

Premio Miguel Catalán 2013



María Vallet

La Comunidad de Madrid ha concedido el premio Miguel Catalán 2013 a la Profesora María Vallet, Catedrática de Química Inorgánica, en reconocimiento a su trayectoria investigadora. Para la concesión del premio se ha tenido en cuenta que la Prof. Vallet es una de las investigadoras pioneras en el área de los biomateriales en España. Además, como docente ha creado escuela al introducir de forma innovadora la asignatura de biomateriales en el currículo de los títulos universitarios relacionados con esta área y al contribuir a la apertura de nuevas líneas de actuación.

María Vallet Regí es Catedrática de Química Inorgánica en la Facultad de Farmacia de la UCM y miembro del CIBERBBN. Ha realizado una extensa labor investigadora, alrededor de la obtención de nanopartículas y matrices biocompatibles para aplicaciones en biotecnología y en biome-

dicina regenerativa principalmente en las áreas de Química y Ciencia de Materiales siendo, según el ISI, el español del área de Ciencia de Materiales más citado en las dos últimas décadas. Cuenta con numerosas distinciones como ser académica de número de las Reales Academias de Ingeniería y Nacional de Farmacia, premio Franco-Español 2000 de la Société Française de Chimie, premio RSEQ 2008 en Química Inorgánica, premio Nacional de Investigación 2008 Leonardo Torres Quevedo en Ingenierías, premio FEIQUE de Investigación 2011, Medalla de Oro de la RSEQ 2011, FBSE Fellow of Biomaterials Science and Engineering (otorgado por la International Union of Societies, Biomaterials Science & Engineering), Doctor Honoris Causa por la Universidad del País Vasco y IUPAC 2013 Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering. Ha formado y forma parte de diversos comités nacionales e internacionales, entre ellos, el Comité Rector del Programa 'Science for Peace' de la OTAN (1999-2005), el Comité Nacional de la CNEAI (2004-2008), y ha sido Vicepresidenta de la RSEQ (1999-2007).

Fuente: madrid.org

Premio Miguel Catalán 2013 a investigadores menores de 40 años

El Premio de Investigación Miguel Catalán a investigadores de menos de 40 años ha sido para el químico Emilio Manuel Pérez Álvarez por sus contribuciones en las áreas del desarrollo de métodos no convencionales de modificación de nanotubos de carbono, reconocimiento molecular y la construcción de máquinas moleculares. Emilio Pérez Álvarez nació en Palencia en 1977. Licenciado en Ciencias Químicas por la Universidad de Salamanca en el 2000, obtuvo el Grado de Licenciatura trabajando en la síntesis de receptores enantioselectivos para derivados de α -aminoácidos, bajo la supervisión del Prof. Joaquín R. Morán. En 2005 se doctoró en la Universidad de Edimburgo, dentro del grupo del Prof. David A. Leigh, investigando sobre "Hydrogen-bonded Synthetic Molecular Machines". El Dr. Pérez ha recibido, entre otros, el primer premio de la Society of Chemical Industry a la mejor tesis en Química Orgánica en Escocia y el Norte de Inglaterra, y el IUPAC Prize for Young Chemists, que la distingue como una de las cinco mejores tesis doctorales en Ciencias Químicas a nivel mundial. En 2005, se unió al grupo de Materiales Moleculares Orgánicos del Prof. Nazario Martín, en la Universidad Complutense de Madrid, con un contrato Juan de la Cierva. Desde diciembre de 2008 forma parte del IMDEA Nanociencia, como investigador Ramón y Cajal. En 2011-2012 recibió financiación del MINECO y del European



Manuel Pérez Álvarez

Research Council (Starting Independent Research Grant) para establecer su propio grupo de investigación en IMDEA. Su investigación se centra en el desarrollo de métodos no convencionales para la modificación química de nanotubos de carbono, máquinas moleculares y la química supramolecular.

Fuente: madrid.org

Stephen G. Davies doctor honoris causa por la Universidad de Salamanca



El profesor de la Universidad de Oxford Stephen Graham Davies ha sido nombrado el 21 de febrero de 2014, nuevo doctor honoris causa por la Universidad de Salamanca en un emotivo acto presidido por el rector Daniel Hernández Ruipérez. Durante la ceremonia, celebrada conforme al antiguo ceremonial en lengua latina, el rector de la Universidad de Salamanca puso en relieve el gran trabajo del profesor Davies no solo en su ámbito de estudio, la química, sino también en su tarea en la transferencia del conocimiento. *“La química es, quizá, una de las disciplinas que más nos demuestra hasta qué punto es importante apostar por ciencia básica para llegar, tantas veces muchos años después, a aplicaciones prácticas”.*

En este sentido, el rector destacó cómo el trabajo de Davies muestra *“cómo podemos aprovechar mejor ese vasto conocimiento básico y cómo ese conocimiento puede tener una proyección capaz de cambiar la vida de muchas personas, las que se benefician de sus desarrollos, pero también aquellas que han conseguido un trabajo en sus empresas de alta tecnología”.*

El padrino de Stephen G. Davies, el profesor de la Universidad de Salamanca Narciso Martín Garrido, revisó en su laudatio la larga y prestigiosa carrera de este investigador británico. *“El profesor Davies ha comunicado importantes desarrollos metodológicos y, ya en los últimos años ha dedicado un denodado esfuerzo al campo de la Química Médica, estudiando las células madre con la idea de diseñar fármacos en el control de diferentes enfermedades, como puede ser la distrofia muscular de Duchenne o distrofia muscular progresiva (DMD) donde está consiguiendo importantes progresos.*



Stephen Graham Davies

La importancia de la investigación del profesor Davies radica en el impacto que tiene en el desarrollo de la industria química y sobre todo en haber sido el investigador más destacado en la transmisión de conocimiento a la industria”, señaló el Dr. Martín Garrido.

Por su parte, Stephen G. Davies declaró que era “un honor sin medida para mí estar aquí hoy en esta histórica Universidad de Salamanca para aceptar la concesión del doctorado *honoris causa*”. En su discurso hizo un breve repaso de su carrera y de su relación con la Química, materia en la que no sólo ha obtenido brillantes resultados como investigador, sino que le ha permitido la puesta en marcha de nueve empresas de éxito. Además, destacó la colaboración con varias universidades españolas “*siendo con Salamanca una de las más exitosas y agradables*”.

También realizó un alegato de la necesidad de protección de la investigación. “*Durante mi carrera profesional he sido testigo del ascenso de la Química española para ocupar un*

lugar destacado en el escenario mundial y la Química en Salamanca no es parte pequeña, por lo que debe ser cuidada y protegida, porque el futuro depende de la Química”, comentó.

El padrino también destacó que se establecía una característica común más, entre estas dos ciudades de grandes semejanzas, Oxford y Salamanca, “*si hoy es investido Doctor Honoris Causa el Profesor Steve Davies por la Universidad de Salamanca, también, y en el mes de febrero de 1936 fue investido, nuestro ilustre Rector Miguel de Unamuno por la Universidad de Oxford*”.

Remitido por: **Narciso Martín**
Universidad de Salamanca

Miguel Ángel de la Rosa nuevo presidente de la FEBS



Miguel Ángel de la Rosa Acosta

Miguel Ángel de la Rosa Acosta, director del Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (cicCartuja) ejercerá durante 2014 como Presidente de la Federación Europea de Sociedades Bioquímicas (siglas en inglés *FEBS*). De la Rosa sustituye a Sergio Papa, expresidente de la Sociedad Italiana de Bioquímica. De la Rosa, se encargará de coordinar los actos previstos para la celebración del cincuentenario de la *FEBS*.

En la actualidad, *FEBS* es una de las instituciones europeas más prestigiosas e influyentes en el ámbito de ciencias de la vida, agrupando a 36.000 miembros pertenecientes a 35 sociedades de bioquímica y biología molecular de toda Europa. La misión de *FEBS* consiste en promover el avance de la bioquímica, la biología celular, la biología molecular, la biocomputación, la biofísica y los campos afines de investigación. Se encarga de financiar diversas iniciativas como, programas de cooperación entre científicos de diversos países y la formación mediante la concesión de becas para jóvenes y cursos avanzados. Además, *FEBS* comparte los resultados a través de sus revistas y del congreso que anualmente organiza.

Fuente: **cicCartuja**

Toma de posesión de Carmen Nájera como académica de la RACEFyN

El pasado 29 de enero se celebró una sesión solemne en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (RACEFyN), en la que nuestra compañera y socia de la RSEQ (ST de Alicante) Carmen Nájera Domingo leyó su discurso de ingreso como académica de número. Durante el acto, Carmen Nájera impartió una conferencia, que con el título *Síntesis asimétrica ¿es posible emular a la naturaleza?*, resumió una parte de su investigación reciente en esta área.

En la presente edición de Anales de Química, Carmen publica un interesante artículo relacionado con el tema de su conferencia. Durante su intervención (y en el texto editado, con mucha más información), Nájera puso de manifiesto la evolución de la excelente investigación que ha llevado a cabo en la Universidad de Alicante en la que, junto a su marido Miguel Yus (a veces colaborando y a veces independientemente), han creado una gran escuela alicantina de química orgánica,



Profesores Carmona, Nájera y Corma
(fotografía cedida por Rosa Claramunt).

especialmente enfocada en síntesis, con numerosas e interesantes publicaciones y aplicaciones a través de transferencia de tecnología a varias empresas.

El discurso de Carmen Nájera fue contestado por el académico Ernesto Carmona que glosó la trayectoria vital y científica de Carmen Nájera y enmarcó su investigación en la importantísima área del estudio de compuestos enantioméricamente puros, desde sus aspectos químicos a los biológicos.

Carmen Nájera, natural de La Rioja, ha recorrido gran parte de la geografía española en su trayectoria académica y científica. Licenciada por la Universidad de Zaragoza, realizó la tesis doctoral en la Universidad de Oviedo con la dirección de los profesores Barluenga y Yus. Su carrera profesional universitaria comenzó en la Universidad de Oviedo (1977-1988), en la que fue profesora ayudante, adjunta y titular. En 1988 se traslada a la Universidad de Alicante, donde es catedrática desde 1993. Carmen ha realizado numerosas estancias en cen-

tros de investigación en el extranjero, entre los que podemos destacar la ETH de Zürich (con Seebach), la Escuela Nacional Superior de Química de París y las universidades de Oxford, Harvard, Upsala, Arizona, Nacional del Sur (Bahía Blanca, Argentina) y Estrasburgo. Recuerdo que durante mi estancia en la ETH con el profesor Seebach (en la que no coincidí con Carmen), éste hablaba maravillas de Carmen: como persona y como científico, con una capacidad inmensa de trabajo y una habilidad experimental excepcional. Sin duda, Carmen Nájera fue un referente para todos los postdoctorales que hemos pasado por el grupo de Dieter Seebach.

Carmen Nájera es una de las químicas españolas más activas científicamente, con numerosas publicaciones de alto impacto y varias patentes en explotación. Pertenece al comité editorial del *European Journal of Organic Chemistry*, *Letters in Organic Chemistry* y fue editora del número especial de la revista *Tetrahedron: Functionalised organolithium compounds*. Sus líneas principales de investigación son sulfonas, α -aminoácidos, reactivos de acoplamiento peptídico, reacciones catalizadas por paladio, oro, plata y hierro, catálisis asimétrica con complejos metálicos, órgano-catálisis asimétrica, síntesis orgánica en agua y sin disolventes, reciclado de catalizadores y escalado a nivel de planta piloto de productos farmacéuticos. Distinguida con la *Rosalind Franklin Lectureship 2006* de la *Royal Society*, con el Premio Nacional de Química Orgánica 2006, Janssen-Cilag, de la Real Sociedad Española de Química, y con el *SCF 2010 French-Spanish Prize* de la Sociedad Química Francesa. Carmen es cofundadora de las spin-off *Medal-chemy, S.L.* de la Universidad de Alicante y *Aquimed* de la Universidad de Salamanca, dedicadas al desarrollo y síntesis de fármacos.

Hay que destacar que actualmente la RACEFyN cuenta con varios académicos miembros de la RSEQ (por orden de ingreso en la RACEFyN): Miguel Ángel Alario, Jesús Santamaría, José Elguero, Ernesto Carmona, Miguel Valcárcel, Avelino Corma y Carmen Nájera. Sin duda, con esta brillante representación, la *Química está muy presente en la Academia de Ciencias*.

Remitido por: **Bernardo Herradón**
RSEQ e IQOG-CSIC

Detección de GHB: la lucha contra el delito

El ácido *gamma*-hidroxibutírico o GHB (**1**) es un compuesto que se produce de forma natural (aunque en muy bajas cantidades) en algunos tipos de bayas, cítricos y durante el proceso de fermentación para la preparación del vino y la cerveza. También se sabe que está presente en las células del sistema nervioso central de todos los mamíferos, incluidos los humanos.

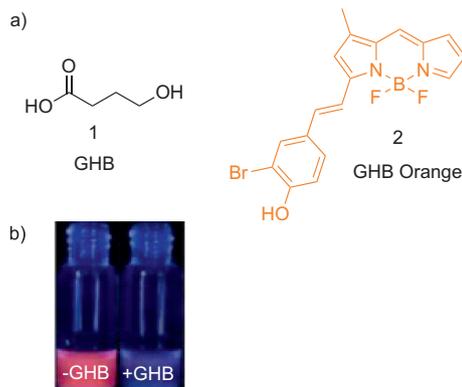
Aunque la primera síntesis del GHB fue descrita en 1874 por el químico ruso Alexander Zaytsev (1841-1910, <http://bit.ly/Ovf0UN>; que entre otros importantes logros, dio nombre a la regla que lleva su apellido y que predice la composición de los productos en las reacciones de eliminación), no fue hasta la década de los años 1960s cuando gracias a los trabajos del médico francés Henri Laborit (1914-1995) se comenzaron las investigaciones sobre sus potenciales aplicaciones terapéuticas en el control de los síntomas de diferentes alteraciones como la narcolepsia, el insomnio, el tratamiento para el síndrome de abstinencia del alcohol o como anestésico. Debido a sus efectos adversos, su uso terapéutico ha disminuido considerablemente en las últimas décadas en favor de otras alternativas más seguras.

Sin embargo, en la actualidad su uso recreacional con otros fines está bastante extendido. El GBH (también conocido como “éxtasis líquido” en la cultura popular) ha recibido bastante atención por su uso como droga psicotrópica sedante. Debido a que produce fácilmente la pérdida de la consciencia en quien la ingiere, se han descrito numerosos casos de su uso con fines delictivos relacionados con *Asaltos Sexuales Facilitados por Drogas* (DFSA de sus siglas en inglés), que se definen como delitos sexuales realizados mientras que la víctima se encuentra incapacitada tras el consumo de drogas y/o alcohol.

Debido a que el GHB es inodoro, incoloro y prácticamente insípido, su detección cuando se mezcla con una bebida es prácticamente imposible. Por otro lado, su bajo precio, amplia disponibilidad y facilidad con que es eliminada por el organismo han hecho que el GHB sea la “droga de violadores” más empleada en delitos del tipo DFSA. Existe por lo tanto una necesidad de desarrollar métodos de detección de GHB en tiempo real, que puedan ser de gran utilidad para la prevención de este tipo de delitos.

Un grupo de la Universidad de Singapur ha desarrollado un sensor fluorescente capaz de detectar la presencia de GHB en diferentes tipos de bebidas mediante una simple inspección visual (*Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2904). Para ello, el grupo ha aprovechado su experiencia previa en la síntesis de quimiotecas de sondas fluorescentes. En primer lugar llevaron a cabo un cribado de más de 5500 compuestos fluorescentes generados a partir de diferentes estructuras, mediante el cual pudieron seleccionar 17 compuestos en los que se observaban variaciones en la intensidad de su fluorescencia, cuando se encontraban en presencia de GHB. Una selección más exhaustiva permitió identificar un derivado de BODIPY, al que los autores denominan GHB Orange (**2**).

Los BODIPYs son una familia de colorantes ampliamente estudiados, cuya estructura química básica consiste en una molécula denominada dipirometeno, que se encuentra complejada con un átomo de boro. En particular, el compuesto **2** sufre una desactivación importante de su fluorescencia en pre-

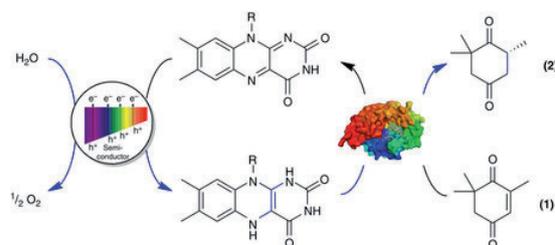


sencia de GHB. Posteriormente, los autores llevaron a cabo una serie de experimentos en diferentes tipos de bebidas con el objetivo de estudiar la eficiencia de este compuesto para su uso como detector de GHB, observándose que mediante un simple proceso de mezclado y examinación visual que no lleva más de 30 segundos, se puede confirmar la presencia de GHB. Por ejemplo, en la imagen b) se observan dos muestras de vino tinto mezcladas con el compuesto **2** en ausencia (rosa) y presencia (morado) de GBH observadas bajo una luz de 365 nm. Adicionalmente, los autores realizaron experimentos de RMN para explicar el mecanismo molecular que subyace tras este proceso, observándose que las moléculas **1** y **2** son capaces de interactuar entre sí mediante la formación de un enlace de hidrógeno, dando lugar a la consiguiente desactivación de la fluorescencia.

Nuevo sistema fotobiocatalítico para la producción de fármacos

Las enzimas oxidoreductasas son proteínas que catalizan reacciones de oxidación-reducción; es decir, reacciones que implican transferencia de electrones. Algunas de estas enzimas necesitan la presencia de un cofactor o coenzima, compuesto que va a aportar los electrones necesarios para activarla. El problema que existe es que la mayoría de los cosustratos que se utilizan son compuestos que después de actuar como cofactor se transforman en subproductos que hay que eliminar, suponiendo un elevado coste.

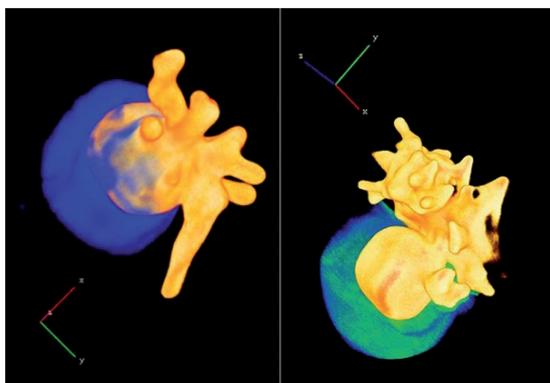
Investigadores del Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC) en colaboración con *Delft University of Technology* han ideado un nuevo método fotobiocatalítico que utiliza agua como cosustrato y el único residuo que se obtiene es oxígeno (*Nature Commun.* **2014**, *5*, 3145). El método desarrollado combina la oxidación fotocatalítica de agua con reacciones redox enzimáticas. Los autores escogieron como modelo la reacción de *trans*-hidrogenación estereoselectiva



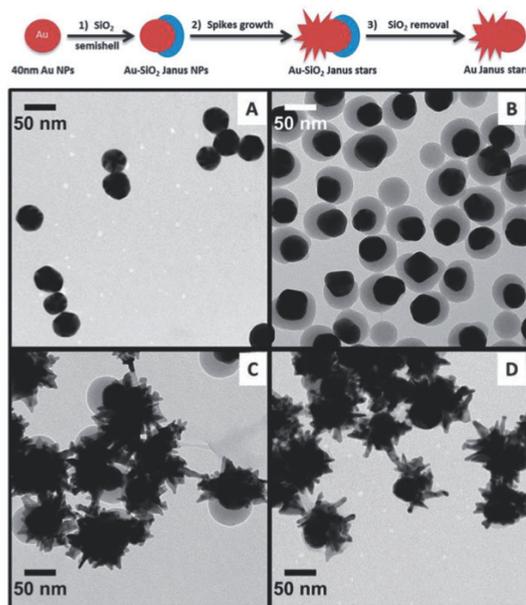
de cetoisoforona a (*R*)-levodiona catalizada por una enzima de *Thermus scotoductus* SA-01. Así, el agua es oxidada, utilizando como fuente de energía luz visible o ultravioleta, y como fotocatalizador nanopartículas de oro depositadas sobre TiO_2 . De esta forma, los dos electrones generados pueden ser transferidos a la enzima oxidoreductasa para que lleve a cabo la reacción de reducción. Los autores aseguran que este nuevo método podría extenderse a otras transformaciones redox biocatalizadas, como la producción de nuevos fármacos.

Las nanoestrellas de Jano: grupos protectores en la síntesis de NPs

Jano era el dios romano de las transiciones. Enero, la transición a un nuevo año, le debe su nombre, viene del latín *ianuarius*. Jano era representado siempre con dos caras, una que miraba al pasado y otra que miraba al futuro. Por esto, cuando los investigadores del CIC bioMAGUNE de San Sebastián, la Universidad de Vigo y la Universidad de Amberes crearon nanopartículas de oro puntiagudas con dos caras químicamente muy distintas (por un lado tienen unas afiladas puntas de oro, en amarillo en la figura) y por el otro, un recubrimiento de sílice (en azul), decidieron bautizarlas con el nombre de “nanoestrellas de Jano” (*Chem. Commun.* **2014**, 50, 79).



Para la síntesis de las nanoestrellas, los autores del artículo han utilizado una estrategia similar a la que se sigue en síntesis orgánica cuando se trabaja con grupos protectores, algo muy novedoso a la hora de preparar nanopartículas (en adelante, NPs). Primero, se preparan las NPs reduciendo ácido tetracloroáurico con citrato de sodio (*Langmuir* **2011**, 27, 11098). Posteriormente, se recubren con una semi-cáscara de dióxido de silicio. Para lograr esto, las NPs se tratan con una mezcla de ácido 4-mercaptobenzoico (4-MBA) y poli(ácido acrílico) (PAA). Estos dos ligandos compiten entre sí por unirse al oro y terminan por recubrir una mitad de la NP cada uno (*Chem. Mater.* **2010**, 22, 3286). Se ha demostrado que si no se usa PAA, el 4-MBA recubre toda la superficie de la NP. Después, se deja crecer la sílice, que se une solamente a la cara cubierta de 4-MBA. Tras eliminar el PAA, bajo el microscopio electrónico de transmisión puede apreciarse muy bien cómo la sílice (gris) recubre la mitad de las NPs de oro (ver imagen B en la figura siguiente). Para terminar, falta producir las nanoestrellas. Las afiladas agujas se consiguen mediante un tratamiento con nitrato de plata, ácido



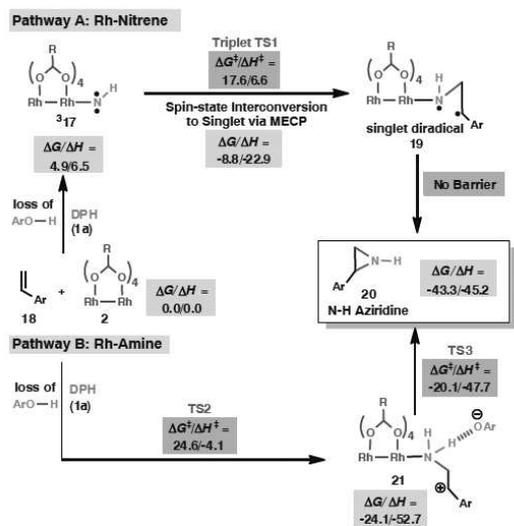
clorhídrico y L-ácido ascórbico. Gracias al recubrimiento de sílice, que actúa como un grupo protector, las agujas sólo se producen en una de las caras de la NP. Además, como todo buen grupo protector, la sílice tiene que poder eliminarse fácilmente. Y así es. Si se quiere dejar las nanoestrellas de oro “desnudas”, basta con tratarlas de nuevo con una disolución de 4-MBA (imágenes C y D) y se elimina todo resto de dióxido de silicio.

De momento, los experimentos con las nanoestrellas son sólo ciencia básica, pero los autores esperan que estos avances puedan aplicarse pronto en medicina. Por ejemplo, podría usarse la cara del óxido de silicio para anclar pequeños fragmentos orgánicos que dirigieran las NPs a tejidos enfermos y, después, excitando con pulsos de luz la cara dorada, localizar dichos tejidos (diagnóstico por imagen) o matar exclusivamente a las células enfermas sin causar daños a ninguna otra (fototerapia).

Síntesis directa y estereoespecífica de aziridinas

Las aziridinas son importantes intermedios sintéticos para la obtención de moléculas complejas debido a su gran versatilidad a través de transformaciones regio y estereoselectivas, tanto en apertura y expansión de anillo como en transposiciones. La mayoría de los métodos implican la reacción de nitrenos con dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ o la adición de carbenos sobre iminas $\text{C}=\text{N}$. En todos los casos, la necesidad de utilizar grupos protectores conlleva la aparición de inconvenientes sintéticos a la hora de su desprotección.

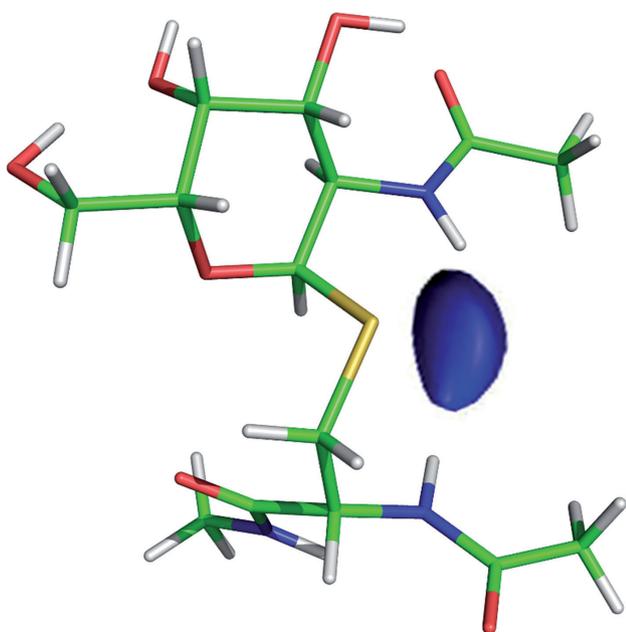
En un reciente artículo publicado en la revista *Science* (**2014**, 343, 61), investigadores estadounidenses han desarrollado una metodología para la obtención de aziridinas. En este artículo, los autores describen la conversión de una amplia variedad de olefinas en aziridinas mediante un proceso simple, seguro, quimioselectivo y estereoespecífico. Utilizando como fuente de nitrógeno *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (DPH), con un catalizador de rodio (el catalizador de Du Bois, $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$) y aplicando estrictas condiciones de reacción



con ausencia de oxidantes externos, los autores generan tanto N-H, como M-Me aziridinas. La amplia variedad de olefinas empleadas con diferentes patrones de sustitución y el escalado de la reacción (hasta 8 milimoles) hacen de esta ruta una alternativa práctica para la síntesis de aziridinas. Uno de los casos más destacados en la reacción de azirínación sobre el colesterol obteniendo un 71% de rendimiento en 48 horas de la aziridina libre. Los autores postulan un mecanismo basado en un nitreno de rodio como intermedio (ver figura, adaptada de la publicación en *Science*).

Interacciones de antígenos

Las mucinas son glicoproteínas con un alto grado de glicosilación. La sobreexpresión de este tipo de moléculas junto con la pérdida de posiciones de glicosilación está asociada a procesos tumorales. En concreto, este tipo de mucinas escasamente glicosiladas, dejan accesible el denominado



antígeno Tn. Este compuesto, formado por el monosacárido *N*-acetilgalactosamina unido, mediante un enlace alfa-*O*-glicosídico, a los aminoácidos serina o bien a treonina, se ha convertido en clave para numerosos estudios de inmunoterapia contra el cáncer.

En una investigación desarrollada en la Universidad de La Rioja y publicado en la revista *Journal of the American Chemical Society* (2014, 136, 789), se presenta la síntesis estereoselectiva del derivado azufrado del antígeno Tn de serina. La etapa clave para la obtención del sustrato es una adición tio-Michael sobre un aceptor quiral derivado de dehidroalanina (Dha). La reacción diastereoselectiva tio-Michael es probada con éxito de selectividad y rendimiento con diferentes tio-carbohidratos, permitiendo obtener el análogo del antígeno Tn con las terminaciones peptídicas en forma de amida.

En el artículo, además, se analiza el comportamiento conformacional de la molécula mediante simulaciones de dinámica molecular con restricciones aportadas por datos experimentales de RMN. Como conclusión, se destaca que el análogo es más parecido estructuralmente al antígeno Tn con el aminoácido treonina que con el que porta el aminoácido serina. Además, mediante estudios de distribución radial se observa claramente cómo una molécula de agua puente es la responsable de la conformación mayoritaria.

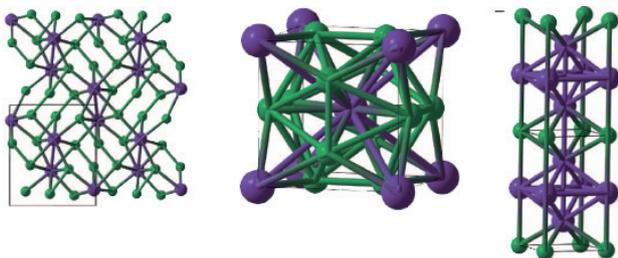
Por último, se estudia la afinidad de este sustrato con la lectina *Soybean agglutinin* mediante ensayos enzimáticos ELLA, mostrando valores de afinidad similares al derivado del antígeno Tn con serina. Para explicar esta interacción se llevaron a cabo simulaciones de dinámica molecular, cuyos resultados fueron corroborados mediante experimentos de STD-RMN (*Saturation Transfer Difference*) en el estado asociado.

Esta investigación abre la puerta al desarrollo y estudio de las interacciones moleculares de análogos de mucina que incorporen el sulfa-antígeno Tn, con potenciales aplicaciones biomédicas.

“Desafiando” las leyes de la química. ¡Encontrados el Na_3Cl y el NaCl_3 !

El cloruro de sodio (NaCl) es, posiblemente, el compuesto iónico por excelencia de la química. Tanto por su papel cotidiano (sal de mesa) como por las características de su enlace, esta sal inorgánica es de las primeras en aparecer cuando se aborda el estudio del enlace iónico y de los fundamentos de la química. Desde que a comienzos del siglo XX, William Henry Bragg (1862-1942) y William Lawrence Bragg (1890-1971), galardonados con el Premio Nobel de Física en 1915, demostrasen, usando la difracción de rayos X, que el cloruro de sodio no está constituido por moléculas (<http://bit.ly/OnsG14>), este compuesto y su química ha sido perfectamente conocida. Hoy sabemos que este compuesto, de unidad fórmula NaCl, cristaliza como grupo cúbico *Fm3m*, con un estructura cúbica centrada en las caras y con un índice de coordinación 6 para ambos iones (catión sodio y anión cloruro). Escribir NaCl_3 o Na_3Cl sería motivo de suspenso en cualquier examen de química... ¡Hasta hoy! Si bien debemos matizar en qué condiciones,...

Recientemente se ha publicado un artículo (*Science* 2013, 342, 1502) en el cual, combinando estudios computacionales y experimentos a altas presiones se presentaban compuestos



del tipo NaCl con estequiometrías aparentemente prohibidas que serían teóricamente estables y que tendrían propiedades electrónicas y de enlace inusuales. Concretamente, el estudio del sistema Na-Cl por métodos computacionales reveló que las especies NaCl_3 , Na_3Cl , Na_2Cl , Na_3Cl_2 y NaCl_7 serían estables a presiones de 20, 77, 100, 120 y 142 GPa, respectivamente. De todas estas especies, los autores han sido capaces de sintetizar las especies NaCl_3 (ortorrómbica y cúbica, imágenes de la izquierda y central, respectivamente, en la figura) y Na_3Cl (tetragonal, a la derecha en la figura), trabajando con sistema láser en cámara de diamante a partir de cloro y sodio en un rango de presiones de 10 a 80 GPa, siendo caracterizados los productos de reacción por espectroscopia Raman y difracción de rayos X por sincrotrón.

Para un rango de presiones de 20 a 48 GPa, la especie NaCl_3 es estable, con cuatro unidades fórmula por celda unidad y grupo espacial $Pnma$. Esta fase presentaría un comportamiento semiconductor a diferencia del resto de fases mencionadas, cuyo comportamiento sería metálico. En cuanto a la naturaleza del enlace químico, cabe destacar que existe enlace iónico entre el catión sodio Na^+ y el grupo $[\text{Cl}_3]^-$, mientras que entre átomos de Cl existiría enlace covalente. De acuerdo con el método RPECV (Guillespie-Hargittai), el átomo de cloro central presentaría 5 pares de electrones, haciéndose necesario poblar orbitales 3d (hibridación dsp^3), dando lugar a carga negativa neta y violando la regla del octeto (hipervalencia u octeto expandido). Sin embargo, cabría esperar que el átomo de cloro central presentase carga positiva para poder formar dos enlaces covalentes con sendos átomos de cloro. Realmente, debemos considerar una combinación de ambas situaciones pues ello explica la carga prácticamente nula del átomo de cloro central y, por otro lado, la escasa población de los orbitales 3d. Sin duda, un comportamiento químico poco habitual para un haluro de un metal alcalino. En cuanto a la especie Na_3Cl , de grupo espacial $P4/mmm$, podría representarse como $\{[\text{NaCl}][\text{Na}_2]\}_n$, presentando características de carácter metálico bidimensional al alternar capas de $[\text{Na}_2]$ (metálico) y $[\text{NaCl}]$ (aislante).

Investigaciones como ésta nos recuerdan lo distinta que puede ser la química a presiones alejadas de las ordinarias y cómo la química teórica y los métodos computacionales ofrecen al químico del siglo XXI una potente herramienta para profundizar en el *kernel* de los fundamentos de la química... ¡Pudiéndonos llevar grandes sorpresas!

Pelea dual contra la malaria y las malas hierbas

Dos de los principales retos para la ciencia son la *lucha contra las enfermedades infecciosas* y la *optimización de los procesos relacionados con la producción de alimentos*.

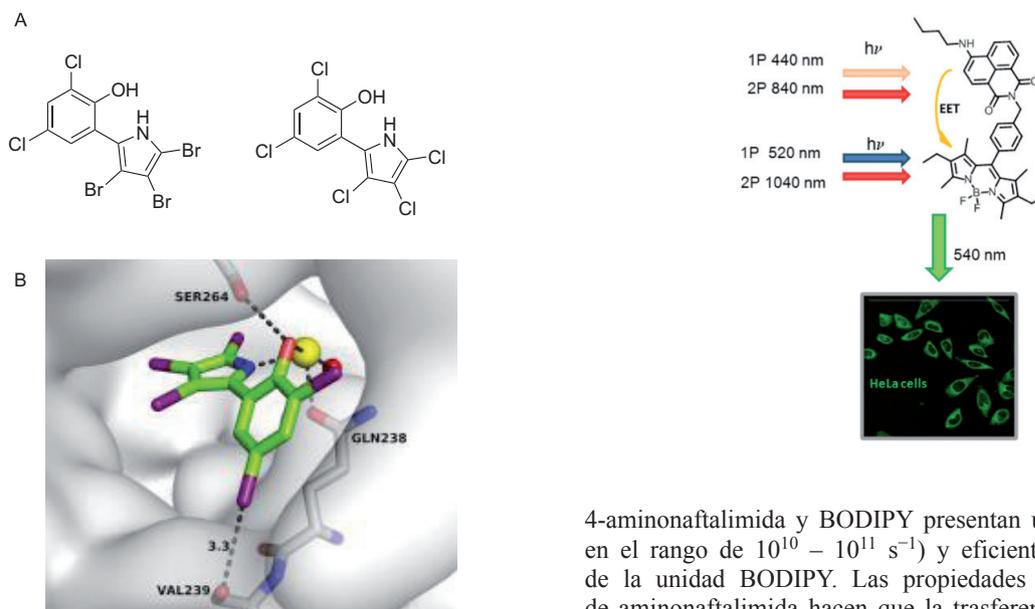
Mientras que los antibióticos ayudan a tratar enfermedades infecciosas como la malaria o la tuberculosis, los herbicidas se emplean para controlar y eliminar plantas no deseadas (malas hierbas) que disminuyen el rendimiento de las cosechas. Sin embargo, la eficiencia de estas “armas” va disminuyendo debido al desarrollo de resistencias tanto en las bacterias como en las plantas contra las que se lucha. Es necesario continuar desarrollando o buscando nuevas moléculas que sean capaces de mantener controladas estas amenazas.

En un esfuerzo por mejorar ambas áreas, se ha comenzado a desarrollar programas orientados a examinar la posibilidad de emplear compuestos agroquímicos en la lucha contra gérmenes infecciosos. En una publicación reciente (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2235) de un consorcio de investigación liderado por la ETH-Zürich, se describe una posible solución basada en el empleo de una familia de moléculas denominadas pseudilinas (imagen A en la figura). Una característica relevante de estos compuestos es el (inusual) elevado número de átomos de halógeno, tanto átomos de bromo como de cloro, presentes en su estructura. Estos alcaloides, los cuales se aislaron de una bacteria marina de la especie *Pseudomonas* en los años 1970s, son capaces de bloquear una ruta metabólica denominada vía de no-mevalonato. Esta ruta está presente en plantas y varios tipos de organismos unicelulares, entre los que se incluyen los patógenos de la malaria y de la tuberculosis, pero no en los animales. En particular, esta vía es la responsable de la biosíntesis de terpenos que incluyen esteroides y carotenoides, moléculas fundamentales para la supervivencia de estos organismos. La vía de no-mevalonato fue descubierta a finales de los años 1990s y en ella participan siete enzimas involucradas en la síntesis de diversos metabolitos precursores de terpenos. Estas enzimas han sido identificadas como dianas terapéuticas, ya que si se consigue bloquear su actividad mediante un compuesto que actúe como inhibidor, se puede interrumpir la síntesis de terpenos en el organismo, lo cual conduce a su muerte.

Esta investigación comenzó llevando a cabo la evaluación de la actividad biológica como herbicidas de alrededor de 100.000 moléculas pertenecientes a una quimioteca de la compañía alemana BASF. Este primer cribado permitió identificar dos compuestos pertenecientes a la familia de las pseudilinas que son capaces de bloquear la ruta del no-mevalonato mediante la inhibición de una de sus enzimas, en particular, la denominada IspD. Posteriormente, los autores prepararon un pequeño grupo de análogos de pseudilinas y llevan a cabo ensayos de actividad en diferentes organismos, observando que estas moléculas también presentan actividad contra el *Plasmodium falciparum*, que es el organismo patógeno causante de la malaria.

Finalmente, los autores llevaron a cabo un estudio mediante difracción de rayos X que les permite llegar a la conclusión que las pseudilinas actúan mediante un mecanismo de inhibición alostérico. Observan que estas moléculas se ubican en un punto de la superficie de la enzima IspD y a través de interacciones en las que se encuentran involucrados los átomos de halógeno de las pseudilinas son capaces de modificar la conformación de la proteína, lo que lleva a su inhibición (imagen B).

En definitiva, estos resultados abren nuevas vías para la identificación y desarrollo de nuevas moléculas que pre-



senten acción dual como herbicidas y fármacos. Estos compuestos pueden ser muy útiles en dos áreas tan importantes para humanidad como son la mejora del rendimiento de las cosechas y la lucha contra enfermedades infecciosas como la malaria.

Avanzando en la visualización en el interior de las células

La visualización de moléculas en el interior de las células constituye una poderosa herramienta para el estudio de procesos biológicos. Una de las herramientas más valiosas es el uso de sondas fluorescentes debido a su alta sensibilidad.

En este contexto, los fluoróforos BODIPY representan una extensa familia de cromóforos con numerosas aplicaciones en química biológica. Así, los BODIPY se han utilizado como sensores de pH en medios intracelulares, como sondas fluorescentes en bioimagen y como agentes en terapia fotodinámica. Entre las cualidades que les hacen atractivos como moléculas fluorescentes podemos destacar sus altos coeficientes molares de absorción y rendimientos cuánticos de emisión de fluorescencia cercanos a la unidad. Sin embargo, generalmente muestran un valor de desplazamiento de Stokes bajo lo que puede causar problemas de reabsorción o efectos de dispersión de luz, lo que potencialmente limita su aplicación especialmente en bioimagen.

Una de las estrategias para solventar este problema es incorporar el fluoróforo BODIPY en un sistema bi- o multicromofórico donde varios cromóforos están unidos covalentemente. La transferencia de energía entre un cromóforo adecuadamente escogido para que actúe como donador frente a BODIPY, permite incrementar el desplazamiento de Stokes observado respecto a la unidad BODIPY individual. Es lo que se conoce como desplazamiento de Stokes virtual.

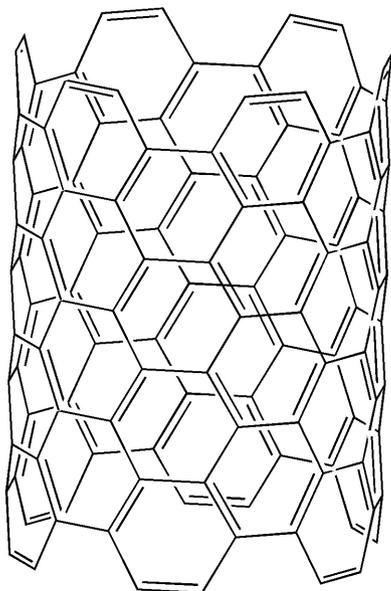
En una publicación reciente (*Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 797), un equipo multidisciplinar de la universidades de Málaga y Huelva y el *Indian Institute of Technology Kanpur* ha demostrado que las diadas formadas por los fluoróforos

4-aminonaftalimida y BODIPY presentan una rápida (K_{EET} en el rango de $10^{10} - 10^{11} \text{ s}^{-1}$) y eficiente sensibilización de la unidad BODIPY. Las propiedades espectroscópicas de aminonaftalimida hacen que la transferencia de energía a la subunidad BODIPY sea muy efectiva. Al mismo tiempo, la incorporación de los cromóforos aminonaftalimida y BODIPY en un sistema bicromofórico resulta en un aumento en el rendimiento de la excitación de dos fotones respecto al fluoróforo BODIPY. Comparando con la excitación directa del cromóforos BODIPY, la sección eficaz de absorción de dos fotones de la diada se incrementa significativamente en presencia de la subunidad de aminonaftalimida; la subunidad BODIPY muestra una sección eficaz de absorción de dos fotones de 10-26 GM formando parte de la diada frente a un valor de 10 GM para el fluoróforo BODIPY aislado a $\lambda_{exc} = 840 \text{ nm}$ [1 GM (unidad Goeppert-Mayer) = $10^{-50} \text{ cm}^4 \text{ s} \cdot \text{molecula}^{-1} \cdot \text{foton}^{-1}$]. El proceso de transferencia de energía puede iniciarse mediante excitación de uno o dos fotones lo que permite extender la aplicación de las diadas bicromofóricas en términos de posibles longitudes de onda de excitación.

La aplicabilidad de las nuevas diadas como sondas con capacidad de ser excitadas en modo uno o dos fotones se ha demostrado en medio celular utilizando células HeLa y microscopía de excitación de dos fotones. La microscopía de fluorescencia de excitación de dos fotones es actualmente una de las técnicas más importantes usadas en bioimagen. Esta tecnología permite el estudio no invasivo de muestras biológicas en tres dimensiones con resolución de inferior al micrómetro. La emisión de fluorescencia debida a la excitación de dos fotones resulta de la absorción simultánea de dos fotones en la zona espectral en el o cercana al rojo. Este proceso presenta ventajas interesantes como la reducción del daño causado por la irradiación aplicada y un aumento de la penetración de la señal de hasta un milímetro.

El relevo de los cables de cobre: los nanotubos de carbono

En la sección “Noticias Científicas Relevantes” del anterior número de *Anales de Química* (**2013**, *109*, 343) nos hicimos eco de investigaciones sobre el carbono metálico, una forma alotrópica que de momento sólo es posible gracias a



modelizaciones computacionales. En esta reseña, sin embargo, vamos a hablar de una forma alotrópica real y conocida desde principios de los noventa: **los nanotubos de carbono** (CNTs).

Se sabe que los CNTs pueden transmitir aproximadamente 1000 veces más corriente eléctrica que el cobre (*Appl. Phys. Lett.* **2001**, 78, 838). Sin embargo, en el momento en el que se prepara una fibra macroscópica, los electrones saltan entre los nanotubos, aumentando la resistividad del material y provocando un calentamiento por efecto Joule que daña la fibra y, a la larga, termina rompiéndola.

En un artículo publicado en 2013, un equipo del Departamento de Química de la *Rice University* (Houston, Texas) publicó en *Science* (**2013**, 339, 182) un nuevo método para preparar fibras de CNTs mucho más fuertes, duras y estables. Si estas fibras tienen tantas ventajas ¿podrían conducir mejor la corriente eléctrica? Tras una colaboración con un

equipo de físicos e ingenieros de la misma universidad, se acaba de presentar *un estudio que demuestra que dichas fibras son mejores que el cobre a la hora de conducir la corriente* (*Adv. Funct. Mater.* **2014**, en prensa, DOI: 10.1002/adfm.201303865).

Técnicamente, el cobre sigue ofreciendo una resistividad menor pero, a igual masa, ganan los nanotubos. “*Las fibras de CNTs son más ligeras, si divides éste factor por la masa, salimos ganando*”, afirma Junichiro Kono, físico especializado en estado sólido y coautor del artículo (<http://bit.ly/N3e49t>). El factor masa es especialmente importante en casos donde la ligereza es un factor importante como, por ejemplo, la industria aeroespacial.

Los investigadores han estudiado la conductividad de las fibras de CNTs a diferentes temperaturas y en distintos ambientes. Los mejores resultados se obtienen bajo atmósferas inertes (nitrógeno o argón). A vacío, al no existir intercambio de calor con gas alguno, se sobrecalientan las fibras; en contacto con el aire el carbono puede oxidarse y disminuir la conductividad. Además, se ha demostrado también que los problemas de rupturas de las fibras suelen deberse, como en el caso de los cables de cobre, a impurezas o defectos en la estructura de los nanotubos.

Algunas aplicaciones de estas fibras de CNTs, como imaginan los autores del artículo, podría ser suministrar electricidad a aviones desde el suelo, “*como si fuera una cometa ¡Ojalá Benjamin Franklin pudiera verlo!*”, como ha afirmado Matteo Pasquali, uno de los autores del artículo.

De momento esto es tan sólo ciencia ficción pero quizás el fin de los cables de cobre no esté tan lejos. También presentan otras ventajas: ¿quién iba a perder el tiempo picando paredes para robar carbón?

Noticias redactadas por: **Héctor Busto** (Universidad de La Rioja), **Fernando Gomollón-Bel** (ISQCH-UZ-CSIC), **Enrique Mann** (IQOG-CSIC), **Luis Moreno-Martínez** (IQOG-CSIC), **Yolanda Pérez-Cortés** (Universidad Rey Juan Carlos) y **Bernardo Herradón** (IQOG-CSIC).