
LA "MIRADA SUTIL" DE LUIS PASTEUR

EDUARDO PAZ
Escuela Nacional de Ciencias Químicas
Universidad de México

I

En una fascinante exposición acerca del Método Científico, el profesor J. A. Thompson se refiere, entre otros factores, determinantes de toda investigación científica, a "la mirada sutil". "Entendemos por ella – dice el mencionado autor – el hábito de observar el espíritu alerta e inquisitivo, la inteligencia activa que percibe todo lo que es desusado, que ve un problema hasta en sus más recónditos aspectos."

Tal descripción de facultades espirituales excelsas se condensa, de manera metafórica y atinada, en una frase sintética: "la mirada sutil". Por todo lo que entraña esta expresión, se evoca inmediatamente a ese Maestro de la Ciencia que se llamó Luis Pasteur. Múltiples son los motivos y las ocasiones en las que el gran químico ejerció su poder de "mirada sutil"; pero en particular en ciertos temas científicos de enorme trascendencia, entre los cuales elegimos, por ser poco conocido, el estudio acerca de la Disimetría Molecular.

El genio clarividente de Pasteur, como lo habremos de demostrar en el curso de esta exposición, le lleva a declarar (1): "Es preciso, de toda necesidad, que las acciones disimétricas dirijan, durante el desarrollo de la vida, la elaboración de los verdaderos principios inmediatos naturales disimétricos." ..."El Universo es un sistema disimétrico y estoy persuadido de que la vida, tal como se manifiesta entre nosotros, es una función de la disimetría universal y de sus consecuencias ingénitas." ..."No se podrá franquear la barrera que establece entre los reinos animal y vegetal de un lado y el reino mineral de otro, la imposibilidad de producir en el laboratorio sustancias orgánicas disimétricas, mientras no se llegue a introducir en dichas reacciones influencias de orden disimétrico. Es ahí donde se debería plantear el problema, no solamente de la transformación de las especies, sino también de la creación de especies nuevas."

II

Antes de abordar directamente el problema científico y sus derivaciones metafísicas, es conveniente hacer un breve esbozo de los estudios que inició Pasteur con el ácido tártrico y de los estudios desarrollados posteriormente, hasta nuestros días.

El ácido tártrico ordinario, *d-tártrico*, era conocido desde muy antiguo por los fabricantes de vino, en forma de crémor tártaro, o tartrato ácido de potasio, $C_4H_4O_6HK$, en las heces del vino, de donde Scheele había extraído por primera vez el ácido libre en 1769. El ácido tártrico cristaliza en grandes prismas monoclínicos transparentes, que funden a una temperatura de 170°C; se disuelve en agua y en etanol; pero no en éter etílico.

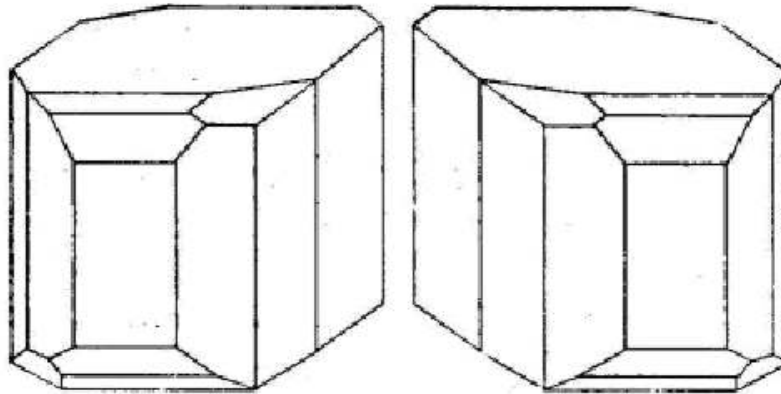


Fig. 1.- Cristales de tartrato doble de sodio y amonio, derecho e izquierdo.

El ácido *l*-tárrico fue obtenido por primera vez por Pasteur, a partir del ácido racémico; posee la misma temperatura de fusión, la misma solubilidad, el mismo peso específico, conductividad eléctrica, etc.; sus sales tienen el mismo número de moléculas de agua de cristalización que el anantiomorfo arriba citado. El ácido *l*-tárrico desvía el plano de polarización de la luz el mismo ángulo que el *d*-tárrico, pero, y aquí está la "única diferencia, en sentido opuesto. Cuando se cristaliza el ácido levógiro se obtienen cristales hemidrupe que son la imagen especular del antípoda óptico, el ácido dextrógiro.

Así pues, la asimetría molecular del ácido tárrico se puede apreciar en su conducta hacia la luz polarizada y en la estructura cristalina; pero evidentemente ambos fenómenos son provocados por los carbonos asimétricos contenidos en la molécula. Si se examina la fórmula estructural plana del ácido tárrico, se advierte que hay dos átomos de carbono asimétricos y, por ende, según la fórmula de Van't Hoff, debe haber cuatro isómeros ópticos; pero estando la molécula de ácido tárrico compuesta por cuatro carbonos, dos a dos iguales, se ve claramente que se puede hallar un plano de simetría, representado por una línea horizontal en la fig. 2, la cual divide en dos porciones iguales a la molécula; así pues, los dos carbonos asimétricos, los centrales, tienen una acción opuesta sobre la luz polarizada, que se neutralizan entre sí, dando lugar a una molécula inactiva por compensación interna. Este último compuesto químico, que no tiene enantiomorfo, pues de haberlo sería idéntico a sí mismo, es el ácido mesotárrico, que es un diastereoisómero con respecto a los ácidos *d*- y *l*-tárricos. Las propiedades de los diastereoisómeros, tanto físicas, químicas como fisiológicas, son distintas; así también, las formas cristalinas de los diastereoisómeros no son unas las imágenes especulares de las otras y tienen la propiedad de ser fácilmente fraccionables por cristalización, partiendo de una mezcla que contenga ambas.

TABLA I

DATOS COMPARATIVOS DE LAS PROPIEDADES DE LOS CUATRO ACIDOS TARTRICOS

PROPIEDADES	Acido d-Tárrico	Acido l-Tárrico	Acido Paratárrico	Acido Mesotárrico
Punto de fusión	170°C	170°C	206°C	140°C
Constantes de ionización:				
K1.....	0.00117	0.00117	0.0011	0.00077
K2.....	0.000059	0.000059	0.000058	0.000016

Peso específico	1.76	1.76	1.687	1.666
Solubilidad (g. en 100g. de agua, a 15°C)	139	139	20.6	125
Índice de Refracción			1.426	1.4315
Rotación Específica:(alfa) 25 soluc. D acuosa al 20% .	+12	-12	Inactivo	Inactivo
Momento Dipolar de los ésteres dietílicos	3.12x10-18	3.12x10-18	3.16x10-18	3.69x10-18
Punto de ebullición de los ésteres dietílicos	157° 11 mm.	157° 11 mm.	157° 11 mm. 158° 11 mm.	157.5° 14 mm.
Agua de cristalización de la sal cálcica			4	3

Datos tomados de H. GILMAN: Organic Chemistry y de M. H. VAN LAER: La Chimie des Fermentations (3) y (4).

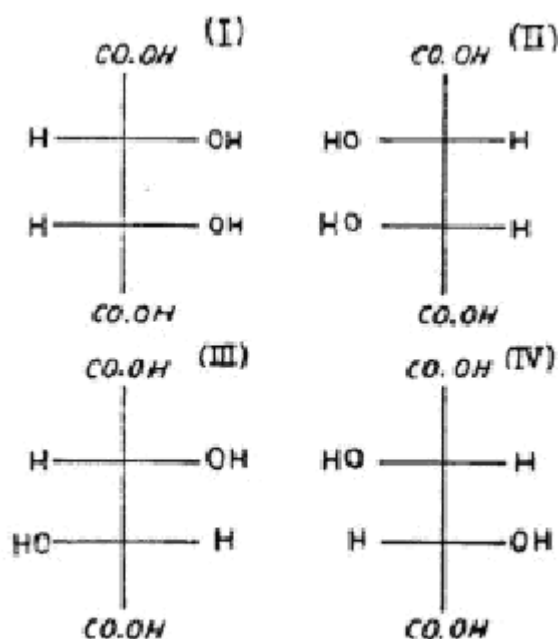


Fig. 2.-Fórmulas estructurales planas de los ácidos tartáricos.

El ácido paratártico, o ácido racémico por antonomasia, no tiene ninguna acción sobre la luz polarizada; fue descubierto desde 1782, como producto secundario en la preparación del ácido tártrico ordinario y en 1830 Berzelius estableció que es isómero de éste. Según Valery Radot (2), el ácido racémico se había producido fortuitamente y en forma reconocida, en la fábrica de ácido tártrico de Kestner, en Thann y ahí se le había individualizado, químicamente hablando, habiendo dejado de producirse también en forma inesperada (1820). El origen y en parte la naturaleza del ácido racémico permanecieron en la penumbra y dieron lugar a la notable inquietud científica que llevó a Pasteur a una "cacería" espectacular y un tanto novelesca de la misteriosa

substancia, a través de la Europa Central, que al fin y al cabo produjo el conocimiento y la aclaración de todas las cuestiones que los químicos de la época se habían planteado. Mitscherlich comunicó a Pasteur, en una carta enviada en 1812, que un fabricante de ácido tártrico de Zwickau, en Sajonia cerca de Leipzig, un tal Firentsch, había vuelto a obtener, en forma inesperada como Kestner, ácido racémico. Pasteur recorrió Leipzig, Viena, Praga, siempre con el deseo vehemente de aislar la esquiua substancia; pero al fin y al cabo regresó a Francia, donde tras de arduas y tenaces experiencias, alentado por los datos recogidos en su viaje, logró la preparación artificial del tártrico racémico.

"Pasteur había conseguido transformar el ácido tártrico en ácido racémico calentando tartrato de cinchonina a temperatura elevada, durante varias horas... Pasteur había obtenido también ácido tártrico *neutro* (mesotártrico, indiferente a la luz polarizada), a expensas del racémico ya formado. Con esto la Química conocía ya cuatro ácidos tártricos: el *derecho*, el *izquierdo*, el *racémico* y el *inactivo*." (2)

"La vinculación inesperada de otras ideas similares llevó a Pasteur, en esa época, a las más elevadas especulaciones. ¡Con qué entusiasmo hablaba de la disimetría molecular! La veía en todo el Universo. Como consecuencia directa de sus estudios sobre la disimetría nació, veinte años después, una nueva ciencia, llamada Estereoquímica, es decir la Química en el Espacio. Cierta día, al considerar que una gran causa cósmica debía influir en la disimetría molecular, dijo: "El Universo es un conjunto disimétrico... Hasta el movimiento de la luz solar es disimétrico: un rayo luminoso jamás incide en línea recta, ni en reposo, sobre la hoja donde la vida vegetal elabora la materia orgánica. El magnetismo terrestre, la oposición de los polos norte y sur del imán, la oposición de las electricidades positiva y negativa, son el resultado de acciones y movimientos disimétricos. La vida está regida por acciones disimétricas." (Idem).

En este fluir tumultuoso de magnífica inspiración había promesas de descubrimientos formidables. Desgraciadamente las circunstancias no ayudaron al genial químico y aun el mismo Biot le escribía, quizá un tanto atemorizado de la imaginación poderosa de aquel labrador de la ciencia: "...quisiera apartarlo de los ensayos que realiza sobre la influencia del magnetismo en la vegetación... todavía le queda mucho que hacer antes de pasar de lo certero a lo problemático." La Ciencia está esperando aún el pensamiento vivificador del genio que habrá de alumbrar el abismo que separa lo inerte de lo animado.

En la tabla I se hace un resumen de las principales propiedades, similares y diferenciales, de los diversos isómeros ópticos del ácido tártrico. Por lo que se refiere a otras propiedades no comprendidas en dicha tabla, tales como calores de solución, de combustión, de neutralización, etc., diremos que son iguales para los enantiomorfos. Si las substancias ópticamente activas reaccionan sobre substancias inactivas, los productos resultantes son los mismos y las velocidades de reacción iguales; en cambio, si los enantiomorfos reaccionan con substancias activas, se observan diferencias en las velocidades de reacción, sobre todo en los casos de esterificación.

III

Las experiencias realizadas por Pasteur con el ácido racémico le permitieron dar normas generales de separación de las substancias enantiomorfas, que se han vuelto métodos clásicos. El primer método se basa en la capacidad que tienen algunos microorganismos para metabolizar de preferencia uno solo de los isómeros ópticos. Como ejemplos más destacados podemos mencionar los siguientes: *Penicillium glaucum*, cultivado en soluciones diluidas de ácido *i-tártrico*, adquieren bien pronto un poder rotatorio izquierdo, a causa de que el hongo metaboliza preferentemente el ácido *d-tártrico*; lo mismo sucede con las levaduras, que metabolizan más rápidamente el ácido dextrógiro. La misma selectividad se encuentra al agregar enzimas aisladas. Cabe recordar la propiedad análoga que Bertrand encontró en *Acetobacter xylinum*, que oxida el *d-Sorbitol* a Sorbosa, sin atacar el *l-Sorbitol*. Posteriormente se han descubierto muchas más transformaciones selectivas, causadas por microorganismos y por enzimas puras.

El segundo método está basado en la transformación de la mezcla racémica en mezcla diastereoisómera, la cual se puede separar posteriormente por cristalización, destilación o solubilización fraccionadas. Para obtener la mezcla diastereoisómera se combina químicamente el compuesto racémico con otra substancia ópticamente activa; por ejemplo, en el caso de los ácidos tártricos racémicos, se puede lograr la combinación con una base ópticamente activa, digamos un alcaloide: brucina, cinconidina, cinchonina, hidroxihidrandamina, metilamina, morfina, alfa-feniletilamina, fenil-oxinaftil-metilamina quinidina, quinina, estricnina, psi-efedrina, etc. (usando el benci-imidazol derivado del D-gluco-d-guloheptolactona, se puede separar el ácido *l-tártrico*). En caso de tratar de separar bases racémicas se puede usar cualquiera de las substancias siguientes: ácido camfórico, helicina, ácido málico, ácido mandélico, ácido químico, etc.,

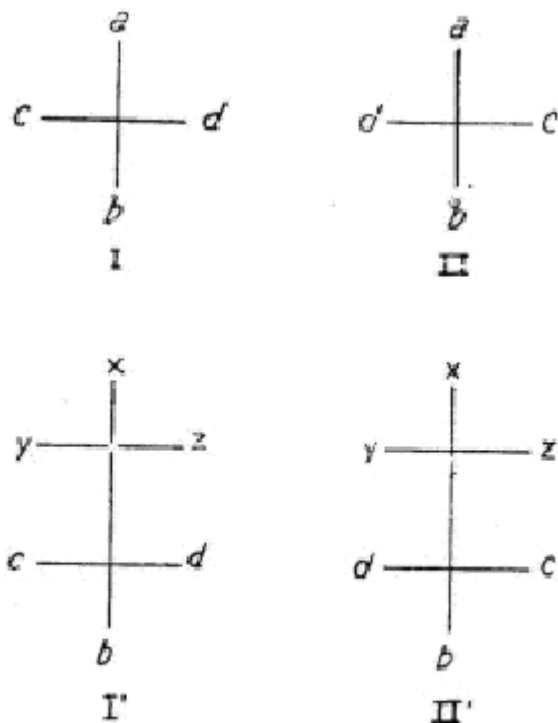


Fig. 3.- Esquema representativo de la diastereoisomerización y separación consecuente.

El tercer método de desdoblamiento de los compuestos racémicos en sus isómeros ópticos constitutivos fue aquel por el cual Pasteur logró separar los dos antípodas del ácido tártrico y consiste en cristalizar la sal de Seignette, $C_4H_4O_6NaNH_4 \cdot 4H_2O$. A temperaturas inferiores a $28^\circ C$, punto de transición, la solución del ácido racémico adicionada de las bases sódica y amónica, deja separar los cristales que corresponden a las sales de los ácidos levógiro y dextrógiro; como ya indicamos, los cristales son hemiedrícos y se pueden separar valiéndose de una lente de aumento y de unas pinzas, por clasificación. Arriba de $28^\circ C$ no se forma sino una sola especie cristalina, desprovista de hemiedrías y constituida por el racemato.

La separación de los isómeros a partir del compuesto o de la mezcla racémica, cuestión no bien dilucidada aún, puede ser inducida por la adición de una de una "semilla", o sea un pequeño cristal de uno de los isómeros, en la solución sobresaturada; muchas veces se logra una cristalización selectiva semejante a la indicada por la adición de un cristal isomorfo, aunque sea de diversa naturaleza química, como sucede en el caso de la cristalización de la sal de Seignette por adición de un cristalito de asparagina levógira, separándose la forma dextrógira.

Podríamos mencionar todavía otros métodos de resolución de compuestos o mezclas racémicas, por ejemplo el de Marckwald y Mc. Kenzie, que separaron el compuesto racémico del ácido *d-l-mandélico* usando el *l-mentol* y basándose en que la velocidad de esterificación para el ácido dextrógiro es mayor que para su enantiomorfo.

En todos los métodos de separación de las sustancias racémicas que hemos mencionado, "podemos comprobar que es precisa la intervención, en un momento determinado y siempre, ya sea directa o indirectamente, de productos de origen vital... Así vemos que la asimetría engendra la asimetría... El problema radica entonces en la síntesis del primer compuesto asimétrico." (4)

Es aquí donde surge el gran problema bioquímico, de la síntesis asimétrica con sus hondas resonancias metafísicas.

IV

"En las brillantes investigaciones de Pasteur acerca de las sustancias ópticamente activas –dice Lewis y Randall– se demostró que un sistema de ingredientes ópticamente inactivos nunca desarrolla sustancias ópticamente activas, excepto cuando intervienen agentes derivados de seres vivos, o bien por una selección consciente del investigador. Aunque admitimos la posibilidad teórica de que, parcialmente y por azar, un sistema inanimado pueda desarrollar actividad óptica, esto no ha sido observado nunca, y desde luego, sabemos que aun cuando se haya obtenido alguna vez un sistema asimétrico, tiende a volverse inactivo por el proceso de racemización, En cambio en la naturaleza animada se encuentran innumerables sustancias asimétricas, al grado que una sustancia simétrica es más bien una excepción de la regla. Con tal analogía presente, no parece estar fuera de lo probable que entre los seres vivos sucedan transformaciones asociadas con una disminución total de la entropía." (5)

Vuelve a surgir entonces la posibilidad, ya esbozada por von Helmholtz, de que las maravillosas propiedades atribuidas a los "demonios de Maxwell", puedan ser propiedades de los microorganismos o de sus biocatalizadores (vitaminas, enzimas, activadores, etc.), por no citar sino células inferiores; es decir que aunque las leyes de la probabilidad confieran igual oportunidad a cualquiera de los isómeros ópticos de una mezcla racémica para ser transformados fisiológicamente, los hechos reales señalan una "preferencia", que termodinámicamente significa un proceso con disminución de la entropía.

Si las sustancias asimétricas parecen estar íntimamente conectadas, en cuanto a su génesis y transformación, con las células vivientes, es pertinente plantearse la cuestión: ¿Cuándo surgieron las primeras sustancias asimétricas en nuestro planeta? Lo cual llevaría, resolviendo la cuestión, a fijar cronológicamente el período de aparición de la vida terrestre. ¿Qué causas fisicoquímicas operaban en aquel entonces que determinaron la aparición de la primera sustancia asimétrica, de la cual derivan racionalmente todas las demás, incluso las sustancias citoplásmicas más elementales? "Japp, en los últimos años del siglo pasado emitió la opinión de que las síntesis primarias de moléculas asimétricas es imposible y que tales moléculas, lo mismo que la sustancia viva, solamente pueden derivar de otras moléculas asimétricas. De todos modos, esta hipótesis era errónea, pues las síntesis asimétricas pueden producirse actualmente por la influencia de fuerzas físicas asimétricas. Pasteur había ya previsto con gran clarividencia esa posibilidad y pensó que el campo magnético de la Tierra puede ser el factor de asimetría. Basándose en dicha idea intentó producir síntesis asimétricas en el campo de un poderoso imán; pero no consiguió su propósito, pues el campo magnético y la rotación de la Tierra son fuerzas simétricas. Posteriormente, Van't Hoff consideró la luz polarizada como posible causa de la formación de moléculas asimétricas naturales." (6)

La tentativa más feliz para explicar la formación de sustancias ópticamente activas en los organismos vivientes se debe a Byck, investigador checo, que se funda en el llamado Efecto Cotton, que consiste en que las soluciones de isómeros ópticos no absorben en la misma proporción las radiaciones luminosas que tienen polarización circular o elíptica de signo contrario. Además, se ha encontrado que la luz solar está constituida a menudo por rayos en los cuales predominan un solo sentido de la polarización circular.

Sementzov resume del siguiente modo, la hipótesis de Byck: "Desde hace largo tiempo se ha observado que la luz del firmamento está parcialmente polarizada en un plano, y al ser reflejada en la superficie del agua se transforma en luz polarizada elípticamente. La dirección de la polarización de los rayos depende de causas astronómicas que abarcan toda la superficie de la Tierra y el campo magnético terrestre antes mencionado." "El hecho de que el campo magnético de la Tierra sea asimétrico con relación al plano que pasa por el punto de reflexión desde la superficie de la Tierra por el Sol y por el cenit, hace imposible tener una cantidad igual de luz derecha e izquierda. Dentro del campo magnético tal equivalencia puede existir para un par de rayos simétricamente dispuestos con relación a ese plano." "Por tanto debe suponerse que el exceso de uno de los isómeros es producido por una reacción fotoquímica bajo la influencia de la luz polarizada elípticamente. La ulterior fijación y formación de una flora y fauna asimétrica quedaba asegurada por las síntesis asimétricas bajo la influencia del exceso de uno de los antípodas." Fischer ha sugerido que la actividad óptica de las moléculas de hexosas, de origen fotosintético, puede provocar la aparición de moléculas asimétricas en otras sustancias asociadas temporalmente con las hexosas, o que de ellas deriven; tal es el caso del glucósido *Helicina*, cuyo agrupamiento aglicónico es el aldehído salicílico, capaz de formar la cianhidrina correspondiente, que al ser

sometida a hidrólisis produce primeramente una amida y al fin el ácido *o-Hidroximandélico*, ópticamente activo, además de la molécula de hexosa activa; se tiene así un proceso de transformación de moléculas simétricas en otras asimétricas. "Vernadski piensa que el factor asimétrico se remonta a un fenómeno ocasionado en el tiempo en que la Luna se separó de la Tierra... y produjo un movimiento de rotación en espiral en la substancia de la Tierra (probablemente hacia la derecha), que nunca se ha repetido; según esta idea la asimetría molecular pudo haberse originado en aquel particular momento de la historia terrestre, no habiéndose repetido jamás la síntesis asimétrica primaria." (6)

Al fin y al cabo parece vislumbrarse un poco de claridad en tan intrincada cuestión, a raíz de que W. Kuhn y E. Braun lograron un resultado feliz, cuando en 1929 irradiaron una mezcla de ésteres dextrógiro y levógiro del ácido alfa-bromopropiónico y el etanol, ópticamente inactivos, con luz que tenía una polarización derecha o izquierda, de 0.05° en cualquiera dirección; es decir, consiguieron una actividad óptica por una forma energética disimétrica al actuar sobre materiales inactivos.

Cualquiera que sea la explicación que en lo futuro se dé al hecho de la síntesis natural asimétrica y sus relaciones con la vida, ya haya sido un fenómeno transitorio, único en la historia de nuestro mundo, o bien una causa permanente que se repite y susceptible de continuar actuando, ya se considere un fenómeno cósmico incontrolable por la acción humana o bien susceptible de crearse y ser conducido en cualquier laboratorio científico, de todas maneras, no se puede por menos de admirar el espíritu inquisitivo de Pasteur que dominando imperfecciones técnicas a él contemporáneas, salvando los escollos de una ciencia física aun balbuciente, venciendo los prejuicios de un espíritu humano sin las alas del conocimiento y la incompreensión de su tiempo, se proyecta luminoso hasta nuestros días, alumbrando los problemas de actualidad, con una maravillosa virtud profética. Sin pretender que Pasteur haya resuelto definitivamente un problema trascendental, conexo al del origen racional de la vida, sí tenemos que rendir homenaje a las cualidades del magnífico experimentador y del intelectual estricto en cuya obra había aún lugar para un poco de imaginación. Saber plantear un problema es, en ciencia, muchas veces más difícil que saberlo resolver, y si además se marcan los senderos para seguir en lo futuro la ardua marcha del conocimiento, se tendrá que admitir que en el mundo de las hipótesis alientan, además del pensamiento crítico, la más pura de las imaginaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Comp, rend., 1850-1870, París.
- (2) La Vida de Pasteur: Renato Vallery Radot, Editorial Juventud Argentina, Buenos Aires.
- (3) An Advanced Treatise of Organic Chemistry: Henry Gilman, J. Wiley & Sons, New York, 1942.
- (4) Thermodynamics: G. N. Lewis y M. Randall, Mac Graw-Hill, New York & London, 1923.
- (5) La Chimie des Fermentations, Masson et Cie., París.
- (6) El Origen de la Vida: A. L. Oparin, Editorial Losada, S. A., Buenos Aires, 1937.