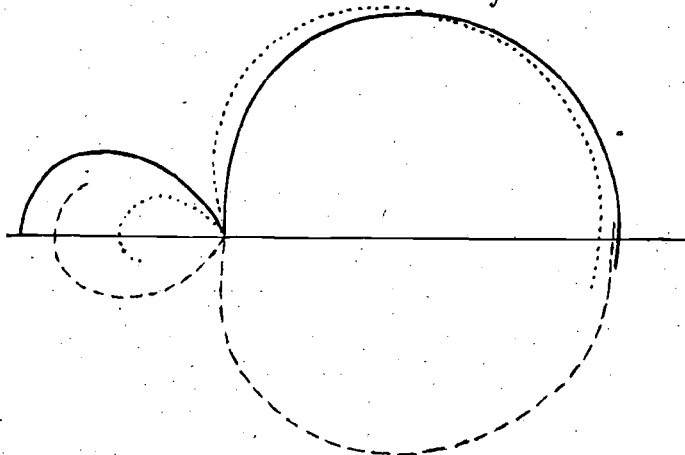


figura 14

sus diferentes características de simetría), en contra de los hechos experimentales. Entonces los químicos, siguiendo a Pauling, admitieron que un orbital *s* y dos *p* se «mezclan», según un proceso mate-

mático llamado *hibridación trigonal*, formándose tres orbitales *híbridos trigonales*, sp^2 , que ya son equivalentes. Los ejes de simetría de sus regiones de localización están situados en un mismo plano y forman entre sí ángulos de 120° (fig. 13). El orbital atómico restante, $2p_z$, sigue inalterable por no haber entrado en este proceso y su región de localización es perpendicular al plano de los orbitales híbridos. Posteriormente veremos, que esta diferenciación es muy importante en relación con la formación de los enlaces químicos y la estereoquímica de las moléculas. Convendrá señalar que el híbrido sp^2 es más «fuerte» que los orbitales s o p puros. Para el átomo de carbono son también fundamentales las hibridaciones tetraédrica y digonal (figura 14).

Para terminar con estas consideraciones, vamos a referirnos a un concepto que, si bien no tiene una base teórica, nos será muy útil desde el punto de vista cualitativo; se trata de la «nube electrónica».

Como el movimiento de los núcleos es mucho más lento que el de los electrones (por ser más pesados), un desplazamiento sensible de aquéllos se realizará en el campo creado por la distribución media de los electrones, ya que éstos, entretanto, han tenido tiempo de pasar repetidas veces por todos los puntos de su «órbita». En este sentido es como debemos entender el concepto de «nube electrónica» o «nube de carga». Basándose en él, en lugar de hablar de que la probabilidad de encontrar el electrón en un punto de su región de localización vale $1/2$, lo expresamos diciendo que en dicho punto se encuentra localizado $1/2$ electrón.

Orbitales moleculares.—Hasta aquí hemos dedicado la atención al átomo aislado. Ha llegado el momento de hablar de la molécula, conjunto de átomos unidos por enlaces químicos, cuyo proceso de formación es importante para la interpretación de sus propiedades.

Cuando un átomo, normal o «preparado» (según los casos), se aproxima a otro, sus nubes electrónicas entran en contacto y se dicen que interaccionan; si llegan a «recubrirse», y se cumplen otras condiciones, se origina una interacción energética, lo que se expresa diciendo que se ha formado un *enlace químico*. En este proceso, los orbitales atómicos pierden su individualidad y se forma un *orbital molecular*.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

El químico denomina *electrones de valencia* a los de la capa más externa de cada átomo, que son los que intervienen en la formación de los enlaces y, por consiguiente, son sus nubes electrónicas las que han de recubrirse.

A continuación sumariamos las condiciones cualitativas que rigen la formación del enlace químico.

1. El número de enlaces químicos que puede formar un átomo es igual al de sus electrones de enlace (desapareados), o sea al de orbitales atómicos simplemente ocupados (véase fig. 12).

2. Los spines de los dos electrones que forman un enlace han de ser antiparalelos, es decir, de sentido opuesto.

3. La dirección del enlace será aquella en la que ambas nubes electrónicas tengan la máxima densidad electrónica, es decir, donde se realice el *máximo recubrimiento*. Una consecuencia de esto es que cuanto mayor sea el recubrimiento, más fuerte será el enlace formado.

Electrones σ y π .—Aplicemos ahora los conceptos acabados de exponer, a la interpretación de la estructura molecular.

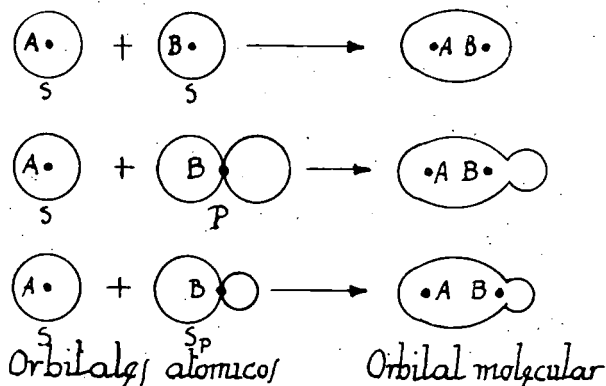


figura 15

Hay dos tipos principales de recubrimiento y, por consiguiente, de enlaces químicos. Así, cuando se recubren dos orbitales *s*, uno *s* y otro *p*, uno *s* con otro híbrido *sp* (de cualquiera de sus tipos), dos hi-

bridos sp y dos p axialmente, los orbitales moleculares formados reciben el nombre de *orbitales σ* y, por extensión, a los enlaces se les llama *enlaces σ* y a los electrones, *electrones σ* . En la figura 15 se representan gráficamente algunos ejemplos de estos orbitales.

La característica fundamental es que sus regiones de localización electrónica tienen simetría axial en torno a la línea de unión de los núcleos y están casi totalmente localizadas entre éstos. Todos los llamados *enlaces simples* pertenecen a este grupo.

El otro tipo de recubrimiento y que, por consiguiente, origina un orbital molecular diferente, tiene lugar de una *manera lateral* entre dos orbitales atómicos p . Para que se cumpla el principio del máximo recubrimiento, los dos orbitales p han de ser paralelos (fig. 16). Al orbital molecular formado se le denomina *orbital π* .

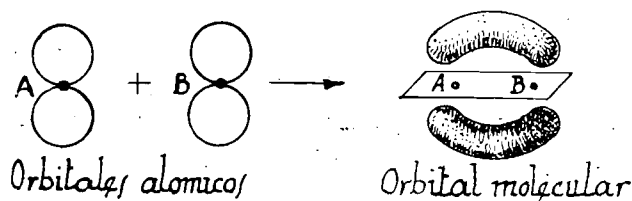


figura 16

Contrariamente a lo que ocurre en los orbitales σ , en éstos la región de localización electrónica no se extiende entre los núcleos, sino que lo hace por encima y por debajo de los mismos, adoptando forma de plátano, lo que da lugar a que dichos orbitales no tengan un eje de simetría.

La diferente localización de las nubes electrónicas σ y π permite establecer el siguiente principio importante: Se puede operar con los electrones σ independientemente de los π . Hablando de una forma rigurosa, esta independencia no está justificada desde el punto de vista teórico (29), e incluso es necesario admitir que hay intercambio entre ellos (30).

Los electrones σ constituyen el «esqueleto» de las moléculas y, por consiguiente, los que les confieren las propiedades de enlace (longitud de enlace, momento dipolar, etcétera); en cambio, juegan un

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

papel mínimo en el comportamiento químico. Son, por el contrario, los electrones π , llamados también de *no saturación*, que se mueven en el campo de potencial creado por aquéllos, los primordialmente responsables de la reactividad química, absorción ultravioleta, etcétera, de estas moléculas y, posiblemente, los causantes de las propiedades cancerígenas de los hidrocarburos polibencénicos. Por ello, les dedicaremos, casi exclusivamente, nuestra atención.

La distinción electrónica establecida está en flagrante contradicción con el principio de indiscernibilidad de las partículas elementales idénticas, lo que plantea uno de tantos *problemas formales* de la actual teoría cuántica de las moléculas (31).

Moléculas de etileno y benceno.—Para resumir nuestras consideraciones sobre los orbitales atómicos y moleculares, vamos aplicarlas a la *construcción formal* de las moléculas de etileno y benceno,

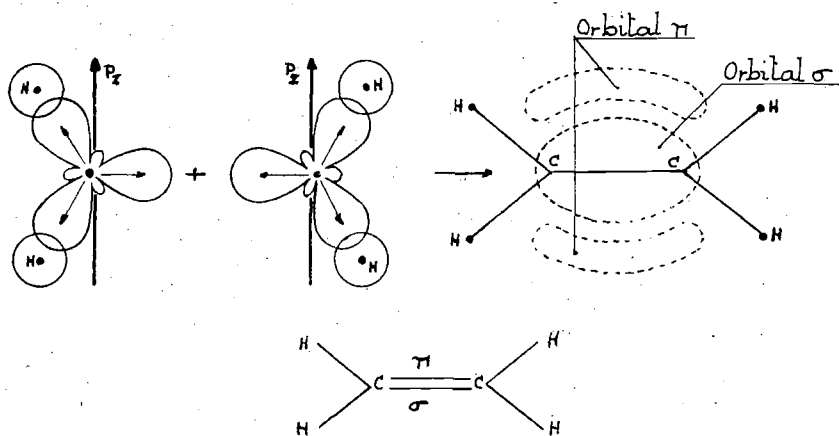


figura 17

cuyo conocimiento nos será de utilidad posteriormente para la mejor comprensión del comportamiento químico de las moléculas conjugadas.

Consideremos en primer término la molécula de etileno. Supongamos que tenemos dos átomos de carbono «preparados» en el estado de hibridación trigonal y hagamos llegar, en las direcciones de dos de los híbridos trigonales de cada átomo, dos orbitales s, uno por átomo

de hidrógeno, de tal suerte que tenga lugar el máximo recubrimiento. De esta manera, se formarán los orbitales moleculares σ correspondientes a los enlaces C-H. El híbrido trigonal que le queda a cada carbono se orienta de modo tal que se recubran entre sí al máximo. Queda explicada así la formación del esqueleto hidrocarbonado por los enlaces σ . Ahora bien, a cada átomo de carbono le queda todavía un orbital $2p_z$ puro, que no entró en el proceso de hibridación, los cuales, para que se recubran al máximo entre sí, han de estar orientados paralelamente o, lo que es equivalente, han de ser perpendiculares al plano molecular (fig. 17). Vemos, pues, que el doble enlace está formado por un enlace σ y otro π , de características bien diferen-

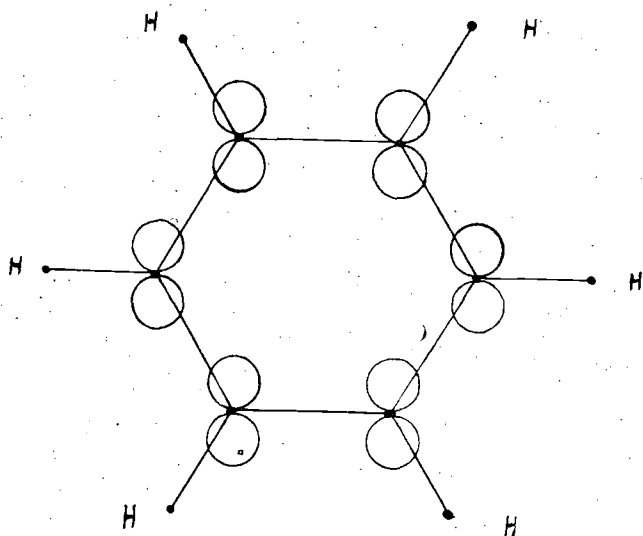


figura 18

tes. El que se rompe más fácilmente es el π , por lo que desaparece en las reacciones de adición sobre un doble enlace.

Esta construcción formal de la molécula de etileno explica su coplanariedad y la imposibilidad de que un grupo CH₂ pueda girar con

respecto al otro en torno al eje nuclear, pues así se rompería el enlace π .

Con respecto a la molécula de benceno, supongamos que en los vértices de un exágono regular colocamos sendos átomos de carbono «preparados» en el estado de hibridación trigonal. Recubramos un orbital trigonal de cada carbono con uno s del hidrógeno, y los otros dos restantes con cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes. De esta forma tendremos el esqueleto molecular (fig. 18). Pero, además, sobre cada átomo de carbono queda un orbital $2p_z$, el cual puede recubrirse lateralmente con el del carbono de su derecha o con el de su izquierda, obteniéndose en uno y otro caso las estructuras de Ke-

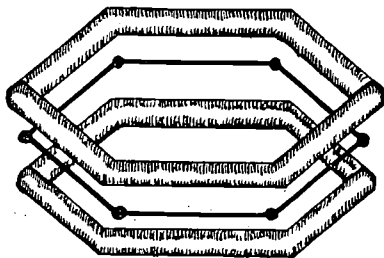


figura 19

kulé. Un razonamiento similar explicaría la formación de las estructuras Dewar (fig. 9). En definitiva, lo que ocurre es la «fusión» de todas las nubes electrónicas de los seis orbitales $2p_z$ en una sola, que encierra, por encima y por debajo, al esqueleto molecular y por donde circulan libremente los seis electrones π (fig. 19). Por ello, a este fenómeno se le da el nombre de *deslocalización electrónica*.

A la vista de la descripción anterior, es fácil explicar las principales propiedades de esta molécula. En virtud de la hibridación trigonal, los ángulos de enlace valen 120° , por lo que tendrá forma exagonal, en completo acuerdo con los estudios de difracción de rayos X y otros. Su coplanariedad es el resultado de la condición de máximo recubrimiento de los orbitales $2p_z$. Asimismo, se explica inmediatamente por qué la distancia entre dos átomos de carbono,

1.397 Å (*), está comprendida entre la correspondiente al simple enlace puro (etano), 1.543 Å, y la del doble enlace puro (etileno), 1.353 Å. Experimentalmente, se sabe que se trata de una molécula que reacciona con dificultad, lo que explicamos en virtud de la deslocalización electrónica, que le confiere una gran estabilidad, puesta de manifiesto por su elevada energía de resonancia.

Para terminar con estas consideraciones, insistamos, una vez más, en la libertad de movimiento que gozan los electrones π , responsables, como ya veremos, de las propiedades cancerígenas de los hidrocarburos polibencénicos.

El punto de partida para el establecimiento de una teoría cuántica de la cancerigenación reside, fundamentalmente, en el conocimiento de la distribución π electrónica en la periferia molecular. En el caso de la molécula de benceno y otras sencillas, es bastante completo; no ocurre así para las moléculas más complejas. Tenemos, por tanto, necesidad imperiosa de este conocimiento y la Química teórica nos ha proporcionado métodos de cálculo que permiten definir ciertos índices estructurales, que nos dan una visión bastante aproximada de dicha distribución. Dos han sido, principalmente, los métodos empleados a este fin: el de los enlaces de valencia (mesomería) y el de los orbitales moleculares (O. M.), de los que vamos a exponer sus aspectos más importantes.

Método de los enlaces de valencia (mesomería) (32).—En esta sección expondremos los fundamentos de esta teoría y, al mismo tiempo, haremos hincapié en algunos de los conceptos con ella relacionados que, en estos últimos tiempos, han sido objeto de controversia.

Hacia finales del siglo pasado, la química estructural orgánica alcanzó un estadio de desarrollo muy próximo al actual, logrando establecerse relaciones químicas de gran alcance. Sin embargo, desde un principio se observó que la teoría se mostraba incapaz de explicar las propiedades de un conjunto de sustancias de gran importancia, las

(*) Este valor, que corresponde al benceno en fase vapor, ha sido hallado por vía espectroscópica [Cox y Smith, *Nature*, 173, 75 (1954)], está en franco desacuerdo con el obtenido por medidas cristalográficas, 1.378 Å [Stoicheff, *Can. J. Physics*, 32, 339 (1954)].

que hoy conocemos con el nombre de hidrocarburos aromáticos. En los intentos realizados para tratar de resolver estos problemas, fue emergiendo la idea de que, si se quería representar el comportamiento químico de estas sustancias (pongamos por caso, la del benceno), no podría lograrse haciendo uso de *una sola fórmula química*, sino que deberían emplearse dos o más.

Entre los años 1925 y 1935, aproximadamente, gran número de químicos trataron de buscar solución a este grave problema, habiéndose propuesto diferentes teorías. Entre ellas destacan la de los *estados intermedios*, debida al alemán Arndt; la del *mesomerismo*, formulada por el inglés Ingold, y la de la *resonancia química*, desarrollada por el americano Pauling. Por ser las dos últimas las actualmente vigentes y muy similares, y alcanzar la de Pauling mayor nombradía, vamos a dedicarle a esta última nuestra consideración.

Pauling se encontró con que las fórmulas estructurales clásicas gozaban de plena validez cuando se trataba de los compuestos saturados. Ahora bien, al aplicarlas a los aromáticos, se presentaba el siguiente dilema: o se desterraban, después de estar profundamente arraigadas en el espíritu de los químicos y haber sido de gran utilidad; o, por el contrario, se las retenía por «conveniencia», pero dándoles un nuevo sentido. Se optó por esto último. Observó, además, que esta nueva interpretación de las fórmulas químicas clásicas podía considerarse como la traducción química de la teoría mecanocuántica de la resonancia, y de ahí su nombre de *resonancia química*.

Consideremos el ejemplo del benceno. Los orgánicos clásicos habían observado que las propiedades de esta molécula eran representables por un conjunto de estructuras, entre las que destacaban las dos de Kekulé y las tres de Dewar (fig. 9). Pues bien, el método de los enlaces de valencia o de la resonancia química, supone que las propiedades de la molécula real deben ser intermedias de las indicadas por todo este conjunto de estructuras, lo que se expresa diciendo que aquella es un *híbrido de resonancia* de todas ellas, que reciben el nombre de «estructuras resonantes o contribuyentes» y que, como señala Hunsberger (3), mejor sería denominarlas «eléctrómeros».

Expresemos este hecho químico en el lenguaje mecanocuántico. Si llamamos $\psi_1, \psi_2 \dots$, a las funciones de onda de cada una de las es-

estructuras contribuyentes, entonces la función de onda, Ψ , correspondiente a la molécula real, vendrá, dada por la expresión:

$$\Psi = a_1 \psi_1 + a_2 \psi_2 + \dots \quad [1]$$

El *peso* de cada una de las estructuras resonantes, es decir, la importancia de su contribución a la molécula real, viene dada por el cociente $a_i^2 / \sum_i a_i^2$ (se dice que estos coeficientes están normalizados a la unidad). Por consiguiente, la determinación de la estructura real de la molécula se reduce, en último término, al cálculo de los coeficientes a_i .

Antes de proseguir, conviene llamar la atención sobre una de las «debilidades» de la teoría: el número de las estructuras resonantes que han de considerarse en [1]. No hay más que una sola respuesta: el criterio de elección ha de basarse única y exclusivamente en nuestra *intuición química*. Hay, por tanto, un elemento de arbitrariedad en la teoría; pero, a poco que se medite, se observará que no es tan grande como parece a primera vista, pues muchas de las estructuras que podrían formularse se desechan por sí solas. Por otra parte, este defecto queda más que compensado por la utilidad extraordinaria que el método ha prestado —y prestará— a los químicos. Asimismo, también suele argüirse que estas estructuras resonantes, al ser «construcciones intelectuales», no pueden utilizarse como básicas para representar a la molécula real. Como dice muy bien Pauling (4), toda la teoría estructural orgánica sencilla está llena de estos «elementos estructurales idealizados e hipotéticos»; tal es el caso del concepto del enlace C — H en los hidrocarburos, idealizado como igual para todos estos compuestos cuando, realmente, no debe ser así.

Determinemos el peso de las estructuras contribuyentes en el caso de la molécula de benceno. Si representamos por ψ_1 y ψ_2 las estructuras de Kekulé, y por ψ_3 , ψ_4 y ψ_5 las de Dewar (en virtud de un teorema, no pueden considerarse más estructuras contribuyentes, ya que se demuestra que serían combinaciones de estas cinco), la expresión [1] tomaría la forma:

$$\Psi = a_1 (\psi_1 + \psi_2) + a_2 (\psi_3 + \psi_4 + \psi_5).$$

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

Pauling y Wheland (33) calcularon los valores de estos coeficientes, hallando $a_1 = 0,625$ y $a_2 = 0,271$; por consiguiente:

$$\Psi = 0,625 (\psi_1 + \psi_2) + 0,271 (\psi_3 + \psi_4 + \psi_5).$$

Cómo $(0,625)^2 = 0,39$ y $(0,271)^2 = 0,07$, las estructuras de Kekulé contribuirán a la molécula del benceno con casi el 80 %, y las de Dewar con el 20 %, aproximadamente.

Puede comprenderse fácilmente que, a medida que aumenta la complejidad molecular, el número de estructuras resonantes aumentará extraordinariamente. Así, por ejemplo, para el naftaleno, es de 42; para el antraceno, de 429. En el caso de las moléculas cancerígenas de cuatro o más núcleos bencénicos, se llegan a varios millares de estructuras contribuyentes. Afortunadamente, existen ciertos artificios que permiten simplificar extraordinariamente los cálculos (33). De todas suertes, el estudio de la molécula de benzantraceno por este método, realizado por A. Pullman, supone un cálculo laboriosísimo, lo que le hace menos práctico de lo que, a primera vista, parece.

Para terminar con estas consideraciones, digamos algo más acerca del significado de la resonancia química, que no debe confundirse con el fenómeno de tautomerismo. Cuando se dice que la estructura real de la molécula de benceno es un híbrido de resonancia de las estructuras de Kekulé y de Dewar, no quiere indicarse que pase un cierto tiempo bajo la forma de cada una de ellas. Lo que se da a entender es que, en todo momento, su estructura es intermedia entre las condiciones representadas por las cinco anteriores. Trataremos de aclarar esta cuestión recurriendo a un conocido simil. Aunque el mulo es un híbrido del caballo y del burro, no quiere decirse que parte de su tiempo se comporte como el primero y la otra como el segundo, sino que es intermedio entre ambos. Podrá argüirse, y con razón, que el simil no es del todo correcto, pues mientras el caballo y el burro son tan reales como el mulo, no ocurre lo mismo con las estructuras resonantes, que son «construcciones intelectuales». Por ello, sería mejor recurrir al ejemplo del profesor J. D. Roberts, citado por Wheland. Supongamos que un viajero de la Edad Media hubiera visto un rinoceronte y tratara de describirlo; podía

haberlo hecho diciendo que era intermedio entre el unicornio y el dragón. En definitiva, todas estas analogías ponen de manifiesto que tratamos de describir la realidad física no habitual recurriendo a ficciones de uso corriente.

Señalaremos que algunos autores (3) prefieren el empleo del término mesomería al de resonancia química. Aducen que la palabra resonancia tiene un sentido físico real, mientras que la resonancia química es un proceso intelectual; agregan, además, que de esta forma se evitaría su confusión con el fenómeno de tautomerismo.

Si bien los primeros estudios realizados para relacionar la actividad cancerígena con la estructura molecular, se basaron en el empleo de este método, sin embargo, en años recientes (por una serie de razones que no expondremos ahora) ha sido casi totalmente reemplazado por el O. M. En consecuencia, nada indicaremos de los índices estructurales y energéticos definidos en esta teoría para caracterizar la distribución π electrónica; máxime, cuando lo haremos para el otro método y sus valores varían paralelamente a los de éste, pero no son coincidentes.

Método de los orbitales moleculares (34).—Al describir la molécula de benceno se estableció que, como consecuencia de la «fusión» de las nubes electrónicas de los seis orbitales $2p_z$, se formaba una nube única que se extendía por la totalidad de la periferia molecular, a lo largo de la cual circulan los seis electrones π . Puede observarse que este comportamiento se asemeja al de los electrones de conducción de los metales, por lo que deberán emplearse conceptos similares a los utilizados en la descripción de éstos para establecer los fundamentos del método de los orbitales moleculares.

En los metales, los electrones no se asignan ni a un enlace ni a un átomo; por el contrario, se supone que cada electrón de conducción ocupa un orbital que se extiende a la totalidad del metal. En analogía con esta descripción, en el método O. M. se considera que un electrón individual π se mueve en el campo potencial de los electrones σ , que forman el esqueleto molecular. En consecuencia, vendrá descrito por un *orbital molecular* (o. m.) que ya no será bicéntrico, sino *policéntrico*, extendiéndose a toda la molécula conjugada, o aquella parte de la misma que lo sea.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

Podrá observarse que existe una diferencia inmediata con el método de la mesomería. En efecto, mientras que en éste a los electrones π se les asigna posiciones fijas, lo que da origen a las estructuras de valencia, en el O. M., en virtud de la deslocalización electrónica, un electrón puede encontrarse en cualquier parte de la molécula y contribuir así a los diferentes índices que caracterizan a los átomos y a los enlaces.

El primer problema a resolver en este método consiste en la determinación de las energías y formas de los o. m. policéntricos, cuyo número será igual al de electrones π que forman el sistema conjugado, es decir, el de átomos de carbono de la molécula (o su parte conjugada). Una vez conocidos, se ordenan con arreglo a sus energías crecientes, empezando por la menor, y luego se «colocan» o «introducen» en ellos dos electrones —cuando más—, en virtud del Principio de Pauli. De esta forma, sólo estarán ocupados la mitad de los o. m. y la molécula se haya en *estado normal*. Cuando uno de los electrones pasa —al proceso se llama *promoción electrónica*— de uno de los o. m. ocupados (denominados *orbitales enlazantes*) a uno no ocupado (*orbitales antienlazantes*), la molécula se encuentra en uno de sus *estados excitados*.

Ahora bien, como los cálculos presentan dificultades extraordinarias, hubo necesidad de recurrir a diversas aproximaciones, siendo la más importante —por tanto, la más empleada— la llamada aproximación LCAO (*Linear combination of atomic orbitals*), denominación introducida por Mulliken (1932). A continuación indicamos su fundamento.

Supongamos un esqueleto molecular de n átomos de carbono. Sobre un electrón π situado en la proximidad del átomo de carbono i , por ejemplo, las fuerzas que primordialmente se ejercen sobre él provienen de este átomo; por lo que el o. m. de este electrón, Ψ , se asemeja en dicha vecindad al o. a., ϕ_i . Como el razonamiento se extiende a los n átomos, la función de ondas (orbital molecular) que satisface estas condiciones, Ψ , vendrá dado por la combinación lineal:

$$\Psi = c_1 \phi_1 + c_2 \phi_2 + \dots + c_n \phi_n \quad [2]$$

de ahí su nombre.

Para interpretar el significado de los coeficientes c_i , consideremos la expresión:

$$\Psi^2 = C_1^2 \phi^2 + C_2^2 \phi + \dots + 2 C_1 C_2 \phi_1 \phi_2 + \dots \quad [3]$$

Recordamos que Ψ^2 tiene un significado físico. Si los coeficientes de la expresión [3] cumplen la condición $\sum_i c_i^2 = 1$ (están normalizados a la unidad), entonces cada coeficiente c_i^2 representa aquella parte del orbital que contribuye a la carga electrónica del átomo i . Vemos, por tanto, que el conocimiento de los coeficientes c_i permite calcular la carga de los átomos de carbono del sistema molecular conjugado.

En años recientes, el método O. M. se ha probado de una versatilidad extraordinaria, habiendo desplazado casi por completo al de la mesomería, sobre todo, tratándose de moléculas con tres o más núcleos bencénicos. En nuestros estudios será casi el único que emplearemos.

Vamos a definir los índices que utilizaremos posteriormente para caracterizar a las moléculas y regiones activas de las mismas. Son de dos clases: energéticos y estructurales.

Comenzaremos por los primeros: energía total y energía de resonancia. La energía total es igual a la suma de las correspondientes a cada o. m., y nos la da directamente el cálculo. En cuanto a la segunda, dada su extraordinaria importancia, le dedicaremos mayor atención.

Se da el nombre de energía de resonancia a la diferencia entre la energía total (antes definida) y la menor de las correspondientes a las fórmulas estructurales que representan a dicha molécula con dobles enlaces situados en posiciones fijas. Se puede obtenerla, por ejemplo, a partir de los calores de combustión. Entonces se definirá así: Diferencia entre el calor de combustión experimental y el calculado para la estructura resonante de menor energía. De todas suertes, se trata de un concepto más complejo de lo que parece a primera vista. A este respecto, puede consultarse la obra de Pitzer (35). Asimismo, indicaremos que, según Hunsberger (3), debe desterrarse el empleo del término «estabilizar» al referirse a la acción de la energía de resonancia, por no ser muy apropiado.

A continuación indicamos las energías de resonancia de los primeros términos de la serie polibencénica (36).

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

TABLA I

Molécula	E. R.			α	β
	Empírica	Mesomería (α)	O. M. (β)		
benceno	42 (*)	1,11	2,00	38	21
naftaleno	75	2,04	3,68	37	20
antraceno	105	3,09	5,32	34	20
fenantreno	115	3,15	5,45	37	21

Los índices estructurales estáticos son tres: carga electrónica, índice de enlace móvil e índice de valencia libre.

Carga electrónica.—Según se deduce de la expresión (3), los términos $c_1^2, c_2^2, \dots, c_n^2$, dan las probabilidades de encontrar al electrón en las proximidades de los carbonos 1, 2, ..., n. Por consiguiente, se define como carga electrónica de un átomo cualquiera r , y se representa por q_r , a la expresión:

$$q_r = \sum_i n_i c_{ir}^2,$$

donde $n_i = 1$ ó 2 , según que el o. m. esté simple o doblemente ocupado.

En virtud de un teorema fundamental, en los *hidrocarburos alternantes* (todos los de cadena abierta y aquellos cíclicos que contengan núcleos con un número par de lados), los átomos de carbono tienen la carga unidad; los *hidrocarburos no alternantes* (los que contienen núcleos con un número impar de lados), los sustituidos y los heteronúcleos no muestran una distribución unitaria uniforme de la carga electrónica.

Índice de enlace móvil.—Al considerar la función ψ^2 hemos de tener presente que existen términos de productos mixtos, $c_i c_j \phi_i \phi_j$. Resulta evidente que si los átomos i y j son adyacentes, entonces resultan apreciables las contribuciones de éstos. Se les interpreta como dando la probabilidad del electrón a estar asociado simultáneamente

(*) Recientes cálculos de Glocker (G. Glocker, *J. Chem. Phys.*, 21, 1249 [1953]), han conducido al valor 74,86 kcal/mol.

a los dos átomos y, por tanto, que contribuyen al enlace i-j. Basándose en esto, se define como índice de enlace móvil, I_{ij} , a la expresión:

$$I_{ij} = \sum_r n_r c_{ri} c_{rj},$$

donde $n_r = 1$ ó 2 , según que el o. m. esté ocupado por 1 ó 2 electrones.

Índice de valencia libre.—Este concepto puede considerarse como la expresión mecanocuántica de las ideas avanzadas por Thiele y Wer-

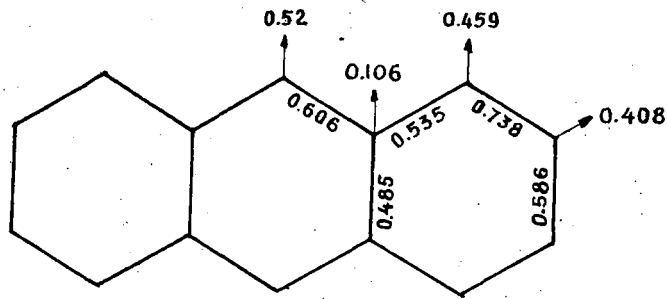


figura 20

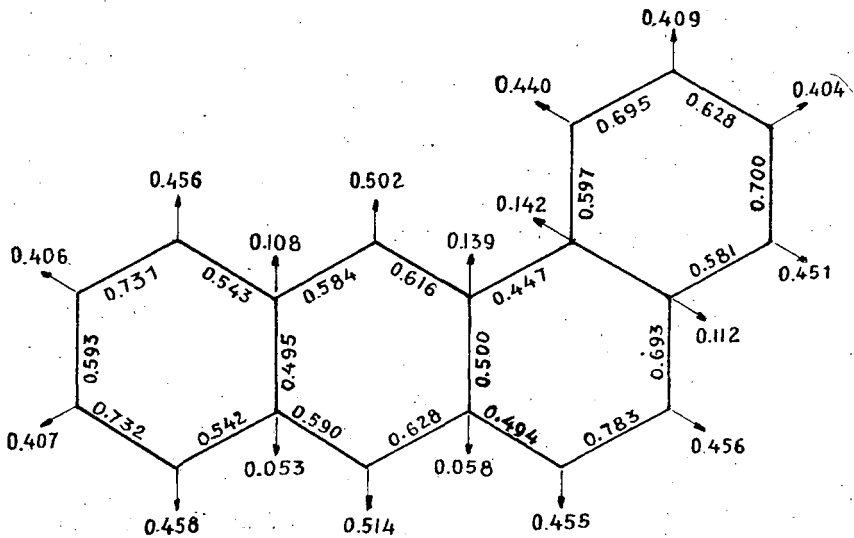


figura 21

ner acerca de las *valencias residuales*, es decir, no haber agotado los átomos sus capacidades de combinación. Definamos el nuevo índice.

Supongamos un átomo de carbono r y hagamos la suma de los índices de enlace móvil de todos los enlaces que parten de él, lo que representaremos por N_r . Por otra parte, Moffit demostró que, para los átomos de carbono, esta suma tiene un valor máximo, $N_{\max} = 1,732$. En consecuencia, se define como índice de valencia libre, F_r , la diferencia:

$$F_r = N_{\max} - N_r = 1,732 - N_r,$$

que representa la capacidad de enlace no utilizada por dicho átomo.

Cuando de una molécula se conocen todos los valores de q_r , I_{rs} y F_r , entonces se tiene su *diagrama molecular*. A título de ejemplo, indicamos los diagramas moleculares del antraceno (fig. 20) y del benzo-1, 2 antraceno (37) (fig. 21).

Introducción de heteroátomos y sustituyentes. — Hasta aquí sólo hemos considerado homonúcleos, es decir, moléculas que contienen únicamente átomos de carbono (además de los hidrógenos). Existe, sin embargo, un conjunto importante y numeroso de sustancias con alguno o algunos átomos diferentes del carbono, *heteroátomo*, y a la molécula se le llama heteronuclear. Las que nos interesarán posteriormente contienen uno o dos átomos de nitrógeno.

Otro grupo de sustancias, importante en relación con la actividad cancerígena, es el de los hidrocarburos polibencénicos en los que se ha sustituido uno o más átomos de hidrógeno por radicales alquílicos, principalmente grupos $-\text{CH}_3$.

Estas sustituciones alteran, de forma notable, los valores de los índices estructurales en relación con los del hidrocarburo de origen; por consiguiente, afectarán a la reactividad química. Dada la íntima relación de ésta con la actividad cancerígena, indicaremos, con cierto detalle, los mecanismos de acción de los sustituyentes. Comenzaremos por la teoría de la mesomería.

Cuando se introduce un heteroátomo en la periferia molecular o se sustituyen los hidrógenos por radicales, se originan, en general, dos efectos: inductivo y mesómero. El *efecto inductivo*, I , es de natura-

leza electrostática, ya que depende de la mayor o menor electronegatividad del átomo o grupo entrantes con respecto al sustituido. Habrá, por tanto, grupos y átomos con efecto negativo, $-I$, es decir, que tienden a atraer hacia ellos la carga electrónica ($-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $=O$, $\equiv N$, $-Cl$, $-Br$, etcétera), y otros con efecto $+I$, o sea que la repelen hacia la periferia molecular ($-CH_3$, $-C_2H_5$, etcétera). Agregaremos que la influencia del efecto inductivo no se limita al lugar de la sustitución, sino que se extiende por toda la periferia molecular, disminuyendo a medida que nos alejamos de aquél.

Cuando el sustituyente posee un par solitario de electrones, llamado corrientemente *doblete electrónico* ($-OH$, $-NH_2$, $-Cl$, etcétera), o un enlace múltiple ($-NO_2$, $-CHO$, etcétera), los electrones del enlace o del doblete entran en conjugación con los π del resto de la molécula, originándose un nuevo efecto, llamado *mesómero M*. Es positivo, $+M$, cuando el sustituyente tiende a ceder electrones al sistema conjugado ($-\bar{O}$, $-NH_2$, $-Cl$, $-Br$, etcétera); es negativo, $-M$, en caso contrario ($=O$, $=\overset{+}{N}R_2$, $-NO_2$, etcétera). El estudio detenido de este efecto pondría de manifiesto que tiene una acción preferente; en el caso del benceno, afectaría a las posiciones *orto-* y *para-* en relación con el carbono en que se realizó la sustitución. Además, esta acción preferente es la misma para los grupos con efecto $-M$ y $+M$.

La acción conjunta de los efectos precitados se traduce, en definitiva, en una atracción de la carga electrónica hacia el heteroátomo o grupo sustituyente o, por el contrario, en una transferencia hacia el núcleo. Los primeros reciben el nombre de *aceptores electrónicos* y los segundos de *dadores electrónicos*. Esta clasificación guarda íntima relación con los llamados *reaccionantes electrófilos* (o *anionoides*), que tienden a adquirir o a compartir electrones pertenecientes, en un principio, a una molécula ajena; a los que actúan de forma contraria, se les denomina *reaccionantes nucleófilos* (o *cationoides*). Existen, por último, los *reaccionantes radicalarios*.

Pasemos ahora a la teoría de los O. M. Para ello, se hace necesario un estudio previo de los dos parámetros fundamentales empleados en este método: α y β . Al primero se le llama *término* o *integral de Coulomb*, y afecta a los átomos; al segundo, *integral de resonancia*, y se refiere a los enlaces.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

Supongamos un átomo cualquiera r . La integral de Coulomb, α_r , mide la electronegatividad del átomo r hacia los electrones π cuando está situado en su posición del esqueleto molecular, y se define como la energía del electrón π del o. a. ϕ_r , asociado al núcleo r ; se diferencia muy poco de la energía del electrón en el átomo aislado. En general, se tiene la siguiente secuencia: $\alpha_o < \alpha_N < \alpha_o$.

Es muy difícil obtener un conocimiento exacto de estos parámetros, por lo que, de ordinario, se trabaja con valores aproximados (39). Sobre los que se han propuesto para α_N , uno de los que más interesan en relación con la actividad cancerígena, puede verse un reciente trabajo nuestro (40).

En cuanto al parámetro, β_{rs} , integral de resonancia para el enlace r-s, se demuestra que está relacionado con la diferencia de energías del doble y simple enlaces r-s. Además, varía con la longitud del mismo, pero este refinamiento no se tiene en cuenta en la aproximación de orden cero. β_{rs} es siempre negativa.

No vamos a entrar aquí en la explicación de cómo se introducen los efectos inductivo y mesómero en el método O. M.; pues ello equivaldría a detenernos en el detalle del cálculo, nada más lejos de nuestro propósito. Indicaremos solamente que afecta a los dos parámetros precitados.

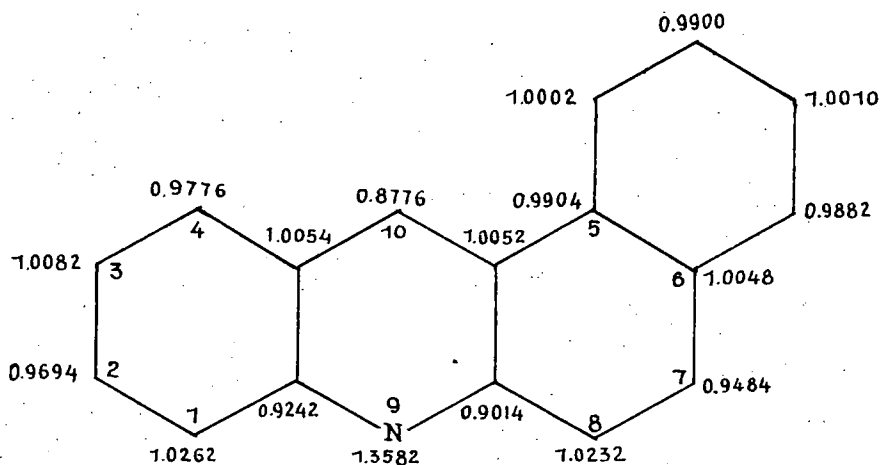


figura 22

Como ejemplos de diagramas moleculares de heteromoléculas, indicamos el de la benzo-5, 6 acridina (fig. 22), y el de la metil-2 benzo-7, 8 acridina (fig. 23), ambas calculadas por Daudel y sus colaboradores (21), los cuales sólo consignan las cargas electrónicas.

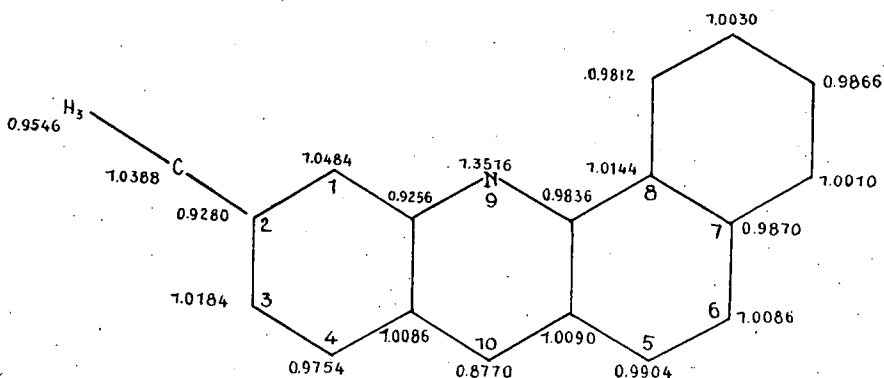


figura 23

Aplicaciones de los índices estructurales.—El conocimiento de estos índices es de gran interés, puesto que se relacionan directamente con magnitudes fisicoquímicas y químicas de la mayor importancia. De esta suerte, es posible hacer predicciones teóricas sobre el comportamiento molecular y —en aquellos casos en que sea posible— comparar los resultados teóricos con los experimentales. No es intención nuestra profundizar en esta cuestión, por lo que sólo mostraremos sus aspectos más generales.

Calculada la distribución de la carga electrónica en una molécula, se obtiene fácilmente el valor de μ_{σ} , que, sumado al de μ_{π} , nos dará el momento dipolar teórico total, μ_{teo} . En la aproximación de orden cero sucede, por lo general, que $\mu_{teo} \gg \mu_{exp}$. Sólo después de buscar parámetros *ad hoc*, o emplear cálculos muy refinados, se llega a resultados acordes con los experimentales. En cambio, teoría y experimentación coinciden plenamente en que los hidrocarburos alternantes no tienen momento dipolar.

El concepto de índice de enlace está directamente relacionado, mediante sendas curvas patrones (41), con las distancias interató-

micas (expresadas en A), lo que permite, conocida una de ellas, determinar la otra. Así, por ejemplo, muy recientemente Pritchard y Sumner (42) han calculado, por seis aproximaciones diferentes, los índices de enlace del naftaleno y antraceno, determinando las longitudes de enlace correspondientes, que luego compararon con los valores experimentales; el acuerdo es bastante satisfactorio. Al hablar del benceno, hemos visto que la longitud del enlace C-C era intermedia entre la de un simple y doble enlaces. El caso de esta molécula no es excepcional sino, por el contrario, la regla general de las moléculas conjugadas. Así, pues, todos los enlaces que la Química clásica consideró como dobles puros, no lo son, lo que expresamos actualmente indicando su porcentaje del «carácter de doble enlace». Este concepto guarda estrecha relación con el interesante problema de la reactividad química de las moléculas, que vamos a estudiar.

Reactividad química.—El empleo de los índices estructurales en el estudio de la reactividad química de las moléculas, constituye su aplicación más importante.

Hay dos métodos mecanocuánticos semiempíricos principales que se emplean en la predicción e interpretación de la misma: el *estático* y el *dinámico*, llamado también de *localización* o *polarización* (43, 44, 45). Brown (44) ha realizado un estudio detallado de ambos encontrando que, en general, coinciden en sus predicciones. Puesto que nuestras consideraciones de la actividad cancerígena se han de basar en el conocimiento de la reactividad química, indicaremos los resultados principales alcanzados por dichos métodos, comenzando por el estático.

Por lo que a los hidrocarburos alternantes se refiere, las reacciones de sustitución tendrán lugar, de preferencia, en el carbono de mayor índice de valencia libre. Para los no alternantes, sustituidos y heteronúcleos, la posición más activa en las sustituciones viene dada por una de las tres reglas siguientes:

a) En la sustitución electrófila, corresponde a la de mayor valor de la carga electrónica y, a su vez, a uno alto de la valencia libre.

b) En la sustitución nucleófila, a la de menor valor de la carga electrónica y, a su vez, a uno alto de la valencia libre.

c) En la sustitución radicalaria (homolítica), a la de mayor valencia libre.

En cuanto a las reacciones de adición sobre dos átomos adyacentes, deberán tener lugar, de preferencia, en aquellos enlaces con el mayor índice de enlace. Si se tratara de dos átomos en posición *para*-, la reacción deberá realizarse en aquellos para los cuales la suma de los índices de valencia libre sea mayor.

El análisis del método estático pone de manifiesto que, a pesar de los grandes éxitos alcanzados en su aplicación, no puede predecir la totalidad de los procesos químicos, de por sí tan complicados. Ello ha obligado a emplear otros índices más complejos, obtenidos por suma de los sencillos (como tendremos ocasión de observar posteriormente), a pesar de lo cual, poco más se avanzó por este camino.

Para superar estas dificultades y siguiendo un método desarrollado por Wheland (46), basado en consideraciones dinámicas, se han definido nuevos índices estructurales de carácter dinámico: *energía de polarización de los carbonos* (E. P. C.), *energía de ortopolarización* (E. O. P.) y *energía de para-polarización* (E. P. P.). Indicaremos que esta nomenclatura corresponde a los esposos Pullman (13), mientras que los autores anglosajones (43, 44) emplean la palabra localización en vez de polarización. Como hemos de referirnos con cierta frecuencia a los autores franceses, utilizaremos su nomenclatura.

Energía de polarización de los carbonos.—Este índice se emplea para localizar la posición más activa en las reacciones de sustitución.

Supongamos que un ión positivo (reactivo electrófilo) se aproxima a uno de los carbonos de una molécula, la de naftaleno por ejemplo (fig. 24). Es evidente que, para que se verifique la reacción, habrá

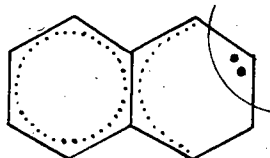


figura 24

de formarse un enlace entre dicho carbono y el grupo sustituyente. Ahora bien, los dos electrones correspondientes al enlace que se forme

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

han de ser proporcionados por el sistema π electrónico del naftaleno, acumulándolos en dicho carbono y, por consiguiente, deberán eliminarse del sistema conjugado. Se comprende inmediatamente que «esta facilidad de acumulación» variará según se traté de la posición α ó β (en el benceno, tendrá un mismo valor para todas ellas). Se denomina energía de localización o polarización la necesaria para localizar en un carbono los dos electrones π , y viene dada por la diferencia entre la energía total del naftaleno y la del fragmento residual que se obtiene al fijar en dicho carbono el par electrónico (en este caso, un sistema constituido por 9 carbonos y 8 electrones π).

Para las sustituciones electrófilas, E. P. C. = $2'54 \beta$ (benceno), = $2'01 \beta$ (posición α del naftaleno) y $2'30 \beta$ (para la posición β). Ello indica la mayor reactividad de la posición α .

Si se tratara de sustituciones nucleófilas, entonces no deberá localizarse ningún electrón en el carbono atacado; en las radicalarias, uno. El resto de los electrones π se reparte entre todo el sistema conjugado.

Energía de orto-polarización.—Se emplea para definir el enlace más reactivo, en las reacciones de adición.

Se define como la energía necesaria para localizar simultáneamente dos electrones π en dos átomos de carbono adyacentes, los que se sustraen a la conjugación del sistema. Ello equivale, por tanto,

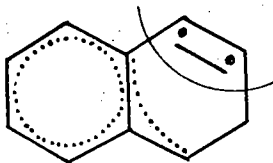


figura 25

a *fijar* un doble enlace, es decir, quitárselo al sistema conjugado (figura 25). Su valor numérico viene dado por la diferencia entre la energía total de la molécula y el sistema constituido por 8 carbonos y 8 electrones π .

Para el enlace α - β de esta molécula vale 1.26β y para el β - β , $1'72 \beta$, lo que pone de manifiesto la mayor reactividad del primero.

En el benceno, 1'53 β . Para el enlace 9-10 del fenantreno, 1'07 β , lo que indica la gran reactividad del enlace de la región K de dicho hidrocarburo.

Energía de para-localización.—Se emplea para predecir la posición *para-* más reactiva, en las reacciones de adición. Es la energía necesaria para localizar simultáneamente dos electrones π en posición *para-*.

En el benceno, vale 4 β ; posición 1-4 del naftaleno, 3'68 β ; 1-4 del antraceno, 3'63 β ; 9-10 del mismo, 3'31 β . Estos valores indican la gran reactividad de la región L del antraceno.

El empleo de los índices dinámicos se ha mostrado de gran utilidad en la predicción de la reactividad química de las moléculas y, por consiguiente, en el estudio teórico de la actividad cancerígena. Sin embargo, y de manera análoga a lo ocurrido con los índices estáticos, hay necesidad de emplear índices más complejos (obtenidos por combinación de aquéllos) en la interpretación de las reacciones más complicadas.

Señalaremos, por último, que existe un marcado paralelismo en la evolución de ambos tipos de índices, sobre todo en el caso de las moléculas homonucleares no sustituidas.

SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

Aun cuando no entra de lleno en las características de este capítulo hablar de la posible clasificación de las sustancias que muestran actividad cancerígena, vamos a referirnos muy brevemente a esta cuestión. El lector interesado en conocer la totalidad de estas sustancias, puede consultar la última edición de la famosa obra de Hartwell (47), en la que se recopilan 1329 cuerpos estudiados, de los cuales sólo 322 se han mostrado activos.

A. y B. Pullman (48) clasifican la casi totalidad de las moléculas activas en los tres grupos siguientes:

a) Hidrocarburos aromáticos polibencénicos, moléculas derivadas y afines.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

b) Compuestos azoicos derivados del azobenceno.

c) Compuestos estilbénicos derivados del amino-4 estilbeno.

Existen, además, otras sustancias orgánicas que muestran actividad cancerígena, tales como las mostazas nitrogenadas, ciertos esteroides, etcétera, así como diversos compuestos inorgánicos (derivados del arsénico, cinc, níquel, etcétera).

En la clasificación anterior, basada en razones históricas y estudios teóricos y experimentales, se hace jugar papel primordial a los compuestos del grupo *a*). Además, desde el punto de vista de la actividad cancerígena, hay una marcada diferencia entre dichos cuerpos y los clasificados en los otros grupos. En efecto, los primeros producen —suministrados en pequeñas dosis y después de un período corto de inducción— tumores de tipo local en el lugar donde son aplicados y actúan sobre órganos diferentes. Los del grupo *b*) tienen un período largo de inducción y es necesario suministrarlos en dosis grandes; en general, producen cáncer de hígado. Los del grupo *c*) engendran cáncer en los lugares de aplicación, así como en otros.

En lo que sigue, emplearemos la notación de los esposos Pullman (48) para indicar la actividad cancerígena de una sustancia; es muy similar a la empleada por Coulson (11).

—	moléculas inactivas
+	» débilmente activas
++	» medianamente activas
+++	» fuertemente activas
++++	» muy fuertemente activas

Del estudio de los hidrocarburos polibencénicos que muestran actividad cancerígena (véase Tabla IV), se observa que existe una relación entre ésta y las dimensiones moleculares, habiéndose establecido que deben presentar una complejidad mínima, si bien aún no lo está que deba existir una máxima; el tamaño más apropiado parece ser el de cinco núcleos condensados. Respecto a los restantes tipos de moléculas, puede verse la obra tantas veces citada de los esposos Pullman (48).

ÍNDICES EMPLEADOS PARA CARACTERIZAR LA REGIÓN K, EN RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CANCERÍGENA DE LAS SUSTANCIAS

Todas las teorías propuestas para relacionar la actividad cancerígena de los hidrocarburos polibencénicos y sustancias afines con sus estructuras moleculares, han coincidido en un punto esencial: admitir que la región K (fig. 7) es el asiento de la acción fisiopatológica. En apoyo de esto sabemos, que si se bloquea dicha región, sustituyendo dos grupos metilo en los carbonos que la delimitan, se anula, en general, su actividad; por el contrario, la entrada de un sólo metilo, con muy pocas excepciones, la exalta. Veamos, pues, qué características presenta la región mesofenantrénica de estos cuerpos para elegir, de entre los índices que la definen, aquél o aquéllos que nos permitan establecer *a priori* si son o no cancerígenos.

El análisis de los diagramas moleculares (todos ellos calculados por el método O. M.) de los hidrocarburos polibencénicos más importantes a estos efectos, tales como: benzo-1, 2 antraceno, naftaceno, benzo-3, 4 fenantreno, criseno, trifenilenó y pireno, determinados por Berthier y colaboradores (37); dibenzo-1, 2, 7, 8 antraceno, dibenzo-1, 2, 5, 6 antraceno, dibenzo-1, 2, 3, 4 antraceno, pentaceno, pirileno y piceno, hallados por Baldock y colaboradores (49); benzo-3, 4 pireno, dibenzo-3, 4, 8, 9 pireno y antranteno, calculados por Pullman y Baudet (50), así como otros (51), ponen de manifiesto que los índices de enlaces de la región K son los mayores de toda la molécula (*).

(*) Como no hemos pretendido escribir una monografía sobre las teorías cuánticas

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

Índice de enlace.—Desde un principio, se aceptó que el primer acto de la cancerigenación consiste en una reacción de adición que tiene su asiento en la región K (fig. 7). Como el enlace de ésta, al que Coulson (11) denomina «enlace descubierto» (por encontrarse en la región más fácilmente accesible a los reaccionantes), presenta el mayor valor del índice de enlace (I_k) de toda la molécula, la primera sugestión que se hizo —y la más sencilla a un tiempo— fué la de admitir que, para que un hidrocarburo sea cancerígeno, su I_k debía ser superior a un cierto valor umbral.

En la Tabla II se consigna algunos de los índices estructurales y energéticos de tres pares de moléculas, con cuatro, cinco y seis anillos bencénicos. Concretándonos al índice de enlace, puede observarse que es mayor para los hidrocarburos inactivos que para los activos, a la vista de lo cual tuvo que desecharse el empleo de un índice tan sencillo.

TABLA II

Molécula	E. R. (β)	I_k	F_k	Ac. can.
benzo-3, 4 fenantreno	7,187	0,762	0,899	+
benzo-1, 2 antraceno	6,506	0,781	0,911	? (1)
benzo-3, 4 pireno	8,222	0,784	0,910	+++
pentafeno	8,763	0,790	0,916	—
dibenzo-3, 4, 8, 9 pireno	9,928	0,762	0,904	+++
antranteno	9,253	0,784	0,909	—

En resumen, puede decirse que la actividad de un hidrocarburo viene ligada a un valor umbral de I_k pero, al mismo tiempo, deben cumplirse otras condiciones.

de la cancerigenización, sino sencillamente dar una visión de conjunto del estado actual de las mismas, nos ha parecido lo más conveniente para no recargar esta exposición, no consignar los diagramas moleculares de las moléculas precitadas. El lector interesado, puede encontrarlos en la obra de los esposos Pullman (Ref. 13, páginas 78 y 79).

(1) Hasta hace poco se creía que este cuerpo era inactivo, pero recientes estudios parecen indicar que muestra una ligera actividad.

Índice de valencia libre. Se pensó después (18 a, 52) que el factor determinante de la aparición de la actividad cancerígena era la suma de los índices de valencia libre de la región K, F_k . El estudio de los resultados de la Tabla II pone de manifiesto que no puede establecerse ninguna relación de esta suerte. Además, en contra de esta elección había el siguiente hecho. La introducción de un átomo de nitrógeno en un hidrocarburo, por ejemplo, el paso del benzantraceno a la benzacridina, exalta el valor de F_k , pero reduce la actividad cancerígena.

Carga electrónica. En el intento de buscar un índice adecuado, al fallar los anteriores, se pensó en la carga electrónica. Ahora bien, ésta podía emplearse en el caso de los hidrocarburos no alternantes, sustituidos y heteronúcleos, puesto que tienen una distribución de carga distinta de la unitaria uniforme, característica de los hidrocarburos alternantes. Para salvar esta dificultad, Nebbia (23), siguiendo una sugestión de Mulliken, según la cual los carbonos bi y trinucleares son menos electronegativos que los periféricos, empleó una técnica mejorada de la habitual LCAO en el estudio de la molécula de fenantreno, encontrando que en su región K había acumulación de carga electrónica. Podemos recordar a este respecto, que las técnicas refinadísimas empleadas hoy día en la teoría de los O. M. (interacción configuracional y método «self-consistent»), conducen a una distribución distinta de la unitaria uniforme. Nosotros venimos utilizando, desde hace varios años, un método menos aproximado que los anteriores, es decir, menos laborioso, pero que nos ha conducido a resultados interesantes (53). Actualmente, en colaboración con don José Mira y la señorita M.^a Luisa Alcañiz, estamos calculando los diagramas moleculares del pireno, perileno y el dibenzo-1, 2, 5, 6 antraceno, empleando el método de la interacción configuracional.

El análisis de los resultados alcanzados por estas técnicas mejoradas, ponen de manifiesto que la carga electrónica se acumula en la región K; pero también es cierto que este aumento no es lo suficientemente importante como para justificar su empleo en la caracterización de la misma en relación con la actividad cancerígena de las sustancias, en especial tratándose de los hidrocarburos alternantes, los más importantes a este respecto.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

TABLA III

Carga total en la teoría de A. Pullman

Cuerpo	Carga total	Actividad cancerígena	
		Pincelación	Inyección
naftaceno	1,258	—	—
antraceno	1,259	—	—
trifenileno	1,260	—	—
benzo-5, 6 acridina	1,260	—	—
benzo-7, 8 acridina	1,270	—	—
criseno	1,272	—	—
M-5-benzo-5, 6 acridina	1,273	—	—
naftaleno	1,274	—	—
benzo-1, 2 antraceno	1,283	?	?
diM-2, 10-benzo-5, 6 acridina	1,284	—	+
diM-3, 10- »	1,285	—	—
diM-1, 10- »	1,286	—	—
fenantreno	1,291	—	—
M-8-benzo-1, 2 antraceno	1,292	+	—
M-5 acridina	1,293	++	—
benzo-3, 4 fenantreno	1,293	+	—
M-7-benzo-1, 2 antraceno	1,294	+	+
M-6- »	1,294	+	—
M-9- »	1,296	+	+++
M-5- »	1,296	+	++
M-3- »	1,298	+	++
M-4- »	1,298	+	++
triM-1, 3, 10-benzo-5, 6 acridina	1,298	+++	—
diM-1, 10-benzo-7, 8 acridina	1,302	+++	+++
diM-2, 10- »	1,304	+++	+++
diM-3, 10- »	1,304	+++	+++
M-10-benzo-1, 2 antraceno	1,306	+++	++++
diM-5, 6- »	1,307	+++	—
diM-5, 9- »	1,309	—	++++
M-8-benzo-3, 4 fenantreno	1,309	+	—
M-6- »	1,310	+	+
diM-4, 9-benzo-1, 2 antraceno	1,311	—	+++
M-1-benzo-3, 4 fenantreno	1,312	++	—
M-2- »	1,312	+++	+
triM-1, 3, 10-benzo-7, 8 acridina	1,312	+++	++
M-7-benzo-3, 4 fenantreno	1,313	+	—
diM-5, 10 benzo-1, 2 antraceno	1,317	—	++++
diM-9-10- »	1,319	++++	++++
diM-4-10- »	1,321	—	++
triM-6, 9, 10- »	1,330	++++	++
triM-5, 9, 10- »	1,332	++++	+++
tetraM-5, 6, 9, 10- »	1,343	+++	—

M = metilo.

«Carga total» de A. Pullman. Puesto que ningún índice estructural estático sencillo era apropiado a este fin, A. Pullman (17 e) propuso el empleo de un índice complejo, definido en la forma siguiente. Si I_k es el índice de enlace y F_k la suma de los índices de valencia libre para esta región, se llama *carga total* a la expresión:

$$2 I_k + F_k \quad [4]$$

Como la introducción de grupos metilo o de un heteroátomo destruye la distribución unitaria uniforme de la carga electrónica, es necesario tener en cuenta en estos casos los valores de ésta para los carbonos que delimitan la región; es decir,

$$\text{carga total} = 2 I_k + F_k + q_k, \quad [5]$$

donde q_k es la suma de las cargas electrónicas de dichos dos carbonos.

En la Tabla III recogemos los valores, en orden creciente, de la *carga total* para 42 cuerpos, definida según [5], y su relación con la actividad cancerígena. Los índices sencillos aquí empleados corresponden al método de la mesomería. Esta tabla es la misma de Coulson (11), aunque hemos modificado algunas actividades cancerígenas, para ponerlas al día.

El examen de la misma muestra que, en términos generales, puede tomarse como valor umbral para la aparición de la acción fisiopatológica, 1,291. Se observa, asimismo, que si bien la introducción de un átomo de nitrógeno destruye la actividad cancerígena, la sustitución de grupos metilo en lugares adecuados la restaura. De todas suertes, sigue habiendo excepciones —y de cierta importancia— en la tabla anterior. Para eliminarlas, Buu-Hoï y colaboradores (54) definieron en la forma siguiente la

$$\text{carga total} = 2 I_k + F_k + q_k + I_1 + I_2, \quad [6]$$

donde I_1 e I_2 son los índices de los enlaces que delimitan la región K. Los autores precitados han representado la actividad cancerígena frente a la carga total [6] para 23 sustancias, obteniendo la curva de la fig. 26 (18b). [Convendrá recordar lo aleatorio de la definición

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

del índice experimental de la actividad cancerígena, pues, depende del tipo de animal empleado, método de aplicación, periodo de aparición de tumores, etcétera.] El examen de la misma, muestra que

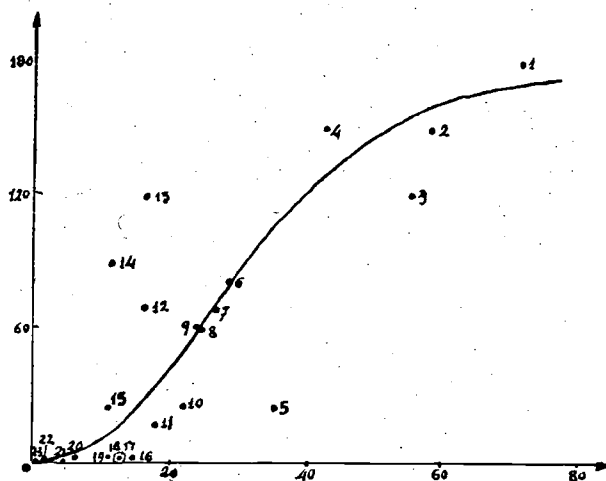


figura 26

existe una relación estrecha entre la actividad cancerígena y la carga total, representando el máximo acuerdo con los resultados experimentales logrado mediante el empleo de los índices estructurales estáticos.

LA NUEVA TEORÍA DE A. PULLMAN, BASADA EN EL EMPLEO DE LOS ÍNDICES ESTRUCTURALES DINÁMICOS

Aun cuando los índices estructurales estáticos han sido —y continúan siéndolo— de gran utilidad en el estudio de los derivados metilados y nitrogenados en relación con su actividad cancerígena, hemos visto que se mostraron incapaces de predecirla en los hidrocarburos polibencénicos.

Para superar esta insuficiencia, a partir de 1953 Mme A. Pullman, en una serie de publicaciones (55), ha desarrollado una nueva teoría (basada en el empleo de los índices estructurales dinámicos), la más completa y elaborada de todas las propuestas hasta la fecha, y cuyos fundamentos exponemos a continuación (*).

En nuestra Introducción hemos indicado que la tercera y última etapa del estudio científico de una enfermedad tiene por objeto explicar la naturaleza de la interacción entre el vector de enfermedad y el organismo vivo. Pues bien, Mme Pullman parte de este hecho.

Admite, basada en la teoría de Boyland (56), que el primer acto de la cancerigenación consiste en una *reacción de adición* entre las mo-

(*) *Nota añadida en pruebas.*—Muy recientemente, K. Fukui, T. Yonezawa y Y. Tagashira (*Cancer Res.*, 15, 233 (1955)), han aplicado su método mecanocuántico de los *electrones frontera* al estudio de la actividad cancerígena en 17 hidrocarburos aromáticos condensados. Según estos autores, para que sean cancerígenamente activas estas moléculas deben tener dos posiciones diferentes, llamadas cancerígenóforas «principal» y «subsidiaria». Han logrado establecer así una íntima relación entre las densidades electrónicas frontera de las dos clases de cancerígenóforas y la actividad cancerígena de estos cuerpos.

léculas de la sustancia activa, a través de la región K, y un elemento celular asiento del proceso. Supone, además, que esta reacción de adición se realiza en un solo tiempo lo que, en general, no es cierto (57), rectificando posteriormente.

Los resultados experimentales de la Química orgánica, confirmados por los estudios teóricos, indican que las reacciones de adición simples y moleculares tienen lugar en las regiones K y L, y que, de las dos, generalmente la última es la más reactiva. En consecuencia, Pullman establece la siguiente condición fundamental de su teoría:

«A fin de que la región K pueda entrar en reacción en el proceso de cancerigenación, la molécula debe tener una región L muy poco activa.»

En un capítulo precedente, se indicó que el empleo de los índices estructurales dinámicos supone una mejora evidente en relación con los estáticos; por consiguiente, Pullman utilizó, para caracterizar a las regiones K y L, las E. O. P. y E. P. P., respectivamente, traducción dinámica de los índices de enlace y de valencia libre.

En sus primeras publicaciones (55 a, b), estableció que la aparición de la actividad cancerígena en los hidrocarburos polibencénicos venía definida por los siguientes valores umbrales:

$$\begin{array}{l} \text{región K} \left\{ \begin{array}{l} I_k > 0,777 \\ \text{E. O. P.} < 1,05 \beta \end{array} \right. \\ \text{(Muy activa)} \end{array} \qquad \begin{array}{l} \text{región L} \left\{ \begin{array}{l} F_L < 1 \\ \text{E. P. P.} > 3,5 \beta \end{array} \right. \\ \text{(Muy poco activa)} \end{array}$$

En un trabajo posterior (55 c), demostró que los hidrocarburos cancerígenos con región L son muy poco reactivos frente a las reacciones de sustitución (cuestión sobre la que insistiremos después).

En la publicación siguiente (55 d), la teoría fue perfeccionada para dar cuenta de que las reacciones de adición simples y moleculares se realizan en dos etapas. La primera consiste en la interacción con uno de los carbonos de la región K; por tanto, deberá realizarse con aquél de los dos para el cual la E. P. C. tenga el valor menor; en la segunda, se completa la adición sobre la región K, y, por consiguiente, interviene el valor de la E. O. P. de dicha región. En consecuencia, para aquellos hidrocarburos que tengan una región L favorable (es decir, muy poco reactiva), la actividad cancerígena vendrá regida por el índice complejo siguiente: (E. O. P.) + (E. P. C._{min}).

Para caracterizar la región L empleó un índice complejo análogo, sustituyendo las E. O. P. por las E. P. P.; es decir $(E. P. P.) + (E. P. C._{\min})$.

La mayor dificultad en el empleo de estos índices complejos residió en el conocimiento de las E. P. C., puesto que su cálculo riguroso por el método de Wheland (46), en la aproximación habitual LCAO, es muy laborioso. Sin embargo, recientemente, Dewar (58) ha desarrollado un nuevo método para calcularlas que, aun cuando no tan exacto como el anterior, es menos penoso, es decir, más rápido. En sus primeros estudios, Pullman empleó la aproximación de Wheland, pero demostró después (55 d) que, para catorce hidrocarburos, las $(E. P. C.)_w$ seguían una marcha paralela a las $(E. P. C.)_p$; así, pues, construyó una gráfica en la que representaba en abscisas estos últimos valores, obteniendo en ordenadas los de Wheland.

Definió como valor umbral para la aparición de la actividad cancerígena, el siguiente:

$$(E. O. P.)_k + (E. P. C._{\min})_k \leq 3,311 \beta$$

Una región L es favorable cuando cumple la condición:

$$(E. P. P.)_l + (E. P. C._{\min})_l \geq 5,664 \beta$$

Ambos valores corresponden a la molécula del dibenzo-1, 2, 7, 8 antraceno.

Estado actual de esta teoría.—En sus últimas publicaciones (13,55 e), Pullman dio forma definitiva a su teoría, fundamentada en los dos principios siguientes, que resumen las consideraciones anteriores.

A. Condición selectiva. *Para que un hidrocarburo polibencénico sea cancerígenamente activo, debe tener una región K reactiva.*

B. Condición excluyente. *Si la molécula posee región L, debe ser muy poco reactiva.*

A continuación estudiamos la nueva teoría desde los puntos de vista teórico y experimental.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

Comprobación teórica de la nueva teoría de A. Pullman.—Este estudio teórico requiere la definición *cuantitativa* de los índices de actividad de las regiones K y L, los cuales, prácticamente, son indistinguibles de sus capacidades reactivas. Así, pues, los dos principios anteriores toman ahora la forma siguiente.

A'. Para que un hidrocarburo polibencénico sea cancerígenamente activo, su región K debe cumplir la condición:

$$E. O. P. + E. P. C_{\min} \leq 3,311 \beta$$

B' Si la molécula tiene región L, debe satisfacer la condición:

$$E. P. P. + E. P. C_{\min} \geq 5,664 \beta.$$

Respecto a la elección de este último índice, hemos de indicar que se basa en la suposición de que el benzo-1, 2 antraceno es inactivo. Como ya se indicó en otro lugar, hoy parece demostrado que tiene una ligera actividad. De confirmarse esto, el valor anterior debe reducirse a $5,53 \beta$.

En la tabla IV, debida a Pullman (55e), se recogen las características energéticas de las regiones K y L, y la actividad cancerígena de 37 hidrocarburos. El interesado en saber cómo se han calculado estas energías, puede consultar la obra de los Pullman (58). A continuación hacemos un examen somero de esta tabla.

1. La inactividad de los hidrocarburos III y V, se debe a que tienen regiones K y L desfavorables.

2. La inactividad de los cuerpos I, II, IV, VII, IX, X, XVI, XIX, XXI, XXII, XXV, XXVII, XXVIII y XXIX, es debida a que no poseen una región K suficientemente activa.

3. La inactividad de VI, XVII, XVIII, XX XXIII, XXIV, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV, XXXV, tiene su explicación en una región L desfavorable.

4. La actividad de XI y XII se debe a que la soldadura de dos núcleos bencénicos al esqueleto antracénico, origina un aumento en la reactividad de la región K y una disminución en la de la L.

5. Como los hidrocarburos XIII, XXXVI y XXXVII carecen de región L y la K es muy reactiva, serán fuertemente activos.

Cuerpo	Región K			
	Enlace	E. O. P.	E. P. C. min.	E. O. P. + E. P. C. _{min.}
I Benceno	(1-2)	(1,53)	(2,54)	(4,07)
II Naftaleno	(1-2)	(1,26)	(2,30)	(3,56)
III Antraceno	(1-2)	(1,20)	(2,33)	(3,43)
IV Fenantreno	9-10	1,065	2,30	3,365
V Naftaceno	1-2	1,19	2,14	3,33
VI Benzo-1, 2 antraceno	3-4	1,03	2,26	3,29
VII Criseno	1-2	1,12	2,26	3,38
VIII Benzo-3, 4 fenantreno	1-2	1,10	2,31	3,41
IX Pireno	1-2	1,06	2,27	3,33
X Trifenileno	(1-2)	(1,38)	(2,43)	(3,81)
XI Dibenzo-1, 2, 5, 6 antraceno	3-4	1,045	2,26	3,305
XII Dibenzo-1; 2, 7; 8 antraceno	3-4	1,04	2,27	3,31
XIII Benzo-3, 4 pireno	6-7	1,03	2,20	3,23
XIV Dibenzo-1, 2, 5, 6 fenantreno	7-8	1,09	2,32	3,41
XV Dibenzo-1, 2, 3, 4 fenantreno	9-10	1,15	2,27	3,42
XVI Benzo-1, 2 pireno	6-7	1,08	2,29	3,37
XVII Benzo-1, 2 naftaceno	3-4	1,01	2,19	3,20
XVIII Pentafeno	6-7	1,01	2,22	3,23
XIX Dibenzo-1, 2, 3, 4 antraceno	(5-6)	(1,24)	(2,27)	(3,51)
XX Pentaceno	(1-2)	(1,18)	(2,09)	(3,27)
XXI Dibenzo-3, 4, 5, 6 fenantreno	1-2	1,09	2,29	3,38
XXII Piceno	11-12	1,11	2,26	3,37
XXIII Dbenzo-2, 3, 7, 8 fenantreno	9-10	1,09	2,18	3,27
XXIV Dibenzo-2, 3, 5, 6 fenantreno	9-10	1,07	2,23	3,30
XXV Perileno	—	—	—	—
XXVI Antranteno	1-2	1,03	2,17	3,20
XXVII Tribenzo-1, 2, 3, 4, 5, 6 antraceno	7-8	1,06	2,27	3,33
XXVIII Dibenzo-1, 2, 6, 7 pireno	—	—	—	—
XXIX Dibenzo-3, 4, 6, 7 pireno	1-2	1,135	2,21	3,345
XXX Antra-1', 2', 1, 2 antraceno	3-4	1,10	2,20	3,30
XXXI Antra-2', 1', 1, 2 antraceno	3-4	1,11	2,13	3,24
XXXII Nafto-2', 3', 3, 4 pireno	6-7	1,00	2,14	3,14
XXXIII Fenantra-2', 3', 1, 2 antraceno	3-4	1,03	2,21	3,24
XXXIV Dibenzo-1, 2, 9, 10 naftaceno	3-4	1,03	2,22	3,25
XXXV Dibenzo-1, 2, 7, 8 naftaceno	3-4	1,03	2,21	3,24
XXXVI Dibenzo-1, 2, 3, 4 pireno	6-7	1,02	2,22	3,24
XXXVII Dibenzo-3, 4, 8, 9 pireno	6-7	1,075	2,17	3,175

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

IV

Región L					Actividad cancerígena
Carbonos	E. P. P.	E. P. C _{min}	E. P. P. + E. P. C _{min}	Σ E. P. C.	
(1-4)	(4)	(2,54)	(6,54)	(5,07)	—
(1-4)	(3,68)	(2,30)	(5,98)	(4,60)	—
9-10	3,31	2,01	5,33	4,03	—
—	—	—	—	—	—
6-11	3,25	2,01	5,26	4,02	—
9-10	3,42	2,11	5,53	4,26	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	+
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
9-10	3,51	2,18	5,69	4,36	++
9-10	3,51	2,15	5,66	4,38	+
—	—	—	—	—	++++
—	—	—	—	—	+
—	—	—	—	—	+
—	—	—	—	—	—
6-11	3,27	1,98	5,25	3,97	—
5-14	3,45	2,11	5,56	4,27	—
9-10	3,49	2,18	5,67	4,36	—
6-13	3,18	1,85	5,03	3,70	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
1-4	3,39	2,08	5,47	4,20	—
1-4	3,39	2,09	5,48	4,19	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
9-10	3,58	2,22	5,80	4,48	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
9-10	3,38	2,07	5,45	4,15	—
9-10	3,38	2,06	5,44	4,17	—
1-4	3,34	1,96	5,30	4,01	—
9-10	3,44	2,10	5,54	4,26	—
5-12	3,37	2,03	5,40	4,11	—
5-12	3,37	2,05	5,42	4,10	—
—	—	—	—	—	+++
—	—	—	—	—	++++

6. Para los hidrocarburos VIII, XIV y XV, resulta difícil explicar su actividad. En efecto, si bien no tienen región L, la K parece ser muy poco reactiva para dar cuenta de aquélla. En el primero, debido a la acción estérica entre los carbonos 5 y 1', se ha demostrado (por métodos físicos, tales como rayos X, ultravioleta y momento dipolar) que la molécula no es coplanaria lo que, naturalmente, no ha podido tomarse en cuenta en el cálculo y podría explicar, quizás, su actividad. Una motivación similar puede darse en los otros dos cuerpos.

7. La mayor excepción de la presente teoría lo constituye el antranteno, XXVI, que, según los datos antes consignados, debiera ser activo y no lo es. Pullman apunta la idea de que, aun cuando no tiene región L, sin embargo posee dos átomos reactivos muy próximos, 11 y 12. De todas suertes, se trata de un cuerpo que precisa un estudio más detenido.

Para las moléculas con más de 6 núcleos bencénicos resulta fácil predecir que no serán cancerígenamente activas, puesto que muchas de ellas tienen regiones L desfavorables y otras carecen de región K suficientemente activa.

También puede observarse en la tabla anterior que, para los cinco hidrocarburos activos en los que no hay interferencia estérica, el orden teórico de la actividad cancerígena coincide con el experimental.

Antes de terminar con estas consideraciones teóricas, queremos aludir brevemente a dos cuestiones. Una de ellas se refiere a la posible relación entre la actividad cancerígena y la forma y dimensiones de los hidrocarburos polibencénicos. En efecto, durante algún tiempo se ha supuesto que los hidrocarburos voluminosos tenían que ser inactivos, basándose en una sencilla explicación mecanicista. Ciertamente, hoy se cree—sin descartar dicha explicación—que no es condición necesaria.

La otra cuestión a la que queremos referirnos es a la posibilidad de que el hidrocarburo considerado activo no sea el verdadero vector de cancerigenación. ¿Puede ser esto factible? Aun cuando no debe excluirse la posibilidad de que algunos productos de su metabolismo sean los causantes de la misma, la íntima relación que acabamos de demostrar que existe entre estructura electrónica y actividad cancerígena, y de ésta con la reactividad química (como veremos después)

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS-CANCERÍGENAS

abogan fuertemente por la idea de que sean aquéllos los verdaderos engendrados de la enfermedad.

Comprobación química de la teoría.—En esta sección, trataremos de establecer la base química de la nueva teoría. Para ello, indicaremos, a grandes rasgos (60), las características químicas más importantes de las regiones K y L, mostrando, además, el paralelismo o antiparalelismo de ciertos tipos de reacciones químicas con la actividad cancerígena. Mas, antes de proseguir, se impone una aclaración.

Ocurre con frecuencia que ciertas reacciones se realizan *in vitro* según un mecanismo y *in vivo* por otro; tal es el caso, por ejemplo, del proceso de oxidación de algunos hidrocarburos, estudiado por Boyland y Wigert (61). Por ello, para dar una mayor base a la teoría, es necesario completarla con el estudio de los procesos metabólicos, lo que haremos en el capítulo final.

Nuestras consideraciones químicas abarcarán los aspectos siguientes: reactividades de las regiones K y L, y reacciones de sustitución.

Reactividad de la región L.—Las reacciones de adición que pueden tener su asiento en esta región, pertenecen a los dos tipos siguientes:

- a) *Adiciones cíclicas* (anhídrido maleico, fotooxidación).
- b) *Adiciones abiertas* (CH₃ COO)₄ Pb, radical CCl₃).

Mediante su estudio ha podido establecerse la siguiente relación:

hidrocarburos	ántraceno	benzo-1, 2 antraceno	dibenzo-1, 2, 5, 6 antraceno
reactividad (b)	bastante	poca	casí inactivo
act. cancer.	—	?	++

Podríamos extendernos en más consideraciones acerca de la reactividad de esta región, pero creemos es suficiente con lo indicado.

Reactividad de la región K.—Cuatro son los tipos principales de reacciones utilizados para caracterizar el comportamiento químico de esta región: ozono, ester diazoacético, tetróxido de osmio e ión Ag⁺. De todas ellas, las más estudiadas—principalmente debido a las conclusiones teóricas—son las dos últimas, por Badger (23) y Lucas y

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

En relación con este tipo de reacción, los hidrocarburos se clasifican en los dos grupos siguientes.

a) Aquellos que, por disposición de sus centros activos, presentan una o varias regiones L. Se demuestra que los hidrocarburos cancerígenamente activos son muy poco reactivos frente a las reacciones de sustitución (bromuración, tiocianuración, $(\text{CH}_3\text{COO})_4\text{Pb}$, radical CCl_3 , etcétera).

b) Los hidrocarburos que tienen un carbono activo (o varios, sin formar región L), la actividad cancerígena depende única y exclusivamente de su región K. Es obvio que si este carbono (o carbonos) es muy activo, en él deben realizarse las reacciones de sustitución antes citadas.

Con A. Pullman (55 c) podemos resumir la relación entre reactividad química y poder cancerígeno para los cuatro hidrocarburos particularmente interesantes: antraceno, benzo-1, 2 antraceno, dibenzo-1, 2, 5, 6 antraceno y benzo-3, 4 pireno, haciendo la representación gráfica indicada en la figura 27. Puede observarse que algunos comportamientos, a primera vista inexplicables (paralelismo y antiparalelismo del dibenzo-1, 2, 5, 6 antraceno con el benzo-3, 4 pireno), quedan ahora perfectamente aclarados.

ACTIVIDAD CANCERÍGENA Y ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DE LOS DERIVADOS METILADOS DE LOS HIDROCARBUROS Y DE LOS HETERONÚCLEOS NITROGENADOS

El estudio teórico de los efectos producidos por dichas sustituciones puede realizarse mediante el empleo de los índices estructurales dinámicos, de manera análoga al efectuado con los hidrocarburos polibencénicos. Ahora bien, esto supone un cálculo extraordinariamente laborioso, que requiere el concurso de las modernísimas máquinas de calcular electrónicas. Afortunadamente, se ha visto que en el estudio de estos derivados *podían sustituirse* las energías de polarización por las cargas electrónicas. De todas suertes, ello supone un cálculo penoso (21), pero no tanto como el precitado.

En un capítulo precedente, hemos indicado que la introducción de un átomo de nitrógeno en uno de los anillos bencénicos provoca, en general, una disminución —e incluso, anulación— de la actividad cancerígena; por el contrario, la sustitución de un grupo metilo la exalta, dependiendo ambas acciones, primordialmente, de las posiciones en que se hagan las sustituciones. Indicaremos, asimismo, que estos efectos ponen de manifiesto la naturaleza electrófila de la acción de las moléculas cancerígenas.

Derivados metilados de los hidrocarburos.—Aun cuando la introducción de un grupo metilo (o metilénico) en un hidrocarburo afecta a las características de las regiones K y L, es su influencia sobre la primera la que ahora nos interesa, por lo que le dedicaremos exclusivamente nuestra atención.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

La acción del grupo metilo sobre la estructura electrónica del hidrocarburo se manifiesta bajo dos aspectos: efecto inductivo positivo (+ I), en virtud del cual hay repulsión de la carga electrónica hacia la periferia molecular y, por consiguiente, aumenta la densidad electrónica en la región K; y *efecto de hiperconjugación*, por el cual el seudotriple enlace entra en *conjugación reducida* con el resto de la molécula.

TABLA V

Cuerpo	Δq_k (1)	Act. cancerígena		Observaciones
		Píncel.	Inyec.	
benzo-1, 2 antraceno	0,0000	?	?	
M-8- »	+ ,0030	+	—	
M-6- »	,0039	+		
M-7- »	,0039	+	+	
M-5- »	,0043	++	++	efectos estéricos
M-9- »	,0043	++	++	efectos estéricos
M-3- »	,0050	+	++	
M-4- »	,0050	+	++	
M-10- »	,0073	+++	+++	
diM-6, 7- »	,0078	+		
diM-5, 6- »	,0082	+++		
diM-5, 9- »	,0086		+++	
diM-4, 9- »	,0093		+++	efectos estéricos
diM-8, 10- »	,0103		+++	
diM-5, 10- »	,0116	++++	+++	
diM-9, 10- »	,0116	++++	++++	efectos estéricos
diM-4, 10- »	,0123			
triM-6, 9, 10- »	,0155	++++	+++	
triM-5, 9, 10- »	,0159	+++	++	
tetraM-5, 6, 9, 10- »	,0198	++++	—	efectos estéricos

En la Tabla V recogemos los resultados referentes a los distintos derivados metilados del benzo-1, 2 antraceno (fig. 21), relacionando la variación de la «carga total» con la actividad cancerígena. Hemos de señalar que los resultados calculados por el método de la mesomería están más de acuerdo con los resultados experimentales, que los obtenidos por el método O. M.

(1) En unidades electrónicas. M = metilo.

El análisis de esta tabla muestra que existe un estrecho paralelismo entre la variación de Δq_k y el poder cancerígeno, pudiéndose decir que, en general, «la introducción de uno o varios grupos metilo dicho poder exalta».

Todas estas predicciones teóricas encuentran su base experimental en el estudio de la reacción con el tetróxido de osmio, llegándose a establecer una variación paralela entre los aumentos de la carga electrónica de la región K, su reactividad y la actividad cancerígena de estos hidrocarburos.

La relación existente entre la actividad cancerígena y la introducción de los grupos $-CH_3$, condujo a Boyland (63) a efectuar una comparación con la teoría del color en los colorantes, conforme se indica en la fig 28.

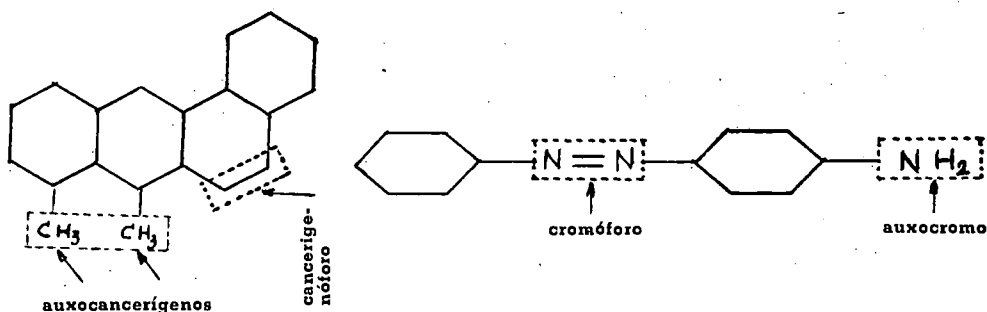


figura 28

En cuanto al papel jugado por la región L en los derivados metilados, todavía no está muy claro. Al parecer, experimenta una disminución o destrucción de su reactividad —según diversos mecanismos— en las reacciones radicalarias, que es el tipo de reacción más frecuente en los organismos vivos.

Las benzacridinas y sus derivados metilados.—Contrariamente a lo que ocurre con la sustitución de los grupos metilo, la introducción de un átomo de nitrógeno reduce, en general, el poder cancerígeno en relación con el hidrocarburo de partida. Una excepción la constituye la dibenzo-3, 4, 5, 6 acridina que es más activa que la dibenzo-1, 2, 7, 8, de la cual deriva.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

Es fácil dar una explicación de esta desactivación. En efecto, como el nitrógeno es más fuertemente electronegativo que el carbono (al que sustituye), tiende a atraer hacia sí la carga electrónica (efecto inductivo -I), a expensas de descargar al resto de la molécula y, por tanto, a la región K. Esta necesitará, en consecuencia, una mayor energía de polarización para realizar las reacciones de adición (del tipo del tetróxido de osmio, por ejemplo).

TABLA VI

Cuerpo	1	2	3	4	Act. cancer.	
					Pinc.	Inyec.
benzo-1, 2 antraceno	1,283	2,000	2,0000	2,0000	?	?
M-9- »	1,296	2,016	2,0027	2,0002	++	+++
benzo-7, 8 acridina	1,270	1,984	1,9973	1,9982	—	—
M-2- »		1,998		1,9990		—
M-4- »		2,000		1,9984		—
diM-1, 10- »	1,302	2,022	2,0354	2,0026	+++	+++
diM-3, 10- »	1,304	2,024	2,0391	2,0019	++++	+++
diM-2, 10- »	1,304	2,025	2,0487	2,0032	++++	+++
benzo-5, 6 acridina	1,260	1,973	1,963	1,9716	—	—
M-2- »		1,986		1,9724		—
diM-2, 10- »	1,284	2,002	1,9761	1,9748	+	—

Los valores consignados en la columna 1, son los de la carga total de la teoría de Pullman (17 e).

Los de la columna 2, la carga total de Daudel y colaboradores (54).

Los de la columna 3, los q_{ik} de Greenwood (20).

Los de la columna 4, los q_{ik} de Daudel y colaboradores (21).

El estudio experimental de estos cuerpos fue realizado por Lacassagne y sus colaboradores (64). El teórico, por A. Pullman (17 c) y Buu-Hoï y colaboradores (54), aplicando el método de la mesonería. Posteriormente, Greenwood los estudió por el método O. M. En vista de las aproximaciones introducidas por éste en su cálculo, Daudel y colaboradores (21), lo han realizado de nuevo (también por el método LCAO), no empleando más aproximaciones que los parámetros empíricos para caracterizar al grupo metilo y átomo de nitrógeno.

Se ha calculado, para las dos series de benzacridinas estudiadas, la 5, 6 (fig. 22) y la 7, 8 (fig. 23), la variación de la carga electrónica de la región K, q_k , debida a la introducción de los grupos metilo, que mide su capacidad reactiva frente a las reacciones de adición (tetróxido de osmio), la cual se relaciona con la actividad cancerígena. En la Tabla VI recogemos los resultados obtenidos por los autores precitados.

De la comparación con el hidrocarburo de partida, se observa que la introducción de un átomo de nitrógeno descarga la región K y disminuye el poder cancerígeno; por el contrario, la de uno o dos metilos, lo aumenta. En términos generales, las benzacridinas son *menos activas* que los benzantracenos. Asimismo, se observa que los derivados metilados de la benzo-7, 8 acridina son mucho más activos que los de la 5-6. Resultaría fácil dar una explicación de esto, lo que no hacemos por no alargar esta exposición.

Daudel y colaboradores han llegado a la conclusión, a la vista de los resultados de la Tabla VI, que el empleo de métodos de cálculo más refinados disminuye el efecto del metilo sobre la región K. Esto era fácil de prever.

Finalmente, estos autores, a partir de los datos consignados, deducen que la *fuerza básica* de las metilbenzacridinas es función monótona creciente de q_k ; por consiguiente, debe existir un paralelismo entre la fuerza básica y la actividad cancerígena: los cuerpos más básicos son los más cancerígenos. Sin embargo, esta conclusión es refutada por los Pullman (65).

Cuerpos estudiados en el Laboratorio de Química Física de esta Universidad, Sección del Instituto «A. de G. Rocasolano».—Sólo a título puramente informativo, indicaremos los nombres de los cuerpos estudiados por nosotros. Colaboran en estos estudios la señorita Rosario Domingo, don Luis Carbonell y don Federico Peradejordi. Asimismo, haremos constar la valiosa cooperación que nos presta el Instituto de Cálculo (Madrid), que ha resuelto rápidamente muchas de las ecuaciones planteadas, en lo que hubiéramos empleado varios meses de trabajo.

Actualmente, están finalizados los cálculos de los índices estructurales estáticos de los cuerpos siguientes:

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

benzo-1, 2 carbazol, benzo-2, 3 carbazol, benzo-3, 4 carbazol
dibenzo-1, 2, 7, 8 carbazol, dibenzo-3, 4, 5, 6 carbazol, dibenzo-
2, 3, 6, 7 carbazol, azo-1, 1' naftaleno y azo-2, 2' naftaleno.

Asimismo, estamos terminando el estudio de unos 10 cuerpos más del grupo del indol. También están a punto de finalizarse los cálculos de los índices dinámicos de los cuerpos anteriores.

No hemos querido consignar aquí los diagramas moleculares de los cuerpos precitados, por no dar una extensión desmesurada a esta resulta exposición, que ya es bastante más larga de lo que nos habíamos propuesto en un principio.

Muy recientemente, Lacassagne y colaboradores (66) han hecho el estudio experimental de un número importante de derivados del carbazol.

METABOLISMO DE LOS HIDROCARBUROS POLIBENCÉNICOS

Dada la íntima relación con la teoría cuántica que trata de relacionar la estructura electrónica de los hidrocarburos polibencénicos con su actividad cancerígena, queremos terminar nuestras consideraciones dedicando el presente capítulo a la exposición de los fundamentos de una posible interpretación del metabolismo de dichos cuerpos.

Aun cuando en la actualidad se sabe muy poco acerca de las transformaciones experimentadas por estas sustancias una vez suministrados a los seres vivos, que se degradan en un conjunto de sustancias casi totalmente no identificadas todavía, sin embargo han podido caracterizarse un reducido número de éstas; se trata de sus derivados hidroxilados (fenoles o dihidrodioles) y de los ácidos glucónicos que de ellos derivan, y de los ácidos mercaptúricos. Como los primeros son los únicos que nos interesan ahora, a ellos dedicaremos exclusivamente nuestra atención. Pero, con el fin de aclarar el sentido que debe dársele a las consideraciones que siguen, señalaremos el carácter especulativo de muchas de ellas. Por otra parte, en años recientes, el empleo de moléculas marcadas con carbono radiactivo, estudios principalmente realizados por Heidelberger y colaboradores (67), abren una vía muy prometedora. Y no perdamos de vista que, el día en que pueda explicarse el mecanismo de la reactividad metabólica de los hidrocarburos cancerígenos, se habrá dado un paso fundamental hacia la explicación del origen de esta gravísima enfermedad.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

Resultados experimentales (18c, 63, 68).—Es un hecho conocido que los primeros términos de los hidrocarburos aromáticos se meta-

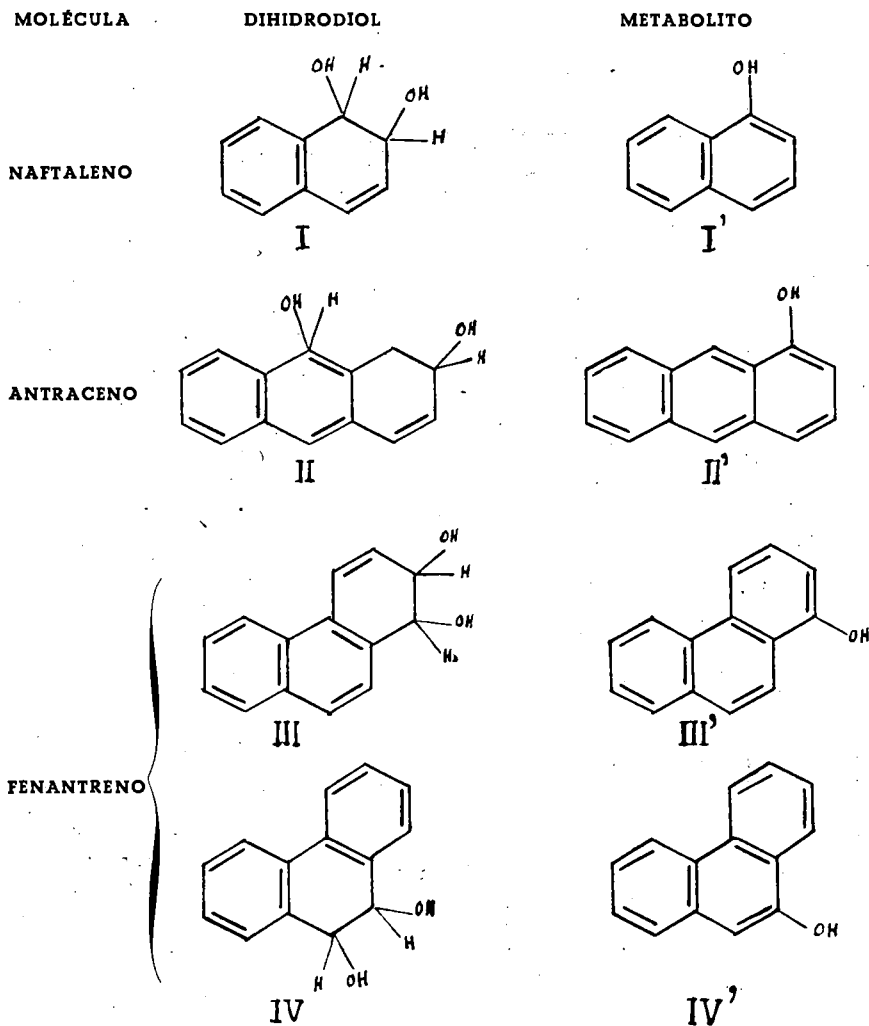


figura 29

bolizan en dioles o fenoles. Ahora bien, como en *medio ácido*, los primeros se deshidratan y dan lugar a los fenoles, hoy se admite que

la primera etapa de los procesos metabólicos consiste en una *reacción de perhidroxilación*, que tiene su asiento en el enlace más reactivo de la molécula. En la segunda fase, o sea la *deshidratación*, se origina el fenol correspondiente, en la que el grupo -OH se une al carbono que, en el hidrocarburo de origen, tiene el mayor índice de valencia

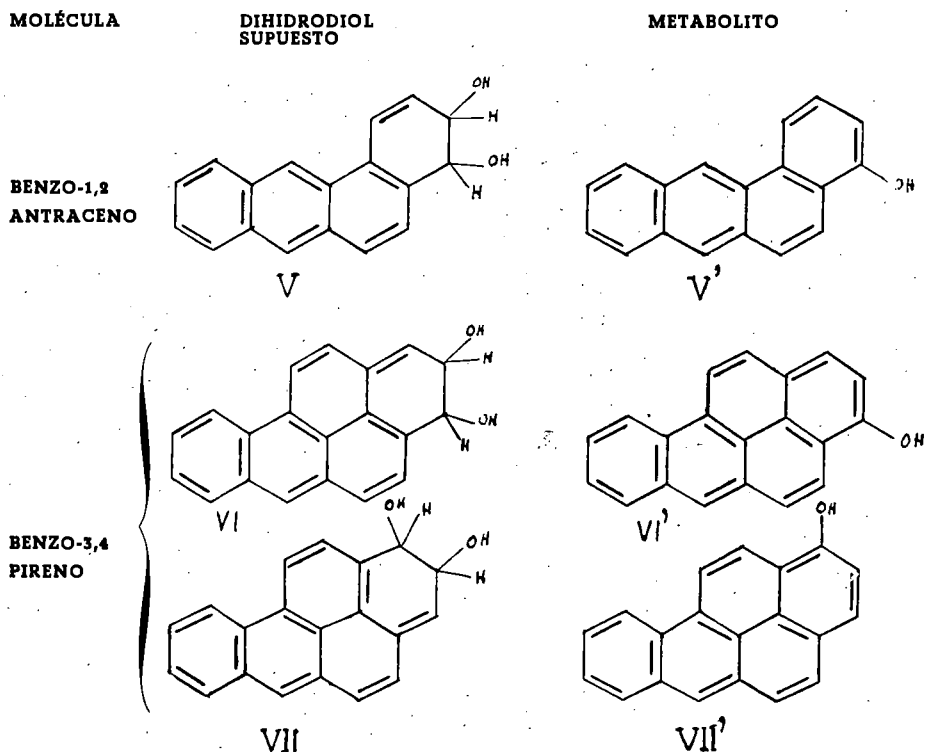


figura 30

libre. En la figura 29, se interpreta esquemáticamente este mecanismo para el naftaleno, antraceno y fenantreno. Indicaremos que el benceno se comporta anormalmente a este respecto, puesto que, como productos de su metabolismo, se han encontrado el fenol y el ácido trans-transmucónico.

Consideremos ahora el caso de los hidrocarburos cancerígenamente activos. Si bien *sólo* han podido aislarse los fenoles correspon-

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

dientes, hoy se admite que, de manera análoga a los anteriores, su metabolismo comprende la etapa intermedia de la formación de los dihidrodioles. En la figura 30 se indica el posible mecanismo para las moléculas del benzo-1, 2 antraceno y benzo-3, 4 pireno.

Ahora bien, esta hipótesis deberá fundamentarse en un *argumento cuantitativo*. Consistirá en demostrar que los dioles de los hidrocarburos activos (fig. 30) tienen una mayor tendencia a experimentar la deshidratación que los correspondientes a los no activos (fig. 29), explicándose así el no encontrarlos en los productos intermedios. Esta base cuantitativa fue proporcionada por Pullman (68, 69).

De acuerdo con nuestras concepciones químicas actuales sabemos que, en general, la formación de un compuesto viene regida por consideraciones energéticas; en el presente estudio se trata de la ganancia de estabilidad por adquirir la estructura aromática total. El autor precitado ha realizado los cálculos para una serie de cuerpos, sin tener en cuenta en ellos el aumento en la energía de resonancia debido a la conjugación del grupo -O H con el núcleo aromático [La introducción de esta corrección, que se traduciría en un aumento del valor numérico de la ganancia energética debida a la deshidratación, no altera estos resultados que dependen, esencialmente, de la valencia libre del carbono en el que se fija el hidróxilo, que tiene un valor casi constante.], deduciendo el valor energético de la estabilidad por comparación de las energías de resonancia de los restos conjugados de los dioles con las de los hidrocarburos aromáticos correspondientes. En la Tabla VII—modificación de una de los Pullman—, recogemos algunos de estos resultados numéricos, todos ellos calculados por el método O. M.

El análisis de la tabla completa (no indicada por nosotros) muestra que, salvo la inversión del diol-1, 2 del fenantreno con respecto al del criseno (hecho del que es posible dar una explicación), hay una mayor ganancia energética para los hidrocarburos activos, lo que demuestra su mayor tendencia a la deshidratación.

Como resumen de las consideraciones precedentes podemos admitir, como muy probable, la hipótesis de la formación intermedia de los dihidrodioles en el metabolismo de los hidrocarburos cancerígenamente activos.

TABLA VII

E. R. (β) (*)		Ganancia de energía debida a la deshidratación (β) (*)	Índice del enlace C-C del hidrocarburo no sustituido correspondiente
conjugado del diol	aromático completo		
IV—bifenilo 4'38	IV'—fenantreno 5'45	1'07	0'775
II— β -vinilnaftaleno 4'10	II'—antraceno 5'31	1'21	0'738
I—estireno 2'42	I'—naftaleno 3'68	1'26	0'725
III— α -vinilnaftaleno 4'12	III'—fenantreno 5'45	1'33	0'705
V—vinil-1 fenantreno 5'75	V'—benzo-1, 2 antraceno 7'10	1'35	0'700
VII—metilén - 2 benzantraceno \approx 6'77	VII'—benzo-3, 4 pireno 8'22	\approx 1'45	0'680
VI—metilén - 1 benzantraceno \approx 6'67	VI'—benzo-3, 4 pireno 8'22	\approx 1'55	0'658

Los números romanos se refieren a las figs. 29 y 30.

Mecanismo de la transformación metabólica.—En páginas anteriores hemos indicado que el mecanismo por el cual se realiza un proceso *in vivo* difiere, muchas veces, del efectuado *in vitro*. Tal es el caso de la *perhidroxilación metabólica*, que no se verifica ni en la región K ni en la L, sino en carbonos que no muestran peculiaridades reactivas importantes en el hidrocarburo inicial, fijándose los grupos -OH en una región inmediata a la K, y a la que Pullman y Baudet (25) llaman *región M* (fig. 8). Veamos cómo se interpreta este fenómeno.

Según Boyland (56), el primer acto del proceso de cancerigena-

(*) $\beta \approx$ 20 kcal/mol.

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

ción consiste en una *reacción de adición*, a través de la región K, en la que se forma un complejo de adición con *alguna parte de la célula* —a la que denominaremos *aceptor celular*— asiento de la cancerigenación. En virtud de esta adición, la región K queda «bloqueada» para futuras reacciones. Además, ello origina, con toda probabilidad, una redistribución electrónica de la molécula, formándose nuevos centros reactivos que cabe esperar estén situados en las proximidades del lugar de ataque. En consecuencia, Boyland esquematiza el mecanismo de la formación metabólica del fenol según se indica en la figura 31.

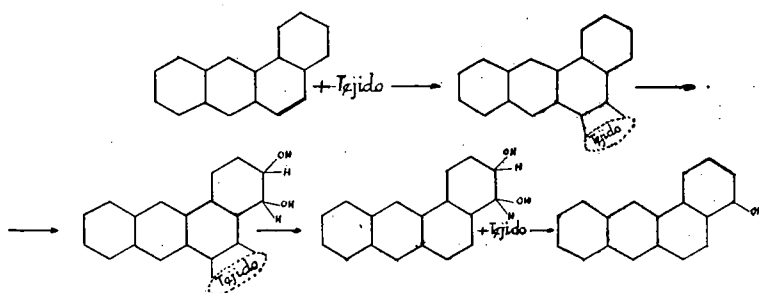


figura 31

Aclaremos algunos puntos del razonamiento anterior. Hoy todos los autores están de acuerdo en admitir que el primer acto de la cancerigenación consiste en la formación del complejo: molécula activa-célula. En efecto, hay amplia confirmación experimental; así, por ejemplo, Miller y Miller (70) han encontrado que en el hígado de rata tratada con el p-dimetilaminoazobenceno se forma un complejo entre esta sustancia y el aceptor celular. Otros ejemplos experimentales se deben a Boyland y Heidelberger. En cambio, los químicos teóricos ya no están de acuerdo sobre la manera en que la formación del complejo afecta a la redistribución electrónica en la molécula. Así, por ejemplo, mientras que los Daudel (18c) lo explican según se indica en la figura 32 A, los Pullman (68) suponen que dicha distribución adopta la configuración quinónica (fig. 32 B), correspondiendo la mayor carga electrónica al carbono 3', es decir a la región M, y las mayores valencias libres a los carbonos 9 y 10, o sea a la región L.

La segunda aportación importante de los Pullman (68, 69) a la interpretación del mecanismo de las transformaciones metabólicas de los hidrocarburos cancerígenamente activos, se refiere al proceso de perhidroxilación. Expliquémoslo con cierto detalle.

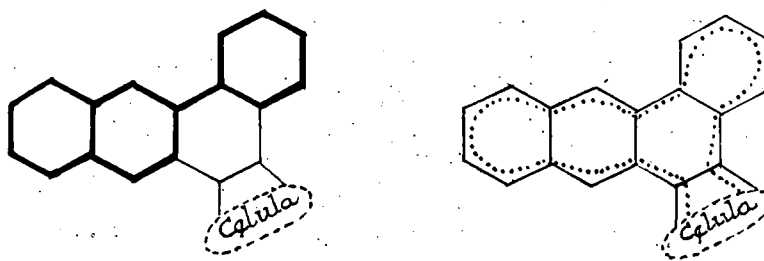
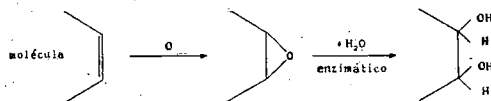


figura 32

Los autores franceses toman como básica la anterior teoría de Boyland, pero proponen un nuevo mecanismo del proceso de perhidroxilación, conforme se deduce de sus consideraciones teóricas sobre la redistribución electrónica de la molécula cancerígena. De los varios mecanismos propuestos a este fin, los Pullman admiten que la perhidroxilación *in vivo* se realiza mediante un *mecanismo electrófilo*, en el que se forma el epóxido por la acción de los perácidos, el cual experimenta subsiguiente hidrólisis:



La hidrólisis tiene que verificarse por vía enzimática para dar cuenta de que los dioles metabólicos son ópticamente activos.

Parecen existir fuertes argumentos experimentales en favor de esta hipótesis.

Así, pues, la teoría propuesta por los Pullman para interpretar la transformación metabólica de los hidrocarburos cancerígenamente activos, puede esquematizarse en la forma siguiente:

TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS CANCERÍGENAS

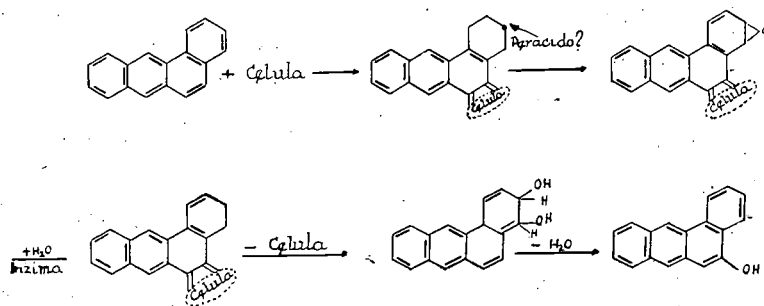


figura 33

Para finalizar con estas consideraciones, vamos a referirnos muy brevemente a la interpretación bioquímica de las transformaciones metabólicas. Dos son las teorías propuestas a este fin: las que admiten que estas *reacciones son indiscernibles* del fenómeno de cancerización, es decir, que constituyen la *esencia misma del fenómeno*; y las que consideran que se trata de *reacciones de desintoxicación*, que provocan la desactivación de los productos administrados. Entre los defensores de la primera se encuentra Boyland (63), quien aduce a su favor cuatro argumentos principales; sin embargo, los defensores de la segunda tampoco carecen de argumentos de peso, de tal suerte que, en el momento actual, no puede darse una respuesta concreta a cuestión tan vital.

ALGUNAS ESPECULACIONES ACERCA DE LA NATURALEZA DEL CÁNCER

En nuestra Introducción indicamos que, en el dominio de los genes, de dimensiones del orden de 10^{-6} cm —región en la que debemos situar el asiento de los procesos de cancerización—, existían actualmente «enigmas». Pues bien, uno de ellos y, quizá, de los más graves y que necesita una resolución más perentoria, es el de la explicación de la naturaleza del cáncer. Dados nuestros conocimientos presentes, ello supone un campo abonado a la especulación.

Las teorías expuestas en capítulos anteriores, aun cuando representan un paso importante, sin embargo, nada nos dicen acerca de esta cuestión. Todo lo más a que nos autorizan es a establecer el siguiente principio general:

La acción cancerígena de las sustancias químicas se debe, según todos los indicios, a la reactividad química de las mismas.

Con ello damos a *entender sencillamente* que el primer acto, el precursor de todo proceso de cancerización, consiste en la formación de un complejo de adición entre el vector de cancerización y un receptor celular—*actualmente desconocido*—, pero sin que ello suponga que el proceso sea *consecuencia directa* de aquélla. Como complementarios del anterior principio, pueden enunciarse los dos siguientes:

Esta reacción química implica como un todo la molécula activa.

El poder de cancerización viene determinado por las estructuras electrónicas de ciertas regiones especiales de las moléculas activas.

Así, pues, el conocimiento de la naturaleza de la cancerización implica elucidar previamente, entre otras, la esencia de las dos cues-

tiones siguientes: origen de la acción cancerígena y naturaleza del receptor celular. Ahora ya se entra de lleno en el campo de la especulación.

Por lo que se refiere a la primera, se han formulado muy variadas teorías para explicarlo. Una de ellas se debe a Anderson (71), que trata de establecer una relación entre la quimioluminiscencia de los hidrocarburos activos y los procesos de oxidación metabólica. Otra es la de Schmidt (14) quien supone que, cuando sobre una célula somática incide una radiación de energía $E = h \nu > 3,4 \text{ e.v.}$ (unas 80 kcal/mol), se origina el cáncer en virtud de una alteración en la ordenación atómica de los genes. Una teoría de esta naturaleza, pero más elaborada, fue desarrollada por Daudel (72). Admite este autor que, para convertir una célula somática en cancerosa, es necesario que aquella experimente una serie de isomerizaciones, continuando el proceso hasta que la «mutación» sea irreversible. Otras muchas teorías se han formulado a este fin, como la que supone la modificación del substrato celular para permitir que actúe más fácilmente el agente mutágeno, un virus, o favorecer sencillamente la proliferación de células cancerosas aparecidas espontáneamente en el organismo, etcétera. Sin embargo, hay un punto en relación con esta cuestión sobre el que quiero llamar la atención. Con motivo de los estudios que se están realizando actualmente para tratar de aclarar las posibles acciones mutágenas de las radiaciones provenientes de las explosiones nucleares, que tanto preocupan a biólogos, físicos y químicos por las tremendas consecuencias que pudieran originar, es posible que se llegue a resultados que permitan dilucidar el origen de la cancerización.

Respecto a la naturaleza del substrato celular sobre el cual tiene lugar la fijación de la molécula activa, Boyland (73) admite que se trata de los ácidos nucleicos, mientras que los esposos Miller (74) y Heidelberger (75) suponen que sea en las nucleoproteínas. Asimismo, tampoco estamos en condición de poder indicar con qué grupo funcional o parte de estos cuerpos tiene lugar la interacción.

Así, pues, la etapa siguiente a la desarrollada en la presente Lección inaugural, y sobre la que se está trabajando intensamente en la actualidad, consiste en el estudio de la naturaleza de estos constituyentes celulares. ¿Qué papel representará la Química teórica en estas

investigaciones? ¿Será análogo al desempeñado en el estudio de las estructuras electrónicas de los vectores de cancerización? Nada podemos afirmar al presente.

Queda, por último, otra cuestión importantísima: naturaleza de las interacciones entre el vector cancerígeno y el aceptor celular. Mientras Boyland supone que se trata de una unión débil, por el contrario los Miller y Heidelberger admiten se forma un enlace muy fuerte y, por consiguiente, difícil de romper.

Puede observarse, como resumen de estas consideraciones, que la elucidación de la naturaleza del cáncer implica, en la actualidad, las dos últimas etapas que, en nuestra Introducción, establecimos para el estudio científico de las enfermedades.

* * *

No quisiera terminar mi disertación sin decir unas palabras finales para subrayar la importancia extraordinaria que va adquiriendo la Química teórica como herramienta valiosa en el estudio de problemas pertenecientes al campo de otras ciencias como, en la presente exposición, al de la Medicina. Así, pues, esta lección es un ejemplo bien patente de la esperanza que los investigadores cifran en la precitada disciplina, a fin de resolver cuestiones tan vitales para la Humanidad como la del cáncer.

BIBLIOGRAFIA

- (1) L. Pauling, The Harvey Lectures, Ser. 12, 216 (1955).
- (2) L. Pauling, XIIIth International Congress of Pure and Applied Chemistry Plenary Lectures. Stockholm, 1955.
- (3) I. M. Hunsberger, *J. Chem. Educ.*, 31, 504 (1954).
- (4) L. Pauling, Conferencia Nobel 1954, *Angew. Chem.*, 67, 241 (1955).
- (5) El lector interesado en los problemas que afectan actualmente a la teoría cuántica, puede consultar la obra de L. de Broglie, «La physique quantique, reste-t-elle indéterministe?». Gauthier-Villars, Paris, 1953.
- (6) W. H. Sabrell, Jr., *Chem. Eng. News*, 33, 1856 (1955).
- (7) L. Pauling, *Baskerville Chem. J.*, 1, 5 (1950).
- (8) L. Pauling y R. B. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5349 (1950); L. Pauling, R. B. Corey y H. R. Branson, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, 37, 205 (1951); L. Pauling y R. B. Corey, *Proc. Roy. Soc., B* 141, 21 (1953); Anón., *Chem. Eng. News*, 33, 500 (1955).
- (9) L. Pauling, D. Pressman y D. H. Campbell, *Physiol. Revs.* 23, 203 (1943) y trabajos posteriores.
- (10) L. Pauling, H. A. Itano, S. J. Singery y I. C. Wells, *Science*, 110, 543 (1949).
- (11) C. A. Coulson, *Adv. Cancer Res.*, 1, 1 (1953).
- (12) A. Pullman y B. Pullman, *Ibid.*, 3, (1955).
- (13) A. Pullman y B. Pullman, «Cancérisation par les substances chimiques et Structure moléculaire». Masson & Cie, Paris, 1955.
- (14) O. Schmidt, *Z. phys. chem.*, 39, 59 (1938); 42, 83 (1939); 43, 185 (1939); 44, 193 (1939); *Naturwiss.*, 29, 146 (1941).
- (15) Sobre los fundamentos teóricos de este método y su aplicación a los hidrocarburos aromáticos, puede consultarse nuestro trabajo, J. I. Fernández Alortso y Rosario Domingo, *Anal. Fis. y Quím., B* 51, 447 (1955).
- (16) N. Svartholm, *Arkiv. Kem. Min. Geol. A.*, 15, nº 13, 1 (1941).
- (17) A. Pullman, a) *Comp. Rend.*, 221, 140 (1945); b) *Comp. Rend. Soc. Biol.*, —139, 1056 (1945); c) *Comp. Rend.*, 222, 392 (1946); d) *Bull. Cancer*, 33, 120 (1946); e) *Ann. Chimie*, 2, 5 (1947).
- (18) R. Daudel, a) *Comp. Rend. Soc. Biol.*, 142, 5 (1948); b) P. y R. Daudel *Acta Union Int. contre Cancer*, 6, 20 (1948); c) P. Daudel y R. Daudel, *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 31, 353 (1949); d) P. y R. Daudel y N. P. Buu-Hoï, *Acta Union Int. contre Cancer*, 7, 91 (1950).
- (19) Véase Ref. 13, págs. 74 y siguientes.
- (20) H. H. Greenwood, *Brit. J. Cancer*, 5, 441 (1951).
- (21) O. Chalvet, R. Daudel, M. Pagé, M. Roux, N. -P. Buu-Hoï y R. Royer, *J. Chim. phys.* 51, 548 (1954).

- (22) G. Nebbia, *Ann. chim. applicata*, 40, 627 (1950).
- (23) G. M. Badger, *J. Chem. Soc.*, 456 (1949); 1726, 1809 (1950).
- (24) Ref. 13, pág. 77.
- (25) B. Pullman y J. Baudet, *Comp. Rend.*, 238, 964 (1954).
- (26) Aun cuando existen excelentes textos en los que se exponen los fundamentos de la teoría de la valencia, sólo citaremos algunos de los más recientes.
- a) L. Pauling, «The Nature of the Chemical Bonds». Cornell Univ. Press, Ithaca, 1944.
- b) Ya. K. Syrkin y M. E. Dyatkina, «Structure of Molecules and the Chemical Bond», Butterworths, London, 1950.
- c) C. A. Coulson, «Valence», Oxford, 1952.
- d) B. Pullman y A. Pullman, «Les théories électroniques de la Chimie organique», Masson & Cie, Paris, 1952.
- e) J. A. A. Ketelaar, «Chemical Constitution», Elsevier, Amsterdam, 1953.
- f) K. S. Pitzer, «Quantum Chemistry», Constable and Co., London, 1953.
- (27) Sobre el estado actual de los problemas relacionados con el enlace químico, puede consultarse H. C. Longuet-Higgins, *J. Chim. phys.*, 50, D 3. (1953).
- (28) Ref. 26 f, pág. 25.
- (29) Un estudio teórico de esta cuestión ha sido realizado por C. A. Coulson, N. H. March y S. Altmann, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, 38, 372 (1952).
- (30) S. Altmann, *Proc. Roy. Soc., A* 210, 327 (1952).
- (31) R. Daudel, *Comp. Rend.*, 235, 886 (1952); *Rev. Questions Sci.*, ser V, 15, julio 1954, pág. 388.
- (32) Además de los textos citados en la Ref. 26, puede consultarse el libro de G. W. Wheland, «The Theory of Resonance», John Wiley, New York, 1944; y el capítulo «The Theory of Resonance» del libro del mismo autor, «Advanced Organic Chemistry», John Wiley, New York, 1949.
- (33) L. Pauling y G. W. Wheland, *J. Chem. Phys.*, 1, 362 (1933).
- (34) Véase en especial Refs. 26 c, d.
- (35) Véase Ref. 26 f, pág. 178 y siguientes.
- (36) Ref. 26 f, pág. 184.
- (37) G. Berthier, C. A. Coulson, H. H. Greenwood y A. Pullman, *Comp. Rend.*, 226, 1906. (1948)
- (38) Puede consultarse a este respecto, un reciente trabajo de H. H. Jaffé, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 274 (1954).
- (39) D. W. Davis, *Trans. Faraday Soc.*, 51, 449 (1955).
- (40) J. I. Fernández Alonso y R. Domingo, *Anal. Fis. y Quím.*, 51 B, 322 (1955).
- (41) C. A. Coulson, *Proc. Roy. Soc., A* 207, 91 (1951).
- (42) H. O. Pritchard y F. H. Sumner, *Trans. Faraday Soc.*, 51, 457 (1955).
- (43) H. H. Greenwood, *Ibid.*, 48, 585 (1952).
- (44) R. D. Brown, *Quart. Rev.*, 6, 63 (1952).
- (45) B. Pullman, *Cab. de Physique*, 48, 42 (1954).
- (46) G. W. Wheland, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 900 (1942).
- (47) a) J. L. Hartwell, «Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity», National Cancer Institute, Bethesda, 2.^a ed. 1951. Véase, asimismo, b) G. M. Badger, *Brit. J. Cancer*, 2, 309 (1948); c) G. Wolf, «Chemical induction of cancer», Cassel and Co., London, 1952.
- (48) Ref. 13, Cap. I.
- (49) G. Baldock, G. Berthier y A. Pullman, *Comp Rend.*, 228, 931 (1949).
- (50) B. Pullman y J. Baudet, *Ibid.*, 237, 986 (1953).
- (51) Muy recientemente, M. A. Herráez, *Anal. Fis. y Quím.*, 51 B, 305 (1955), ha publicado una nota con los primeros resultados de los diagramas moleculares

de los cuerpos tetrabenzo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 naftaleno y tetrabenzo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 antraceno. Para los estudios de esta índole, los resultados consignados son insuficientes.

(52) A. Pullman, G. Berthier y B. Pullman, *Acta Unión Int. contre Cancer*, 7, 140 (1950).

(53) J. I. Fernández Alonso, *Comp. Rend.*, 233, 56 (1951); I. Estellés y J. I. Fernández Alonso, *Anal. Fís. y Quím.*, 48 B, 115 (1952); 49 B, 267 (1953); 50 B, 151 (1954); I. Estellés, J. I. Fernández Alonso y J. Mira, *Ibid.*, 50 B, 11 (1954); J. I. Fernández Alonso y J. Mira, *Ibid.*, 50 B, 7, 146 (1954); J. I. Fernández Alonso y J. L. Santos Lucas, *Ibid.*, 50 B, 143 (1954); J. I. Fernández Alonso y F. Peradejordi, *Ibid.*, 50 B, 253, 949 (1954).

(54) N.-P. Buu-Hoï, P. Daudel, R. Daudel, A. Lacassagne, J. Lecocq, M. Martin y G. Rudali, *Comp. Rend.*, 225, 238 (1947).

(55) A. Pullman, a) *Comp. Rend.*, 236, 2318 (1953); b) 2508; c) 237, 173 (1953); d) *J. Chim. phys.*, 50, 548 (1953); e) *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 21, 595 (1954). Véase también Ref. 13, cap. III.

(56) E. Boyland, *Yale J. Biol. and Med.*, 20, 321 (1948); *Ann. Rev. Biochem.*, 217 (1949).

(57) Puede consultarse, a este fin, la obra de C. K. Ingold, «Structure and Mechanisms in Organic Chemistry», G. Bell and Sons, London, 1953.

(58) M. J. B. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 3357 (1952).

(59) Ref. 13, pág. 105.

(60) Para un estudio más detenido de esto, ver Ref. 13, cap. IV.

(61) E. Boyland y F. Weigert, *Brit. Med. Bull.*, 4, 968 (1947).

(62) J. H. Lucas y R. Kofahl, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 811 (1954).

(63) E. Boyland, *J. Chim. phys.*, 47, 942 (1950).

(64) A. Lacassagne, N.-P. Buu-Hoï, J. Lecocq y G. Rudali, *Bull. Cancer*, 33, 48 (1946); 34, 22 (1947).

(65) Ref. 13, pág. 180.

(66) A. Lacassagne, N.-P. Buu-Hoï, F. Zajdela y N. D. Xuang, *Bull. Cancer*, 42, 3 (1955).

(67) C. Heidelberger, *Adv. Cancer Res.*, 1, 273 (1953). Para el metabolismo de los aminoazobencenos, véase J. A. Miller y E. C. Miller, *Ibid.*, 1, 339 (1953). Véase, asimismo, el trabajo recientísimo de D. M. Greenberg, *Cancer Res.*, 15, 421 (1955).

(68) A. Pullman y B. Pullman, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 21, 1097 (1954). Véase también, Ref. 13, cap. IV.

(69) B. Pullman, *Comp. Rend.*, 238, 1935 (1954).

(70) E. C. Miller y J. A. Miller, *Cancer Res.*, 7, 469 (1947).

(71) W. Anderson, *Nature*, 160, 892 (1947)

(72) R. Daudel, *Rev. Sci.*, 84, 37 (1946).

(73) E. Boyland, *Cancer Res.*, 12, 77 (1952); *Biochim et Biophys. Acta*, 12, 75 (1951).

(74) E. C. Miller y J. A. Miller, *Cancer Res.*, 12, 547 (1952).

(75) W. G. Wiest, y C. Heidelberger, *Ibid.*, 13, 246, 250, 255 (1953).

ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
INTRODUCCIÓN	17
Química Cuántica	18
Estudio científico de la enfermedad	22
Concepto de enfermedad molecular	26
HACIA UNA TEORÍA CUÁNTICA DE LAS SUSTANCIAS QUE MUESTRAN ACTIVIDAD CAN- CERÍGENA	29
RESUMEN HISTÓRICO	31
Teoría de Schmit	31
Teoría de Svartholn	34
Contribución de los Químicos teóricos franceses y otros	35
FUNDAMENTOS FISICOMATEMÁTICOS DE LAS TEORÍAS DE LA VALENCIA	39
Conceptos fundamentales	40
Orbitales atómicos	41
Orbitales moleculares	44
Electrones σ y π	45
Moléculas de etileno y benceno	47
Método de los enlaces de valencia (Mesomería)	50
Método de los orbitales moleculares	54
Carga electrónica	57
Índice de enlace móvil	57
Índice de valencia libre	58
Introducción de heteroátomos y sustituyentes	59
Aplicaciones de los índices estructurales	62

	Pág.
Reactividad química	63
Energía de polarización de los carbonos	64
» de orto-polarización	65
» de para-localización	66
Sustancias cancerígenas	66
ÍNDICES EMPLEADOS PARA CARACTERIZAR LA REGIÓN K, EN RELACIÓN CON LA ACTI- VIDAD CANCERÍGENA DE LAS SUSTANCIAS	68
Índice de enlace	69
Índice de valencia libre	70
Carga electrónica	70
«Carga total» de A. Pullman	72
LA NUEVA TEORÍA DE A. PULLMAN, BASADA EN EL EMPLEO DE LOS ÍNDICES ESTRU- TURALES DINÁMICOS	74
Estado actual de esta teoría	76
Comprobación teórica de la nueva teoría de A. Pullman	77
Comprobación química de la teoría	81
Reactividad de la región L	81
Reactividad de la región K	81
Reacciones de sustitución (55 c, e)	82
ACTIVIDAD CANCERÍGENA Y ESTRUCTURA ELECTRÓNICA DE LOS DERIVADOS METILA- DOS DE LOS HIDROCARBUROS Y DE LOS HETERONÚCLEOS NITROGENADOS	84
Derivados metilados de los hidrocarburos	84
Las benzacridinas y sus derivados metilados	86
Cuerpos estudiados en el Laboratorio de Química Física de esta Universi- dad, Sección del Instituto «A. de G. Rocasolano»	88
METABOLISMO DE LOS HIDROCARBUROS POLIBENCÉNICOS	90
Resultados experimentales	91
Mecanismo de la transformación metabólica	94
ALGUNAS ESPECULACIONES ACERCA DE LA NATURALEZA DEL CÁNCER	98
BIBLIOGRAFÍA	101