

ANALES DE QUÍMICA

Revista de la Real Sociedad Española de Química

Segunda época

www.rseq.org/anales

Volumen 109

Número 2

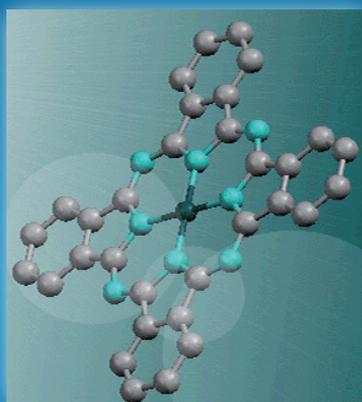
Abril-Junio 2013

Páginas 85-168

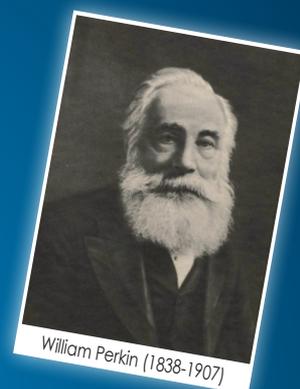
Las múltiples facetas de la química



Actualidad

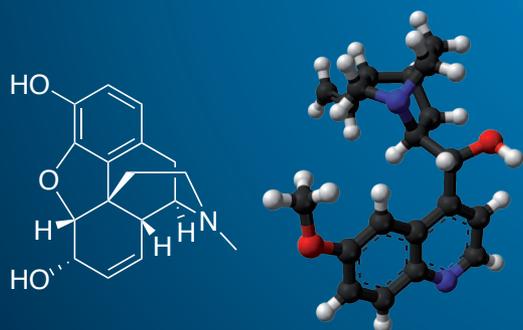


Investigación



William Perkin (1838-1907)

Historia y enseñanza



Productos naturales y salud



Motivación

Síguenos en Facebook y Twitter

ISSN 1575-3417



INVESTIGACIÓN
F. Calderón
Agentes antimaláricos
I. Pellejero et al.
Detección de explosivos

DIVULGACIÓN DE LA QUÍMICA
ENSEÑANZA DE LA QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA
RECORDANDO A CIENTÍFICOS ESPAÑOLES
LA QUÍMICA EN LA WEB



Entidades colaboradoras



Socios Corporativos

- Aldrich Química
- Bruker
- Cepsa
- Feique
- Janssen Cilag
- Lilly España
- Sugelabor

Real Sociedad Española de Química ♦ Junta de Gobierno

Presidente

Jesús Jiménez Barbero

Vicepresidentes

Agustí Lledós Falcó
José Manuel Pingarrón Carrazón

Secretario General

Pedro J. Pérez Romero

Tesorera

Paloma Yáñez-Sedeño Orive

Editor General

Bernardo Herradón García

Vocales

Valentín García Baonza
Pilar Gómez Sal
Pilar Goya Laza
Emilia Iglesias Martínez
Sonsoles Martín Santamaría
Miguel Ángel Miranda Alonso
M^a Teresa Pineda Rodríguez
Mariona Sodupe i Roure

Ex-Presidente

Nazario Martín León

Presidentes de Secciones

Territoriales

Alicante
Miguel Yus Astiz

Aragón
Concepción Gimeno Floría

Asturias
Marta Elena Díaz García

Cataluña
Antonio Echavarren Pablos

Castilla-La Mancha
Julián Rodríguez López

Extremadura
Vacante

Galicia
Carlos Saá Rodríguez

Granada
Juan Manuel Salas Peregrín

Islas Baleares
José Manuel Saá Rodríguez

Islas Canarias
Fernando García Tellado

La Rioja
Pedro J. Campos García

Madrid
Juan José Vaquero López

Málaga
Juan Teodomiro López Navarrete

Murcia
Alberto Requena Rodríguez

Navarra
Vacante

País Vasco
Pascual Román Polo

Salamanca
Miguel Ángel Bañares Muñoz

Sevilla
Rosario Fernández Fernández

Valencia
Gregorio Asensio Aguilar

Valladolid
Juan A. Casares González

Presidentes de Grupos Especializados

Adsorción Jose Rubén García Menéndez

Calorimetría y Análisis Térmico Francisco Fraga López

Coloides e Interfases Jacqueline Forcada García

Cristalografía y Crecimiento Cristalino Fernando J. Lahoz

Didáctica e Historia Manuela Martín Sánchez

Electroquímica Vicente Montiel Leguey

Física Atómica y Molecular Luis Bañares Morcillo

Física del Estado Sólido Luis Viña Liste

Fotoquímica José M^a Álvarez Pez

Hidratos de Carbono Francisco Santoyo González

Historia de la Ciencia Pascual Román Polo

Jóvenes Investigadores Químicos Begoña Milián Medina

Nanociencia y Materiales Moleculares Ángela Sastre Santos

Polímeros Julio San Román Del Barrio

Química Agrícola M^a Luisa González San José

Química Biológica José Luis Mascareñas Cid

Química del Estado Sólido Regino Sáez Puche

Química Inorgánica Jaime Casabó Gisbert

Química Orgánica Joan Bosch Cartes

Química Organometálica Pedro J. Pérez Romero

Química Productos Naturales Isidro González Collado

Reología Antonio Santa María Ibarburu

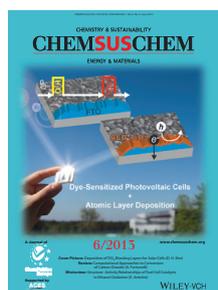
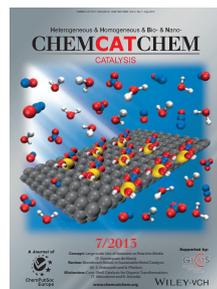
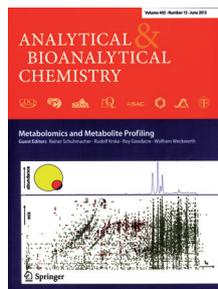
Resonancia Magnética Nuclear Óscar Millet Aguilar-Galindo

Termodinámica Jaime Amorós Arnau

Representantes

ANQUE Ernesto Castañeda Martín
RSEF Bianchi Méndez Martín

Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química





La química tiene muchas facetas: investigación, enseñanza, divulgación, historia, etc. Es fundamental para entender el mundo que nos rodea, estando cercano a la actualidad. Incluso sirve para abordar algo tan complejo como el origen de la vida. Todo estos aspectos se tratan en esta edición.

**ANALEs de la Real Sociedad
Española de Química**

Editor General
Bernardo Herradón

Instituto de Química Orgánica General

Editora Adjunta
Sonsolés Martín-Santamaría
Universidad CEU San Pablo

Editora Asociada
Yolanda Pérez-Cortés
Universidad Rey Juan Carlos

Comité Editorial
Manuel Blázquez
Universidad de Córdoba

Pedro J. Campos
Universidad de La Rioja

Juan A. Casares
Universidad de Valladolid

Miquel Durán
Universidad de Girona

Valentín García-Baonza
Universidad Complutense de Madrid

Javier García-Martínez
Universidad de Alicante

Juan José Iruín
Universidad del País Vasco, San Sebastián

Pedro J. Pérez
Universidad de Huelva

Gabriel Pinto
Universidad Politécnica de Madrid

Mario Redondo
Inspector de Educación en la zona Sur Madrid

Pascual Román
Universidad del País Vasco, Bilbao

Paloma Yáñez-Sedeño
Universidad Complutense de Madrid

Secretaría Administrativa
Patricia Yáñez-Sedeño

Real Sociedad Española de Química

Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Complutense

Ciudad Universitaria
28040 Madrid
Tel (+34) 913 944 356
Fax (+34) 915 433 879
www.rseq.org

Diseño, Realización y Publicidad



<http://www.auladoc.com>

Depósito Legal: M-232-1958
ISSN: 1575-3417

Anales de la Real Sociedad de Química
Volumen 109 ♦ Número 2 ♦ Segunda época
Marzo-Junio 2013

Sumario

Editorial 88
Bernardo Herradón

Investigación Química

Hacia un antimalárico diferente. 89
Félix Calderón

Detección de explosivos mediante micropalancas de silicio. 97
funcionalizadas con materiales nanoporosos
Ismael Pellejero, Mario Miana, M. Pilar Pina

Recordando a científicos españoles

Julio Palacios Martínez (1891-1970): Un científico entre la física y la química 106
Josep M^a Oliva

Enseñanza de la Química

Un damero para estudiar reacciones orgánicas con nombre 110
María Luisa Izquierdo y David Sucunza

Laboratorio de Química

Combustión espontánea de una mezcla sólida de zinc, yodo y sales de amonio y estroncio. 116
Francisco Javier Vaquero- Blanco

Alrededor de la Química

Divulgación de la Química:

La química del origen de la vida 121
César Menor-Salván

Habemus papam... ¡y es químico!: Un ejemplo de relación. 130
de temas de actualidad con la enseñanza de las ciencias
Gabriel Pinto y Josep Antoni Vieta

El papel de los productos naturales en el mercado farmacéutico actual. 134
Carlos Jiménez

La Química en la WEB 142

Noticias de la RSEQ 144

Noticias Científicas Relevantes 161

Editorial

Para que un país sea rico y poderoso se debe cumplir alguna de estas tres condiciones: 1) que tenga recursos naturales y que sepa o pueda aprovecharlos; 2) que robe, conquiste o sea capaz de gestionar los recursos de otros países; 3) que tenga una ciudadanía muy formada.

Es indudable que España no cumple ninguna de las dos primeras condiciones; por lo tanto, si queremos ser un país rico e influyente debemos poner el empeño en la tercera condición. Para que la población de un país esté formada es necesaria la **apuesta decidida por la educación, la cultura y la ciencia**. Esto se logra con medidas que pongan los suficientes recursos económicos, materiales y personales. Los países relevantes del mundo son los que decididamente han apostado por la formación de sus ciudadanos. En España vamos en el sentido opuesto. Siempre **la cultura, la educación y la ciencia son las que sufren con más intensidad las consecuencias de la crisis, con recortes enormes que están colocando a centros de enseñanza, universidades y centros de investigación en el borde de la bancarrota, no sólo económica sino también moral, material, de equipamiento y de prestigio**.

En estos días se está debatiendo la nueva ley de educación (*LOMCE*) con un seguimiento muy alto en los medios de comunicación y por la ciudadanía. Como se ha dicho, **nunca una ley de educación ha tenido tanto consenso; pero, por desgracia, en contra**. Ya he mencionado en otro editorial que una ley de esta importancia debe ser consensuada con todas las partes implicadas (gobierno, parlamento, autonomías, profesionales de la enseñanza, padres, asociaciones de estudiantes), debe tener el compromiso de permanencia en el tiempo y debe estar dotada económicamente de manera adecuada. Esta ley no cumple ninguno de estos requisitos. Por otro lado, la crisis económica ha endurecido las condiciones de permanencia en la universidad para todos los estudiantes (aumento espectacular de las tasas, disminución del número de becas y endurecimiento de las condiciones para optar a ellas) y de manera dramática para varios miles de ellos (se estima en unos treinta mil) que no van a poder acabar el curso ni obtener calificación porque no han podido pagar las tasas universitarias. En las últimas semanas se están produciendo serias protestas de diversa índole; siendo las relacionadas con la educación especialmente significativa. Durante el acto de entrega de los *Premios Nacionales de Fin de Carrera de Educación Universitaria*, algunos de los galardonados negaron el saludo al ministro. Los galardonados están entre nuestros jóvenes más preparados y el futuro del país debería sustentarse sobre ellos. Estos estudiantes manifestaban su protesta por los recortes en educación.

La ciencia de nuestro país pasa por un mal momento. Los proyectos aprobados en la pasada convocatoria aún no han recibido la financiación; lo que va a dificultar la investigación de algunos grupos. Ya estamos en el mes de julio y la convocatoria correspondiente a este año aún no ha sido publicada (ya son 7 meses de retraso). Estos escenarios están llevando a las universidades y centros de investigación, especialmente el CSIC, a una situación, cómo ya he indicado, de bancarrota. En el CSIC se arrastra un enorme déficit (que no es real, pues procede de recortes en partidas de presupuestos ya consolidados); por lo que la presidencia del CSIC, de manera injusta y arbitraria, ha decidido apropiarse de los ahorros de sus investigadores (generalmente financiación procedente de contratos con empresas y que se usa para contratar personal). Se ha producido el **corralito de la ciencia española**.

Escribo este editorial desde Lindau (Alemania), donde estoy asistiendo al *63rd Lindau Nobel Laureate Meeting* (ver la sección **La Química en la Web**). Aquí hay galardonados con el Premio Nobel y 625 jóvenes científicos; seleccionados tras pasar diversos filtros. Hay 23 españoles, siendo uno de los países con una representación más numerosa. Este dato da idea de la **gran calidad científica de nuestros jóvenes**. Algunos de los españoles están realizando su tesis doctoral (o terminándola) o de postdoctoral en España, pero la gran mayoría (15) están en el extranjero, y algunos ya con plazas de profesor o investigador en instituciones prestigiosas. Charlando con ellos he recibido respuestas similares: quisieran volver a España, pero son conscientes de que es extremadamente difícil, por lo que están buscando futuro en el extranjero. Una vez dije en el programa *A Hombros de Gigante* (RNE) que **España es el país más chulo del mundo: pagamos la formación de nuestros jóvenes desde los 3 años hasta casi los 40 y cuando tendrían (y quieren) volver a rendir a nuestro país, les cerramos las puertas**. Esta es la triste realidad, y debería hacernos reflexionar.

A pesar de todo, la comunidad química (en sus múltiples facetas) sigue trabajando, como lo demuestran los diversos y muy variados artículos que se incluyen en esta edición de *Anales de Química* y que, de manera esquemática, se ha destacado en la portada de la revista. **Espero que disfrutes de su lectura**.



Hacia un antimalárico diferente

Félix Calderón

Resumen: La malaria o paludismo continúa siendo una enfermedad que afecta a millones de personas, principalmente en países en vías de desarrollo, siendo especialmente devastadora en niños menores de cinco años y mujeres embarazadas. Dado el incremento del número de cepas resistentes a los tratamientos antimaláricos clásicos, la última línea de defensa la constituye las terapias basadas en combinaciones de artemisina. Sin embargo, ya han sido detectadas resistencias a este fármaco en el sureste asiático. El presente artículo pretende mostrar los retos a los que se enfrenta la comunidad científica investigando en malaria para el desarrollo de nuevas terapias.

Palabras clave: Malaria, resistencias, antimalárico, *Plasmodium*, estudios fenotípicos.

Abstract: Malaria continues to be a disease that affects millions of people, mainly in the developing countries, being especially devastating on children under five and pregnant women. Due to the widespread of resistance to the classic antimalarial therapies, artemisinin-combination therapies are the last line of defence. However, resistance to these molecules has been already detected in the South-East Asia. This article aims to show the challenges that the antimalarial community is facing to develop new therapies.

Keywords: Malaria, antimalarial, resistances, *Plasmodium*, phenotypic screening.

Introducción

La malaria es una enfermedad parasitaria global y endémica en muchos países poco desarrollados de la zona subtropical causada por parásitos del género *Plasmodium*, que se transmite a los humanos durante la picadura y absorción de sangre por parte de una hembra del mosquito *Anopheles*.¹ Es sabido que la malaria humana puede ser causada por cuatro tipos de especies de *Plasmodio* (*falciparum*, *vivax*, *ovale* y *malariae*), siendo *falciparum* (*Pf*) la especie más mortífera, aunque recientemente se han descrito casos de muerte en personas infectadas con una quinta especie, *P. knowlesi*, que es bien conocida por infectar monos.^{2,3}

Como ocurre con otras enfermedades causadas por parásitos transmitidos por mosquitos, se están usando diferentes estrategias para luchar contra la enfermedad, como son medidas de control del vector,^{4,5} vacunas⁶ y quimioterapia, siendo esta última el objetivo de este artículo. Dado el incremento de la resistencia de los mosquitos a los insecticidas y hasta que las vacunas terminen su desarrollo clínico, la quimioterapia constituye la piedra angular para el control y erradicación de la malaria. Sin embargo, se han descrito resistencias a todos

los antimaláricos que se están usando en la clínica, por lo que urge el desarrollo de nuevas moléculas novedosas y eficaces contra todas las cepas resistentes que han sido detectadas clínicamente.^{7,8}

El antimalárico ideal tendría que ser una nueva molécula que no presentara resistencia cruzada con ninguna de las cepas clínicas conocidas, capaz de reducir rápidamente los síntomas de la enfermedad, al menos como la artemisina (fármaco actual de referencia), por supuesto, no ser tóxico y con una farmacocinética compatible con una dosificación oral (solubilidad, permeabilidad, etc.). De hecho, en relación con este último punto, sería ideal que la nueva molécula presentara una vida media larga como para tener efecto curativo con una sola dosis. Sin embargo, el reto es aún mucho mayor, ya que la comunidad antimalárica está trabajando no sólo en curar la enfermedad y reducir los síntomas rápidamente sino, además, en erradicarla. Para ello se hacen necesarios fármacos capaces de matar a las formas del parásito implicadas en la transmisión. Y es que si algo hace especial a la malaria, es el complicado ciclo vital del parásito, que tiene lugar en parte en el mosquito y en parte en el hombre (Figura 1).

La infección comienza durante la picadura de la hembra del mosquito *Anopheles* que es la portadora del parásito, ya que mientras ésta se nutre de sangre para alimentar a sus huevos, las formas del parásito llamadas esporozoitos, presentes en las glándulas salivares, se difunden al torrente circulatorio humano. En unos 15-30 minutos los esporozoitos alcanzarán el hígado humano donde se reproducirán asexualmente para dar lugar a esquizontes, los cuales, cuando maduran, provocan la lisis de los hepatocitos liberando las formas encargadas de extender la infección en las células sanguíneas: los merozoitos. Estos invadirán los eritrocitos, donde encontrarán toda la maquinaria necesaria para replicarse y expandir la infección. Es en este momento cuando los síntomas clínicos de la malaria comienzan, estos incluyen fiebres altas, escalofríos y en niños menores de 5 años y mujeres embarazadas una alta probabilidad de muerte. Algo que ocurre simultáneamente a la replicación de los merozoitos, y del que todavía se desconocen los mecanismos que la desencadena, es la diferenciación de



F. Calderón

Tres Cantos-Medicines Development Campus
GlaxoSmithKline
C/ Severo Ochoa, 2.
Tres Cantos, 28760 Madrid, Spain
C-e: Felix.r.calderon-romo@gsk.com

Recibido: 04/02/2013. Aceptado: 17/05/2013.

origen de una nueva clase de inhibidores del citocromo b, las 4-piridonas. Inicialmente, los programas químicos de optimización se centraron en tratar de mimetizar la cadena lipófila de la ubiquinona **4**, lo que dio lugar a una serie de compuestos con actividad nanomolar en la cepa sensible 3D7 así como en T9-96 (resistente a cloroquina, CQ).^{14,15} Sin embargo, los compuestos más prometedores, **5** y **6**, presentaban un perfil sub-óptimo para su desarrollo como candidatos clínicos [baja solubilidad en medios bio-relevantes (0.7 y 0,5 mg/mL en FeSSIF and FaSSIF, respectivamente) así como baja biodisponibilidad en ratón (20 y 4,4%)]. Un plan químico enfocado a mejorar las posibilidades de desarrollo de estos compuestos dió como resultado el compuesto **7** que presentó unos parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos mucho más adecuados y fue progresando a Fase I. Esta misma cadena lateral, desarrollada por GlaxoSmithKline ha sido usada sustituyendo el núcleo de piridona por quinolona, otro quimiotipo bien conocido como antimalárico. Este nuevo compuesto, el ELQ-300 (**8**),^{16,17} se encuentra actualmente en desarrollo en fases clínicas.¹⁸ Lo más interesante de este quimiotipo es que recientemente han sido descritos nuevos derivados como **9**, que no sólo actúan como inhibidores de la cadena de transporte electrónico a nivel de bc1, sino además por inhibir PfNDH₂¹⁹ así como por actuar en fases hepáticas del parásito.²⁰ Acridinodionas²¹ (**10**) y benzotiazepinas tetracíclicas²² (**11**) son también quimiotipos inhibidores de bc1 que están siendo estudiados en la actualidad.

La otra diana conocida de fármacos antimaláricos en el mercado son los inhibidores de la dihidrofolato reductasa (DHFR), una enzima clave en la biosíntesis de folato en el parásito. En concreto, DHFR cataliza la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato, un cofactor que es esencial para el metabolismo de *Plasmodium*.^{11,23} Las diaminopirimidinas y dihidrotriacinas son los clásicos inhibidores de DHFR, siendo la pirimetamina (**12**) y el cicloguanil (**13**) sus representantes más conocidos. El primero, en combinación con sulfadoxina (**14**) (Fansidar[®]), es el antimalárico más prescrito (Figura 3). Sin embargo, a pesar de que la pirimetamina es un fármaco seguro y asequible, siendo además DHFR una diana bien conocida y que presenta importantes diferencias estructurales con la diana humana,²⁴ su alta propensión a la generación de resistencias hace difícil el desarrollo de nuevas moléculas eficaces y esto ha hecho que el trabajo en esta área pierda prioridad. Los aislados clínicos de cepas con alta resistencia han demostrado la existencia de tres o incluso cuatro mutaciones en el gen que codifica DHFR.²⁵ Consecuentemente, los nuevos antimaláricos basados en la inhibición de la ruta del folato deben ser eficaces frente a cepas con estas mutaciones. Los programas químicos de optimización para el diseño de nuevos inhibidores de DHFR han estado centrados en evitar el efecto repulsivo producido por una mutación en el residuo Asn108, cuya cadena lateral provoca una perturbación en el sitio de unión de diaminopirimidinas y dihidrotriacinas. Esta repulsión ha sido superada a través de dos tipos de estrategias: cambiando la posición de los sustituyentes en el fenilo adyacente al núcleo pirimidínico²⁶ (**15** y **16**) e incorporando flexibilidad entre dicho núcleo y el fenilo (**17**).²⁷ Estos esfuerzos han dado lugar a moléculas activas en el cuádruple mutante con un perfil desarrollable y que actualmente han sido declaradas candidatos clínicos.¹⁸

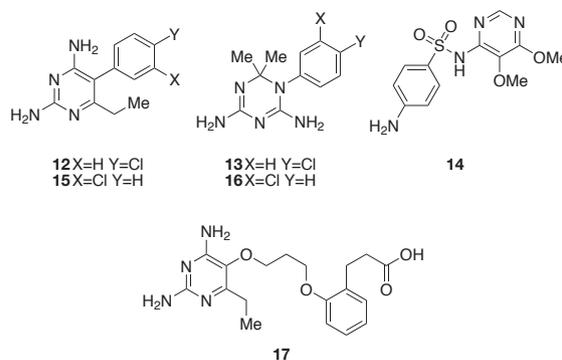


Figura 3. Quimiotipos inhibidores de DHFR.

Hay otros mecanismos de acción bien conocidos como la inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), así como de la 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DOXPR) pero, aunque avanzadas, dichas estrategias no cuentan con moléculas en el mercado. La primera enzima está encargada de la conversión del L-dihidroorotato en orotato y es el paso limitante en la biosíntesis de pirimidinas en el *Plasmodium*, lo cual, como se ha comentado anteriormente, es esencial para el parásito, al ser la única forma que tiene el parásito de mantener las concentraciones intracelulares necesarias de pirimidinas. Por tanto, es una diana muy atractiva para el descubrimiento de nuevos fármacos. Los programas de optimización más avanzados hasta la fecha han sido sobre dos compuestos activos provenientes de dos ensayos bioquímicos diferentes sobre esta enzima.²⁸ El primero ha estado centrado en aumentar la estabilidad del compuesto activo [**18**, aclarado *in vitro* en microsomas humanos (Clt *h.*) de 96 ml/min/g], algo que se consiguió reemplazando la anilina-naftaleno por una anilina sustituida en *para* (**19** Clt *h.* 7.5 ml/min/g, *Pf*IC₅₀ 0,34 μM). Posteriormente la actividad se mejoró sustituyendo el grupo trifluorometilo por el innovador SF₅ (basándose en un estudio previo conformacional) añadiendo un residuo lipófilo en posición 2 (**20** Clt *h.* <5 ml/min/g, *Pf*IC₅₀ 0,04 μM).²⁹ El segundo programa químico de optimización estuvo centrado en aumentar la potencia del compuesto activo, lo que dió lugar a un compuesto muy potente (**21**, IC₅₀ 0,008 μM) (Figura 4).³⁰

En cuanto a la inhibición de la DOXPR, enzima esencial en la biosíntesis de isoprenoides por la ruta del metileritritol-4-fosfato, el trabajo ha estado centrado en el antibacteriano fosmidomicina (**22**)^{31,32} y, de hecho, ya se han llevado a cabo estudios clínicos en combinación con clindamicina pero, aunque segura, la combinación ha demostrado insuficiente eficacia en niños menores de 3 años.

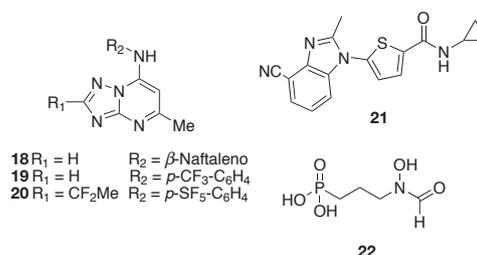


Figura 4. Quimiotipos inhibidores de DHODH y DOXPR.

Sin embargo, han sido moléculas, especialmente aminoalcoholes y aminoquinolinas, con mecanismos de acción desconocido (o complejos ya que aún conociendo alguna de sus dianas su eficacia antimalárica no puede justificarse únicamente por su acción sobre ellas) las que más se han usado a lo largo de la historia. El primero y el que más tiempo ha sido usado, la quinina (**23**),³³ estructuralmente es una quinolina y aunque se sabe que interfiere en la polimerización del grupo hemo (tóxico para el parásito) a hemozoina, sin embargo su actividad en este ensayo no explica su potente actividad antimalárica en las cepas sensibles. Originariamente la quinina se extraía de la corteza del árbol del quino (*Cinchona officinalis*) chincona y los primeros documentos escritos datan de hace 400 años. Sin embargo, la rápida proliferación de cepas resistentes cuando empezó a usarse masivamente hizo que alrededor de 1920, se reemplazara por el primer antimalárico de origen sintético, la 4-aminoquinolina denominada cloroquina (**24**),³⁴ una molécula muy eficaz y de bajo coste que, a pesar de la disminución de su eficacia, aún hoy se emplea en algunos casos especialmente en la malaria ocasionada por *P. vivax*. De hecho, la extraordinaria eficacia mostrada por la cloroquina ha hecho que se profundice en el origen de su resistencia y el gen implicado ha sido identificado (PfCRT, *chloroquine resistance transporter*). Además, no sólo se ha trabajado intensamente en entender el origen de la resistencia, sino en encontrar qué modificaciones químicas evitarían este problema y, de hecho, se han descubierto nuevas moléculas tomando como plantilla la cloroquina, y que no presentan resistencia cruzada en cepas resistentes a esta última. Se han seguido, fundamentalmente, tres estrategias:³⁵ modificación de la cadena alquílica (por ejemplo, F2Bu, **25**), introducción de anillos aromáticos (por ejemplo, ferroquina, **26**) o formación de dímeros (por ejemplo, piperquina, **27**). Las dos últimas estrategias cuentan con las moléculas señaladas en fases clínicas (Figura 5).¹⁸

Actualmente otros dos aminoalcoholes se encuentran comercializados y se usan activamente en clínica, la lumenfantrina **28**, cuya mezcla con arteméter se comercializa como coartem[®] y constituye el 75% de las ACT, siglas en inglés para

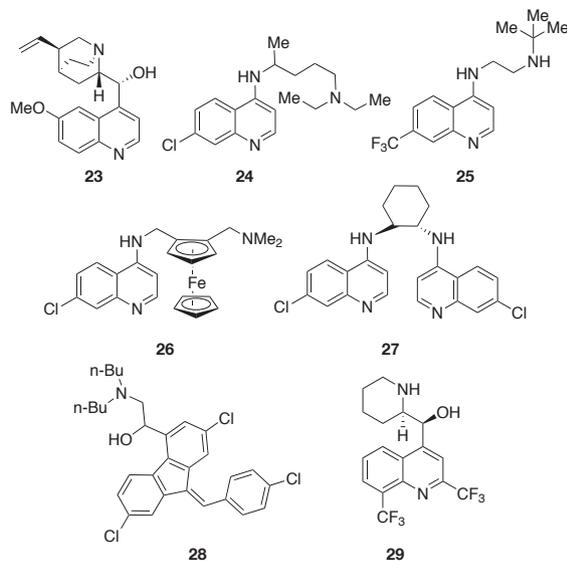


Figura 5. Ejemplos de aminoalcoholes y quinolinas con actividad antimalárica.

las terapias basadas en combinación con artemisina (*artemisinin combination therapies*) que se prescriben en la actualidad y del que ya existe comercializada una versión pediátrica.¹⁸ El otro aminoalcohol activamente usado es la mefloquina **29** (MF),³⁶ un derivado estructuralmente parecido a la quinina pero más lipófilo y con una vida media larga con potencial profiláctico (14 días en voluntarios infectados y 21 en sanos) y que fue desarrollado con urgencia por el *Instituto Walter Reed* durante la guerra de Vietnam en el momento en el que la cloroquina empezaba a ser ineficaz.³⁷ Sin embargo, aunque inicialmente no se detectaron problemas de toxicidad (dado el momento histórico en el que la mefloquina fue desarrollada, provocó que se comercializara sin finalizar la Fase III), posteriores ensayos clínicos han demostrado que la mefloquina puede tener efectos tóxicos asociados con el sistema nervioso central y gastrointestinales (aunque estudios posteriores han demostrado que uno de los diastereoisómeros presenta un perfil menos tóxico que el otro).³⁸

En la actualidad, por contradictorio que parezca, es una molécula con poca apariencia de fármaco la que es la referencia en el tratamiento de la malaria, la artemisina (**30**, Figura 6). Estructuralmente es una lactona sesquiterpénica con un endoperóxido central, cuyo mecanismo de acción es desconocido (aunque se han publicado diferentes hipótesis). El consenso actual es que actúa en diferentes dianas, lo cual justificaría la lentitud con que se generan resistencias (aunque en 2009 en Camboya se detectaron los primeros casos).³⁹ Actualmente, los ACT, son la última línea de defensa eficaz contra la malaria. Su uso en combinación se debe al intento de retrasar al máximo la aparición de resistencias.

Tomando como base la artemisina muchos grupos han empezado a trabajar en encontrar derivados de la molécula que sean accesibles sintéticamente y con mayor estabilidad.⁴⁰ Los resultados de la actividad químico-médica alrededor de la artemisina se pueden dividir en derivados que cuentan con el esqueleto central de la artemisina y se han modificado los sustituyentes con objeto de mejorar sus propiedades físico-químicas y toxicológicas. En este grupo destaca el arteméter **31**, el cual es el derivado de artemisina que se usa en combinación con la lumenfantrina para formar el coartem[®]. La otra aproximación químico-médica ha estado centrado en la búsqueda de nuevos derivados con una estructura mucho más simple. En este grupo destacan los ozónidos (1,2,4-trio-

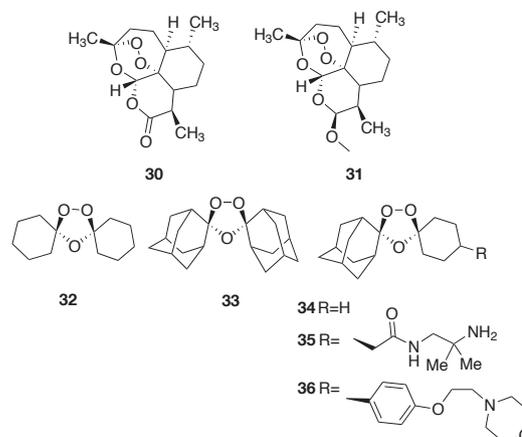


Figura 6. Ejemplos de peróxidos con actividad antimalárica.

xolonas). Veennerstron *et al.* desarrollaron un ozonido **32** que presentaba actividad submicromolar ($IC_{50} = 470$ nM) aunque, no sorprendentemente, tenía problemas de estabilidad metabólica. La sustitución de los residuos de ciclohexilo por adamantilo dió como resultado un compuesto (**33**) estable aunque con pérdida de potencia ($3,1 \mu M$). Finalmente la mezcla de un grupo adamantilo y un grupo ciclohexilo dio lugar a un compuesto (**34**) con una potencia nanomolar ($IC_{50} = 3,7$ nM) y cuya solubilidad se incrementó añadiendo un residuo protonable en medio fisiológico (**35**).^{41,42} Recientemente se ha desarrollado un nuevo ozonido (**36**) con una vida media más larga (25-30 horas) que se encuentra en fases clínicas.⁴³

Nuevas alternativas

La comunidad antimalárica, dada la urgencia por encontrar nuevas moléculas capaces de curar y erradicar la enfermedad, se ha tenido que replantear cómo y dónde buscarlas. La búsqueda tradicional de una diana esencial para tratar la enfermedad y posteriormente buscar moléculas potentes contra la enzima y activas en célula entera o bien, modificaciones de los fármacos actuales para evitar las resistencias, son procesos demasiado largos. Es por ello que la estrategia basada en encontrar dianas antes de comenzar programas químico-médicos, ha sido reemplazada por estudios fenotípicos para identificar nuevas moléculas activas en célula entera. La razón no es la pérdida de interés en conocer dianas esenciales al parásito, sino más bien el pragmatismo. Ya que, aunque la secuenciación del genoma del *Plasmodium* ha revelado la existencia de alrededor de 5000 genes⁴⁴ (de los cuales el 60% codifican para proteínas que no tiene su ortólogo en humanos, lo cual permite ser optimista de encontrar dianas selectivas en el *Plasmodium*), demostrar la esencialidad de una diana es un proceso muy lento que además no asegura encontrar una molécula con propiedades de fármaco que actúe sobre dicha diana (farmacocinética, perfil seguro, etc.). Más aún, el campo de los antibacterianos ha demostrado lo difícil que puede ser el pasar de una molécula activa sobre la diana a ser activa en un ensayo de célula entera.⁴⁵ Por estas razones, se está llevando a cabo un esfuerzo importante en identificar nuevas moléculas con actividad en célula entera.

De hecho, GlaxoSmithKline,⁴⁶ Novartis⁴⁷ y el St. Jude's Hospital⁴⁸ han hecho público el resultado de los ensayos llevados a cabo con sus respectivas colecciones contra *P. falciparum*. El resultado ha sido la identificación de alrededor de 20000 compuestos con actividad antimalárica submicromolar. Las diferentes quimiotecas están siendo estudiadas y filtradas; y gracias a ello, están emergiendo nuevos quimiotipos y, de hecho, planes químico-médicos de optimización de estos quimiotipos están empezando a ser publicados como por ejemplo el descrito por Novartis, una espiroindolona quiral activa en cepas sensibles y resistentes a cloroquina (**37**, Figura 7).^{49,50}

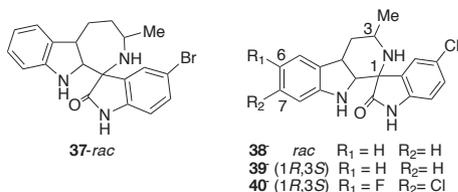


Figura 7. Espiroindolonas antimaláricas desarrollada por Novartis.

La sustitución del ciclo de siete miembros del compuesto activo por uno de seis (**38**) mejoró la potencia de **37** ($IC_{50} = 90$ nM y 27 nM en la cepa NF54, respectivamente). Posteriormente, la separación de los diastereoisómeros identificó la configuración óptima (**39**, 1*R*,3*S*); posteriormente, una estrategia destinada a aumentar la estabilidad metabólica bloqueando las posiciones más vulnerables, dio lugar a NITD (**40**), un compuesto que combina una alta potencia ($IC_{50} = 0,9$ nM en NF54) como antimalárico con una farmacocinética compatible con una dosificación única por vía oral. Actualmente, NITD609 se encuentra en desarrollo clínico (Fase II).

El set de GlaxoSmithKline,⁴⁶ TCAMS (siglas en inglés para *Tres Cantos-Antimalarial Set*) contiene alrededor de 13500 compuestos de los cuales aproximadamente el 80% no son comerciales. Hace dos años se publicó un conjunto de 47 quimiotipos⁵¹ de TCAMS seleccionados mediante la aplicación de diferentes filtros como presentar una estructura química novedosa antimalárica además de susceptible para su posterior desarrollo, conocimiento previo en otras áreas terapéuticas, etc. De estos 47 quimiotipos publicados los esfuerzos de optimización sobre dos de ellos ya han sido publicados. El compuesto activo del primero de ellos, las cicloalquilcarboxamidas (**41**, Figura 8) presentaban una potente actividad *in vitro* pero pobre eficacia *in vivo*.⁵² Sin embargo, un plan químico destinado a mejorar la farmacocinética dio lugar al compuesto **42** que presentó una $ED_{90} \sim 20$ mg/kg. Sin embargo, cuando este compuesto estaba siendo perfilado como precandidato clínico, un experimento *in vitro* mostró que este compuesto, y diferentes análogos de la serie, presentaban una frecuencia de aparición de resistencias elevada.⁵³ Por esta razón, la progresión de **42**, en particular, y la serie en general perdió prioridad. El otro quimiotipo fue el de las indolininas **43**.⁵⁴ Este quimiotipo es bien conocido en el área del sistema nervioso ya que son potentes inhibidores de los canales de serotonina 5-HT_{2c}. Es por ello, que el plan químico estuvo centrado en evitar esta interacción así como determinar si se podía obviar la resistencia cruzada presentada por el compuesto activo. El plan químico demostró que la introducción de sustituyentes polares en posición 4 podría dar lugar a compuestos (**44**) con baja afinidad por los canales de serotonina y sin resistencia cruzada; sin embargo estos compuestos no presentaron eficacia *in vivo* y la serie perdió prioridad.

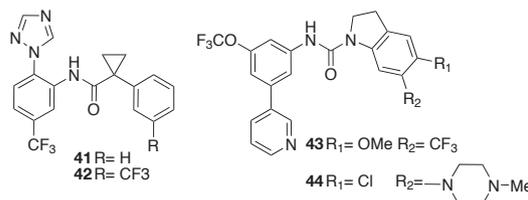


Figura 8. Nuevos quimiotipos desarrollada en GlaxoSmithKline.

Herramientas para un filtrado eficaz

Está claro que los conjuntos de compuestos publicados son una fuente de nuevas oportunidades. Sin embargo, dada la urgencia médica, el verdadero éxito sería encontrar nuevos quimiotipos, tan pronto como sea posible, con las características

que definíamos al principio de este artículo (capaz de reducir rápidamente los síntomas de la enfermedad, no tóxico, con una farmacocinética compatible con una dosificación oral y activo frente a las formas encargadas de transmitir la enfermedad). Para ello, se están desarrollando nuevas herramientas biológicas con objeto de poder predecir de la manera más fiable el comportamiento como antimalárico de las nuevas moléculas.

Por ejemplo, ya se han desarrollado ensayos que permiten discriminar los compuestos por su modo de acción dependiendo de su capacidad para reducir la parasitemia y así descartar compuestos que, aún siendo muy potentes, presenten mecanismos de acción lentos que tardan en aliviar los síntomas de la enfermedad (Figura 9).⁵⁵

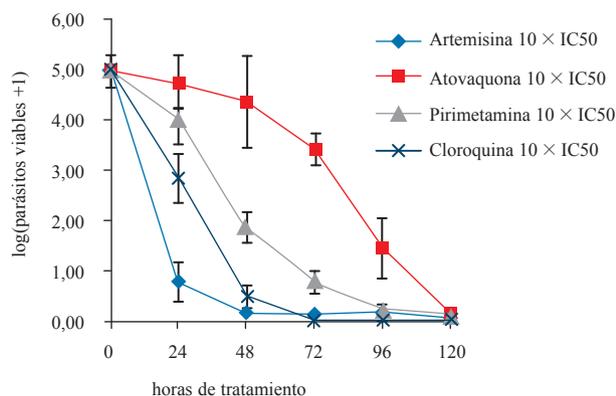


Figura 9. Comparativa de la velocidad de desaparición del parásito para 4 antimaláricos con IC₅₀ < 100 nM. Adaptada de ref. 55.

Además, ya contamos con modelos animales capaces de ser infectados con el parásito humano, lo cual hace más fiable el estudio de las nuevas moléculas y permite tener información más precisa sobre la forma infecciosa humana (*P. falciparum*) y no sólo sacar conclusiones con la forma infecciosa de ratones (*P. berghei*) como tradicionalmente se ha venido llevando a cabo.⁵⁶

Hacia la erradicación

Pensar en erradicación significa disponer de moléculas capaces de bloquear el ciclo de vida del parásito ya sea en el humano como en el mosquito. En el humano se están estudiando intensamente las formas gametocíticas (formas sexuales que unen las fases humanas y las del mosquito) y las formas hepáticas [(formas asintomáticas que se desarrollan en el hígado y que se transforman en las formas sintomáticas (merozoítos)]. Recientemente, se ha publicado un nuevo método de aislar las formas maduras de gametocitos (sólo los estadios IV y V son capaces de transmitir la enfermedad).⁵⁷ Este método permite poder determinar la potencia de los nuevos quimiotipos contra estas formas del parásito. Aquellas moléculas capaces de actuar frente a estos estadios serán buenas herramientas para poder afrontar el reto final, la erradicación de la malaria. En cuanto a las formas hepáticas, el gran reto es encontrar moléculas activas frente a los hipnozoítos, formas del parásito desarrolladas por *P. vivax* y *P. ovale* que se encuentran durmientes en el hígado y cuyas

causas para su activación son desconocidas. Dos 8-aminoquinolinas, primaquina (45)⁵⁸ y tafenoquina (46),⁵⁹ son bien conocidas por actuar frente a estas formas del parásito, siendo la segunda un potencial agente profiláctico dada su larga vida media (Figura 10).

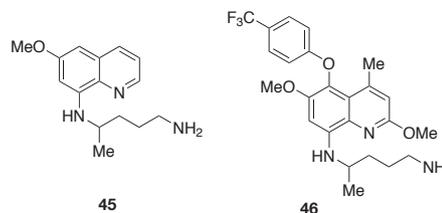


Figura 10. Quimiotipos con actividad en formas hepáticas.

Conclusiones

Dada la urgencia médica para el desarrollo de nuevos antimaláricos, se han ensayado millones de compuestos contra *P. falciparum*. Gracias a esta actividad, actualmente, la comunidad antimalárica dispone actualmente de un nuevo arsenal de quimiotipos con los que atacar al parásito. Además, se han desarrollado nuevas herramientas biológicas que permiten una mejor predicción de la eficacia de las nuevas moléculas. Éstas permitirán acelerar y acortar las fases preclínicas.

Agradecimientos

A los Doctores E. Fernández, E. Fernández-Álvarez, M^a J. Lafuente y F. J. Gamero por la revisión del manuscrito.

Bibliografía

1. B. M. Greenwood, D. A. Fidock, D. E. Kyle, S. H. Kappe, P. L. Alonso, F. H. Collins, P. E. Duffy, *J. Clin. Invest.* **2008**, *118*, 1266–1276.
2. A. Kantele, T. S. Jokiranta, *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *52*, 1356–1362.
3. O. Oddoux, A. Debourgogne, A. Kantele, C. H. Kocken, T. S. Jokiranta, S. Vedy, J. M. Puyhardy, M. Machouart, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2011**, *30*, 597–601.
4. H. Ranson, R. N'guessan, J. Lines, N. Moiroux, Z. Nkuni, V. Corbel, *Trends Parasitol.* **2011**, *27*, 91–98.
5. B. H. van den, M. Zaim, R. S. Yadav, A. Soares, B. Ameneshewa, A. Mnzava, J. Hii, A. P. Dash, M. Ejov, *Environ. Health Perspect.* **2012**, *120*, 577–582.
6. J. Cohen, V. Nussenzweig, R. Nussenzweig, J. Vekemans, A. Leach, *Hum. Vaccin.* **2010**, *6*, 90–96.
7. P. L. Alonso, G. Brown, M. Arevalo-Herrera, F. Binka, C. Chitnis, F. Collins, O. K. Doumbo, B. Greenwood, B. F. Hall, M. M. Levine, K. Mendis, R. D. Newman, C. V. Plowe, M. H. Rodriguez, R. Sinden, L. Slutsker, M. Tanner, *PLOS Med.* **2011**, *8*, e1000406.
8. I. Petersen, R. Eastman, M. Lanzer, *FEBS Lett.* **2011**, *585*, 1551–1562.
9. *World Malaria Report 2011*, <http://bit.ly/112L1mP>, visitada el 27/05/2013.
10. H. J. Painter, J. M. Morrissey, M. W. Mather, A. B. Vaidya, *Nature* **2007**, *446*, 88–91.

11. J. E. Hyde, *Acta Trop.* **2005**, *94*, 191–206.
12. H. Nakato, R. Vivancos, P. R. Hunter, *J. Antimicrob. Chemother.* **2007**, *60*, 929–936.
13. D. Markley, J. C. Van Heertum, H. E. Doorenbos, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1188–1189.
14. J. M. Bueno, P. Manzano, M. C. Garcia, J. Chicharro, M. Puente, M. Lorenzo, A. Garcia, S. Ferrer, R. M. Gomez, M. T. Fraile, J. L. Lavandera, J. M. Fiandor, J. Vidal, E. Herreros, D. Gargallo-Viola, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5214–5218.
15. C. L. Yeates, J. F. Batchelor, E. C. Capon, N. J. Cheesman, M. Fry, A. T. Hudson, M. Pudney, H. Trimming, J. Woolven, J. M. Bueno, J. Chicharro, E. Fernandez, J. M. Fiandor, D. Gargallo-Viola, H. F. Gomez, E. Herreros, M. L. Leon, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2845–2852.
16. M. K. Riscoe, *Compounds having antiparasitic or anti-infectious activity*, US2012/0115904A1.
17. R. Winter, J. X. Kelly, M. J. Smilkstein, D. Hinrichs, D. R. Koop, M. K. Riscoe, *Exp. Parasitol.* **2011**, *127*, 545–551.
18. www.MMV.org, visitada el 27/05/2013.
19. G. A. Biagini, N. Fisher, A. E. Shone, M. A. Mubarak, A. Srivastava, A. Hill, T. Antoine, A. J. Warman, J. Davies, C. Pidathala, R. K. Amewu, S. C. Leung, R. Sharma, P. Gibbons, D. Hong, B. Pacorel, A. S. Lawrenson, S. Charoensutthivarakul, L. Taylor, O. Berger, A. Mbekeani, P. A. Stocks, G. L. Nixon, J. Chadwick, J. Hemingway, M. J. Delves, R. E. Sinden, A. M. Zeeman, C. H. Kocken, N. G. Berry, P. M. O'Neill, S. A. Ward, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 8298–8303.
20. F. P. da Cruz, C. Martin, K. Buchholz, M. J. Lafuente-Monasterio, T. Rodrigues, B. Sonnichsen, R. Moreira, F. J. Gamó, M. Martí, M. M. Mota, M. Hannus, M. Prudencio, *J. Infect. Dis.* **2012**, *205*, 1278–1286.
21. G. A. Biagini, N. Fisher, N. Berry, P. A. Stocks, B. Meunier, D. P. Williams, R. Bonar-Law, P. G. Bray, A. Owen, P. M. O'Neill, S. A. Ward, *Mol. Pharmacol.* **2008**, *73*, 1347–1355.
22. C. K. Dong, S. Urgaonkar, J. F. Cortese, F. J. Gamó, J. F. Garcia-Bustos, M. J. Lafuente, V. Patel, L. Ross, B. I. Coleman, E. R. Derbyshire, C. B. Clish, A. E. Serrano, M. Cromwell, R. H. Barker Jr., J. D. Dvorin, M. T. Duraisingh, D. F. Wirth, J. Clardy, R. Mazitschek, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 1602–1610.
23. G. X. Chen, J. W. Zolg, *Mol. Pharmacol.* **1987**, *32*, 723–730.
24. K. Zhang, P. K. Rathod, *Science* **2002**, *296*, 545–547.
25. D. J. Bacon, D. Tang, C. Salas, N. Roncal, C. Lucas, L. Gerena, L. Tapia, A. A. Llanos-Cuentas, C. Garcia, L. Solari, D. Kyle, A. J. Magill, *PLOS. One* **2009**, *4*, e6762.
26. S. Kamchonwongpaisan, R. Quarrell, N. Charoensetakul, R. Ponsinet, T. Vilaivan, J. Vanichanankul, B. Tarnchompoo, W. Sirawaraporn, G. Lowe, Y. Yuthavong, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 673–680.
27. Yuthavong, Y et al., *Antimalarial compounds with Flexible chains*, WO2009/048957.
28. M. A. Phillips, P. K. Rathod, *Infect. Disord. Drug Targets.* **2010**, *10*, 226–239.
29. J. M. Coteron, M. Marco, J. Esquivias, X. Deng, K. L. White, J. White, M. Koltun, M. F. El, S. Kokkonda, K. Katneni, R. Bhamidipati, D. M. Shackelford, I. Angulo-Barturen, S. B. Ferrer, M. B. Jimenez-Diaz, F. J. Gamó, E. J. Goldsmith, W. N. Charman, I. Bathurst, D. Floyd, D. Matthews, J. N. Burrows, P. K. Rathod, S. A. Charman, M. A. Phillips, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5540–5561.
30. R. T. Skerlj, C. M. Bastos, M. L. Booker, M. L. Kramer, R. H. Barker, C. A. Celatka, T. J. O'Shea, B. Munoz, A. B. Sidhu, J. F. Cortese, S. Wittlin, P. Papastogiannidis, I. Angulo-Barturen, M. B. Jimenez-Diaz, E. Sybertz, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 708–713.
31. H. Jomaa, J. Wiesner, S. Sanderbrand, B. Altincicek, C. Weidemeyer, M. Hintz, I. Turbachova, M. Eberl, J. Zeidler, H. K. Lichtenthaler, D. Soldati, E. Beck, *Science* **1999**, *285*, 1573–1576.
32. B. Lell, R. Ruangweeraayut, J. Wiesner, M. A. Missinou, A. Schindler, T. Baranek, M. Hintz, D. Hutchinson, H. Jomaa, P. G. Kremsner, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 735–738.
33. J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine, P. J. Rosenthal, U. D'Alessandro, *Malar. J.* **2011**, *10*, 144.
34. K. Krafts, E. Hempelmann, A. Skorska-Stania, *Parasitol. Res.* **2012**.
35. P. M. O'Neill, S. A. Ward, N. G. Berry, J. P. Jeyadevan, G. A. Biagini, E. Asadollaly, B. K. Park, P. G. Bray, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 479–507.
36. C. M. Trenholme, R. L. Williams, R. E. Desjardins, H. Frischer, P. E. Carson, K. H. Rieckmann, C. J. Canfield, *Science* **1975**, *190*, 792–794.
37. A. M. Croft, *J. R. Soc. Med.* **2007**, *100*, 170–174.
38. R. Tansley, J. Lotharius, A. Priestley, F. Bull, S. Duparc, J. Mohrle, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2010**, *83*, 1195–1201.
39. A. C. Uhlemann, D. A. Fidock, *Lancet* **2012**, *379*, 1928–1930.
40. Oспенica, D. M. and Solari, L., *J. Serb. Chem. Soc.* **2009**, *74*, 1155–1193.
41. N. Valecha, S. Looareesuwan, A. Martensson, S. M. Abdulla, S. Krudsood, N. Tangpukdee, S. Mohanty, S. K. Mishra, P. K. Tyagi, S. K. Sharma, J. Moehrle, A. Gautam, A. Roy, J. K. Paliwal, M. Kothari, N. Saha, A. P. Dash, A. Bjorkman, *Clin. Infect. Dis.* **2010**, *51*, 684–691.
42. J. L. Vennerstrom, S. Arbe-Barnes, R. Brun, S. A. Charman, F. C. Chiu, J. Chollet, Y. Dong, A. Dorn, D. Hunziker, H. Matile, K. McIntosh, M. Padmanilayam, T. J. Santo, C. Scheurer, B. Scorneaux, Y. Tang, H. Urwyler, S. Wittlin, W. N. Charman, *Nature* **2004**, *430*, 900–904.
43. S. A. Charman, S. Arbe-Barnes, I. C. Bathurst, R. Brun, M. Campbell, W. N. Charman, F. C. Chiu, J. Chollet, J. C. Craft, D. J. Creek, Y. Dong, H. Matile, M. Maurer, J. Morizzi, T. Nguyen, P. Papastogiannidis, C. Scheurer, D. M. Shackelford, K. Sriraghavan, L. Stingelin, Y. Tang, H. Urwyler, X. Wang, K. L. White, S. Wittlin, L. Zhou, J. L. Vennerstrom, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 4400–4405.
44. M. J. Gardner, N. Hall, E. Fung, O. White, M. Berriman, R. W. Hyman, J. M. Carlton, A. Pain, K. E. Nelson, S. Bowman, I. T. Paulsen, K. James, J. A. Eisen, K. Rutherford, S. L. Salzberg, A. Craig, S. Kyes, M. S. Chan, V. Nene, S. J. Shallom, B. Suh, J. Peterson, S. Angiuoli, M. Perte, J. Allen, J. Selengut, D. Haft, M. W. Mather, A. B. Vaidya, D. M. Martin, A. H. Fairlamb, M. J. Fraunholz, D. S. Roos, S. A. Ralph, G. I. McFadden, L. M. Cummings, G. M. Subramanian, C. Mungall, J. C. Venter, D. J. Carucci, S. L. Hoffman, C. Newbold, R. W. Davis, C. M. Fraser, B. Barrell, *Nature* **2002**, *419*, 498–511.
45. D. J. Payne, M. N. Gwynn, D. J. Holmes, D. L. Pompliano, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 29–40.
46. F. J. Gamó, L. M. Sanz, J. Vidal, C. de Cozar, E. Alvarez, J. L. Lavandera, D. E. Vanderwall, D. V. Green, V. Kumar, S. Hasan, J. R. Brown, C. E. Peishoff, L. R. Cardon, J. F. Garcia-Bustos, *Nature* **2010**, *465*, 305–310.
47. D. Plouffe, A. Brinker, C. McNamara, K. Henson, N. Kato, K. Kuhen, A. Nagle, F. Adrian, J. T. Matzen, P. Anderson, T. G. Nam, N. S. Gray, A. Chatterjee, J. Janes, S. F. Yan, R. Trager, J. S. Caldwell, P. G. Schultz, Y. Zhou, E. A. Winzeler, *Proc Natl Acad Sci USA* **2008**, *105*, 9059–9064.

48. W. A. Guiguemde, A. A. Shelat, D. Bouck, S. Duffy, G. J. Crowther, P. H. Davis, D. C. Smithson, M. Connelly, J. Clark, F. Zhu, M. B. Jimenez-Diaz, M. S. Martinez, E. B. Wilson, A. K. Tripathi, J. Gut, E. R. Sharlow, I. Bathurst, M. F. El, J. W. Fowble, I. Forquer, P. L. McGinley, S. Castro, I. ngulo-Barturen, S. Ferrer, P. J. Rosenthal, J. L. DeRisi, D. J. Sullivan, J. S. Lazo, D. S. Roos, M. K. Riscoe, M. A. Phillips, P. K. Rathod, W. C. Van Voorhis, V. M. Avery, R. K. Guy, *Nature* **2010**, *465*, 311–315.
49. M. Rottmann, C. McNamara, B. K. Yeung, M. C. Lee, B. Zou, B. Russell, P. Seitz, D. M. Plouffe, N. V. Dharia, J. Tan, S. B. Cohen, K. R. Spencer, G. E. Gonzalez-Paez, S. B. Lakshminarayana, A. Goh, R. Suwanarusk, T. Jegla, E. K. Schmitt, H. P. Beck, R. Brun, F. Nosten, L. Renia, V. Dartois, T. H. Keller, D. A. Fidock, E. A. Winzeler, T. T. Diagana, *Science* **2010**, *329*, 1175–1180.
50. B. K. Yeung, B. Zou, M. Rottmann, S. B. Lakshminarayana, S. H. Ang, S. Y. Leong, J. Tan, J. Wong, S. Keller-Maerki, C. Fischli, A. Goh, E. K. Schmitt, P. Krastel, E. Francotte, K. Kuhlen, D. Plouffe, K. Henson, T. Wagner, E. A. Winzeler, F. Petersen, R. Brun, V. Dartois, T. T. Diagana, T. H. Keller, *J Med. Chem.* **2010**, *53*, 5155–5164.
51. F. Calderón, D. Barros, J. M. Bueno, J. M. Coterón, E. Fernández, F. J. Gamó, J. L. Lavandera, M. L. León, S. J. MacDonald, A. Mallo, P. Manzano, E. Porras, J. M. Fiandor, J. Castro, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 741–746.
52. L. Rueda, I. Castellote, J. Castro-Pichel, M. J. Caparro, J. C. de la Rosa, A. García-Pérez, M. Gordo, M. B. Jimenez-Díaz, A. Kessler, S. J. MacDonald, M. Santos Martínez, L. M. Sanz, F. J. Gamó, E. Fernández, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 840–844.
53. L. M. Sanz, M. B. Jimenez-Díaz, B. Crespo, C. de Cozar, M. J. Almela, I. Angulo-Barturen, P. Castaneda, J. Ibanez, E. P. Fernandez, S. Ferrer, E. Herreros, S. Lozano, M. S. Martinez, L. Rueda, J. N. Burrows, J. F. Garcia-Bustos, F. J. Gamó, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 5740–5745.
54. F. Calderón, J. Vidal-Mas, J. C. Burrows, J. C. de la Rosa, M. B. Jiménez-Díaz, T. Mulet, S. Prats, J. Solana, M. Witty, F. J. Gamó, E. Fernández, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *3*, 373–377.
55. L. M. Sanz, B. Crespo, C. de Cozar, X. C. Ding, J. L. Llergo, J. N. Burrows, J. F. Garcia-Bustos, F. J. Gamó, *PLOS One* **2012**, *7*, e30949.
56. M. B. Jimenez-Díaz, T. Mulet, S. Viera, V. Gomez, H. Garuti, J. Ibanez, A. varez-Doval, L. D. Shultz, A. Martinez, D. Gargallo-Viola, I. Angulo-Barturen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 4533–4536.
57. J. Lelievre, M. J. Almela, S. Lozano, C. Miguel, V. Franco, D. Leroy, E. Herreros, *PLOS One* **2012**, *7*, e35019.
58. N. Vale, R. Moreira, P. Gomes, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 937–953.
59. G. D. Shanks, A. J. Oloo, G. M. Aleman, C. Ohrt, F. W. Klotz, D. Braitman, J. Horton, R. Brueckner, *Clin. Infect. Dis.* **2001**, *33*, 1968–1974.

XVIII NATIONAL MEETING
SEQT
Sociedad Española de Química Farmacéutica

Advances in Drug Discovery: Successes, Trends and Future Challenges

MADRID 2-4 OCTOBER 2013

TOPICS

- Drug design
- emerging targets
- molecular recognition
- chemical biology approaches
- in drug discovery
- epigenetics in medicinal chemistry
- predictive tools
- diagnostic agents
- labeled ligands employed as pharmacological tools

We are looking forward to welcoming you in Madrid!

Confirmed Speakers

- Peter Senter (BEATLE GENETICS, Boihel, USA)
- Thierry Langer (PRESTWICK CHEMICAL, Bâle, France)
- Giulia Caron (UNIVERSITY OF TURIN, Turin, Italy)
- Stefano Alcaro (UNIVERSITÀ "MASSIMA GEMELLI", Catanzaro, Italy)
- Nazario Marín León (UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, Madrid, Spain)
- Ángeles Martínez Grau (LILLY S.A., Madrid, Spain)
- Guillermo de la Cueva (BOCAD, Málaga, Spain)
- Gerhard Müller (MASCOCHEM, Nijmegen, The Netherlands)
- Mónica Cacho Izquierdo (GLANZBIOTHEK, Madrid, Spain)
- Joaquín Pastor (CNO, Madrid, Spain)
- Rosario González-Muñiz (INSTITUTO DE QUÍMICA MÉDICA-CSIC, Madrid, Spain)
- Peter J. McCormick (UNIVERSITY OF BARCELONA, Barcelona, Spain)
- Gary Tresadern (JANSSEN KAO, Beerse, Belgium)

Scientific Committee

- Antonio Pineda (Laboratorio de Biología Estructural, CIPF, Valencia)
- M. Luz López Rodríguez (Facultad de CCGQ, UCA, Madrid)
- M. José Camarasa (IGM-CSIC, Madrid)
- Javier Fernández Gadea (CIB, Janssen Cilag, Toledo)
- Javier Rojo (IGM-CSIC, Sevilla)
- Leonardo Pardo (Facultad de Medicina, UAB, Barcelona)
- Antoni Torrens (Esteve, Barcelona)
- David Andreu (Facultad de Ciencias de la Salud i de la Vida, UPF, Barcelona)
- Eugenio Uriarte (Facultad de Farmacia, USC, Santiago de Compostela)
- Beatriz de Pascual-Teresa (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
- Ana Ramos (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
- Julio Álvarez Bulla (Facultad de Farmacia, UAH, Madrid)

Organising Committee

- Beatriz de Pascual-Teresa (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
- Antoni Torrens (Esteve, Barcelona)
- Ana Gradillas (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
- Ana Ramos (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
- M^a Fernanda Rey-Stolle (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)
- Ana Castro (IGM-CSIC, Madrid)
- Ana San Félix (IGM-CSIC, Madrid)
- José María Zapico (Facultad de Farmacia, USP-CEU, Madrid)

SPONSORS

CEU Universidad San Pablo, SEQT, EFMC, BÜEHLER, Janssen, Almirall, Lilly, gsk, GalChimia, ESTEVE

Universidad CEU San Pablo C/ Tutor nº 35 Madrid

<http://www.farmacologia.uspceu.es/pages/medicinalchemistry/XVII-SEQT-National-Meeting-Programme.html>

Detección de explosivos mediante micropalanca de silicio funcionalizadas con materiales nanoporosos

Ismael Pellejero, Mario Miana, M. Pilar Pina

Resumen: En el campo científico-tecnológico, el desarrollo de dispositivos capaces de realizar análisis objetivos de muestras gaseosas con unas prestaciones similares al sentido del olfato que poseen humanos y animales es un tema de indudable interés. Entre los componentes de estas “narices electrónicas”, las zeolitas y otros materiales nanoporosos pueden desempeñar un papel relevante gracias a sus propiedades de adsorción específica y catalítica. Este artículo aborda el diseño, simulación y fabricación de micropalanca de silicio funcionalizadas con zeolitas; así como su aplicación como sensores másicos de gas, en particular de explosivos de la familia de nitroderivados. Incluye ejemplos de detección de *o*-nitrotolueno en fase gas por debajo de 100 ppmV, que ponen claramente de manifiesto las ventajas derivadas del empleo de zeolitas como elementos de reconocimiento molecular.

Palabras clave: Microfabricación, micropalanca, detección de explosivos, zeolitas, interacción fluido-estructura.

Abstract: Nowadays, there is a great interest to develop new microdevices that mimic mammalian olfaction system to carry out reliable trace chemical analysis of gas mixtures. Among the components of these “electronic noses”, zeolites and other nanoporous materials could play a crucial role due to their specific adsorption and catalytic properties. This paper deals with the design, simulation and fabrication of silicon microcantilevers modified with zeolites. In a step further, their deployment as mass sensors for nitroderivate- explosives detection has been successfully attempted. Some examples on *o*-nitrotoluene sensing at low ppm level highlight the benefits imposed by the use of zeolites as molecular recognition elements.

Keywords: Microfabrication, microcantilever, explosive detection, zeolites, fluid-structure interaction.

Introducción

Un explosivo se puede definir como un material que, después de la iniciación apropiada (del fuel o combustible en presencia del agente oxidante), experimenta una reacción de descomposición muy rápida y automatizada, que da lugar a una elevada liberación de calor y a la formación súbita de una onda de presión. Los nitroderivados constituyen la familia más común de los explosivos, donde el agente oxidante es el grupo $-NO_2$. Dentro de esta familia se distinguen tres categorías: nitroarenos [trinitrotolueno (TNT) y ácido pícrico], nitroaminas (ciclotrimetilentrinitramina, RDX) y nitratos de ésteres (nitroglicerina y pentrita).

En el ámbito de la seguridad y defensa, la identificación y cuantificación de explosivos “in situ” y en tiempo real es uno de los retos tecnológicos pendientes de resolver en el siglo XXI.¹ Los desafíos en este ámbito están relacionados con la amplia variedad de sustancias explosivas existentes, incluyendo los artefactos explosivos improvisados (*Improvised Explosive Devices*, IEDs). Muchas de ellas son difíciles de detectar en fase vapor debido a su baja presión de vapor (entre 10^{-7} y 10^{-2} Pa a 25 °C), que puede ser reducida por un factor de 1000 mediante un apropiado sellado o enmascaramiento en matrices poliméricas.²

Si bien los fabricantes de explosivos incorporan en la formulación de los mismos sustancias relativamente volátiles o “taggants” (2,3-dimetil-2,3-dinitrobutano $P_v = 0,28$ Pa a 25 °C; *o*-nitrotolueno $P_v = 20$ Pa a 25 °C) que facilitan su identificación para controlar su tráfico ilegal; los cada vez más frecuentes artefactos explosivos improvisados (IEDs) caen fuera de esta categoría.

En teoría, cualquier esquema de análisis químico podría ser utilizado, y de hecho, casi todos los métodos instrumentales conocidos ya han sido investigados para la detección de explosivos.³ Sin embargo, muchos de los análisis clásicos no son aplicables debido al tiempo requerido, y solamente son usados como ensayos de confirmación a posteriori. Los métodos que deben ser utilizados son aquellos que permiten la detección en tiempo real, como pueden ser los rayos X, el detector de captura de electrones (*Electron Capture Detector*, ECD), la espectrometría de masas, la espectrometría de campo de iones, la espectrometría de movilidad de iones (*Ion Mobility Spectrometry*, IMS) o la espectroscopia de descomposición inducida por láser (*Laser-induced Breakdown Spectroscopy*, LIBS). Sin embargo, todos estos presentan restricciones económicas y problemas de operación y manejo. En la actualidad, el método más eficaz y



I. Pellejero¹



M. Miana²



M. P. Pina^{1,3}

¹ Instituto de Nanociencia de Aragón, Universidad de Zaragoza, C/Mariano Esquillor, Edificio I + D, 50018 Zaragoza

² Desarrollo y Servicios Tecnológicos, Instituto Tecnológico de Aragón, Mara de Luna 7, 50018 Zaragoza

³ Centro de Investigación en Red de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN) Zaragoza

C-e: ismapel@unizar.es; mmiana@ita.es; mapina@unizar.es

Recibido: 25/01/2013. Aceptado: 23/05/2013.

eficiente para la detección de explosivos es el empleo de perros adiestrados.⁴ Sin embargo, la variación del comportamiento del animal con el tiempo y con la carga de trabajo constituye una seria limitación en su rendimiento. En consecuencia, numerosos grupos de investigación están orientando sus esfuerzos al desarrollo de plataformas multisensoras innovadoras, rápidas y eficaces, con un principio de funcionamiento similar al olfato de los perros para garantizar la detección temprana de explosivos.^{5,6} Estos sistemas se denominan “narices electrónicas” y están constituidos por multitud de sensores poco específicos donde se combinan principios de transducción muy variados con el mismo fin. Como resultado del conjunto, se obtiene una huella característica de la mezcla gaseosa; que mediante técnicas adecuadas de procesamiento de señal permite la identificación y cuantificación de las sustancias que se persiguen.

Ninguno de los métodos de detección investigados hasta la fecha resuelve simultáneamente los problemas de sensibilidad, selectividad, fiabilidad y velocidad de detección que se requieren para una “nariz electrónica”. A pesar de la inclusión de “etiquetas químicas” en la formulación de los explosivos, sigue siendo necesario un nivel de detección realmente bajo, a nivel de trazas. Para considerar a un método de detección como eficaz, éste debe ser capaz de detectar concentraciones por debajo de 1 ng/l. Además, se busca que los métodos tengan bajo consumo de energía, sean de bajo coste, portátiles y fáciles de manejar. En este sentido, los avances logrados en micro y nanofabricación en el campo de los sensores químicos durante la última década han sido realmente excepcionales, dando lugar a una reducción continua de los límites de sensibilidad y a dispositivos sencillos, baratos y fáciles de integrar en multiplataformas de distintos sensores.^{6,7} Entre los tipos de transductores destacan las micropalanca, dada la alta sensibilidad que se puede obtener, de hasta atogramos, y la versatilidad de modos y formas de detección y actuación tanto en el modo dinámico como de medida de la deflexión.^{8,9}

Aparte de la sensibilidad, la selectividad del sensor es el otro parámetro fundamental para la selección del dispositivo. Es decir, el sensor debe ser capaz de discriminar entre los explosivos y la gran variedad y cantidad de sustancias volátiles que acompañan a la mayoría de los viajeros de hoy en día (cosméticos, perfumes, telas sintéticas...) Para aportar la selectividad necesaria en la detección de explosivos se requieren recubrimientos o funcionalizaciones específicas. Estos receptores deben proporcionar al sensor la especificidad deseada. Por ejemplo, para la detección de TNT se han reportado en la literatura recubrimientos de anticuerpos altamente específicos en sensores de fibra óptica,¹⁰ metaloporfirinas¹¹ como recubrimientos en microbalanzas de cuarzo (*Quartz Crystal Microbalances*, QCMs); aminación de la superficie de nanohilos de silicio¹² y otros recubrimientos específicos normalmente de base polimérica¹³ sobre diferentes tipos de transductores.

Dentro de las distintas posibilidades de recubrimientos funcionales, la estrategia seguida en este trabajo para dotar de sensibilidad y selectividad a las micropalanca resonantes de Si actuando como sensores de masa ha consistido en la utilización de materiales nanoporosos, concretamente zeolitas y materiales relacionados¹⁴. Con este fin, los materiales nanoporosos específicos se han depositado en la superficie de los transductores mecánicos con el objeto de servir como destino-sorbente de la especie deseada-sorbato.

Recubrimientos porosos nanoestructurados

Existe una amplia variedad de materiales nanoporosos que pueden ser utilizados en la funcionalización de sensores. Los materiales zeolíticos destacan entre los más relevantes debido a sus excelentes propiedades de adsorción específica, tamizado molecular, catalíticas, así como, por su alta estabilidad térmica y química.

Las zeolitas son materiales cristalinos microporosos con canales y cavidades dentro de los cuales pueden alojarse moléculas de agua y cationes de compensación como Na⁺, K⁺ y Ca²⁺. La estructura zeolítica consta de un esqueleto cristalino resultante de la combinación tridimensional de tetraedros TO₄ (T = Si, Al, B, Ga, Ge, Fe, P, Co...), generalmente Si o Al, unidos entre sí a través de átomos de oxígeno. La densidad estructural de este tipo de materiales microporosos puede definirse como el número de tetraedros por cada 1000 Å³, de tal manera que sólo se consideran de tipo zeolítico aquellas estructuras que tienen una densidad estructural entre 11,1 y 21. Este esqueleto cristalino forma canales y cavidades de tamaño nanométrico en los que se alojan los cationes de compensación, moléculas de agua y otros adsorbatos o sales. La superficie interna de estos materiales es mucho mayor que la externa debido precisamente a la presencia de estos canales microporosos abiertos que permiten la transferencia de materia entre el espacio intracristalino y el medio que le rodea. Esta transferencia está gobernada por el diámetro de poro que limita el acceso a aquellas moléculas con tamaño superior al determinado por la estructura de canales y cavidades característica de cada estructura zeolítica. De este fenómeno derivan las propiedades de las zeolitas como tamices moleculares.

En general, la estructura y la composición química de las zeolitas son las dos variables principales que definen sus propiedades físico-químicas. Entre éstas destaca su elevada superficie específica, del orden de 300-700 m²/g, que deriva de su estructura ordenada y microporosa (tamaño de poro inferior a 1,2 nm) y que es la responsable de su capacidad de adsorción y de tamizado molecular. Al mismo tiempo, las propiedades de adsorción para una misma estructura zeolítica pueden ajustarse mediante su composición química: relación Si/Al y naturaleza de los cationes de compensación. De esta forma es posible modular la selectividad o afinidad de adsorción hacia determinadas sustancias (hidrofobicidad o hidrofiliidad). Otro de los rasgos distintivos es la capacidad de intercambio de los cationes de compensación de la red cristalina que permite modular la distribución de cargas dentro de los poros, las propiedades ácido-base, o les dota de propiedades catalíticas.

La Figura 1 ilustra la correlación existente entre las propiedades de algunas de las zeolitas más comunes y algunos vapores y moléculas gaseosas. En particular, para las zeolitas se muestra el tamaño de canal y relación Si/Al, que le dará el carácter hidrófilo o hidrófobo anteriormente mencionado. En los ejes secundarios se representa la inversa del momento dipolar y el diámetro cinético de algunas moléculas. Así pues, el *o*-nitrotolueno (*o*-MNT) con un carácter polar elevado ($\mu_D = 3,9$ D) está más atraído por zeolitas hidrófilas, es decir, aquellas que presenten una baja relación Si/Al. Sin embargo, el diámetro cinético de esta molécula,

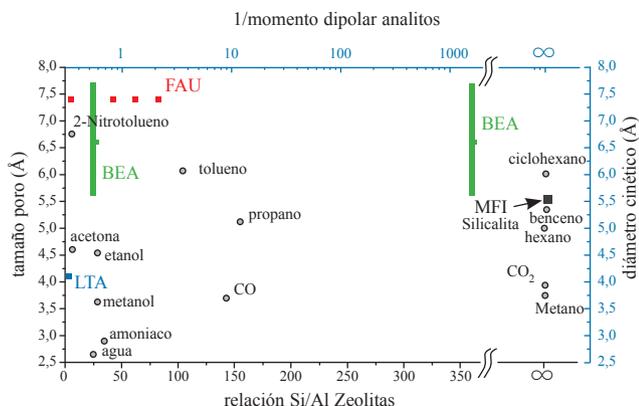


Figura 1. Correlación entre las propiedades de las zeolitas más comunes y algunas moléculas gaseosas representativas.

impide su adsorción en la superficie interna de zeolitas con estructura LTA (tamaño de poro inferior a 0,45 nm); en cambio sí lo haría en una estructura BEA o FAU (tamaño de poro en torno a 0,7 nm). Este gráfico puede ser utilizado para determinar a priori qué zeolitas son adecuadas para la detección preferencial de unos compuestos frente a otros coexistentes en una mezcla real.

En los últimos años se han producido avances significativos en la síntesis de nuevos sólidos porosos nanoestructurados, tanto microporosos <2 nm, como mesoporosos <50 nm, con estructuras ordenadas, denominados “porous-tailored materials”. Muchos de estos nuevos tamices moleculares no forman parte de la familia de las zeolitas dada su composición, pero debido a sus propiedades y características similares, comúnmente se relacionan con ellas, de modo que en algunos casos se les denomina pseudozeolitas o zeotipos. El logro de estos nuevos materiales ha pivotado sobre el éxito en el control del tamaño, forma y uniformidad de los poros que definen la estructura. Dentro de estos destacan los materiales microporosos derivados de la combinación de estructuras octa-penta-tetra coordinadas (OPTs), entre los que destaca la familia de los titanosilicatos (ETS-10 y la ETS-4);¹⁵ y los de poro grande resultado de la sustitución de Si y Al por otros metales (AIPOs, SAPOs, GaPOs, MeAPOs).¹⁶ Paralelamente han surgido los materiales deslaminados¹⁷ caracterizados por una distribución de poros bimodal, las estructuras porosas metal-orgánicas (MOFs)¹⁸ de estabilidad térmica limitada y la familia de materiales mesoporosos ordenados M41S¹⁹ tipo MCM y SBA.

Todas estas propiedades y el conjunto tan amplio de estructuras zeolíticas y nuevos materiales relacionados, así como las posibilidades de modificación de las propiedades químicas de una misma estructura, han hecho que los campos de aplicación industrial y de investigación de estos nuevos materiales nanoporosos hayan crecido de manera considerable. A nivel industrial destacan las aplicaciones en catálisis, en separación y purificación de gases y en procesos de intercambio iónico. Entre las aplicaciones de vanguardia destacan aquellas que se encuentran enmarcadas en la pequeña y micro escala.²⁰

La Figura 2 es un completo esquema de las nuevas posibilidades que surgen del cambio de escala y que están siendo estudiadas en el grupo de investigación NFP (*Nanostructured*



Figura 2. Esquema de las diferentes aplicaciones emergentes para recubrimientos zeolíticos en el ámbito de la microescala (adaptado de ref. 20,b).

Films and Particles) del Instituto de Nanociencia de Aragón INA. El esquema está dividido en cuatro partes dependiendo de la funcionalidad que tiene el recubrimiento poroso dentro de la aplicación. De estas líneas de investigación se pueden destacar las aplicaciones más ampliamente demandadas como son los recubrimientos bactericidas, la liberación controlada de fármacos, el desarrollo de membranas protónicas híbridas para pilas de combustibles y, por último, la integración de estos materiales como sólidos adsorbentes y funcionales en sensores y otros sistemas de análisis comúnmente conocidos como *lab-on-a-chip*, que es el campo de aplicación donde se ha desarrollado la presente investigación.

La incorporación de materiales porosos a los sensores de gases se realiza para mejorar la sensibilidad y selectividad de los dispositivos.^{14,21} El objetivo es aprovechar las capacidades de encapsulación de moléculas y de tamizado molecular y la excelente adsorción selectiva. Estas ventajas convierten a las zeolitas y a los materiales relacionados en candidatos ideales para su aplicación en sensores de gases y vapores. Por ejemplo, en un sensor másico, el recubrimiento poroso es el responsable de la adsorción selectiva de moléculas gaseosas presentes en mezclas multicomponentes.

Continuando con este concepto, en los últimos años el NFP-INA ha desarrollado diversos tipos de sensores utilizando diferentes zeolitas como material activo de los mismos. Cabe citar como ejemplos un sensor óptico de humedad,²² un sensor de etanol basado en semiconductores de óxido de estaño,²³ un sensor de vapores de tipo capacitivo²⁴ basado en interdigitados realizados mediante microfabricación y distintos sensores másicos basados en microbalanzas de cuarzo (QCM)²⁵ y en micropalanca de silicio.²⁶ Estos últimos sensores másicos basados en micropalanca han sido seleccionados para desarrollar un sensor de explosivos debido a su alta sensibilidad de detección y a su facilidad de fabricación e integración utilizando las tecnológicas de microfabricación en silicio.

Este artículo describe el principio de funcionamiento, el diseño, la fabricación y la caracterización de micropalanca de silicio operando en modo dinámico como sensores de masa para la detección de explosivos en fase vapor. El carácter multidisciplinar de este trabajo se completa con la colaboración del Instituto Tecnológico de Aragón para la caracterización de la interacción fluido-estructura resonante en voladizo mediante simulaciones computacionales.

Sensores másicos tipo micropalanca

Un sensor es un dispositivo que detecta una determinada perturbación externa (cambios de temperatura, presión, concentración etc.) y la convierte en una señal fácilmente procesable (normalmente de tipo eléctrico) que puede ser entendida por un observador o por un instrumento. Dentro de las distintas familias de sensores, los aquí estudiados son sensores químicos de gas puesto que pretenden medir concentraciones de especies químicas en fase gas. El principio de transducción de las micropalancas que operan en modo dinámico se basa en la medición de los cambios de la frecuencia de resonancia de la estructura que se producen cuando hay una variación de la masa efectiva de la misma. De ahí que se denominen sensores másicos tipo resonadores. A partir del cambio de frecuencia observado es posible cuantificar la masa depositada sobre la micropalanca o adsorbida por el receptor específico (las zeolitas en nuestro caso) aplicando las leyes de la mecánica clásica.

El comportamiento mecánico de una micropalanca se basa en el principio de un oscilador armónico forzado y amortiguado. Para una palanca como la del esquema de la Figura 3, donde la longitud L es mucho mayor que las otras dimensiones (w = anchura y h = espesor), la inercia rotacional y la deformación se pueden considerar despreciables.

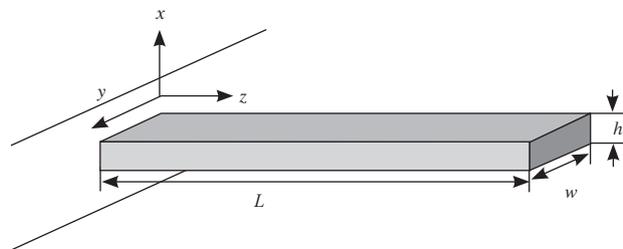


Figura 3. Esquema de la geometría de una micropalanca similar a las utilizadas en este trabajo.

La frecuencia de cada uno de los modos vibracionales se puede calcular para una palanca de sección rectangular mediante la siguiente ecuación:

$$\omega_i = \frac{\lambda_n^2}{L^2} \sqrt{\frac{EI_z}{\rho wh}} \rightarrow f_i = \frac{\lambda_n^2}{4\pi\sqrt{3}} \frac{h}{L^2} \sqrt{\frac{E}{\rho}}$$

donde $I_z = h^3 w/12$ y siendo $\omega_i = 2\pi f_i$.

Agrupando términos, esta ecuación se suele expresar para el modo fundamental ($n = 1$; $\lambda_1 = 1,875$) como:

$$f_0 = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k_{\text{eff}}}{m_{\text{eff}}}}$$

Un cambio en la masa de la palanca, ya sea porque se haya depositado una pequeña masa o porque se haya adsorbido algún compuesto sobre su superficie, conlleva una disminución de la frecuencia de resonancia, siendo éste el principio de transducción de la micropalanca. La relación entre un incremento de masa y la frecuencia cuando la relación $\Delta m/m$ es lo suficientemente pequeña se puede calcular como:

$$\frac{\Delta f}{f_0} = -\frac{1}{2} \frac{\Delta m}{m}$$

A partir de esta ecuación se determina la sensibilidad de la micropalanca como sensor de masa.

$$\text{Sensibilidad [Hz} \cdot \text{kg}^{-1}] = S = \frac{\Delta f}{\Delta m} = -\frac{1}{2} \frac{f_0}{m}$$

La resolución es la menor cantidad de masa detectable por el sensor y viene dada por la variación de frecuencia mínima registrable por el sistema de medida (a su vez limitada por el ruido) dividido por la sensibilidad de la palanca.

$$\text{Resolución [kg]} = \Delta m_{\text{min}} = S^{-1} \cdot \Delta f_{\text{min}}$$

La fabricación y uso de palancas micrométricas estuvo inicialmente ligada al desarrollo del microscopio de fuerzas atómicas (AFM) en 1986.²⁷ Unido a esto, en 1990 se fabricaron las primeras micropalancas con puntas de AFM integradas; pero no fue hasta 1994 cuando Thundat y cols.²⁸ del *Oak Ridge National Laboratory* (USA) empezaron a explorar las grandes posibilidades de este tipo de estructuras como posibles sensores de propiedades químicas y físicas. El área de investigación es relativamente nueva, y desde su inicio ha sido cada vez mayor el número de publicaciones y grupos de investigación implicados. A este fenómeno también ha contribuido el avance en las técnicas de microfabricación, que ha permitido el desarrollo e integración de muy variados sistemas de actuación y detección de la señal,⁸ y con ello, el progreso en dispositivos de sentido altamente sensibles y selectivos, de bajo coste, rápida detección, portátiles y de bajo consumo para aplicaciones tan diversas pero demandantes como el diagnóstico clínico, seguridad o vigilancia medioambiental.

Existen diversos métodos de detección para caracterizar el movimiento oscilatorio en la micropalanca y cuantificar la variación de la frecuencia de resonancia frente a un estímulo externo. Los principales métodos que se pueden encontrar en la bibliografía son los basados en la detección óptica (por medio de un láser), capacitiva y piezorresistiva o piezoeléctrica. El método de actuación de las estructuras resonantes tiene que estar en consonancia con el método de lectura elegido. En muchas configuraciones experimentales la micropalanca es accionada utilizando una plataforma externa de piezoeléctricos. Este es un método sencillo y fácil de implementar, y junto con la detección óptica, se emplea frecuentemente para la caracterización de estructuras y diseño preliminar del resonador. Sin embargo, mediante la miniaturización y microfabricación se pueden realizar sistemas con actuación y detección integrados. Aparte de la actuación piezoeléctrica, los principios de actuación integrados incluyen el electrostático, térmico y electromagnético. En la Figura 4 se puede ver el esquema de actuación electromagnética y detección piezorresistiva integrada que ha sido el utilizado en este trabajo.

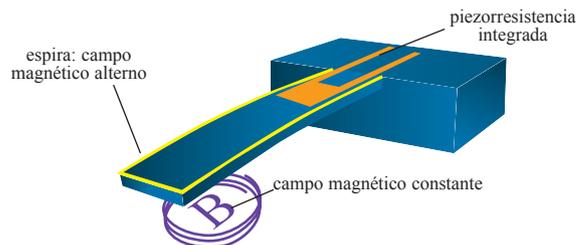


Figura 4. Esquema de actuación electromagnética y detección piezorresistiva integrada para micropalancas de silicio operando en modo dinámico.

Detección de explosivos

Descripción y fabricación de la micropalanca

Las micropalanca utilizadas en esta investigación se han diseñado con los elementos necesarios para que la actuación sea de tipo electromagnética utilizando un imán permanente externo, mientras que la detección piezorresistiva se realiza mediante un puente de resistencias. De esta manera, la detección y la actuación se encuentran integradas en el mismo sensor. Además, se ha integrado un novedoso sistema de calefacción para agilizar la desorción de los vapores adsorbidos de la zeolita depositada una vez realizada la detección (ver Figura 5) y, eventualmente, detectar a temperatura variable.

La microfabricación de los chips se ha realizado mediante tecnologías clásicas de silicio.²⁹ Consta de 5 etapas de fotolitografía con sus correspondientes grabados selectivos, en los cuales se definen las piezorresistencias, los contactos y pistas metálicas y por último la estructura final de la micropalanca. El proceso de microfabricación se llevó a cabo en el Centro Nacional de Microelectrónica-Instituto de Microelectrónica de Barcelona (CNM-IMB-CSIC), con un sustrato de partida son de tipo SOI (*Silicon On Insulator*), con un sustrato de silicio de 300 μm de grosor, un óxido enterrado de 0,5 μm y una capa de silicio de 15 μm . Dicha capa de silicio es de tipo N dopada con fósforo y resistividad de entre 1-5 Ωcm . El aluminio en el cual se han diseñado las conexiones eléctricas tiene 1,5 μm de espesor. Para las capas de óxido y nitruro, que deben aislar el aluminio del sustrato y que a la vez son utilizadas como máscara de implantación, se toma un grosor de 0,4 + 0,1 μm . Cada chip fabricado consta de 8 micropalanca de silicio de 200 μm de anchura por 500 μm de longitud (ver Figura 6).

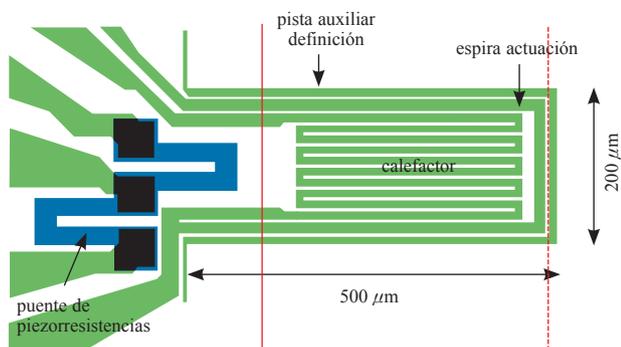


Figura 5. Esquema del diseño de la micropalanca utilizada con los sistemas de actuación, detección (puente de piezorresistencias) y calefacción integrados.

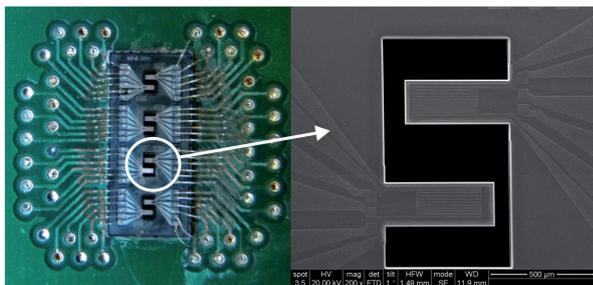


Figura 6. Chip microfabricado con 8 micropalanca integradas. Imagen SEM en detalle de dos de ellas.

Caracterización de la micropalanca

Para la generación de la señal excitación y la detección de la vibración se ha utilizado un amplificador *Lock-In* (Signal Recovery 7265). Este equipo dispone de una salida de corriente alterna (generador de señales) utilizada como señal de referencia y que genera la corriente de excitación en la espira exterior. El puente de piezorresistencias se encuentra alimentado por dos baterías de 9V, en cuyo punto medio se mide la variación del voltaje que se produce cuando la micropalanca está vibrando. Esta variación de voltaje que se da en el punto medio del puente de piezorresistencias es alimentado al *Lock-In* de esta manera, el instrumento es capaz de medir la amplitud y la fase del voltaje de entrada de la misma frecuencia que el de referencia, discriminando cualquier otra interferencia y proporcionando gran precisión en la medida. Cuando el cantiléver está en reposo, el voltaje en el punto medio es nulo ya que ambas piezorresistencias son idénticas.

El sistema de adquisición de datos se realiza mediante un programa específico basado en el entorno de programación *LabView* y ha sido desarrollado por el Servicio de Instrumentación Científica de la Universidad de Zaragoza. El programa registra los datos de frecuencia, amplitud y fase de la señal de entrada del *lock-in*, permitiendo seguir con exactitud el cambio de frecuencia que experimenta la micropalanca ante cualquier variación del medio.

La Figura 7 muestra un barrido de frecuencias para una palanca de 500 μm de longitud. Durante el barrido se registra la amplitud de movimiento, obteniéndose el pico de resonancia y el cambio de fase producido justamente en el punto de resonancia de la estructura. De la amplitud y anchura del pico se obtiene el factor de calidad de la respuesta resonante (Q) (cómo de estrecho es el pico de resonancia; esto es, cómo de acusada es la variación de la fase en la resonancia). El factor de calidad Q depende del diseño, de las características del material con el que se ha hecho el resonador, y de las condiciones ambientales de medida.

Una vez caracterizada la frecuencia de resonancia inicial de la micropalanca, se deposita sobre ella el material adsorbente. Para este trabajo se ha partido de zeolita comercial

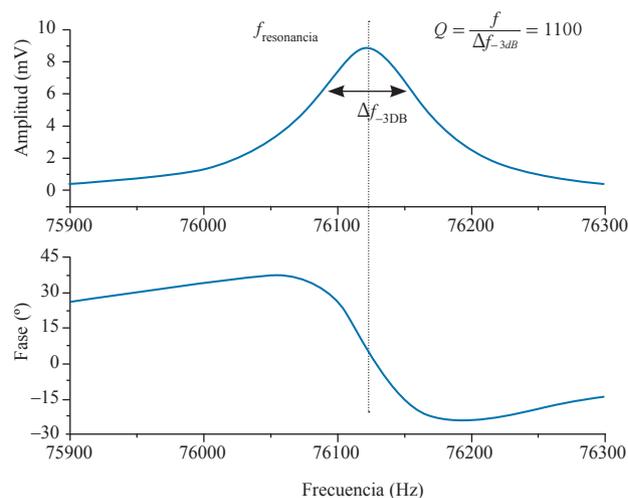


Figura 7. Amplitud y fase de la vibración de una micropalanca de 15 micras de espesor como las mostradas en las Figuras 5 y 6, obtenida mediante un barrido de frecuencia en torno a la vibración.

(Zeolyst CP814E; Si/Al=12,5; forma NH_4^+) de tipo BEA,^{26,30} que tras calcinación para pasar a la forma protónica ha sido intercambiada con cobalto y cobre (HBEA-Co y HBEA-Cu respectivamente) por su especial afinidad hacia compuestos nitroderivados. Para la deposición sobre la superficie de sondas micropalanca se ha utilizado una dispersión al 4% de las mismas en etanol (ver Figura 8). Del cambio de frecuencia se obtiene que la cantidad de zeolita depositada es de 58,3 ng para la HBEA-Co y 69,5 ng para la HBEA-Cu.

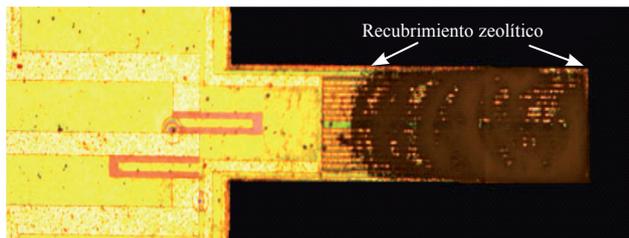


Figura 8. Micropalanca con 58,3 ng de zeolite HBEA-Co, depositada mediante la técnica de la microgota.

Predicción del factor de calidad mediante simulaciones numéricas

Las técnicas experimentales proporcionan una medición precisa del factor de calidad de las micropalanca. Sin embargo, la información obtenida durante los ensayos se limita únicamente a las magnitudes físicas (temperatura, frecuencia, amplitud, etc.) y a los puntos de medida considerados. Los métodos numéricos, en cambio, resuelven todas las variables (presión, temperatura, velocidad, etc.) en todo el dominio computacional considerado y a lo largo de todo el intervalo temporal calculado. En esta investigación se ha desarrollado una metodología numérica cuyos objetivos son predecir el factor de calidad de las micropalanca seleccionadas a presión y temperatura atmosféricas, evaluar la influencia del calentamiento en el factor de calidad y caracterizar el proceso de transferencia de calor desde el dispositivo hacia el aire ambiente en régimen laminar que lo rodea. Si bien estas condiciones no se corresponden con las utilizadas en los experimentos de detección en fase gas, ponen de relieve el comportamiento térmico del sensor en sus condiciones de funcionamiento.

La metodología se basa en primer lugar, en la solución de las ecuaciones de Navier-Stokes que gobiernan el transporte de cantidad de movimiento y de energía del aire que rodea a la micropalanca. Esta solución se consigue mediante el Método de Volúmenes Finitos³¹ utilizando la versión 12.1 del *solver* segregado basado en la presión del programa comercial ANSYS-FLUENT. En segundo lugar, la micropalanca se deforma, oscila y genera calor en su interior, debido a que una corriente eléctrica circula a través de la espira de aluminio durante su funcionamiento en condiciones reales de operación. El aire a su alrededor ejerce una fuerza opuesta a este movimiento y una resistencia a la transferencia de calor, lo cual obliga por un lado a calcular la evolución temporal de la temperatura, posición y la velocidad de las paredes del sólido y por otro lado, a transmitir toda esta información al dominio fluido.

El campo térmico en el sólido se resuelve directamente en ANSYS-FLUENT, imponiendo una generación volumétrica

de calor en el interior del aluminio, por efecto Joule, constante a lo largo del tiempo y calculando la transferencia de calor en la interfase sólido-fluido. Con respecto al movimiento de la micropalanca, se considera que la oscilación del sólido se produce únicamente en dirección vertical, modelizándose mediante la ecuación de un sistema masa-muelle-amortiguador:³²

$$\ddot{Y} + 2\zeta\omega_n\dot{Y} + \omega_n^2Y = \frac{1}{m_{eq}}F$$

Donde ζ es el coeficiente de amortiguamiento. El factor de calidad Q se define como $Q = 1/(2\zeta)$, de forma que los resultados numéricos permiten obtener este factor mediante el ajuste exponencial de la caída de la amplitud de vibración.

La oscilación del sólido se resuelve mediante el Método de Elementos Finitos, discretizando la micropalanca en 10 elementos viga y aplicando la reducción de Guyan³³ para simplificar el problema calculando únicamente los desplazamientos de los nodos. La sencillez de este esquema permite su programación en una subrutina, de forma que la interacción entre el fluido y la estructura se acoplan directamente al terminar cada paso temporal. La deformación de la malla fluida se realiza dividiendo el dominio en los mismos elementos que el sólido, y conectando estos volúmenes con interfaces con el fin de aprovechar la flexibilidad de las mallas no conformes para adaptarse a estas fronteras móviles.

La presente metodología se valida comparando el factor de calidad de una micropalanca de 220 μm de longitud, 45 μm de anchura y 1,15 μm de espesor analizado por Lee y cols.,³⁴ publicando un valor experimental de 36,28 y reportando un valor de 37,00 obtenido mediante simulación numérica. La metodología numérica definida en este proyecto obtiene un factor de calidad de 37,13, lo cual demuestra su validez para la simulación de los fenómenos de interacción fluido-estructura en la oscilación de micropalanca amortiguadas por aire. La Figura 9 compara la oscilación de la micropalanca obtenida mediante la metodología propuesta con el valor experimental del factor de calidad reportado.³⁴

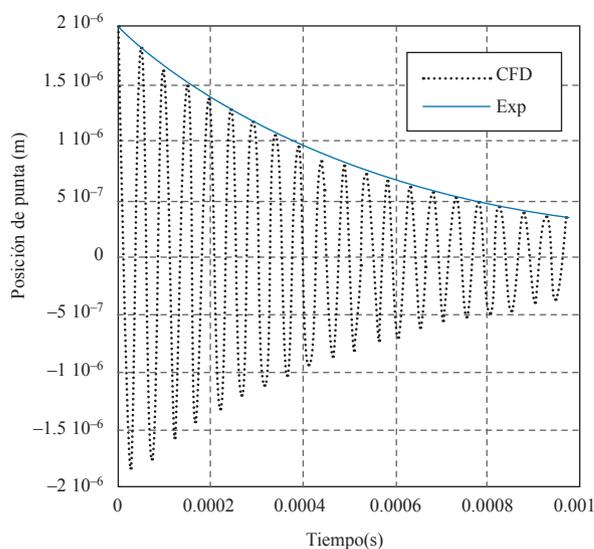


Figura 9. Comparación del decaimiento exponencial de la oscilación de la punta de una micropalanca (220 × 45 × 1,15 μm) con resultados experimentales,³⁴ (adaptado de ref.³⁵).

La metodología se aplica a continuación al análisis de 150 oscilaciones de la micropalanca (aproximadamente 5 días de tiempo computacional) caracterizada según el apartado anterior, pero de dimensiones $350 \times 200 \times 19,5 \mu\text{m}$. El factor de calidad se reduce de 706,8 a 670,0 cuando se desconecta el calentador, debido al cambio de la densidad y viscosidad del aire con el incremento de la temperatura.

La Figura 10 describe cualitativamente el calentamiento de la micropalanca a través de los contornos de temperatura en la pared del sólido al finalizar las 150 oscilaciones. Para simplificar el dominio, computacional, únicamente se resuelve la mitad de la anchura del cantiléver. Esta imagen permite detectar las zonas más calientes donde pueden producirse diferentes comportamientos en la desorción de analitos.

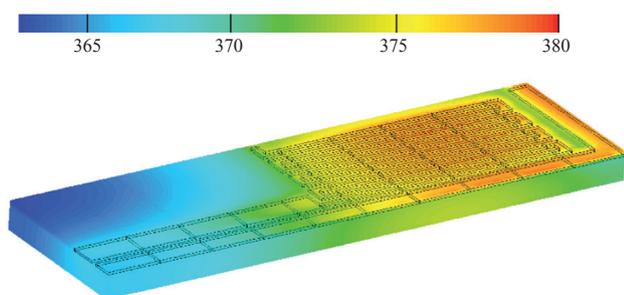


Figura 10. Contornos de temperatura en la pared externa de la micropalanca. Los puntos más calientes se localizan en los elementos cercanos al extremo oscilante (adaptado de ref.³⁵).

El calor generado en el interior de la micropalanca se almacena en su mayor porcentaje en el interior del sólido. La Figura 11 indica que, tras 150 oscilaciones, se transmite por convección menos del 3% del calor generado. La amplitud de la oscilación aumenta conforme avanza el tiempo, debido a que en la pared horizontal superior el fluido calentado debe formar un penacho inestable para abandonar la superficie, y esta inestabilidad se ve aumentada por el propio movimiento oscilatorio de la pared.³⁶

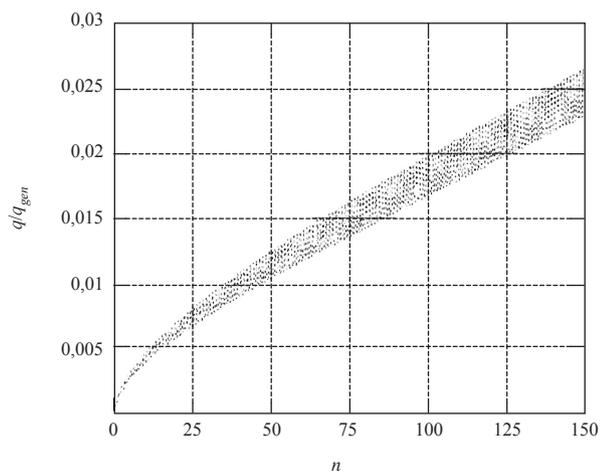


Figura 11. Evolución del flujo de calor transferido desde las paredes de la micropalanca durante las 150 oscilaciones simuladas.³⁵

Detección de nitrotolueno

Para la detección de explosivos se ha elegido como molécula de ensayo el 2-nitrotolueno (*o*-MNT), porque se utiliza como “*taggant*” y por ser utilizada comúnmente en investigación, lo que facilita la comparación de resultados.

Se han realizado experimentos de detección del *o*-MNT en condiciones de concentración y temperatura controladas. La Figura 12 muestra la evolución de la frecuencia de resonancia para una micropalanca recubierta con 58,3 ng de HBEA-Co. La relación Co/Al estimada por SEM-EDX es de 0,78, es decir superior a la teórica de 0,5 correspondiente a un 100% de intercambio del protón. Este resultado está indicando la presencia de cobalto no intercambiado en la superficie del material microporoso. Se eligió esta zeolita por tamaño de poro, acidez y propiedades catalíticas en la reacción de nitración de aromáticos.³⁷ Las concentraciones de vapor de *o*-MNT en el experimento van desde 0,5 hasta 100 ppmV. Se realizaron tres procesos de adsorción seguidos de tres procesos de desorción en nitrógeno seco. Se puede observar claramente en la Figura 12 que la menor concentración de 0,5 ppmV puede ser detectada. Este valor es del mismo orden de magnitud que el calculado para el límite de detección (LOD) teórico del sensor a partir del ruido de la señal y de la sensibilidad del sensor expresada en Hz/ppmV; y que es de 0,4 ppmV.

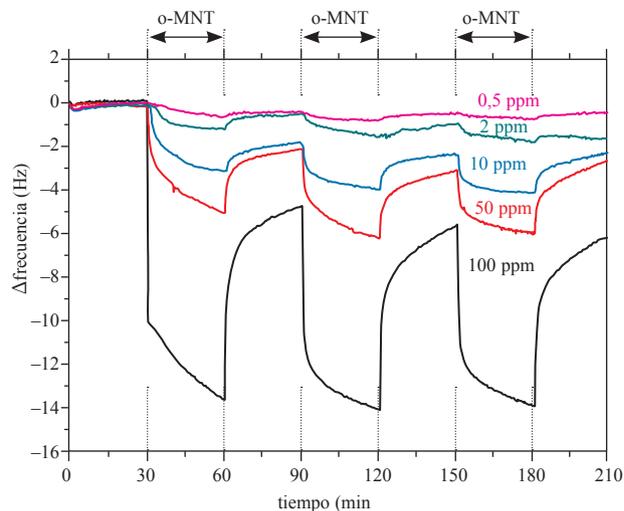


Figura 12. Evolución de la frecuencia de resonancia en experimentos de detección de vapor de *o*-MNT (saltos de 100 ppmV, 50 ppmV, 10 ppmV, 2 ppmV y 0,5 ppmV) micropalanca con 58,3 ng de HBEA-Co.

En todas las experiencias es particularmente notable que en la primera etapa de adsorción se aprecia un cambio considerable de frecuencia, parte del cual, posteriormente, no se recupera en la desorción con nitrógeno seco. Este efecto también se observa en las etapas siguientes, aunque con menor intensidad que en el primer paso. Dicho comportamiento se debe a que parte del analito queda irreversiblemente adsorbido debido a las fuertes interacciones entre la zeolita BEA y el nitrotolueno, siendo necesaria la etapa de desgasificación a alta temperatura mediante el calefactor integrado en la micropalanca para recuperar la capacidad de adsorción de la zeolita. La integración del circuito calefactor en el seno del chip es indispensable para mejorar la operatividad del sensor y per-

mitir el rápido acondicionamiento del material adsorbente, mejorando la reproducibilidad y repetitividad de la respuesta.

Este mismo tipo de ensayos se realizaron para 1000 ppmV y 5000 ppmV de tolueno. Los resultados se muestran en la Tabla 1, en la cual también se incluyen los resultados para otra micropalanca funcionalizada con 69,5 ng de zeolita BEA, pero en este caso, intercambiada con Cu^{2+} (relación Cu/Al = 0,35) (HBEA-Cu).

Tabla 1. Resultados de detección de diferentes analitos para el sensor.

	HBEA-Co		HBEA-Cu	
	<i>o</i> -MNT	Tolueno	<i>o</i> -MNT	Tolueno
Sensibilidad (mHz/ppm/ng)	10,29	0,047	8,12	0,061
LOD	0,4	510	0,5	102

Se aprecia que la micropalanca con zeolita intercambiada con cobalto tiene un mejor comportamiento que la intercambiada con cobre. La selectividad ideal $S_{o\text{-MNT}}/S_{\text{tolueno}}$ para el sensor con zeolita HBEA-Co es de 220, y para el sensor con HBEA-Cu es de 140. La sensibilidad hacia la detección del nitroderivado es siempre más alta que para el homólogo aromático no-nitrado (tolueno) lo que indica la alta afinidad de las zeolitas utilizadas hacia los compuestos que contienen grupos nitro, y por lo tanto su idoneidad para esta aplicación.

Conclusiones

Los ensayos de detección de sustancias explosivas (*o*-MNT) en fase gas presentes en corrientes sintéticas realizados con microcantilevers de silicio funcionalizados con zeolitas confirman la viabilidad de los mismos para su implantación y múltiple réplica en narices electrónicas. Utilizando una micropalanca de silicio con frecuencia natural de resonancia 75 kHz y recubierta con 58 ng de zeolita BEA intercambiada con cobalto se consiguen límites de detección teóricos inferiores a 1 ppmV operando a presión y temperatura atmosférica. La elevada sensibilidad registrada se combina con una alta selectividad hacia el grupo nitro: $S_{o\text{-MNT}}/S_{\text{tolueno}}=220$. Gracias al calefactor integrado en la propia micropalanca es posible la regeneración del material adsorbente mediante un aumento localizado de la temperatura, permitiendo su reutilización en ciclos sucesivos y alargando de esta manera la vida útil del sensor.

Además, se ha propuesto y validado una metodología numérica para la predicción del factor de calidad de la micropalanca, permitiendo analizar la influencia del calentamiento en este parámetro, detectar los puntos con mayores temperaturas en el sólido y evaluar la transferencia de calor desde la palanca al aire ambiente.

Los siguientes pasos y objetivos van orientados al desarrollo de un sistema de actuación y detección para una plataforma multisensora que engloba múltiples micropalancas modificadas con recubrimientos diversos, y de algoritmos de cálculo para el procesado de la señal que permitan identificar y cuantificar sustancias explosivas en mezclas complejas.

Agradecimientos

Los autores agradecen el soporte financiero del Ministerio de Ciencia e Innovación de España (CTQ2010-19276), del Gobierno de Aragón (PI110/08), así como al CNM-CSIC por la concesión de sendos accesos GICSERV (87, 138).

Bibliografía

1. a) K. A. Singh, *Detection of explosives. Observatory Nano, Technology Sector – Security, Sub Sector – Detection, Segment - Explosives*, **2009**; b) R. L. E. Woodfin, *Trace Chemical Sensing of Explosives*, John Wiley & Sons Inc, New Jersey, **2007**.
2. P. Kolla, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 800–811.
3. J. Yinon, en *Handbook of Analytical Separations* (Ed.: M. J. Bogusz), Elsevier, Amsterdam, **2008**; Vol. 6, Chapter 24.
4. a) K. G. Furton, L. J. Myers, *Talanta* **2001**, *54*, 487–500. b) R. J. Harper, J. R. Almirall, K. G. Furton, *Talanta* **2005**, *67*, 313–327.
5. a) J. Yinon, *Trends Anal. Chem.* **2002**, *21*, 292–301. b) D. Moore, *Reviews Scientific Instruments* **2004**, *75*, 2499. c) M. Nambayah, T. I. Quickenen, *Talanta* **2004**, *63*, 461–467.
6. K. Brudzewski, S. Osowski, W. Pawlowski, *Sensors Actuators B: Chem.* **2012**, *161*, 528–533.
7. M. S. Schmidt, N. Kostasheva, F. Bosco, J. K. Olsen, C. Johnsen, et al., *Proc. SPIE 8031, Micro- and Nanotechnology Sensors, Systems, and Applications III*, 803123, **2011**, doi:10.1117/12.884050.
8. A. Boisen, S. Dohn, S. S. Keller, S. Schmid, M. Tenje, *Rep. Prog. Phys.* **2011**, *74*, 036101.
9. a) L. A. Pinnaduwa, A. Gehl, D. L. Hedden, G. Muralidharan, T. Thundat, R. T. Lareau, T. Sulchek, L. Manning, B. Rogers, M. Jones, J. D. Adams, *Nature* **2003**, *425*, 474–474. b) D. Yi, A. Greve, J. H. Hales, L. R. Senesac, Z. J. Davis, D. M. Nicholson, A. Boisen, T. Thundat, *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *93*, 154102–3.
10. E. Ehrentreich-Forster, D. Orgel, A. Krause-Griep, B. Cech, V. Erdmann, F. Bier, F. Scheller, M. Rimmel, *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, *391*, 1793–1800.
11. a) P. Montmeat, S. Madonia, E. Pasquinet, L. Hairault, C. P. Gros, J. M. Barbe, R. Guilard, *IEEE - Sensors J.* **2005**, *5*, 610–615. b) S. Tao, G. Li, H. Zhu, *J. Mat. Chem.* **2006**, *16*, 4521–4528.
12. Y. Engel, R. Elnathan, A. Pevzner, G. Davidi, E. Flaxer, F. Patolsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6830–6835.
13. a) E. J. Houser, T. E. Mlsna, V. K. Nguyen, R. Chung, R. L. Mowery, R. A. McGill, *Talanta* **2001**, *54*, 469–485; b) X. Yang, X. X. Du, J. Shi, B. Swanson, *Talanta* **2001**, *54*, 439–445.
14. M. Urbiztondo, P. Pina, J. Santamaría, V. Valentin, M. Svetlana, T. Michael, *Ordered Porous Solids*, Elsevier, Amsterdam, **2009**, 387–411.
15. S. Kuznicki, *Us Patente n° 4853202*, **1989**.
16. a) S. T. Wilson, B. M. Lok, C. A. Messina, T. R. Cannan, E. M. Flanigen, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1146–1147. b) J. A. Martens, P. A. Jacobs, J. C. Jansen, M. Stöcker, H. G. Karge, J. Weitkamp, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1994**, *85*, 653–685.
17. A. Corma, V. Fornes, S. B. Pergher, T. L. M. Maesen, J. G. Buglass, *Nature* **1998**, *396*, 353–356.
18. H. Li, M. Eddaoudi, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *Nature* **1999**, *402*, 276–279.

19. a) C. T. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, 359, 710–712. b) D. Zhao, J. Feng, Q. Huo, N. Melosh, G. H. Fredrickson, B. F. Chmelka, G. D. Stucky, *Science* **1998**, 279, 548–552.
20. a) J. Coronas, J. Santamaria, *Chem. Eng. Sci.* **2004**, 59, 4879–4885. b) M. P. Pina, R. Mallada, M. Arruebo, M. Urbiztondo, N. Navascués, O. de la Iglesia, J. Santamaria, *Microporous Mesoporous Mat.* **2011**, 144, 19–27.
21. a) X. Xu, J. Wang, Y. Long, *Sensors* **2006**, 6, 1751–1764. b) Y. Zheng, X. Li, P. K. Dutta, *Sensors* **2012**, 12, 5170–5194.
22. I. Pellejero, M. Urbiztondo, D. Izquierdo, S. Irusta, I. Salinas, M. P. Pina, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 2335–2341.
23. M. Vilaseca, J. Coronas, A. Cirera, A. Cornet, J. R. Morante, J. Santamaria, *Sensors Actuators B: Chem.* **2007**, 124, 99–110.
24. M. Urbiztondo, I. Pellejero, A. Rodriguez, M. P. Pina, J. Santamaria, *Sensors and Actuators B: Chemical* **2011**, 157, 450–459.
25. M. Vilaseca, C. Yagüe, J. Coronas, J. Santamaria, *Sensors Actuators B: Chem.* **2006**, 117, 143–150.
26. a) M. A. Urbiztondo, I. Pellejero, M. Villarroya, J. Sesé, M. P. Pina, I. Dufour, J. Santamaria, *Sensors Actuators B: Chem.* **2009**, 137, 608–616. b) M. A. Urbiztondo, A. Peralta, I. Pellejero, J. Sesé, M. P. Pina, I. Dufour, J. Santamaria, *Sensors Actuators B: Chem.* **2012**, 171–172, 822–831.
27. G. Binnig, C. F. Quate, C. Gerber, *Phys. Rev. Lett.* **1986**, 56 (9), 930.
28. T. Thundat, G. Y. Chen, R. J. Warmack, D. P. Allison, E. A. Wachter, *Anal. Chem.* **1995**, 67, 519–521.
29. M. J. Madou, *Fundamentals of Microfabrication*. Second ed., CRC Press, **2002**.
30. M. P. Pina, I. Pellejero, M. Urbiztondo, J. Sese, J. Santamaria, *Micro- and Nanotechnology Sensors, Systems, and III, SPIE*, Orlando, Florida, USA, **2011**, pp 803124–16.
31. H. K. Versteeg, W. Malalasekera, *An Introduction to Computational Fluid Dynamics: The Finite Volume Method*, Addison Wesley Longman Limited, **1995**.
32. W. T. Thomson, *Theory of Vibrations with Applications*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, **1993**.
33. R. J. Guyan, *AIAA J.* **1960**, 3, 380.
34. J. H. Lee, S. T. Lee, C. M. Yao, W. Fang, *J. Micromech. Microeng.* **2007**, 17, 139–146.
35. M. Miana, E. Bernal, J. Paniagua, J. R. Valdés, S. Izquierdo, I. Pellejero, *Microfluidic Nanofluid* **2012**, 13, 131–140.
36. J. H. Lienhard-IV, J. H. Lienhard-V, *A Heat Transfer Textbook*, Phlogiston Press, Cambridge, Massachusetts, **2008**.
37. a) D. Vassena, A. Kogelbauer, R. Prins, *Catal. Today* **2000**, 60 (3–4), 275–287 ; b) Z. Sobalik, A. A. Belhekar, Z. Tvaruzková, B. Wichterlová, *Appl. Catal. A: General* **1999**, 188, 175–186.

IX Congreso Ibérico XI Congreso Nacional de GEOQUÍMICA

Soria, 16-18 septiembre 2013
Campus Universitario | Duques de Soria

www.icog.es/gq2013

ORGANIZAN

Ilustre Colegio Oficial de Geólogos
Colegio Oficial y Asociación de Químicos de Madrid
Consejo Superior de Colegios de Ingenieros de Minas
Grupo de Geoquímica de Sociedad Geológica de Portugal





Colaboradores y patrocinadores



Julio Palacios Martínez (1891-1970): Un científico entre la física y la química

Josep M^a Oliva

Resumen: Se presenta un resumen de la vida y obra de Julio Palacios, una de las grandes figuras de la ciencia española, cuyas contribuciones pueden enmarcarse dentro de la física, la química, las matemáticas y la biología.

Palabras clave: Química, física, mecánica cuántica, rayos X, biología.

Abstract: A brief *résumé* on the life and scientific work of Julio Palacios, one of the great figures in Spanish science is introduced; his work can be framed within physics, chemistry, mathematics and biology.

Keywords: Chemistry, physics, quantum mechanics, X-ray, biology.

Introducción

Una de las investigaciones científicas fundamentales del pasado siglo XX es la que publicó Erwin Schrödinger en 1926 en una serie de artículos en la revista alemana *Annalen der Physik*,¹ con título *Quantisierung als Eigenwertproblem* (la cuantización como un problema de valores propios), fundamentando las bases de la mecánica cuántica. Schrödinger partió del Hamiltoniano clásico, y definiendo la acción en el mismo como $S = K \cdot \log(\psi)$, y a través de una serie de transformaciones matemáticas, obtuvo una ecuación en función de la variable ψ .

$$\sum_{i=1}^3 \left(\frac{\partial^2 \psi}{\partial x_i^2} \right) + \frac{2m}{K^2} \left(E + \frac{e^2}{r} \right) \psi = 0$$

Esta ecuación es conocida como ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, y su generalización a un sistema polielectrónico fundamenta las bases de la química cuántica. Esta ecuación, que no es deducible, es el resultado de una intuición de cómo debería ser la función de onda de un sistema de varias partículas que obedezcan las leyes de la mecánica cuántica.

Aquel mismo año apareció también en *Annalen der Physik* un artículo de Julio Palacios, titulado *Theorie der Lichtemission nach dem Modell von Rutherford-Bohr* (teoría

de la emisión de luz según el modelo de Rutherford-Bohr),² el cual comentaremos más adelante. La sorpresa ante el descubrimiento de esta publicación, junto al hecho de que Palacios trabajara durante un tiempo en el edificio Rockefeller, sede actual de los Institutos de Química-Física “Rocasolano” y de Estructura de la Materia del CSIC, fueron en parte el origen de este artículo, además de la curiosidad por conocer quién fue realmente Julio Palacios, su obra científica y su vida.

Vida y obra científica

Julio Palacios (Figura 1) nació en Paniza (Campo de Cariñena, Zaragoza) el 12 de abril de 1891 como segundo hijo de Miguel Palacios Cabello, quien ejercía como médico en Paniza, y de Eusebia Martínez Lostalé. La familia se desplazó a Deza (Sierra Miñana, Soria) y en 1900 se trasladó a Tamarite de Litera (Huesca), en donde Julio ingresó en las Escuelas Pías. Continuó sus estudios de bachillerato en el Instituto de Huesca, y posteriormente en Zaragoza y Barcelona, en donde, coincidiendo con el gran pedagogo y científico Esteve Terradas, obtuvo su licenciatura en Ciencias Exactas y Físicas en 1911, calificada como sobresaliente y recibiendo el premio extraordinario. Finalizados sus estudios, se trasladó a Madrid, en donde dio comienzo a su tesis doctoral bajo la dirección de Blas Cabrera, director del Laboratorio de Investigaciones Físicas de la Junta para Ampliación de Estudios (JAE). Presentó su tesis doctoral en 1914, obteniendo el premio extraordinario. En abril de 1916, a sus 25 años, obtuvo por oposición la cátedra de Termología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central en Madrid –regentada desde 1919 hasta 1961–. Después de obtener la cátedra y por consejo de Blas Cabrera, se desplazó a la Universidad de Leiden (Holanda), pensionado con una ayuda de la JAE, para trabajar con H. Kamerlingh Onnes –descubridor de la superconductividad– en el Laboratorio de Bajas Temperaturas. Allí se dedicó al estudio de las isoterma del neón y otros gases nobles, publicando sus resultados en holandés, inglés y español. Durante este periodo, que comprende los años 1916 a 1918, asistió también a los cursos de física teórica de Lorenz y a los coloquios físico-matemáticos de Ehrenfest. Tras su regreso a Madrid ejerció como docente en la Facultad de



J. M. Oliva

Instituto de Química-Física “Rocasolano” (CSIC)
Serrano, 119. Madrid 28006
C-e: j.m.oliva@iqfr.csic.es

Recibido: 29/10/2012. Aceptado: 13/04/2013.

Ciencias de la Universidad y continuó con sus investigaciones en el Laboratorio de Investigaciones Físicas de la JAE. En 1919 publicó sus primeros artículos sobre isoterma del neón, desde 10 °C a -217 °C, en colaboración con H. Kamerlingh Onnes y C. A. Crommelin.³



Figura 1. Foto de Julio Palacios (1916), tras acceder a la cátedra de termología de la Universidad de Madrid.

A partir de 1922 su investigación científica dio un giro, pues pasó a encargarse de la Sección de Rayos X del Laboratorio de Investigaciones Físicas, instalando los primeros montajes para iniciar investigaciones sobre estructuras cristalinas por medio de la difracción de rayos X, según el método de Debye-Scherrer. Paralelamente es de destacar que, por el alto coste de la instalación, no pudo disponer del equipamiento adecuado que le permitiera continuar los estudios de bajas temperaturas realizados en Leiden.

En 1923 participó en la recepción y en la preparación de los actos y conferencias de la visita de Albert Einstein a España (Figura 2).⁴ Y más adelante, en 1927, formó parte de la Junta Constructora de la Ciudad Universitaria de Madrid, presidida por el rey Alfonso XIII. Contrajo matrimonio con Elena Calleya Pedroso en la parroquia de S. Sebastião da Pedreira, en Lisboa, de cuyo matrimonio nacerían cinco hijas: Elena, Carmen, Pilar, Ana María y María del Rosario.

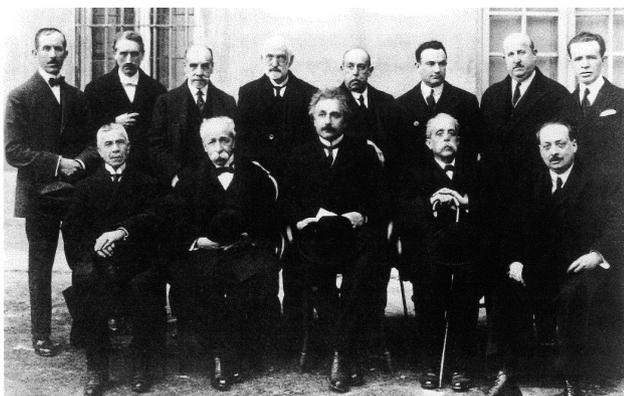


Figura 2. Foto de la visita de Albert Einstein a Madrid en 1923. Albert Einstein (en primer plano en el centro). Julio Palacios es el tercero por la derecha en la segunda fila (referencia 4).

En 1932 se inauguró el Instituto Nacional de Física y Química, contando con la presencia de Arnold Sommerfeld, Paul Scherrer y Pierre Weiss. Actualmente, aquel centro acoge a los Institutos de Química-Física “Rocasolano” y de Estructura de la Materia, ambos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). El Instituto estuvo dirigido por Blas Cabrera y Julio Palacios ejerció como jefe de la Sección de Rayos X, disponiendo de un ayudante –Rafael Salvia– y siete colaboradores. Es a partir de este periodo, cuando la cristalografía adquirió notable profundidad científica, que creció y se ramificó en distintos puntos del país, con los medios económicos y el equipo experimental heredado de la Cátedra Ramón y Cajal. En su programa, Palacios contempló además actividades internacionales con investigadores de la especialidad, con visitas de máximas figuras, como Thibaud, Mark y Ewald, además de las estancias de investigadores españoles en laboratorios internacionales.⁵ Podemos destacar algunos aspectos en este periodo; cuando en 1948 se edita el primer volumen de la revista de la Unión Internacional de Cristalografía (IUCr), *Acta Crystallographica*, el primer artículo publicado está firmado por Julio Garrido,⁶ joven investigador del grupo de Palacios. El artículo trata sobre la difracción de rayos X en los cristales de NaClO₃.⁷ Las investigaciones en curso en la Sección de Rayos X, bajo la dirección de Palacios, se distribuyeron en las siguientes líneas: a) determinación de estructuras cristalinas de compuestos sencillos, b) estudios metalográficos y de texturas metálicas, c) estructura fina de las aristas de absorción de los rayos X, d) análisis químico mediante difracción, e) aplicación de los rayos X a los fenómenos de pseudomorfismo, y f) medida de factores atómicos de dispersión.

Finalizada la Guerra Civil, Julio Palacios se incorporó a la cátedra de Termología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central en Madrid, y entre 1947 y 1961 su vida transcurrió entre esta ciudad y Lisboa, en donde dirigió a nuevos grupos de investigación experimental, y dedicándose esencialmente a escribir libros con los que estudiaron varias generaciones de científicos españoles. Durante esta etapa se interesó por temas biológicos desde la perspectiva de la física, y fue nombrado director de la sección de Física del Instituto de Oncología de Lisboa, alternando la docencia entre esta ciudad y Madrid. A partir de esta época la actividad intelectual de Palacios abarcó los más diversos temas, entre los que podemos destacar publicaciones sobre dinámica de la rotación de un sólido libre, fenómenos electrolíticos, publicaciones sobre los ultrasonidos y su utilización terapéutica, y análisis dimensional.

Los primeros resultados de sus investigaciones teóricas se presentaron en el discurso de reapertura de las actividades de la Academia de Ciencias de Madrid, el 5 de febrero de 1941. Palacios perteneció a distintas sociedades científicas españolas y ejerció distintos puestos académico-científicos, entre los cuales podemos destacar el de Presidente de la Real Sociedad Española de Física y Química durante el bienio 1927-1928, así como el de primer Rector del Centro Internacional de Física de Trieste (Italia), en 1967, hoy día Centro Internacional de Física Teórica.

La obra escrita de Julio Palacios⁸ comprende 14 libros científicos,⁹⁻²² y 163 publicaciones científicas, entre las que quisiéramos destacar el artículo que despertó nuestro interés

por el personaje: Teoría de la emisión de luz en el modelo de Bohr-Rutherford (*Theorie der Lichtemission nach dem Modell von Rutherford-Bohr*) en la revista *Annalen der Physik*, en 1926.² La importancia del contenido de este artículo dentro de la química es fundamental. El modelo de Rutherford sobre la estructura del átomo, que data de 1911, asume que toda la carga positiva del átomo, y esencialmente toda su masa, están concentrados en una pequeña región en el centro atómico, denominado núcleo. Y en 1913, Bohr desarrolló un modelo atómico que permitió predecir, con alta precisión, ciertos datos espectroscópicos (por ejemplo, los del átomo de hidrógeno). Los postulados de este modelo son los siguientes:

1. *Existencia de un núcleo atómico.* Un electrón en un átomo se mueve en una órbita circular alrededor del núcleo bajo la influencia de la atracción de Coulomb entre el electrón y el núcleo, siguiendo las leyes de la mecánica clásica.
2. *Cuantización.* En vez de un número infinito de órbitas que serían posibles dentro de la mecánica clásica, el electrón sólo se puede mover en una órbita en la cual el momento angular L es un múltiplo de la constante de Planck h , dividida por 2π .
3. *Problema de estabilidad en la órbita – los átomos son estables.* A pesar de que el electrón se acelera constantemente en esta órbita permitida, no emite radiación electromagnética. Es decir, su energía total E se mantiene constante.
4. *Postulado de Einstein sobre la frecuencia (ν) de un fotón de radiación electromagnética, la cual es igual a la energía asociada al fotón, dividida por la constante de Planck.* La radiación electromagnética es emitida si el electrón, inicialmente en una órbita de energía total E_i , de forma discontinua cambia su movimiento a otra órbita de energía E_f . La frecuencia ν de la radiación emitida es igual a la cantidad $(E_i - E_f)$ dividida por la constante de Planck h .

Palacios describió en su artículo² el mecanismo de la emisión de la energía radiante cuando el átomo de hidrógeno absorbe un fotón de luz. Este mecanismo no está contemplado en el modelo de Bohr, y para ello, utiliza los resultados de los experimentos de Wien sobre rayos “canales” (rayos anódicos constituidos por cationes que se desplazan hacia el electrodo negativo en un tubo de Crookes),²³ utilizando las rayas H_γ –transición $n = 5 \rightarrow n = 2$ con $\lambda = 424.1$ nm, azul– y H_β –transición $n = 4 \rightarrow n = 2$ con $\lambda = 486.1$ nm, color cian– de la serie de Balmer del átomo de hidrógeno (espectro visible), en donde n es el número cuántico principal. La teoría que presenta Palacios en este artículo describe satisfactoriamente las medidas de Wien referentes a la luminosidad de los rayos canales, tal como lo describe también Mie.²⁴ Generalizando los resultados de los experimentos y la teoría propuesta en la producción de las rayas H_γ y H_β –mismo tiempo de emisión– Palacios propone que la constante de Planck puede considerarse como el producto de dos constantes universales, un *quantum* de tiempo, y un *quantum* de energía. Aunque podamos considerar un tanto heterodoxa esta afirmación, el modelo propuesto por Palacios permite deducir los grados de estabilidad de las diver-

sas órbitas cuánticas a partir del amortiguamiento observado en la luminiscencia de los rayos canales.

Tal como se indica en el comienzo de este artículo, en ese mismo año –1926– en el que Palacios publicó el artículo que comentamos, Erwin Schrödinger divulgó sus artículos seminales sobre cuantización como problema de valores propios (ecuación de Schrödinger), es decir, uno de los fundamentos de la mecánica cuántica.¹ Es probable que “en el ambiente” científico de principios de 1926, se respirara ya la formulación definitiva de la mecánica cuántica.

Para la química, la estabilidad de los átomos confiere estabilidad a las moléculas, y el estudio de la interacción de la radiación electromagnética con éstas incluye a una serie de disciplinas, como la fotoquímica o la química cuántica de estados electrónicos excitados, es decir, aquellos estados que son solución de la ecuación de Schrödinger, pero con una energía más alta que la del estado fundamental (el de más baja energía). Se trata, pues, de estados parecidos a cuando los electrones en los átomos pasan a órbitas de mayor energía –cuarto postulado de Bohr– pero en este caso se aplica a las moléculas. La aplicación de la mecánica cuántica a la química se conoce como *química cuántica* y abarca un número amplio de disciplinas, desde la espectroscopía de moléculas a la modelización de proteínas –aunque en este último caso un término más adecuado es el de *química computacional*–. En las dos últimas décadas se han desarrollado metodologías dentro de la química cuántica que permiten la predicción experimental en campos de investigación tan complejos como la biología, el diseño de nuevos materiales, o la nanotecnología. El desarrollo de nuevos algoritmos y métodos químico-computacionales complejos, como la dinámica molecular, materia que estudia la evolución temporal de sistemas de muchas partículas, incluso a nivel cuántico, está revolucionando el mundo de la investigación dentro de la química.

Pero volviendo a la vida y obra de Palacios, añadiremos que en 1922 éste tradujo del alemán al castellano, entre otras, las obras de Planck (*Termodinámica*²⁵), Reiche (*Teoría de los cuanta: su origen y desarrollo*²⁶) y Eichwald (*Los fundamentos físico-químicos de la biología*²⁷). Cabe recordar también, que con motivo de su ingreso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, el 8 de abril de 1932, Palacios impartió una magnífica conferencia sobre mecánica cuántica.

De la fecunda producción de Julio Palacios forman parte, también, una treintena de artículos publicados en el diario ABC, desde 1955 –*la obra científica del Dr. Einstein*– hasta 1968, así como publicaciones de divulgación científica, histórica o filosófica, abarcando diversos campos de la física (terminología y mecánica cuántica) y biología. Resulta destacable el hecho de que en relación a la teoría de la relatividad, Palacios mantuviera una postura heterodoxa, distinta a la teoría propuesta por Einstein,²¹ sobre quién publicó un artículo, divulgado en 1955 por la revista *Physicalia*, con ocasión de su muerte.²⁸ Según Palacios, si utilizamos las transformaciones de Lorentz aplicadas en la teoría de Einstein, éstas incluyen la inconsistencia lógica que da lugar a la paradoja de los relojes, y además tienen implícitas el problema de imposibilidad de la sincronización de relojes situados en diferentes sistemas de referencia. En el modelo que propone Palacios se elimina el axioma relativo a la equivalencia de los sistemas inerciales.²⁹

Existen diversas biografías de la vida y obra de Julio Palacios.³⁰⁻³³ Palacios destacó como humanista en el sentido clásico, llegando a ser miembro de distintas academias,³⁰ y ocupó, entre otros, los cargos de Vicepresidente, y posteriormente Presidente, de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, desde 1966 hasta su muerte en 1970.

¿Una cátedra en su memoria?

En un contexto de iniciativas frecuentes en otros países, pero no en España, y con el doble objetivo de glosar la figura de nuestro personaje y para una mejor visibilidad de la investigación en nuestro país, en estos momentos de dificultad, y especialmente para los futuros jóvenes investigadores, nos atrevemos a proponer un proyecto denominado *Cátedra Julio Palacios*. El objetivo de dicha cátedra sería la divulgación de actividades científicas –académicas y de investigación actual– para un mejor conocimiento de la ciencia en nuestra sociedad, especialmente en los campos de la química, física y biología, en los que trabajó Palacios y los que han ido surgiendo en las últimas décadas. Las actividades de esta cátedra serían propuestas por un comité nacional e internacional, en memoria del eminente científico y humanista que fue Julio Palacios.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a Martín Martínez-Ripoll, Armando Albert, Gerardo Delgado-Barrio, Bernardo Herradón, Stephen Gray e Ignacio Cirac la ayuda recibida para la elaboración de este artículo.

Bibliografía

1. a) E. Schrödinger, *Ann. Phys. (Berlin)* **1926**, 384, 361–376. E. Schrödinger, *Ann. Phys. (Berlin)* **1926**, 384, 489–527. c) E. Schrödinger, *Ann. Phys. (Berlin)* **1926**, 385, 437–490. d) E. Schrödinger, *Ann. Phys. (Berlin)* **1926**, 386, 109–139. e) La traducción de estos artículos al inglés puede encontrarse en: E. Schrödinger, en *Collected Papers on Wave Mechanics*, 3ª Ed., Chelsea Publication Company, NY, **1982**.
2. J. Palacios, *Ann. Phys. (Berlin)* **1926**, 384, 55–80. Parte de este artículo fue publicado en los *Anales de la Sociedad Española de Física y Química* **1925**, 23, 259–276.
3. C. A. Crommelin, J. Palacios, *Revista de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* **1919**, 1–3, 9–29.
4. M. A. Puig-Samper (ed), *Tiempos de investigación, JAE-CSIC cien años de ciencia en España*, CSIC, Madrid, **2007**, 105.
5. M. Martínez-Ripoll, en *La herencia de cien años de cristalografía*. En *Física y Química en la Colina de los Chopos, 75 años de investigación en el edificio Rockefeller del CSIC (1932-2007)*, C. González, A. Santamaría (eds), CSIC, Madrid, **2009**, 227–234.
6. Para mayor información sobre el periodo en el que Julio Palacios fue jefe de sección de rayos X en el Instituto Nacional de Física y Química, el lector puede consultar la página web del Departamento de Cristalografía y Biología Estructural del Instituto de Química-Física “Rocasolano” (CSIC), <http://www.xtal.iqft.csic.es/>, visitada el 10/05/2013.
7. J. Garrido, *Acta Cryst.* **1948**, 1, 3–4.
8. a) M. Hormigón Blánquez (Ed), *Actas II Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias: La ciencia y la técnica en España entre 1850 y 1936*, **1982**. b) M. D. Redondo Alvarado, M. A. González San José, F. González de Posada, *La obra escrita de Julio Palacios*, **1984**, 2, 157–166.
9. J. Palacios, en *Mecánica Física*, 1ª Ed. **1942** (3ª Ed. corregida y ampliada **1963**), Espasa-Calpe, Madrid.
10. J. Palacios, en *Física para Médicos*, 1ª Ed. **1942** (4ª Ed. **1952**), Espasa-Calpe, Madrid.
11. J. Palacios, en *Electricidad y Magnetismo*, 1ª Ed. **1945** (2ª Ed. corregida y ampliada **1959**), Espasa-Calpe, Madrid.
12. J. Palacios, en *Física Nuclear (de Leucipo a la bomba atómica)*, La Enciclopedia Hispánica, Valencia, **1946**.
13. J. Palacios, en *Termodinámica Aplicada*, 1ª Ed. **1947** (4ª Ed. **1970**), Espasa-Calpe, Madrid.
14. J. Palacios, en *De la Física a la Biología*, Publicaciones Ínsula, Madrid, **1947**.
15. J. Palacios, en *Esquema Físico del Mundo*, Alcor, Madrid, **1947**.
16. J. Palacios, en *Termodinámica y Mecánica Estadística*, 1ª Ed. **1948** (2ª Ed. **1958**), Espasa-Calpe, Madrid.
17. J. Palacios, en *Física General*, 1ª Ed. **1949** (3ª Ed. corregida **1965**), Madrid.
18. J. Palacios, en *Análisis Dimensional*, 1ª Ed. **1956** (2ª Ed. corregida y ampliada **1964**), Espasa-Calpe, Madrid.
19. J. Palacios, en *Analyse Dimensionnelle* (versión francesa), Gauthier-Villars, París, **1960**.
20. J. Palacios, en *Dimensional Analysis* (versión inglesa), McMillan, Londres, **1964**.
21. J. Palacios, en *Relatividad: Una Nueva Teoría*, Espasa-Calpe, Madrid, **1960**.
22. J. Palacios, en *Relatividad y Antirrelatividad*, Obra inédita. Ver referencia 8.
23. W. Wien, *Ann. Phys. (Berlin)* **1919**, 365, 597–637.
24. G. Mie, *Ann. Phys. (Berlin)* **1921**, 371, 237–260.
25. M. Planck, en *Termodinámica*, Calpe, **1922**. Traducido del alemán por Julio Palacios.
26. F. Reiche, en *Teoría de los Cuanta: su origen y desarrollo*, Calpe, **1922**. Traducido del alemán por Julio Palacios. Nótese que este libro está publicado anteriormente a los artículos de Schrödinger de 1926, es decir, la mecánica cuántica no estaba completada del todo cuando se publica este libro.
27. E. Eichwald, A. Fodor, en *Los fundamentos físico-químicos de la biología: con una introducción a los conceptos fundamentales de la matemática superior*, Calpe, **1922**. Traducido del alemán por J. Palacios.
28. J. Palacios, *Physicalia*, **1955**, 19, 3–8.
29. P. Soler Ferrán, *La Teoría de la relatividad en la física y matemática españolas. Un capítulo de la historia de la ciencia en España*. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, **2008**.
30. F. González de Posada, en *Julio Palacios, físico español, aragonés ilustre*, Amigos de la cultura científica, Pozuelo de Alarcón, Madrid, **1993**.
31. L. Villena Pardo, en *Julio Palacios: labor didáctica, confinamiento y proyección internacional*, Amigos de la cultura científica, Santander, **1985**.
32. E. Calleya, en *Semblanza científico-biográfica de Julio Palacios*, Amigos de la cultura científica Santander, **1985**.
33. J. Aguilar Peris, en *D. Julio Palacios y el lenguaje de la física*, Universidad de Santander, **1983**.

Un damero para estudiar reacciones orgánicas con nombre

María Luisa Izquierdo y David Sucunza

Resumen: Los pasatiempos pueden ser un recurso didáctico útil para aprender química. En el presente artículo se muestra un ejemplo en este sentido, con un damero con el que estudiar distintas reacciones orgánicas con nombre.

Palabras clave: Damero, pasatiempo, reacciones con nombre, química orgánica, enseñanza de la química.

Abstract: Puzzles and games can be a useful teaching resource to learn chemistry. This article shows an example of this fact, with an acrostic to learn named organic reactions.

Keywords: Acrostic, puzzle, named reactions, organic chemistry, chemistry teaching.

Introducción

Los pasatiempos gráficos se usan con frecuencia en el diseño de ejercicios y actividades que ayudan en la enseñanza de la química y existen abundantes ejemplos disponibles en revistas¹ y páginas web educativas². Un tipo de pasatiempo utilizado es el damero,³ en el que el alumno debe formar una cita juntando las letras extraídas de una serie de palabras que debe adivinar previamente. En este artículo se encuentra un damero que pretende ser de utilidad para estudiar distintas reacciones orgánicas con nombre.

Una importante dificultad con la que se encuentra el alumno a la hora de estudiar química orgánica es la gran cantidad de reacciones descritas en la bibliografía. Un buen número de ellas se denominan con el nombre de su descubridor, las llamadas reacciones con nombre, de las que existen varios centenares (Figura 1).⁴ Con frecuencia, estos nombres sirven como ayuda mnemotécnica para recordar los procesos químicos que llevan asociados, más si cabe teniendo en cuenta que muchos de los autores de estas reacciones están entre los químicos más relevantes de su época. Pasatiempos como el presente suponen una oportunidad, por tanto, no solo de conocer estas reacciones sino también a los científicos que las desarrollaron.

En las dos páginas siguientes se encuentra el damero. A continuación, un pequeño resumen de las veintidós reacciones que en él se recogen así como la solución del pasatiempo, una cita de un ilustre personaje. La referencia que acompaña

al título de cada reacción hace alusión a la publicación elegida en cada caso. Se han utilizado ejemplos relativamente recientes, todos han sido publicados en este siglo, y en los que la reacción en cuestión es claramente reconocible.



Figura 1. Químicos que dieron su nombre a las reacciones utilizadas en el damero presentado en este artículo. De izquierda a derecha, de arriba abajo: Arthur C. Cope, Zdenko H. Skraup, William H. Perkin, Stanislao Cannizzaro, Albert Eschenmoser, Peter L. Pauson, Sergei N. Reformatsky, Robert Robinson, Walter Dieckmann, Paul Friedländer, Osman Achmatowicz, Arthur R. Hantzsch, Siegmund Gabriel, August W. von Hofmann, Anton Vilsmeier, Aleksei Y. Favorskii, Aleksei Y. Chichibabin, Carl U. F. Mannich, Ernst O. Beckmann, Tohru Fukuyama, Daniel Swern, Makoto Kumada.



M. L. Izquierdo



D. Sucunza

Universidad de Alcalá

Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica.

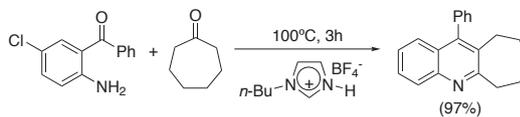
Edificio de Farmacia. Ctra. Madrid-Barcelona Km. 33,6

28871, Alcalá de Henares.

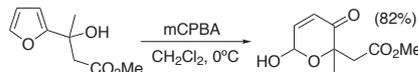
C-e: mluisa.izquierdo@uah.es, david.sucunza@uah.es

Recibido: 14/02/2013. Aceptado: 18/04/2013.

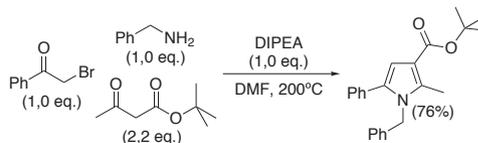
10. _____
10d 10f 10g 10i 10k



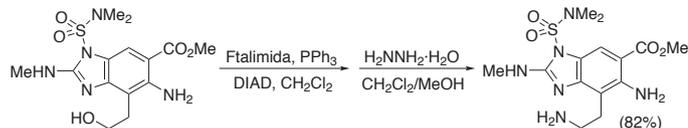
11. _____
11a 11e 11f 11i



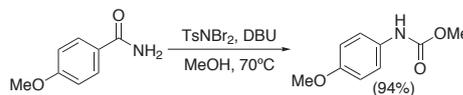
12. _____
12d 12f



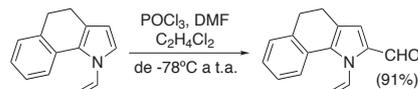
13. _____
13a 13d 13f 13g



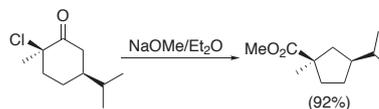
14. _____
14a 14d 14e 14g



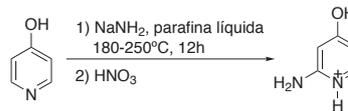
15. _____
15a 15d 15h



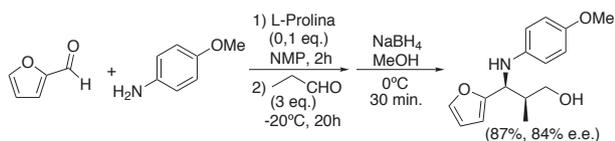
16. _____
16c 16h 16i



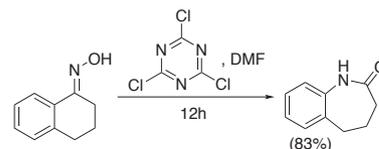
17. _____
17c 17d 17h 17k



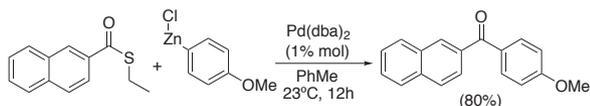
18. _____
18b 18d 18f



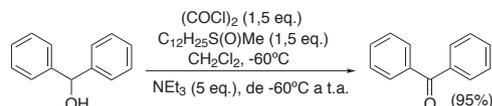
19. _____
19b 19c 19h



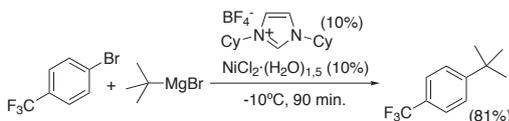
20. _____
20a 20d 20g



21. _____
21a 21c 21e



22. _____
22b 22c 22f



1. Transposición de Oxi-Cope⁵

Descubierta en 1940 por el estadounidense Arthur C. Cope (1909-1966), esta transposición sigmatrópica [3,3] en 1,5-dienos es una reacción pericíclica concertada. En ella, un grupo hidroxilo en C3 origina un enal –o una enona– después de una tautomería ceto-enólica del enol intermedio. Evans y Golob indicaron en 1975 que la desprotonación del grupo hidroxilo para formar el correspondiente alcóxido de un metal alcalino origina una considerable aceleración (10^{10} - 10^{17}) de esta transposición.

2. Síntesis de Skraup⁶

Esta síntesis de quinolinas fue descrita por el químico checo Zdenko Hans Skraup (1850-1910). En los primeros ensayos de esta reacción, Skraup calentó anilina con ácido sulfúrico, glicerol y nitrobenzeno, que le sirvió como agente oxidante y disolvente.

3. Reacción de Perkin⁷

Usada para sintetizar ácidos aromáticos α,β -insaturados partiendo de un aldehído aromático y un anhídrido de ácido carboxílico en presencia de una sal alcalina del ácido, esta reacción fue descubierta por uno de los gigantes de la química del siglo XIX, el inglés William Henry Perkin (1838-1907). Descubridor con dieciocho años del primer tinte sintético, el malva, la explotación comercial de su descubrimiento le hizo inmensamente rico. Diecisiete años después, vendió su fábrica de tintes por una fortuna y se dedicó a su ocupación favorita, la investigación pura, lo que le permitió descubrir la reacción que lleva su nombre.⁸

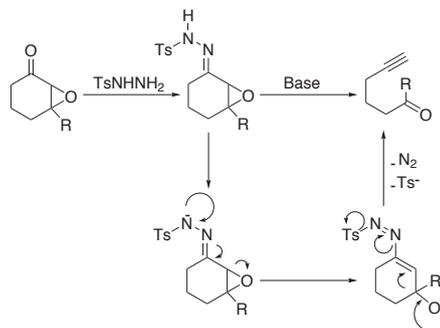
4. Reacción de Cannizzaro⁹

Esta dismutación de un aldehído sin hidrógeno en alfa catalizado por una base le debe el nombre a Stanislao Cannizzaro (1826-1910). Este político y químico italiano, que descubrió la reacción que lleva su nombre mientras estudiaba la reactividad del benzaldehído, tuvo un papel fundamental en el Congreso de Karlsruhe celebrado en 1860, en el cual se sentaron las bases para la sistematización de la Química.¹⁰

5. Fragmentación de Eschenmoser-Tanabe¹¹

En la fragmentación de Eschenmoser –o de Eschenmoser-Tanabe–, α,β -epoxicetonas reaccionan con sulfonilhidrazinas de arilo para producir alquinos y compuestos carbonílicos. No es la única reacción que debe su nombre al suizo Albert Eschenmoser (nacido en 1925), cuyo fecundo trabajo también condujo al desarrollo de la transposición de Eschenmoser-Claisen y de la sal de Eschenmoser, por citar otros dos ejemplos.

El mecanismo de esta reacción (Esquema 1) es semejante al de la fragmentación de Grob, en el que la molécula se rompe en tres partes. La desprotonación de la hidrazona intermedia conduce a la formación de un alcóxido que rápidamente sufre la fragmentación para dar un alquino, una cetona, una molécula de nitrógeno y el arilsulfonato que actúa como grupo saliente.



Esquema 1. Mecanismo de la fragmentación Eschenmoser-Tanabe.

6. Reacción de Pauson-Khand¹²

Esta reacción se produce entre un alquino, un alqueno y monóxido de carbono para formar una α,β -ciclopentenona mediante una cicloadición [2+2+1]. En el trabajo original de Peter Pauson e Ihsan Khand se empleaban cantidades estequiométricas de octacarbonil dicobalto. Posteriormente, este mediador ha sido utilizado en cantidades catalíticas, siempre que la reacción tenga lugar a altas presiones de CO, y ha sido sustituido por otros complejos metálicos, como $\text{Fe}(\text{CO})_5$ o $\text{Ru}_2(\text{CO})_{12}$.

7. Reacción de Reformatsky¹³

El químico ruso Sergei Nikolaevich Reformatsky (1860-1934) desarrolló este proceso en el que un α -haloéster en presencia de zinc metálico reaccionaba con un compuesto carbonílico para formar β -hidroxiésteres o sus productos de deshidratación. Hoy en día, existen versiones de esta reacción con otros metales, como Samario (II), cromo (II) o titanio (II), y también se aplica a otros electrófilos.

8. Anelacion de Robinson¹⁴

Esta síntesis de ciclohexenonas en la que se utilizan como reactivos una cetona y una metil vinyl cetona debe su nombre al ilustre químico inglés Robert Robinson (1886-1975), Premio Nobel en el año 1947 por sus investigaciones sobre productos naturales y en especial sobre alcaloides.

9. Condensación de Dieckmann¹⁵

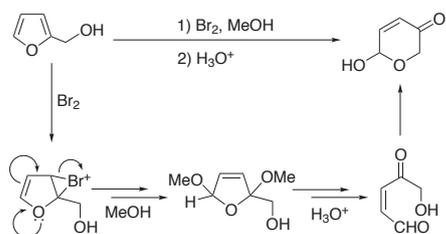
Esta reacción desarrollada por el alemán Walter Dieckmann (1869-1925) es el equivalente intramolecular de la condensación de Claisen. En ella, se obtiene un β -cetoéster por ciclación de un compuesto que cuenta con dos grupos éster en presencia de una base. Aquellos casos en los que se forman anillos de cinco o seis átomos de carbono están particularmente favorecidos.

10. Síntesis de Friedländer¹⁶

Nombrada así en honor del químico alemán Paul Friedländer (1857-1923), es un método de síntesis de quinolinas que utiliza *orto*-acilarilaminas como materiales de partida.

11. Reacción de Achmatowicz¹⁷

En este proceso, un furano se convierte en un dihidropirano. En la publicación original del polaco Osman Achmatowicz Jr. (1899-1988), el alcohol furfúrico se hizo reaccionar con bromo en metanol para dar como producto un 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofurano, que traspuso a la 6-hidroxi-2H-piran-3(6H)-ona al reaccionar con ácido sulfúrico diluido. En el Esquema 2 se recoge un mecanismo propuesto para esta reacción.



Esquema 2. Mecanismo de la reacción de Achmatowicz.

12. Síntesis de pirroles de Hantzsch¹⁸

Consiste en la preparación de pirroles sustituidos a partir de β -cetoésteres y α -halocetonas en presencia de amoníaco o aminas primarias. Su descubridor, el alemán Arthur Rudolf Hantzsch (1857-1935), también dio nombre a una síntesis de piridinas.

13. Síntesis de Gabriel¹⁹

El alemán Siegmund Gabriel (1851-1924) desarrolló este método de obtención de aminas primarias a partir halogenuros de alquilo con bajo impedimento estérico utilizando ftalimida de potasio. La *N*-alquilftalimida intermedia conduce a la amina primaria en diversas condiciones de reacción.

14. Transposición de Hofmann²⁰

Este proceso debe su nombre al alemán August Wilhelm von Hofmann (1818-1892), célebre tanto por sus méritos personales, son varias las reacciones que llevan su nombre, como por su estancia en el *Royal College of Chemistry* de Londres, donde fue profesor de William H. Perkin e inductor de los experimentos en busca de una síntesis de la quinina que derivaron en el descubrimiento accidental del primer tinte sintético, el ya mencionado malva.⁸

Mediante un mecanismo que incluye una transposición del grupo alquilo, esta reacción permite obtener a partir de una amida primaria una amina primaria con un carbono menos. Como se puede apreciar en el Esquema 3, este proceso desarrollado por Hofmann comparte muchas similitudes con otras transposiciones que han tomado el nombre de sus autores – Curtius, Lossen, Schmidt– y sirven para propósitos semejantes.

15. Reacción de Vilsmeier-Haack²¹

En ella, una amida sustituida reacciona con oxiclورو de fósforo para formar el correspondiente cloroiminio que por reacción de S_EAr con un areno activado da lugar a un

aril-aldehído o una aril-cetona. Se debe a los alemanes Anton Vilsmeier (1894-1962) y Albrecht Haack (1898-1976).

16. Transposición de Favorskii²²

Descubierta por el ruso Alekséi Yevgrafovich Favorskii (1860-1945), es una reacción de transposición que tiene lugar en ciclopropanonas y α -halocetonas cuando son tratadas con una base. Conduce a ácidos carboxílicos si la base es un hidróxido, a ésteres si se usa un alcóxido y a amidas si se utiliza una amiduro. En las α -halocetonas cíclicas se produce una contracción de anillo.

17. Reacción de Chichibabin²³

Esta reacción nombrada en honor del ruso Alekséi Yevgényevich Chichibábin (1871-1945) proporciona 2-aminopiridinas a partir de piridinas por la acción de amiduro de sodio o de potasio.

18. Reacción de Mannich²⁴

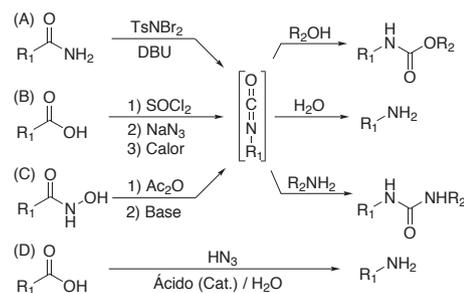
Es un método de obtención de β -aminocarbonilos mediante la aminometilación de un carbono en alfa a un carbonilo. Implica el uso de un compuesto carbonílico no enolizable, amoníaco o una amina primaria o secundaria y catálisis ácida. Es debida al químico alemán Carl Ulrich Franz Mannich (1877-1947).

19. Transposición de Beckmann²⁵

Esta transposición de oximas catalizada por ácidos que conduce a amidas fue descubierta por el alemán Ernst Otto Beckmann (1853-1923). Cuando se utilizan oximas cíclicas, se obtienen lactamas con un eslabón más. El mecanismo comúnmente aceptado consiste en una migración de un alquilo con expulsión del grupo hidroxilo para formar un nitrilio que finalmente se hidroliza.

20. Acoplamiento de Fukuyama²⁶

El japonés Tohru Fukuyama (nacido en 1948) desarrolló este método de obtención de cetonas mediante el acoplamiento entre un tioéster y un haluro organozinc en presencia de un catalizador de paladio. Presenta como ventajas que transcurre en condiciones suaves, utiliza reactivos poco tóxicos y es altamente quimioselectivo.



Esquema 3. Transposiciones de (A) Hofmann, (B) Curtius, (C) Lossen y (D) Schmidt.

21. Oxidación de Swern²⁷

Esta oxidación de un alcohol primario o secundario al aldehído o cetona correspondiente es debida al estadounidense Daniel Swern (1916-1982). Para ello, utiliza cloruro de oxalilo, dimetilsulfóxido y una base orgánica como la trietilamina. Transcurre en condiciones suaves y es compatible con muchos grupos funcionales.

22. Acoplamiento de Kumada²⁸

Una de las primeras reacciones de acoplamiento publicadas, en ella se generan enlaces C-C por reacción entre un reactivo de Grignard y un haluro orgánico. Utiliza metales de transición, Ni o Pd generalmente, como catalizadores y produce el acoplamiento de dos grupos alquilo, arilo o vinilo. Aunque ha tomado el nombre del japonés Makoto Kumada (1920-2007), los grupos de este y del francés Robert Corriu comunicaron esta reacción de forma independiente en 1972.

Conclusiones

En este artículo se muestra un damero que puede servir como recurso didáctico para estudiar reacciones orgánicas con nombre. También se incluye un pequeño resumen de las veintidós reacciones que en él se recogen así como la solución del pasatiempo, una cita de un ilustre personaje.

Agradecimientos

Los autores quisieran agradecer la colaboración del resto de integrantes del grupo de Heterobetainas del área de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, en cuyos seminarios de grupo tuvo origen este trabajo.

Material Suplementario

Este artículo contiene material suplementario, describiendo las etapas de resolución del damero (formatos PDF y POWER POINT). El material se puede descargar de la página web de la RSEQ (<http://www.rseq.org/anales/numeros-atrasados>).

Bibliografía

- Algunos ejemplos: a) S. G. Cady, *J. Chem. Educ.* **2012**, *89*, 524–525. b) N. C. Thomas, *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 1208–1209. c) T. D. Crute, S. A. Myers, *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 612–613.
- Dos ejemplos: a) <http://sciencespot.net/Pages/classpuzzle.html>, visitada el 06/06/2013. b) <http://www2.stetson.edu/mahjong-chem/>, visitada el 06/06/2013.
- a) D. Swain, *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 589. b) *J. Chem. Educ.* **1985**, *62*, 1126.
- a) L. Kurti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*, Elsevier Academic Press, San Diego, CA, 2005. b) B. P. Mundy, M. G. Eller, F. G. Favalaro, *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, Second Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2005.
- D. X. Hu, M. D. Clift, K. E. Lazarski, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1799–1804.
- B. C. Ranu, A. Hajra, S. S. Dey, U. Jana, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 813–819.
- C.-F. Xiao, Y. Zou, J.-L. Du, H.-Y. Sun, X.-K. Liu, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1243–1258.
- A. Avenzoza Aznar, *Algunos hitos en síntesis orgánica: del Malva al Tamiflu*. Universidad de La Rioja, 2009.
- M. S. Abaee, R. Sharifi, M. M. Mojtahedi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5893–5895.
- P. Román Polo, *Anales Quím.* **2010**, *106*, 137–144.
- L. N. Mander, M. M. McLachlan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2400–2401.
- R. Betik, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3279–3282.
- M. J. Girgis, J. K. Liang, Z. Du, J. Slade, K. Prasad, *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1094–1099.
- Y.-S. Sun, K. Ding, W.-S. Tian, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10437–10439.
- S. P. Chavan, A. N. Dhawane, U. R. Kalkote, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3099–3101.
- S. S. Palimkar, S. A. Siddiqui, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371–9378.
- T. H. Al-Tel, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5724–5731.
- A. Herath, N. D. P. Cosford, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5182–5185.
- P. C. Kohler, T. Ritschel, W. B. Schweizer, G. Klebe, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10809–10817.
- A. J. Borah, P. Phukan, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3035–3037.
- A. I. Mikhaleva, A. B. Zaitsev, A. V. Ivanov, E. Y. Schmidt, A. M. Vasiltssov, B. A. Trofimov, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3693–3696.
- M. Ambrosini, N. Baricordi, S. Benetti, C. de Risi, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2145–2148.
- S. Banerjee, B. Voit, G. Heinrich, F. Böhme, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2236–2238.
- Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677–3680.
- L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6272–6274.
- K. Kunchithapatham, C. C. Eichman, J. P. Stambuli, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12679–12681.
- S.-I. Ohsugia, K. Nishidea, K. Oonob, K. Okuyamab, M. Fudesakaa, S. Kodamaa, M. Node, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8393–8398.
- A. Joshi-Pangu, C.-Y. Wang, M. R. Biscoe, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8478–8481.

U 2e	N 14g	A 6i		E 21c	X 1b	P 6a	E 19b	R 13d	I 17c	E 9c	N 21e	C 17d	I 11i	A 4b		N 18d	U 20d	N 9i	C 18f	A 22f		E 1g	S 15d
	U 6c	N 4d		F 20a	R 8a	A 17h	C 19c	A 11e	S 21a	O 4j		P 2f	U 22b	E 10d	S 2a		S 12f	I 3e	E 15h	M 22c	P 3a	R 10k	E 5j
	V 15a	I 16i	E 7b	N 19h	E 13f		A 10g		D 10i	E 5e	M 14d	O 6e	S 5i	T 11f	R 7a	A 9g	R 3c		A 7g	L 10f	G 13a	O 8b	.
			T 12d	H 14a	O 5h	M 20g	A 11a	S 7i		A 18b	L 13g	V 16c	A 14e		E 5a	D 9a	I 16h	S 8f	O 7d	N 17k			

Figura 3. Solución del damero propuesto.

Combustión espontánea de una mezcla sólida de zinc, yodo y sales de amonio y estroncio

Francisco Javier Vaquero- Blanco

Resumen: La combustión de una mezcla de sustancias tras añadir una porción de ciertos líquidos es un tipo de experiencia bastante espectacular pero que ya aparece descrita en distintas publicaciones. En este artículo se expone la consecución, novedosa, de una combustión de una mezcla de sustancias sólidas simplemente al añadir varios componentes en polvo.

Palabras clave: Combustión, fuego, reacción exotérmica, catalizador, oxidación y reducción.

Abstract: The combustion of a mixture of substances after adding a portion of certain liquid is a type of experience quite spectacular but it already appears in various publications. This paper describes the achievement, innovative, of the combustion of a mixture of various substances simply by adding more powder components.

Keywords: Combustion, fire, exothermic reaction, catalyst, oxidation and reduction.

Introducción

Las reacciones de combustión son procesos de oxidación y reducción altamente exotérmicos en los que el calor generado llega a producir fuego. Este tipo de experimentos causan un gran impacto y motivación, especialmente en los alumnos de secundaria, ya sean de ESO o de bachillerato. Esto es aún más notable si la ignición de la mezcla no se produce mediante una llama sino sencillamente tras añadir unas gotas de un cierto líquido a la misma. Son prácticas que, con las debidas precauciones, pueden realizarse en un laboratorio de un Instituto de Enseñanza Secundaria y que se pueden explicar en el marco de la asignatura de Física y Química en los distintos niveles de ESO y bachillerato.

Antecedentes

Reacción de zinc y yodo¹⁻⁴

La mezcla de los dos elementos en polvo no produce ningún efecto pero si añadimos unas gotas de agua observamos unos humos de color violeta debido a la sublimación del yodo en exceso. El proceso es claramente exotérmico y las reacciones que lo describen son las siguientes.¹



F. J. Vaquero-Blanco

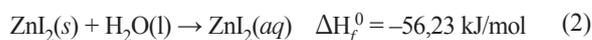
Departamento de Física y Química, I.E.S. ÍTACA.

Avda de los Castillos s/n 28925

Alcorcón (Madrid).

C-e: javiervaqueroconchi@yahoo.es

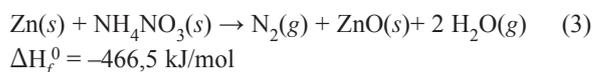
Recibido: 21/01/2013. Aceptado: 18/04/2013.



No está claro cuál es la función del agua⁴ pero, sin duda, disuelve el yoduro de zinc que se forma favoreciendo la reacción. Es una reacción bastante espectacular pero el calor generado no llega a producir llamas.

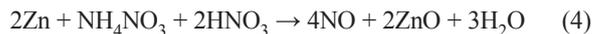
Reacción de sales de amonio y zinc^{1,2}

Si mezclamos una pequeña cantidad en polvo de sales de amonio (nitrato de amonio y cloruro de amonio) y zinc no se aprecia cambio alguno, pero al añadir varias gotas de agua se observa un proceso altamente exotérmico con la generación de humo y fuego. Una reacción que puede describir la transformación es la siguiente¹:



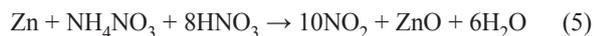
Se trata de un proceso de oxidación-reducción cuyo ajuste, aunque no trivial, no ofrece ningún problema destacable. La función del agua en el proceso es algo más compleja. Al parecer¹ la adición del agua genera una descomposición controlada del NH_4NO_3 para formar N_2O y agua. Este proceso exotérmico provoca que se derrita el nitrato y favorece el proceso de oxidación-reducción entre el nitrato de amonio y el zinc.

Hay otras² posibles reacciones asociadas al proceso. En un caso se plantea que los productos sean ZnO , NO y H_2O . Sin embargo el ajuste de la reacción redox conduce a la siguiente expresión:



La ecuación 4 no es válida para describir el fenómeno porque en el experimento solo se utilizan como reactivos Zn y NH_4NO_3 . El ácido nítrico no está incluido en el proceso.

También² se plantea la posibilidad de que los productos de la reacción que consideramos sean ZnO, NO₂ y H₂O. La formación de NO₂ no es verosímil porque se trata de un gas de color pardo que no se percibe en el experimento. Por otro lado, el ajuste de la reacción como proceso redox conduce, al igual que en la reacción anterior, a la presencia de ácido nítrico en los reactivos:



Experimento

Basándonos en la experiencia del experimento de las sales de amonio con zinc¹ hemos llegado a desarrollar un proceso similar pero con dos diferencias: 1) se utiliza la misma mezcla de sales de amonio y zinc pero no se incorpora agua para que se inicie la combustión, en lugar de ésta se añade una mezcla sólida en estado de polvo; 2) al usar la mezcla sólida el proceso de combustión tarda más en producirse que en el caso de utilizar agua.

Materiales

Como ya se ha indicado antes el experimento se basa en la unión de dos mezclas sólidas. Para abreviar denominaremos a la primera “mezcla amonio-zinc” y a la segunda “mezcla yodo-estroncio”. La composición de las mismas es la siguiente:

- **Mezcla amonio-zinc.** Consiste en una mezcla de nitrato de amonio, cloruro de amonio y zinc, todos en estado sólido y pulverizados. Aproximadamente¹ 4 g del primero, 0,5 g del segundo y 4 g del tercero.
- **Mezcla yodo-estroncio.** Se denomina así a una mezcla de yodo y cloruro de estroncio. Ambos deben estar en estado sólido y pulverizados. La experiencia indica que hay que añadir 0,2 g de yodo y 0,3 g de cloruro de estroncio.

Procedimiento

En primer lugar se preparan por separado las mezclas amonio-zinc y yodo-estroncio (Figura 1).



Figura 1. La mezcla yodo-estroncio está en la espátula y la mezcla amonio-zinc en el vasito.

A continuación se ponen en contacto las dos mezclas sólidas en un recipiente pequeño y dentro de una vitrina de gases. Después se remueve el conjunto rápidamente con una espátula. En aproximadamente medio minuto comienza la reacción. Se trata de un proceso altamente exotérmico, en el cual se desprenden humos de distintos colores y una gran llama (Figura 2).



Figura 2. La nube de humo y la llama alcanzan su apogeo en medio minuto aproximadamente.

Finalmente desaparecen los humos y la llama y el recipiente queda con un residuo amarillo-pardo que se dispersa también en torno al mismo. Si el recipiente es de plástico el calor de la reacción provoca que se funda total o parcialmente.

Discusión

La reacción entre la mezcla amonio-zinc y la mezcla yodo-estroncio es un proceso muy similar a la reacción de las sales de amonio y zinc con un poco de agua. El objeto del artículo no es un estudio detallado de mecanismos de reacción sino la introducción de un proceso novedoso con unos fines fundamentalmente educativos para un alumnado de enseñanzas medias.

En la Figura 3 se percibe la reacción de las sales de amonio con zinc tras añadir un poco de agua. Tanto en la Figura 2 como en la Figura 3 aparece en la llama el color blanco provocado



Figura 3. Humos y llamas en la reacción de las sales de amonio con zinc con unas gotas de agua.

por el óxido de zinc¹ y el color verde que presenta a la llama el zinc en polvo que no ha reaccionado. En la Figura 2 puede apreciarse, además, el color violeta de la sublimación del yodo y el rojo correspondiente a las sales de estroncio expuestas a la llama. Estas aportaciones se ven mejor en la Figura 4.



Figura 4. El yodo y el estroncio aportan humo violeta y coloración roja a la llama respectivamente.

Consideremos además los siguientes hechos:

- Las dos reacciones que estamos considerando utilizan como reactivos el nitrato de amonio y el zinc. El cloruro de amonio es un catalizador común a los dos procesos, ya que al reducir la cantidad del mismo hay un descenso de la velocidad de la reacción en los dos casos.
- En la reacción de la Figura 3 se añade agua para iniciar la reacción y en cambio en la reacción de las Figuras 2 y 4 el proceso comienza tras añadir la mezcla yodo-estroncio a la mezcla amonio-zinc. Además la acción del agua es más rápida que la de la mezcla yodo-estroncio, lo cual debe estar relacionado con la mayor superficie de contacto que origina el agua (líquido) respecto a la mezcla yodo-estroncio (sólido).
- Al preparar la mezcla de yodo y cloruro de estroncio se observa un cambio de color. Esto puede apreciarse en las Figuras 6 y 7.



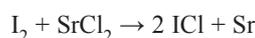
Figura 5. Cloruro de estroncio (blanco) + yodo (negro).



Figura 6. Mezcla de cloruro de estroncio y yodo (mezcla yodo-estroncio).

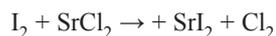
Las reacciones sólido-sólido no son muy frecuentes, pero hay casos en los que un cambio de color denota un proceso químico. Uno de los más sencillos es el del yoduro potásico y el nitrato de plomo(II). Son dos sales blancas que al mezclarse generan nitrato de potasio blanco y yoduro de plomo(II) amarillo.³ Para determinar si en el caso de la mezcla yodo-estroncio se ha producido también una reacción química han hecho las siguientes indagaciones:

- Dado que el ICl es un sólido de bajo punto de fusión⁶ se podría pensar en una reacción entre yodo y cloruro de estroncio de la siguiente forma:



De ser así el ICl, que funde a 27 °C, podría ser un medio de contacto entre NH_4NO_3 y Zn, y así se explicaría el proceso. Sin embargo los potenciales de reducción del estroncio ($E^0 \text{Sr}^{2+}/\text{Sr} = -2,89 \text{ V}$) y del I^- ($E^0 \text{I}_2/\text{I}^- = 0,54 \text{ V}$) impiden que la reacción anterior sea espontánea.

- Otra reacción posible, a priori, conllevaría la formación de cloro:



Sin embargo, de nuevo los valores de los potenciales de reducción conducen a un proceso no espontáneo ($E^0 \text{I}_2/\text{I}^- = 0,54 \text{ V}$; $E^0 \text{Cl}_2/\text{Cl}^- = 1,36 \text{ V}$). Por otro lado no se percibe el olor a cloro al realizar la mezcla de los reactivos.

- Finalmente cabe destacar que la mezcla de la Figura 6 no es una sustancia nueva ya que tanto el yodo como el cloruro de estroncio mantienen sus propiedades; pues, al añadir agua a la mezcla el cloruro de estroncio se disuelve y el yodo permanece insoluble con lo cual el primero sigue siendo un compuesto soluble en agua y el segundo permanece como compuesto muy poco soluble en agua y mantiene el color que tenía el yodo antes de la mezcla. Por otro lado, al calentar la mezcla aparece rápidamente vapores violeta típicos del yodo al sublimar y el resto se mantiene inalterado, lo cual es compatible con la alta temperatura de fusión (870 °C) del cloruro de estroncio.

De estas dos sencillas experiencias se deduce que el cloruro de estroncio mantiene sus propiedades de compuesto iónico (solubilidad en agua y alta temperatura de fusión) y el yodo mantiene las suyas como compuesto covalente molecular apolar (baja solubilidad en agua y baja temperatura de fusión). Todo indica que al realizar la unión del cloruro de estroncio y del yodo no se produce una reacción química.

Podemos deducir, por tanto, que la mezcla yodo-estroncio no supone un proceso químico pero que de algún modo propicia el contacto de las sales de amonio con el zinc para generar entre ellos una reacción de oxidación-reducción extremadamente exotérmica.

Otro aspecto a tener en cuenta es que si cambiamos el cloruro de estroncio por otro cloruro de los restantes metales alcalinotérreos el proceso de combustión no se produce.

Por último, hay que recordar que la reacción que parece que mejor describe los dos procesos mencionados es la indicada en la ecuación química (3). Se trata de un proceso de oxidación-reducción que se comentará con más detalle al tratar los aspectos educativos. Las cantidades estequiométricas de NH_4NO_3 y de Zn no se ajustan exactamente a los 4 g y 4 g que se han citado antes, pero el exceso de Zn parece dar mejores resultados y aporta la coloración verde a la llama ya mencionada antes.

Medidas de seguridad¹

Las reacciones descritas en estos experimentos son potencialmente peligrosas (por las llamas y la toxicidad de los vapores desprendidos). Siempre se deben realizar con supervisión y con las máximas medidas de seguridad (uso de vitrina extractora, guantes, gafas de seguridad, etc.).

No utilizar cantidades de reactivos superiores a las indicadas, ya que es conocido el gran poder oxidante del nitrato de amonio, especialmente cuando se encuentra en estado sólido y pulverizado. Con las normativas actuales⁵ sobre productos químicos peligrosos **el nitrato de amonio conlleva peligros físicos** (GHS01) ya que es un explosivo secundario. De hecho es un componente importante de fertilizantes (por su alto contenido en nitrógeno) y explosivos. Por calentamiento a 200 °C o por detonación se descompone fácilmente generando N_2O y vapor de agua de una forma que puede ser explosiva. Se descubrió la peligrosidad de esta sustancia cuando un barco cargado con la misma estalló en Texas city en 1947.⁷ La experiencia objeto del estudio no presenta peligro relevante si se respetan las cantidades y los procedimientos. **El zinc en polvo llevaría asociado peligros físicos** (GHS03) **y peligro para el medio ambiente** (GHS09) pero en las cantidades indicadas en el experimento no presenta un riesgo apreciable.

En todo caso, la experiencia indica que se puede obtener un buen resultado con solo 2 g de nitrato de amonio, 2 g de Zn y sin alterar las cantidades de cloruro de amonio, yodo y cloruro de estroncio (0,5 g, 0,2 g y 0,3 g).

También es importante tener en cuenta que, aunque la reacción puede tardar casi un minuto en comenzar, es conveniente realizar la unión de las dos mezclas con cierta rapidez para evitar que el proceso exotérmico comience mientras se están manipulando las sustancias citadas.

Residuos

Los gases se evacúan por la vitrina de gases del laboratorio. Los productos sólidos, como es el caso del ZnO y del

Zn sobrante se pueden tratar con ácido clorhídrico diluido y después añadir un poco de hidróxido de sodio o carbonato de sodio para situar el pH entre 6 y 8. A continuación se puede verter el residuo en un recipiente con arcillas sepiolíticas. Estas sustancias, de precio reducido, tienen una gran capacidad para absorber líquidos de manera que se puede eliminar el conjunto como residuo sólido convencional. Las cantidades de yodo y de estroncio empleadas en la experiencia son muy pequeñas con lo cuál su aparición en los residuos sólidos generados será muy reducida si se utiliza en cantidad suficiente el material absorbente ya mencionado. En todo caso nunca se debe descartar llevar los residuos al punto químico más próximo.

Aspectos educativos

Adquisición de competencias

Está claro que se desarrolla un poco la competencia lingüística por razones más que obvias. La competencia matemática se pone de manifiesto en el ajuste de la reacción (3) que parece ser la que mejor describe el proceso. A eso hay que añadir las habilidades aritméticas en los cálculos de masas de la reacción. La competencia en el conocimiento e interacción con el mundo físico se afianza de manera evidente como en cualquier experimento científico que se considere. El tratamiento de la información y la competencia digital se trabaja desde el momento en que se procese la experiencia en un soporte informático. A esto hay que añadir el tratamiento de textos, imágenes e incluso la elaboración de un vídeo sobre el experimento. La competencia social y ciudadana se adquiere al valorar la enorme incidencia de los experimentos científicos en la sociedad. En el proceso, altamente exotérmico, se puede obtener un provecho energético muy útil o bien un uso violento socialmente negativo. Finalmente hay que hablar también de la competencia cultural y artística. La experiencia genera humos, luz y fuego que pueden aplicarse a los efectos especiales de una película o bien a cualquier tipo de espectáculo artístico que requiera o haga uso de los susodichos efectos.

Contenidos

En alumnos de primer ciclo de ESO se pueden trabajar conceptos energéticos, aludiendo sobre todo a las transformaciones energéticas. Así se les puede cuestionar sobre la energía disponible en los reactivos (energía química) y sobre los tipos de energía que aparecen con los productos de reacción (energía lumínica, acústica, desprendimiento de calor, etc.). También se puede entrar en la comprobación del ajuste de la reacción aludiendo de forma elemental a la ley de Lavoisier. Otra cuestión sería el estudio de la mezcla de yodo y cloruro de estroncio de manera sencilla, considerando que el primero es insoluble en agua y que el segundo sí es soluble en agua. La sublimación del yodo es también un buen ejemplo de cambio de estado que pueden analizar con facilidad en la experiencia.

En alumnos de segundo ciclo de ESO se puede ya abordar el ajuste de la reacción por tanteo o bien por un sistema de ecuaciones. También es interesante la realización de cálculos sencillos con las masas e incluso con los moles de las distintas sustancias intervinientes. El concepto de catalizador se puede considerar al variar las cantidades de cloruro de amonio y observar cómo se

refleja ésto en la velocidad de la reacción. El estudio de la mezcla yodo + cloruro de estroncio se puede abordar con un poco más de precisión que en el primer ciclo de ESO ya que en el segundo ciclo conocen de forma sencilla los compuestos covalentes e iónicos. También es asequible para este nivel el denominado “ensayo a la llama”. Así, por ejemplo, deben reconocer que las sales de estroncio dan a la llama una coloración roja característica. En el caso del zinc el color es verdoso.

Los alumnos de Bachillerato pueden abordar el problema con una mayor complejidad. Se les pueden pedir cálculos termoquímicos y de reacciones redox. Al igualar la reacción (3) por el método ion-electrón se les debe hacer hincapié en que es una reacción en la cuál uno de los reactivos se oxida y también se reduce. El NH_4NO_3 sufre a la vez una oxidación y una reducción; el nitrógeno del catión NH_4^+ pasa del número de oxidación -3 al número de oxidación 0 del N_2 (oxidación); por otro lado, el nitrógeno del anión NO_3^- sufre una reducción al pasar de número de oxidación $+5$ a número de oxidación 0 en el N_2 . El otro reactivo, el zinc, se oxida al pasar de número de oxidación 0 a número de oxidación $+2$ en el ZnO .

También se puede preguntar a este tipo de alumnos por las posibles reacciones del yodo y el cloruro de estroncio, ($\text{I}_2 + \text{SrCl}_2 \rightarrow 2\text{ICl} + \text{Sr}$; $\text{I}_2 + \text{SrCl}_2 \rightarrow \text{SrI}_2 + \text{Cl}_2$) de manera que investiguen la espontaneidad o no espontaneidad de las mismas a partir de los potenciales estándar de reducción pertinentes. Del mismo modo sería interesante pedir a los alumnos que intenten describir el proceso redox entre el nitrato de amonio y el zinc considerando que los productos no son N_2 , ZnO y H_2O sino que el lugar del N_2 lo ocupan el NO o bien el NO_2 . Deben llegar, mediante el método ion-electrón, a las ecuaciones (4) y (5).

Conclusiones

De una forma sencilla se puede conseguir que una mezcla de sustancias sólidas genere una combustión espontánea espectacular y con un riesgo reducido. Es un proceso que no aparece descrito en la bibliografía al uso, a diferencia de procesos similares donde la combustión se inicia añadiendo sustancias en estado líquido. Además, se trata de una experiencia espectacular y sencilla de química que puede ser altamente motivadora para un variado espectro de alumnos y que desarrolla varias competencias a la vez que ilustra distintos contenidos del currículo de Física y Química de la ESO y del bachillerato.

Bibliografía

1. B. Z. Shkhashiri, *Chemical Demonstrations*, Vol 1, The University of Wisconsin Press, **1983**, 49–52.
2. M. T. Martín-Sánchez, M. Martín-Sánchez, *Trabajos experimentales en una clase de química de nivel elemental*, Instituto de Ciencias de la Educación de la Universidad de Salamanca, **1986**, 71–75.
3. T. Lister, *Experimentos de Química Clásica*, Editorial Síntesis, **2002**, 301 y 170–171.
4. M. T. Martín-Sánchez, M. Martín-Sánchez *Anales Quím.* **2002**, 98, 52–53.
5. F. I. Prada-Pérez de Azpeitia *Anales Quím.* **2012**, 108, 247–253.
6. R. J. Gillespie, D. A. Humpreys, C. N. Baird, E. A. Robinson *Química*, Vol 2, Editorial Reverté, **1990**, 882–883.
7. W. L. Masterton, E. L. Slowinski, C. L. Stanitski, *Química general superior*, Editorial McGraw-Hill, **1990**, 483.

IBERIAN MEETING ON RHEOLOGY



“Fundamental and Applied Rheology”

September 4-6, 2013



Conference Venue: Escuela de Ingenierías,
Campus Teatinos, 29071, University of Málaga



Organized by Grupo Español de Reología and
Sociedade Portuguesa de Reologia

La química del origen de la vida

César Menor-Salván

Resumen: La biogénesis es una cuestión pendiente de respuesta por la ciencia actual y un tema apasionante por sus derivadas sociales y filosóficas. Dado que la vida tal como la conocemos tiene una base química, ésta ciencia ha jugado un papel esencial en la investigación de cómo los seres vivos surgieron en nuestro planeta. Este viaje a los orígenes ha llevado al nacimiento de nuevas ramas como la química prebiótica y la química de sistemas. En este artículo realizaremos un recorrido histórico y conceptual por la química de los orígenes de la vida.

Palabras clave: Abiogénesis, química prebiótica, química de sistemas, autocatálisis, origen de la vida.

Abstract: How life begun on Earth is one of the frontiers of modern science, with strong social and philosophical implications. In the interdisciplinary approach to the biogenesis issue, the chemistry plays a central role. Also, the research in biogenesis leads to the emergence of the new branches prebiotic chemistry and systems chemistry. In this paper, we briefly review the chemistry involved in the study of the origins of life.

Keywords: Abiogénesis, prebiotic chemistry, systems chemistry, autocatalysis, origins of life.

Introducción

¿Qué es la vida? y ¿Cuál fue su origen? Cuando planteamos estas preguntas, la respuesta que se suele dar a la segunda es: *a)* somos fruto de un *diseño inteligente* o *b)* los avances en química nos han llevado a resolver el problema: moléculas orgánicas en la Tierra primitiva se organizaron de tal modo que la vida emergió. La respuesta *a)* queda fuera del ámbito de la ciencia; la *b)* se ha instaurado, irónicamente, como una creencia popular, a pesar de que carecemos de una teoría sobre el origen de la vida. La obtención de esta teoría constituye un problema epistemológico cuya resolución podría considerarse, siendo optimistas, un trabajo en curso y que nos conecta con mi primera pregunta: ¿Qué es la vida?.

A pesar del avance de la biología molecular y la bioquímica, la vida carece de una definición formal, como ya sugería Wittgenstein,¹ advirtiéndonos de que la definición de la vida desde la propia vida es inaccesible y la resolución de su enigma no compete a las ciencias naturales. Así, el intento de definición de vida se reduce a una mera caracterización fenomenológica que ha ido evolucionando conforme se iban desvelando sus mecanismos moleculares y se iba accediendo a una visión sistémica, que ahora forma parte de las *ciencias de la complejidad*.

Lazcano, una de las autoridades sobre biogénesis, suele referirse a la dificultad de definir la vida citando una frase de Nietzsche: “Hay conceptos que pueden ser definidos, mientras que otros sólo tienen historia”.²

Si citamos la réplica que Krosellek da a Nietzsche un siglo después: “Los conceptos como tales *contienen* historia, pero no *tienen* historia. Sólo pueden envejecer y afirmar algo que ya no sea acertado. Lo que cambia es el contexto”,³ el contexto en el que abordamos el problema de la biogénesis ha ido cambiando y, con él, nuestra estrategia para resolverlo. Así, hemos aprendido que la respuesta a ¿Qué es la vida? no puede expresarse, por lo que tampoco cabe expresar la pregunta, que reformulamos como *¿Qué características se encuentran en un organismo, de las que carece la materia inanimada?*. Dado que no podemos investigar el origen de algo que no podemos definir, la pregunta ¿Cuál fue el origen de la vida? carece de sentido y se transforma en: ¿cómo se asociaron esas características en los objetos que llamamos organismos?.⁴ Como expresó Oparin,⁵ uno de los pioneros en el estudio de la biogénesis, “el problema de la naturaleza de la vida y el problema de su origen se han hecho inseparables”.

Una de las características que posee la vida *tal como la conocemos* es que se trata de *vida química*. Es, entonces, lógico afirmar que la química a nivel experimental juega un papel central en el proceso que nos llevará a obtener un modelo sobre la biogénesis. Este abordaje, que revisaremos en sus puntos fundamentales a nivel histórico, constituye la parte central del programa de investigación de la química prebiótica y la química de sistemas.

Reduccionismo químico

Distribuyendo los fenómenos en niveles jerárquicos, el reduccionismo consiste en tratar de explicar un fenómeno en un nivel superior mediante los fenómenos subyacentes. Una célula viva es un catálogo de moléculas orgánicas, por lo que, bajo el enfoque reduccionista, el estudio del origen de los componentes moleculares de la vida tal vez podría explicarnos la biogénesis. Así, podemos centrar la investigación en la búsqueda de hipótesis comprobables acerca del origen de los precursores orgánicos de la célula y, una vez obtenidos éstos, crear un modelo para su organización.

Para encontrar las raíces de la biogénesis *in situ* mediante procesos químicos, a partir de precursores inorgánicos (*abiogénesis*) como contraposición a ideas creacionistas o basadas



C. Menor-Salván

Centro de Astrobiología (CSIC-INTA)
INTA-Ctra. Torrejón-Ajalvir km 4, 28850, Torrejón de Ardoz
C-e: menorsc@cab.inta-csic.es

Recibido: 30/03/2013. Aceptado 06/06/2013.

en la panspermia, debemos remontarnos al siglo XIX. Darwin propuso que la vida evolucionó partiendo de “una forma simple”, abriendo el concepto del primer ancestro común: la especie celular de la que han evolucionado todas a lo largo de la historia de la Tierra. Sin embargo, nunca abordó la cuestión de cómo surgió esa primera forma simple, delineando la idea del origen químico de la célula en una carta escrita en 1871 al botánico J. Hooker, en la que propone que la acción de fuentes de energía en una solución con precursores inorgánicos, como amoníaco y fosfato, pudo conducir a la primera forma viva.⁶ Fueron los biólogos Haeckel y Huxley quienes comienzan a elaborar esta idea, proponiendo que la célula puede reducirse a una mezcla química, denominada *protoplasma*, que pudo generarse por combinación de derivados orgánicos formados a partir de dióxido de carbono o nitrógeno.⁷ El investigador mexicano Herrera, desde finales del siglo XIX hasta los años 40 del siglo XX, lleva a cabo un abordaje experimental de su teoría de la *plasmogénesis*, primero con emulsiones de hidrocarburos, para modelizar el comportamiento de las estructuras celulares. Después sintetizó materiales poliméricos de color intenso a partir de mezclas de formaldehído y tiocianato amónico, que tomó erróneamente como pigmentos fotosintéticos, sugiriendo que el primer ente biológico pudo ser fotoautótrofo.⁸

Más influyente en el desarrollo de la química de la biogénesis fue el escenario propuesto independientemente por Oparin⁹ y Haldane.¹⁰ Aunque hay algunas diferencias entre los dos planteamientos, la base de este escenario, llamado la *teoría de la sopa prebiótica*, es la síntesis de compuestos orgánicos a partir de una atmósfera reductora. La concentración de estos compuestos orgánicos en agua líquida pudo dar lugar a los *coacervados*, precursores de la primera célula. Esta primera célula sería heterótrofa, es decir, utilizaría los compuestos orgánicos generados abióticamente como primer alimento. Los coacervados son acúmulos con algunos atributos de las células, como la capacidad de crecimiento y la absorción de material orgánico de su entorno. Si bien el planteamiento de la fase final del proceso que conduce de los coacervados al protobionte está poco definido, en coherencia con la época (la propuesta de un primer organismo heterótrofo, por ejemplo, era lógica, dado el limitado conocimiento de la bioquímica de las vías autótrofas) y responde más a un impulso por dar una explicación materialista del origen de la vida que por buscar una verdadera teoría, la fase inicial invita a la experimentación. Esta surgió gracias al modelo de Urey de una atmósfera reducida de la Tierra primitiva, rica en metano, amoníaco e hidrógeno, que motivó el célebre experimento de Miller¹¹ (ver apartado siguiente).

El planteamiento de Oparin-Haldane-Urey-Miller, nos lleva a definir la química prebiótica como una rama de la química orgánica basada en la búsqueda de síntesis robustas de los “ladrillos” moleculares de la célula (aminoácidos, metabolitos simples, lípidos, azúcares, purinas y pirimidinas). Una diferencia importante entre la síntesis orgánica y la química prebiótica es que, en este caso, las reacciones se consideran exitosas aun con rendimientos ínfimos para lo habitual en síntesis y se basan en simulaciones de ambientes *plausibles* desde un punto de vista geoquímico o astroquímico. La química prebiótica nos muestra una sorprendente coincidencia entre los componentes orgánicos obtenidos en diferentes simulaciones

geoquímicas, los que componen nuestro catálogo molecular básico, y los observados en astroquímica y meteoritos ricos en materia orgánica (condritas carbonáceas).¹² En palabras de Eschenmoser,¹³ “la coincidencia apoya fuertemente la noción de una simplicidad intrínseca en la generación de los ladrillos moleculares de la vida”.

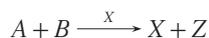
Este material, originado en una variedad de condiciones ambientales, ¿es relevante en el proceso de abiogénesis?, ¿puede implicar que la bioquímica tal como la conocemos es *universal*? o ¿fueron posibles *varios orígenes de la vida* diferenciados? Carecemos de respuesta, lo que implica que el gran problema al que se enfrenta la química prebiótica es el salto entre un sistema multicomponente, en equilibrio o próximo al equilibrio termodinámico, y la bioquímica: un sistema altamente organizado que exhibe procesos de autoorganización molecular, homeostático y en un estado lejos del equilibrio, gracias a una intrincada red de obtención de energía y de regulación.

Observada como sistema químico, las dos características fundamentales de la vida son, primero y en palabras de Bernal, que “la vida contiene un componente diferente de un sistema físico. Un componente *histórico*”.⁴ Este componente histórico, a nivel molecular, requiere de un *replicador*, que transfiera la información del sistema: los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Segundo, que el sistema de replicación está soportado por una red química cooperativa y estable.

La necesidad de replicador nos lleva a una redefinición del concepto de estabilidad. A diferencia de una mezcla de hidrógeno y oxígeno, que es estable cinéticamente de modo *estático*, mientras no exista un factor *externo* que la active y la dirija hacia un estado de equilibrio termodinámico (formación de agua al reaccionar la mezcla de hidrógeno y oxígeno), un sistema vivo mantiene estabilidad cinética en condiciones lejanas al equilibrio termodinámico de modo *dinámico*. La caracterización de la vida como un sistema con *estabilidad cinética dinámica* fue elaborada por Pross,¹⁴ proponiendo que es la renovación de la población de moléculas replicativas la que mantiene la estabilidad cinética del sistema (como una carrera de relevos). En su búsqueda de la raíz molecular de la evolución biológica, Pross sugiere que el proceso evolutivo comienza cuando una entidad replicativa simple (que es posible que nunca identifiquemos) emerge en el mundo prebiótico.¹⁵ Así, el proceso evolutivo se dirige hacia su máxima estabilidad cinética dinámica, ya sea un sistema no vivo (evolución química) o un sistema vivo (evolución darwiniana). La evolución a nivel químico es un proceso divergente en el que hay múltiples caminos para incrementar la estabilidad cinética dinámica del sistema. Esta divergencia conduce al incremento de complejidad, visto como el establecimiento de una red cooperativa de reacciones que mantiene al sistema en un estado estacionario: el metabolismo.¹⁶ Un sistema gobernado termodinámicamente, por el contrario, es convergente y conduce a un estado único que Pross define como *sumidero termodinámico*. Si dividimos la vida en tres subsistemas: el subsistema replicativo (ácidos nucleicos), el subsistema metabólico y el subsistema de celularización (membranas), la idea de la acción cooperativa hacia la máxima estabilidad cinética, convierte en obsoleta la discusión clásica acerca de cuál fue el primer subsistema en establecerse.¹⁷ La única presencia de moléculas replicativas, como ARN, no conduce

a un aumento de complejidad y no evoluciona hacia su mayor estabilidad cinética. Y un sistema de reacciones complejo, sin un sistema de replicación, no puede mantener su estabilidad cinética, entrando en el régimen termodinámico. Este hecho nos introduce en la *diversidad funcional*, subyacente a nivel molecular en una célula viva y que diferencia a un sistema químico con capacidad evolutiva.

En el núcleo de la propuesta de Pross se encuentra el concepto de *autocatálisis*, central para entender el funcionamiento de la vida a nivel químico y, por tanto, para entender su origen. La autocatálisis se puede definir como la catálisis de una reacción mediante uno o más de sus productos:



Se puede experimentar un proceso de este tipo acercando un micrófono a un altavoz en el mismo sistema de sonido. El desagradable chirrido que se produce es resultado de la amplificación autocatalítica. En una célula, la generación de nuevas moléculas replicativas es autocatalítica, así como la reproducción de la membrana. Sin embargo, la autocatálisis no puede mantener estabilidad cinética por sí misma: una molécula de ácido nucleico autorreplicándose conduciría a un aumento parabólico de su concentración, de tener un aporte ilimitado de precursores.¹⁸ Pero estos subsistemas se encuentran integrados en una red autorregulada, que contiene un sistema metabólico cuyo núcleo es un sistema de ciclos de moléculas pequeñas, además de los sistemas formados por los componentes macromoleculares. Algunos son ciclos simples¹⁹ y podemos expresarlos de manera general como:

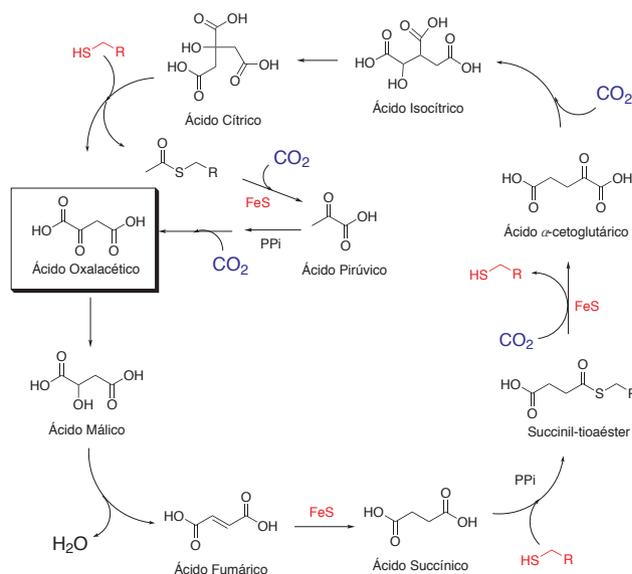


Un ejemplo de ciclo simple es el ciclo de Krebs, en el que X es una molécula de oxalacetato, A es un grupo acetilo (acetil-coenzima A) y B es dióxido de carbono. El ciclo está presente, ya sea de forma cerrada o en forma abierta e incompleta, en todos los organismos vivos. Esta forma incompleta es útil en la generación de intermedios metabólicos y el estudio de la filogenia procariótica sugiere que pudo estar así presente en los primeros organismos vivos.²⁰ Esto es coherente con la idea que estamos estudiando, ya que para que el sistema se sostenga en estado cinéticamente estable, la estructura metabólica requiere de un núcleo autocatalítico, formado por ciclos que podemos expresar de modo general como:



Un ejemplo de este tipo es el ciclo de Krebs reverso, reductor o ciclo de Arnon, que forma parte del metabolismo *autótrofo* de ciertas bacterias y que pudo estar presente como mecanismo de fijación de carbono desde el primer ancestro común.¹⁹ El ciclo fija el dióxido de carbono (A) como oxalacetato (X) (Esquema 1). La necesidad de un núcleo metabólico autocatalítico está bien establecida y es central en modelos teóricos acerca de la construcción del sistema vivo a nivel molecular, como la teoría del *quimiotón* de Gánti,²¹ la *autopoyesis* de Maturana y Varela,²² y la moderna teoría de *sistemas (M,R)* de Rosen.²³ Los ciclos metabólicos de fijación de CO_2 en nuestro planeta y responsables de toda la biomasa

existente, son seis: el ciclo de Arnon, el ciclo de Calvin-Benson, el ciclo del dicarboxilato/hidroxiacetato, el ciclo del 3-hidroxiacetato, el bi-ciclo del 3-hidroxiacetato y la ruta de Wood-Ljungdahl.²⁴ Es interesante que, salvo el ciclo de Wood-Ljungdahl, el resto son autocatalíticos y todos incluyen pasos o componentes relevantes desde el punto de vista de la química prebiótica.



Esquema 1. Esquema simplificado del ciclo de Arnon o ciclo de Krebs inverso. FeS designa los enzimas que implican *clusters* de hierro-azufre, cuyo papel en la biogénesis pudo ser fundamental. Este ciclo pudo ser el núcleo metabólico primordial en los primeros pasos de la vida.

El proceso evolutivo comienza con el establecimiento de una *red*: un producto de un ciclo autocatalítico se integra en otra reacción sucesiva y esta subred se integra con los subsistemas de replicación o compartimentalización (Figura 1). La aparición de la catálisis cruzada, la retroalimentación y la autocatálisis reflexiva (debida a la red en su conjunto más que debida a reacciones individuales) parecen ser los pasos básicos. Pero ¿cómo tuvo lugar la formación del primer sistema químico con capacidad evolutiva? ¿Qué catalizadores permitieron el nacimiento de una red autocatalítica y cómo se originaron? La bioquímica se sustenta en los enzimas, pero no podemos responder a la cuestión de cómo se llegó a nuestro sistema enzimático. Sin embargo, existen diversas propuestas basadas en la *deconstrucción* de la bioquímica actual. Por ejemplo, llama la atención el hecho de que la *promiscuidad* catalítica de los enzimas implicados en el metabolismo central es mayor que en el metabolismo secundario, considerado un producto biológico.²⁵ Además, el metabolismo central está conservado a lo largo de toda la evolución y para autores como Harold Morowitz, estos hechos nos dan una pista básica acerca de la biogénesis, proponiendo que ciclos como el de Arnon son *fósiles vivientes* que constituyen una prueba en sí mismos de cuál fue el primer paso de la vida. Así, es posible que el metabolismo se inicie en un pequeño repertorio de enzimas sencillas poco específicas y/o dotadas de promiscuidad que dieron lugar al núcleo del sistema.

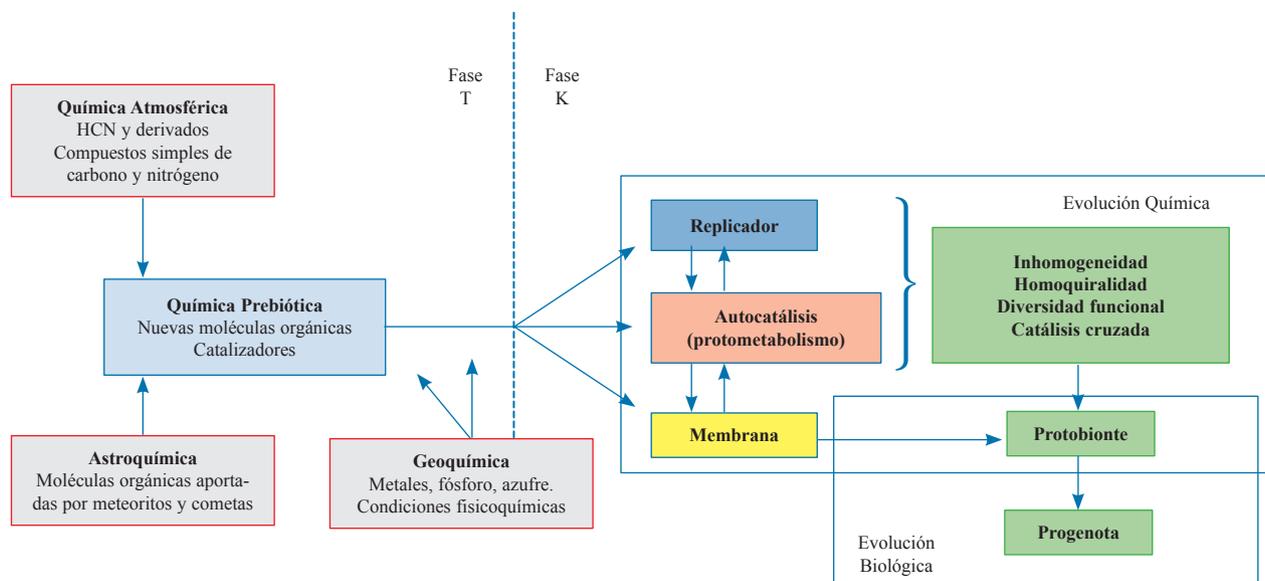


Figura 1. Posibles fases en el origen de la vida celular. La fase T representa la zona de estabilidad termodinámica. En la fase K aparecen los sistemas lejos del equilibrio y se corresponde con la fase de estabilidad cinética dinámica. La gran cuestión pendiente de la abiogénesis es cómo sobrepasar la barrera entre las dos fases: de un sistema de reacciones multicomponente en equilibrio a una red cooperativa lejos del equilibrio.

Análogamente, la importancia de cofactores basados en complejos de metales de transición, cuya existencia prebiótica es plausible, y en heterociclos nitrogenados puede indicar un origen prebiótico para ellos. La conexión entre las estructuras químicas de muchos cofactores heterocíclicos y los nucleótidos con los que se construyen los ácidos nucleicos podría sugerir un escenario común en su origen.²⁶

Hablando sobre las dificultades para definir un modelo sobre el origen de la vida basado en un protometabolismo, Orgel señala que si encontramos un sistema de ciclos análogo a un metabolismo, que pudiera haber operado en la Tierra prebiótica y que pudiera generar nucleótidos, la mayor parte de los obstáculos para la construcción de un modelo sobre la abiogénesis desaparecerían.²⁷

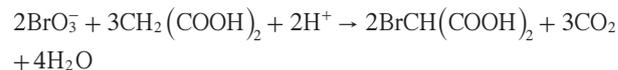
El reduccionismo de la *química prebiótica* y su visión no evolutiva de la abiogénesis, nos ha permitido averiguar cómo se forman los componentes, pero no da pistas para la comprensión de cómo emergen las propiedades del sistema vivo. Para alcanzar una visión holística, surge la *química de sistemas*,²⁸ cuyo objetivo es la búsqueda de los primeros ciclos autocatalíticos prebióticos y la integración de los subsistemas metabólico, replicativo y celular en el origen de la vida, buscar la raíz química de la evolución darwiniana y el origen de las propiedades exclusivas de la vida como sistema químico:

- Estabilidad cinética dinámica y diversidad funcional, sustentadas por una red química autocatalítica.
- Teleonomía, entendida como intencionalidad orientada al mantenimiento de la estabilidad cinética, y, en consecuencia, falta de finalidad del sistema (en términos aristotélicos, presenta causa eficiente pero carece de causa final).
- Ruptura de la simetría enantiomérica (homoquiralidad) y de la simetría espacial (inhomogeneidad física y química).
- Sistema lejos del equilibrio termodinámico.

Dos reacciones químicas inspiradoras

Es curioso que las dos reacciones químicas que revolucionaron el estudio de la abiogénesis, no tengan conexión con la bioquímica y los componentes químicos implicados no tienen relación alguna con la química prebiótica. Sin embargo, posiblemente sean dos de las reacciones químicas más importantes del siglo XX y sin duda han contribuido decisivamente al nacimiento de la moderna química de sistemas y al estudio del origen de la vida: la reacción de Belousov-Zhabotinsky (BZ) y la reacción de Soai.

La primera de ellas, desarrollada por el bioquímico soviético Belousov en 1951²⁹ en su búsqueda de un análogo *in vitro* del ciclo de Krebs, consiste en la oxidación del ácido malónico por bromato, catalizada por cerio:



Esta ecuación es la suma de una red de unas 18 reacciones acopladas con un motor autocatalítico:



Si se lleva a cabo la reacción sin agitar, en una placa Petri y añadiendo un indicador redox (ferroína), rojo en presencia de Ce(IV) y azul en presencia de Ce(III), se observa la formación de un patrón de bandas (Figura 2). Este patrón muestra una ruptura de la simetría espacial: desaparece la homogeneidad química de la disolución, con la aparición espontánea de morfología y cooperatividad a nivel molecular: *orden*. Esta aparente contradicción con la termodinámica del equilibrio se resuelve considerando que el sistema está *lejos del equilibrio* y da lugar a la formación de lo que Prigogine denominó *estructura disipativa*:³⁰ un orden que surge de la fluctuación, temporal, dinámico y que se mantiene mientras *disipa* energía

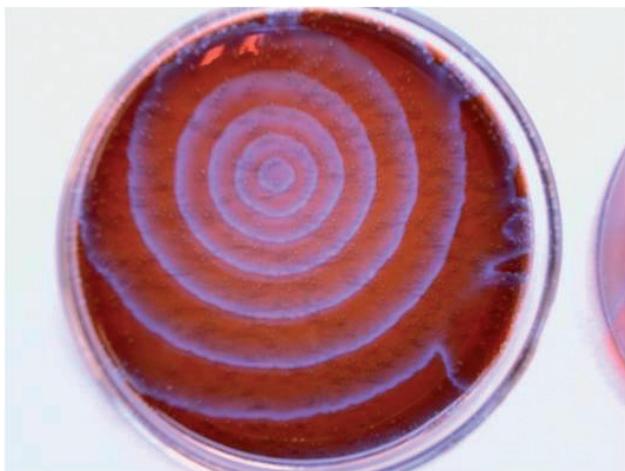
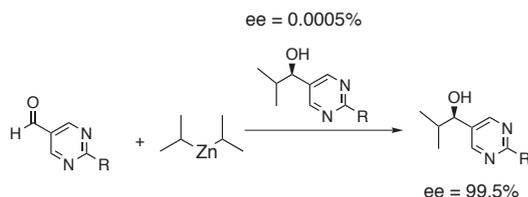


Figura 2. Ruptura espontánea de la homogeneidad: formación de patrones de bandas durante la reacción BZ.

química. ¡La reacción BZ nos estaba mostrando una de las características químicas de la vida!

La segunda reacción fue desarrollada por el grupo del químico japonés Soai en los años 1990.³¹ Consiste en la síntesis autocatalítica de 5-pirimidin-alcenoles por adición de diisopropilzinc a pirimidin-5-carbaldehídos (Esquema 2). Si se inicia utilizando un 5-pirimidil-alcenol quiral con un leve exceso enantiomérico, conduce a un producto prácticamente homoquiral, en un proceso de amplificación de la fluctuación previa. Estamos ante otro caso de ruptura de simetría provocado por un sistema autocatalítico y otra de las características químicas de la vida. Estas reacciones llevaron a pensar que las propiedades de la vida, como la homoquiralidad, la teleonomía o la diversidad son *propiedades emergentes*: propiedades que surgen asociadas a la complejidad del sistema.



Esquema 2. Reacción de Soai. Amplificación autocatalítica de un pequeño exceso enantiomérico (ee) previo del producto.

Sin embargo, no tenemos evidencias experimentales que expliquen el origen de la homoquiralidad biológica y aún tenemos que encontrar pruebas que de que la vida es una propiedad emergente, es decir, que pueda surgir de un sistema químico complejo basado en la autocatálisis.

Química prebiótica: la química del triple enlace del carbono

La química prebiótica comenzó como tal en el año 1953, cuando Miller simuló la que, según los modelos de la época, era la atmósfera terrestre antes del origen de la vida, hace más de 4000 millones de años: una mezcla de metano, amoníaco, hidrógeno y vapor de agua. Sometió la atmósfera a descargas

eléctricas (Figura 3), simulando las tormentas, obteniendo una abundante cantidad de materia orgánica. La mayor parte de la materia orgánica obtenida de este modo es un material macromolecular, muy variable, estable químicamente, llamado *tholin*.³² Sin embargo, Miller separó por cromatografía en capa fina una serie de aminoácidos, sobre todo glicina y alanina.

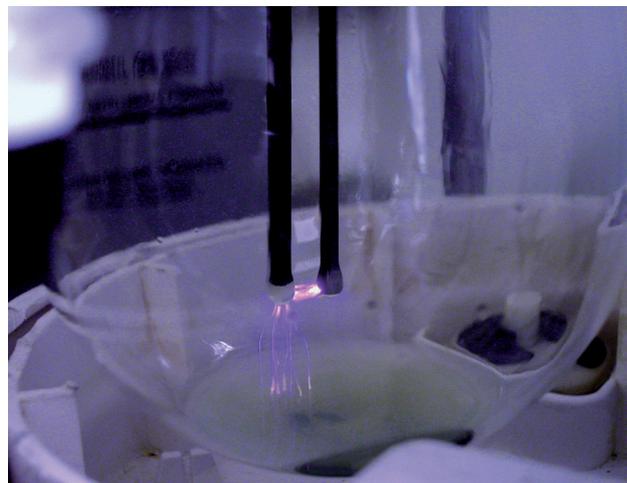
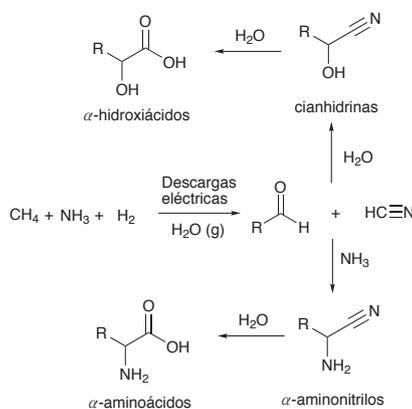


Figura 3. Experimento de Miller modificado. Las descargas a través de la “atmósfera” hacia el “mar” provocan la acumulación de materia orgánica en el agua.

Análisis realizados con medios modernos muestran que en los experimentos basados en el diseño de Miller se genera una nutrida biblioteca de aminoácidos e hidroxiaácidos. La clave de la reacción es el cianuro de hidrógeno (HCN), producido en gran cantidad en las atmósferas ricas en metano y nitrógeno. La formación de los aminoácidos e hidroxiaácidos tiene lugar por la síntesis de Strecker y la vía de la cianhidrina (Esquema 3).³³

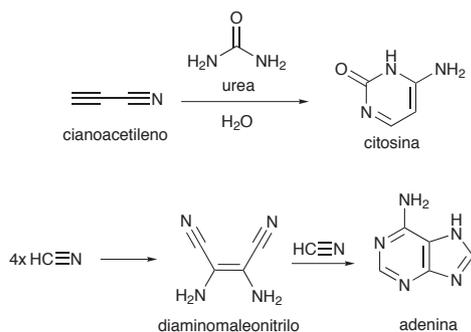


Esquema 3. Síntesis de Miller de aminoácidos e hidroxiaácidos.

Poco tiempo después, en la década de 1960, tres experimentos demostraron que el origen prebiótico de las bases nitrogenadas del ARN también es plausible: la síntesis de adenina de Oró y Kimball³⁴ a partir de cianuro amónico, la síntesis de Ferris-Orgel³⁵ de adenina por polimerización de HCN inducida por rayos ultravioletas, y la reacción de Ferris, Sanchez

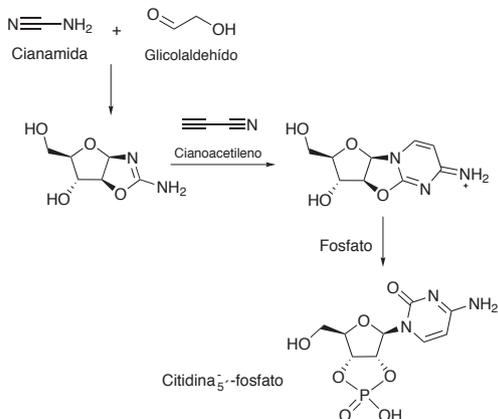
y Orgel,³⁶ entre cianoacetileno (posiblemente presente en la atmósfera primitiva) y urea para producir citosina (Esquema 4).

Estas reacciones dieron un papel esencial al HCN en el estudio de la biogénesis, a pesar de las críticas a este tipo de experimentos, centradas en la dificultad geoquímica para lograr suficiente concentración de los reactivos y en acceder a la fase cinética de la biogénesis (Figura 1). Gran parte del esfuerzo posterior se centró en superar las dificultades conceptuales y extender las posibilidades sintéticas del cianuro. Su interés sigue vigente, tanto desde el punto de vista de la biogénesis como el de la química de objetos del Sistema Solar, gracias a trabajos recientes, como el del grupo de Saladino y Di Mauro, en el que demuestran que la formamida, que se puede generar por hidrólisis del HCN, es un precursor prebiótico de nucleobases y aminoácidos, en especial con el concurso de catalizadores minerales.³⁷



Esquema 4. Síntesis de citosina de Ferris, Sánchez y Orgel y síntesis de Oró y Ferris-Orgel de adenina por polimerización de HCN.

En el español Centro de Astrobiología,³⁸ demostramos que la urea, que puede generarse en importantes cantidades a partir de los *tholines*,³⁹ es un eficaz precursor de purinas y pirimidinas en hielos bajo atmósferas ricas en metano. La síntesis prebiótica de las bases nitrogenadas estaba superada, pero la dificultad, sostenida 40 años, para encontrar la síntesis de los primeros nucleótidos, hizo surgir la necesidad de revisar la idea de un origen prebiótico para los ácidos nucleicos. Idea, sin embargo, revitalizada gracias a un experimento publicado en 2009 por el grupo de Sutherland,⁴⁰ en el que obtienen directamente un nucleótido, la citidina-5'-fosfato, a partir de precursores prebióticos sencillos (Esquema 5).

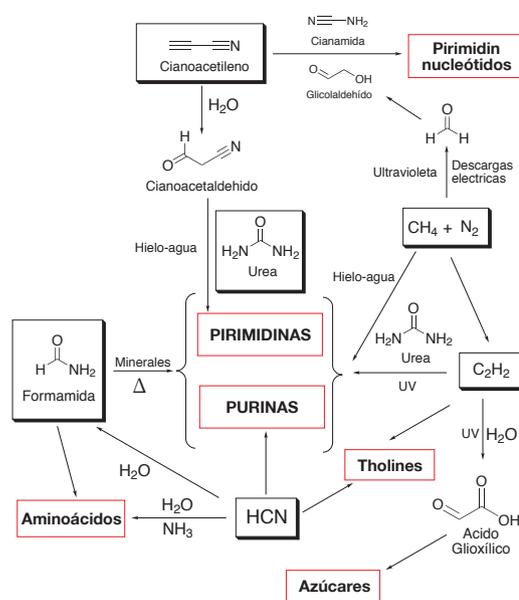


Esquema 5. Síntesis prebiótica de un nucleótido de citosina.

La relevancia del triple enlace $C\equiv N$ ha sido demostrada y sigue vigente, sobre todo gracias al papel del HCN en astroquímica. Sin embargo, el enlace $C\equiv C$ ha tenido un papel secundario en la química prebiótica. Moléculas altamente insaturadas, como el acetileno, se producen por irradiación de atmósferas con metano y nuestro grupo ha demostrado que, mediante irradiación ultravioleta, el acetileno puede ser un eficiente precursor de purinas y pirimidinas, en un ambiente a baja temperatura.⁴¹ Este modelo de baja temperatura es relevante para entender la química presente en Titán, una de las lunas de Saturno, y el satélite joviano Europa, lugares en los que parece claro que coexisten el agua líquida y el hielo. También pudo ser clave en un posible periodo frío de la Tierra primitiva, durante el Hadeano (hace unos 4000 millones de años), según algunas hipótesis, que sugieren que la vida tuvo que surgir en un momento lo suficientemente frío como para asegurar la estabilidad de los recién formados ARN y membranas. Uno de los productos formados por irradiación ultravioleta de acetileno es el ácido glioxílico. Esta molécula puede ser un precursor prebiótico importante, como Eschenmoser propone en su "escenario del glioxilato". En este escenario (Esquema 6) el glioxilato y su dímero, el dihidroxifumarato, pueden ser los precursores de azúcares, aminoácidos, bases nitrogenadas y componentes del metabolismo intermediario, bajo una clave conceptual que sobrepasa la química prebiótica clásica: constituir el primer paso en el origen del primer sistema bioquímico.

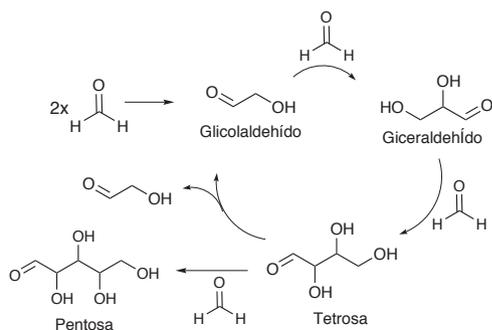
En busca del origen de la bioquímica

Durante más de un siglo, el único ciclo experimental abiótico y autocatalítico en el estudio de la biogénesis fue la síntesis de Butlerov o reacción de la formosa,⁴² que consiste en la polimerización del formaldehído a pH básico para formar azúcares (Esquema 7). La reacción es autocatalítica en su primer paso, la formación de glicolaldehído, que actúa como activador y catalizador.



Esquema 6. Mapa de las rutas principales de la química prebiótica basada en el triple enlace del carbono.

Esta reacción fue descubierta casualmente por Butlerov a finales del siglo XIX, debido a que utilizó formaldehído impuro en un experimento sobre la reacción de Cannizzaro; la presencia fortuita de glicolaldehído derivó en una serie de tetrasas, aldopentosas y hexosas, entre otros compuestos. Al llevar a cabo la reacción en solución acuosa, la degradación de los azúcares es muy rápida, dando lugar a hidroxiácidos y un rendimiento muy bajo en pentosas y hexosas. Sin embargo, en un interesante experimento llevado a cabo por el grupo de Davis,⁴³ se demuestra que si llevamos a cabo la reacción de Butlerov encapsulada en liposomas, en los que la difusión de los azúcares a través de la membrana (previa formación de complejo con borato) actúa como regulador, el rendimiento en la formación de aldopentosas aumenta significativamente. Este experimento tiene dos lecturas: ejemplifica la fuerza de la unión de un núcleo autocatalítico con un medio de control y un sistema de encapsulamiento y, por otro lado, muestra una interesante preferencia por las pentosas. ¿Es posible que el papel de la ribosa (una pentosa) del ARN sea jugado por ésta debido a la preferencia en su síntesis prebiótica?



Esquema 7. Reacción clásica de la Formosa o de Butlerow.

Morowitz⁴⁴ sugiere que el encapsulamiento (celularización) debe ser un paso temprano en el origen de la vida y es posible que, previamente a la primera célula, no hubiera un sistema protometabólico aislado ni una molécula replicadora sin los otros subsistemas, sino una *protocélula*.

La capacidad de auto-reproducción de las vesículas lipídicas fue puesta de manifiesto por el grupo de Luisi con un experimento sencillo:⁴⁵ la hidrólisis de anhídridos de ácidos grasos, como los de los ácidos caproico u oleico, es muy lenta debido a su insolubilidad; pero si se hidroliza el anhídrido en presencia de vesículas formadas por su ácido, la hidrólisis es muy rápida y tiene lugar el auto-ensamblado y la replicación de las vesículas siguiendo un mecanismo autocatalítico.

Este resultado llevó a sugerir que una primera protocélula con capacidad reproductiva se puede conseguir con una maquinaria de síntesis de precursores de la membrana, encapsulada en vesículas lipídicas. Así, surge un nuevo programa de investigación en biogénesis destinado a crear células artificiales y modelos de protocélulas que han ido mostrando resultados prometedores⁴⁶ y que se integra en la *biología sintética*.

¿Cuál pudo ser el motor autocatalítico en torno al cual se organiza el sistema bioquímico? Para Morowitz,⁴⁷ el metabolismo intermediario transporta en sí mismo una información que debería poderse trazar hasta el protometabolismo: un

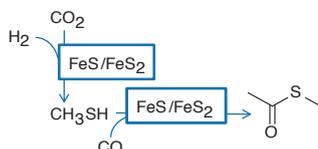
sistema metabólico autótrofo basado en el ciclo de Krebs inverso y en la energía química aportada por el pirofosfato. La paradoja es que se requieren enzimas para producir el sistema metabólico y, a su vez, se requiere éste para producir los enzimas. Esta paradoja podría resolverse utilizando como catalizadores a complejos de metales de transición junto con catalizadores orgánicos de baja especificidad. Esta aproximación, basada en la bioquímica comparada, se conecta con la de De Duve,⁴⁸ que propone un *metabolismo preparatorio* o protometabolismo, basado en la formación de los *multimeros*, estructuras poliméricas de naturaleza peptídica y baja especificidad, como catalizadores en un sistema dominado por la química de los tioésteres, (fundamentales en el metabolismo, como el acetil coenzima A), en una forma primordial del ciclo de Krebs. Sin embargo, para De Duve, el proceso evolutivo comienza con la formación del RNA, con lo que el metabolismo preparatorio debe ser robusto en las condiciones ambientales originarias. Esta idea es interesante desde el punto de vista de la universalidad bioquímica: el metabolismo preparatorio de De Duve no da lugar a catalizadores ni a un núcleo metabólico concreto entre muchos caminos divergentes, sino que está constreñido por las limitaciones de las reglas químicas, con lo que las estructuras peptídicas, el metabolismo central y los primeros ácidos nucleicos son la única alternativa químicamente viable.

Durante la última década, la hipótesis de un origen quimioautotrófico del metabolismo, elaborada por Wächtershäuser⁴⁹ ha ganado interés. Influida por la filosofía de la ciencia de Popper, de quien fue alumno, Wächtershäuser observó que el planteamiento epistemológico de la química prebiótica era erróneo y no podría conducir a enunciar una teoría de la abiogénesis, sino a una mera acumulación de síntesis de aminoácidos y otras moléculas, basadas en justificaciones geoquímicas y astroquímicas. Como alternativa, plantea una hipótesis según la cual el protometabolismo se inicia mediante la fijación reductiva del carbono en superficies de sulfuros metálicos en un entorno hidrotermal, asociado a actividad volcánica. El impulso energético y reductor podría haber sido la reacción de formación de pirita:



Los sulfuros de hierro favorecerían la formación de metanotiol a partir de CO o CO₂. La carbonilación del metanotiol produciría el metiltioacetato, el análogo más simple de la acetil coenzima A, que alimentaría una forma primitiva del ciclo de Krebs inverso (Esquema 8). Las ideas de Wächtershäuser se consideraron provocativas; sin embargo, poco a poco las evidencias experimentales han mostrado que su propuesta es plausible, aunque el paso primordial de reducción de CO₂ no ha podido demostrarse. Wächtershäuser cierra el círculo, posteriormente, incorporando el HCN en el conjunto de su modelo, en forma de complejos con metales de transición (Co y Ni), como fuente de carbono. Propone que las metaloenzimas de la bioquímica actual son reminiscencias del pasado prebiótico, en el que su papel lo jugaban complejos metálicos, que incluían complejos cianurados y complejos organometálicos, en superficies de minerales. La formación de catalizadores formados por complejos organometálicos lleva a un proceso autocatalítico denominado *aceleración de ligandos*

que conlleva la expansión del sistema orgánico.⁵⁰ Así, un medio hidrotermal rico en metales de transición y usando como nutrientes de un carbono a los óxidos de carbono, COS, HCN, y CH₃SH podría haber sido el escenario del origen del metabolismo celular.



Esquema 8. Propuesta inicial de Wächtershäuser, comprobada experimentalmente. El tioéster podría servir de puerta de entrada al protometabolismo.

Si el papel del sulfuro de hierro fue visto por Wächtershäuser por deconstrucción de la bioquímica, el modelo quimioautótrofo que Russell comenzó a elaborar en los años 1990⁵¹ observa al sulfuro de hierro, además, bajo una perspectiva químico-física e incorpora un sistema de celularización y de generación de gradientes, esencial en el mantenimiento de una estructura disipativa y, por tanto, de un sistema metabólico. El contacto entre un fluido de una surgencia hidrotermal submarina, a pH elevado y rico en sulfuro y otras moléculas reducidas, con el agua de mar, a pH bajo, rica en hierro y otros metales lleva a la precipitación de la mackinawita (sulfuro ferroso). El precipitado, coloidal o membranoso contiene complejos metálicos y clústers Fe-S similares a los que se encuentran en metaloproteínas actuales, en particular a las ferredoxinas. En este medio, propone Russell, es donde tiene lugar la reducción de CO₂ por una vía análoga a la ruta de Wood-Ljungdahl, gracias a la energía proporcionada por la disipación del gradiente electroquímico a ambos lados de la membrana. Las *proto-ferredoxinas*, complejos solubles hierro-azufre estabilizados con ligandos orgánicos, como tioles alquílicos, podrían promover reacciones clave en el desarrollo de un sistema proto-metabólico, como por ejemplo la fijación de carbono mediante carboxilación reductiva. Si bien se discute la viabilidad geoquímica del modelo de Russell, constituye un sistema prometedor si consigue acumular evidencias experimentales de que pueden alcanzarse condiciones lejos del equilibrio, procesos de autoorganización y expansión de la diversidad de moléculas orgánicas a partir de CO₂. El posible papel de los sulfuros metálicos en el origen del metabolismo ha inspirado diversas aproximaciones experimentales, cuyos resultados invitan a seguir explorando esta vía. Actualmente, nuestro grupo de investigación estudia el potencial de sulfuros de hierro reducidos naturales (como la pirrotita) para promover reacciones relevantes en el protometabolismo y sabemos que puede inducir la carboxilación reductiva de un tioéster (como análogo prebiótico del acetil-Coenzima A) a piruvato, actuando como una proto-ferredoxina.⁵²

La lucha por entender el origen del subsistema metabólico se une al trabajo realizado para entender el origen de los componentes macromoleculares de la célula, como péptidos y ácidos nucleicos, aún en un estado temprano de desarrollo experimental y cuyo tratamiento excede el propósito del presente trabajo.

A pesar de los avances expuestos, apenas podemos responder a la mayor parte de las preguntas en torno a la biogénesis, como por ejemplo cual fue el papel del fosfato, cómo se originaron las primeras membranas lipídicas, cual es el origen de la homociralidad biológica o si el primer metabolismo fue quimioautótrofo, fotoautótrofo o heterótrofo. ¿Es posible que la química experimental pueda acercarnos a la respuesta al misterio de la biogénesis? No por sí sola, pero aún necesitamos trabajar más para saber si la respuesta se halla dentro del laboratorio.

Conclusiones

Es una posibilidad a considerar que la comprensión del origen de la vida no sea accesible a través de la química experimental y ya tenemos claro que la resolución de esta cuestión pasa por abandonar el reduccionismo y dirigirnos hacia un enfoque *sistémico* y *transdisciplinar* que engloba múltiples campos. A pesar de ésta limitación, la investigación de la abiogénesis nos ha permitido obtener una perspectiva global de la base química que sustenta la célula viva, modelar nuestra visión filosófica de la vida, comprender la naturaleza de la vida como fenómeno, nos permite entender mejor la química de lugares fuera de la Tierra y ha dado lugar al nacimiento de nuevas ramas, como la química de sistemas. El problema de la vida y su origen pone a prueba los límites de nuestra metodología de pensamiento científico y es en el viaje hacia su resolución donde encontramos su mayor aporte para el pensamiento humano, independientemente de dónde o cuando se encuentre ésta.

Agradecimientos

A Isabel Robledo, por su asistencia en la preparación del manuscrito y a los revisores anónimos, cuyos interesantes comentarios invitan a escribir más. Sería justo agradecer al SEPE (Servicio Público de Empleo Estatal) su subsidio de desempleo, sin el que no habría sido posible este trabajo.

Nota del editor

Este artículo ha sido galardonado con el Premio Senent 2013 concedido por el Grupo de Didáctica e Historia de las Reales Sociedades Españolas de Física y de Química

Bibliografía

1. L. Wittgenstein, *Tractatus Logico-Philosophicus*, Alianza Universidad, Madrid, **1997**.
2. A. Lazcano, *Chem. Biodivers.* **2007**, *5*, 1–15.
3. R. Koselleck, *Begriffsgeschichtliche Probleme der Verfassungsgeschichtsschreibung*, en *Der Staat Beiheft 6*, **1983**.
4. S. Tirard, M. Morange, A. Lazcano, *Astrobiology*, **2010**, *10*, 1003–1009.
5. A. Oparin, *Genesis and Evolutionary Development of Life*, Academic Press, New York, **1968**.
6. “if (and oh! what a big if!) we could conceive in some warm little pond, with all sorts of ammonia and phosphoric salts, light, heat, electricity, etc., that a proteine compound was chemically formed ready to undergo still more complex changes.”

7. a) E. Haeckel, *The Wonders of Life*, Watts, London, **1905**.
b) T. H. Huxley, *Fortnightly Review* **1869**, *5*, 129–45.
8. a) L. Perezgasa, E. Silva, A. Lazcano, A. Negrón-Mendoza, *Int. J. Astrobiol.* **2003**, *2*, 1–6. b) A. L. Herrera, *Science* **1942**, *96*, 14–15.
9. a) A. Oparin, *The Origin of Life*, Macmillan, New York, **1938**.
b) A. I. Oparin, *The Origin of Life*, Dover, New York, **1952**.
c) A. I. Oparin, *Origen de la vida sobre la Tierra*, Tecnos, Madrid.
10. J. Haldane, *Rationalist Annual* **1929**, 148–153
11. S. Miller, *Science* **1953**, *117*, 528–531.
12. a) A. S. Burton, J. C. Stern, J. E. Elsilá, D. P. Glavin, J. P. Dworkin, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5459–5472. b) M. P. Callahan, K. E. Smith, H. J. Cleaves, J. Ruzicka, J. C. Stern, D. P. Glavin, C. H. House. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2011**, *108*, 13995–13998.
13. A. Eschenmoser, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12821–12844.
14. A. Pross, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1905–1921.
15. A. Pross, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8374–8371.
16. A. Pross, *J. Syst. Chem.* **2011**, *2*, 1–10.
17. J. Peretó, *Int. Microbiol.* **2005**, *8*, 23–31.
18. A. Luther, R. Brandsch, G. von Kiedrowski, *Nature* **1998**, *396*, 245–248.
19. J. Peretó, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5394–5403.
20. M. Huynen, T. Dandekar, P. Bork, *Trends Microbiol.* **1999**, *7*, 281–291.
21. T. Ganti, *The Principles of Life*, Oxford University Press, Oxford, **2003**.
22. P. L. Luisi, *Naturwissenschaften* **2003**, *90*, 49–59.
23. R. Rosen, *Life Itself: a Comprehensive Inquiry into the Nature, Origin and Fabrication of Life*, Columbia University Press, New York, **1991**.
24. G. Fuchs, *Annu. Rev. Microbiol.* **2011**, *65*, 631–658.
25. P. Carbonell, G. Lecointre, J. L. Faulon, *J. Biol. Chem.* **2012**, *286*, 43994–44004.
26. a) A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 5–39.
b) A. D. Ellington, *Chem. Biodiv.* **2007**, 633–655.
27. L. E. Orgel, *PLoS Biol.* **2008**, *6*, e18.
28. G. von Kiedrowski, S. Otto, P. Herdewijn, *J. Syst. Chem.* **2010**, *1*, 1.
29. N. Shanks, *Found. Chem.* **2001**, *3*, 33–53.
30. I. Prigogine, *¿Tan sólo una ilusión? Metatemas Tusquets*, Barcelona, **2009**
31. K. Soai, T. Shibata, H. Morioka, K. Choji, *Nature*, **1995**, *378*, 767–768.
32. M. Ruiz Bermejo, C. Menor-Salván, *Anales Quim.* **2007**, *103*, 14–22.
33. J. L. Bada, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2186–2196.
34. J. Oró, P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **1962**, *96*, 293–313.
35. J. Ferris, L. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4976–4977.
36. J. Ferris R. A. Sanchez, L. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1968**, *33*, 693–704.
37. R. Saladino, G. Botta, S. Pino, G. Costanzo, E. Di Mauro, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5526–5565.
38. C. Menor-Salván, M. R. Marín Yaseli, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5404–5415.
39. F. Raulin, C. Brassé, O. Poch, P. Coll, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5380–5393.
40. M. W. Powner, B. Gerland, J. D. Sutherland, *Nature* **2009**, *459*, 239–242.
41. C. Menor-Salván, M. R. Marín Yaseli, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6488–6497.
42. L. Orgel, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *39*, 99–123.
43. P. M. Gardner, K. Winzer, B. G. Davis, *Nature Chem.* **2009**, 377–383.
44. H. Morowitz, *Beginnings of Cellular Life*, Yale University Press, New Haven, **1992**.
45. a) S. Lonchin, P. L. Luisi, P. Walde, B. H. Robinson, *J. Phys. Chem. B.* **1999**, *103*, 10910–10916. b) P. L. Luisi, P. Walde, T. Oberholzer, *Curr. Op. Colloid Interface Sci.* **1999**, *4*, 33–39.
46. P. Walde, *BioEssays* **2010**, *32*, 296–303.
47. H. Morowitz, J. D. Kostelnik, J. Yang, G. D. Cody, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 7704–8.
48. I. Fry, *Orig. Life Evol. Biosph.* **2011**, *41*, 3–16.
49. G. Wächtershäuser, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1990**, *87*, 200–204.
50. C. Huber, F. Kraus, M. Hanzlik, W. Eisenreich, G. Wächtershäuser, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2063–80.
51. R. E. Mielke, K. J. Robinson, L. M. White, S. E. Mcglynn, K. Mceachern, R. Bhartia, I. Kanik, M. Russell, *Astrobiology* **2011**, *11*, 933–950.
52. A. López Ibáñez de Aldecoa, F. Velasco, C. Menor-Salván, *Life*, **2013**, en prensa, DOI: 10.3390/life3020365.



Habemus papam... ¡y es químico!: Un ejemplo de relación de temas de actualidad con la enseñanza de las ciencias

Gabriel Pinto y Josep Antoni Vieta

Resumen: En este artículo se expone cómo un hecho de gran trascendencia mediática, como es la celebración de un cónclave para la elección del Papa de la Iglesia Católica, puede utilizarse para promover la motivación hacia el estudio de la química. En concreto, la información sobre la preparación de *fumatas* de color blanco o negro, asociadas de forma anecdótica a un cónclave, puede servir para el tratamiento de cuestiones sobre formulación (en español y en otros idiomas), diferencia entre sustancias orgánicas e inorgánicas, características y aplicaciones de los fumígenos (generadores de humo), y el fenómeno de la combustión. También se destaca una breve reflexión sobre la relación entre ciencia y religión, cuestión que suele inquietar a buen número de alumnos de distintos niveles educativos.

Palabras clave: Divulgación científica, fumígenos (generadores de humo), química y vida cotidiana, ciencia y religión.

Abstract: This paper explains how a fact of great media impact, as holding a conclave for the election of the Pope of the Catholic Church, can be used to increase the motivation for the study of chemistry. In particular, the information about the preparation of “*fumata*” white or black, anecdotally associated to a conclave, can be used to discuss issues about formulation (in Spanish and other languages), the difference between organic and inorganic substances, the characteristics and applications of smoke generators and the phenomenon of combustion. It also highlights a brief reflection on the relationship between science and religion, often a concern for a large number of students of different educational levels.

Keywords: Popular science, smoke generators, chemistry and everyday life, science and religion.

Introducción

Una de las áreas más atractivas de la didáctica de la química es encontrar hechos de la vida cotidiana que, de alguna manera, puedan hacer reflexionar a los alumnos de los diversos niveles educativos sobre la relevancia de esta ciencia y sus innumerables aplicaciones, así como favorecer el aprendizaje de ciertos conceptos y la resolución de cálculos químicos. En concreto, en este artículo se recogen brevemente algunas ideas de cómo la elección de un Papa, un hecho de gran importancia para el credo con mayor número de fieles a nivel mundial y en España, además de suponer una indudable trascendencia mediática, puede utilizarse también para la motivación, aunque sea puntual, hacia el estudio de ciertos aspectos de la química.

El 13 de marzo de 2013 se eligió como sumo pontífice de la Iglesia Católica, con el nombre de Francisco, al cardenal argentino Jorge Mario Bergoglio. Un dato curioso de su

biografía es que, antes de escoger el camino del sacerdocio e ingresar en el seminario, estudió química en la escuela secundaria industrial *ENET n°27 Hipólito Yrigoyen* de Buenos Aires, donde se diplomó como técnico químico.¹

No es el primer Papa que posee en su biografía una época de relación estrecha con el ámbito de la química: Juan Pablo II trabajó como obrero durante la ocupación nazi de su patria (Polonia) en la unidad de depuración de agua de una fábrica química de la empresa Solvay.²

Relación entre el color de las *fumatas* del cónclave y la química de los fumígenos

Durante la celebración del cónclave para la elección del Papa en el pasado mes de marzo se refirieron, en la prensa y en otros medios de comunicación, multitud de detalles sobre el evento. Entre estos detalles, se señaló que para elaborar un humo blanco (*fumata bianca*) o negro (*fumata nera*) (ver Figura 1) al quemar las papeletas de votación de los cardenales (según se haya elegido o no el Papa, respectivamente), se empleaba antiguamente paja seca o húmeda, respectivamente, pero que, hoy día, dada la confusión en la apreciación de un color u otro, se añaden productos químicos. También se indicó en distintos medios que, para provocar la ignición de estos productos químicos se activaban en un horno especial (ver Figura 2),³ como ya se hizo por primera vez en el cónclave anterior, celebrado en 2005.

Esta información sobre las *fumatas* dio pie a uno de los autores de este texto a solicitar a sus alumnos de química de primer curso universitario que le informaran si descubrían la composición de esos “productos químicos” que él desconocía. Varios alumnos le remitieron la información que se reflejó en medios de comunicación que, a su vez, se hicieron eco de detalles aportados por fuentes vaticanas: en el momento en el que se queman las papeletas se pone en marcha un dispositivo



G. Pinto¹



J.A. Vieta²

¹ ETS de Ingenieros Industriales, Universidad Politécnica de Madrid, 28006 Madrid.

C-e: gabriel.pinto@upm.es

² Càtedra de Cultura Científica i Comunicació Digital, Universitat de Girona.

C-e: josepantoni.vieta@udg.edu

Recibido: 09/04/2013. Aceptado: 12/05/2013.



Figura 1. Aspecto de la *fumata* blanca producida en el Vaticano el 13 de marzo de 2013 (arriba) y, desde otro ángulo, de la *fumata* negra del día anterior.



Figura 2. Estufa para quemar las papeletas del cónclave (derecha) y aparato auxiliar para la quema de los fumígenos (generadores de humo) específicos.

electrónico, en una estufa auxiliar, que activa un cartucho que contiene cinco cargas y que, a su vez, se van activando una tras otra durante un tiempo de unos siete minutos. Esos cartuchos, según las fuentes mencionadas, están confeccionados con clorato de potasio, lactosa y colofonia (un ámbar natural que se obtiene de ciertas coníferas), para originar la *fumata* blanca, y con perclorato de potasio, antraceno y azufre para la *fumata* negra.

En otros medios de comunicación⁴ se detallan los nombres en inglés de estas sustancias: *potassium chlorate*, *milk sugar*, *pine rosin*, *potassium perchlorate*, *anthracene*, y *sulfur* (siguiendo el orden con el que se indicaron en español en el párrafo anterior). Además, en esta misma fuente se especifica que la lactosa y el azufre actúan como combustibles y que el antraceno es un componente del alquitrán de hulla (*coal tar*).

Con la información de estos componentes se puede discutir con alumnos aspectos sobre formulación (en español y en otros idiomas), diferencia entre sustancias orgánicas e inorgánicas, características de los fumígenos (generadores de humo), y el fenómeno de la combustión (al quemar las propias papeletas, con el nombre del papable elegido por cada cardenal, se produce la reacción química de combustión entre la celulosa del papel y el oxígeno de aire para dar, principalmente CO_2 y H_2O).

Las sustancias clorato de potasio, perclorato de potasio y azufre son inorgánicas, y normalmente bien conocidas en cuanto a su formulación por los alumnos (KClO_3 , KClO_4 y S o S_8 , respectivamente). La colofonia, conocida también como *Pez de Castilla* (y en inglés como *rosin*, *colophony* o *greek pitch*), es una resina sólida vidriosa natural, como se comentó anteriormente, que se emplea en los crines de los arcos de instrumentos de cuerda, como el violín, para asegurar la adherencia a las cuerdas, en la fabricación de cauchos (para dar más plasticidad a los neumáticos) o para la preparación de barnices especiales y tintas de imprenta, por poner algunos ejemplos.⁵ Otros usos curiosos, por sus propiedades, son en las suelas de zapatos para baile flamenco o danza irlandesa, en gimnasia (para mejorar el agarre de las manos), o en la práctica del béisbol (para mejorar el control de la pelota), y en la preparación de fármacos. El término colofonia viene de *colophonía resina* o “resina de los pinos de Colofón”, una antigua ciudad griega de Jonia, en Asia Menor.⁶ El ámbar es esencialmente colofonia fosilizada.

Uno de los componentes principales de la colofonia es el ácido abiético (también conocido como abietínico o silvico), cuya estructura se muestra en la Figura 3, junto con la de los otros componentes orgánicos que producen las *fumatas*.

En realidad, las formulaciones para la preparación de las *fumatas* no son novedosas. Como explica Ball,⁷ la correspondiente a la generación de humo negro es típica de las primeras “bombas de humo”. Ambas son similares a algunos tipos de fuegos artificiales, donde se combina una sustancia, fácilmente combustible, rica en carbono (como el azúcar lactosa, el antraceno y la colofonia) o el azufre, con otra que actúa como oxidante (perclorato o clorato de potasio), que ofrece el oxígeno necesario para la combustión.

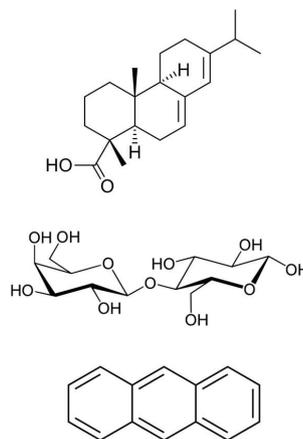


Figura 3. Estructuras (de arriba abajo) del ácido abiético, de la lactosa (disacárido formado por la unión de una molécula de glucosa y otra de galactosa) y del antraceno.

La Profesora María Isabel Rico, de la Universidad de Alicante, señala que la colofonia y la lactosa arden muy bien en exceso de oxígeno (del aire) y se obtiene la combustión completa de la materia orgánica para dar sólo CO_2 y vapor de agua que, al condensar, hace que el humo sea blanco.⁸ También explica que en la *fumata* negra se produce una combustión incompleta donde aparece CO y negro de humo u hollín, un polvo negro muy fino que, al ser arrastrado, hace que el humo se vea negro. El azufre es un agente “entrecruzante” de la materia carbonosa que, probablemente, se use porque ayuda a que la mezcla se quempe peor. Las sales de perclorato y de clorato ayudan a que no se detenga la combustión, aportando oxígeno extra.

Según Ball,⁷ el antraceno, particularmente óptimo para producir grandes partículas de hollín negro no se emplea ya en pirotecnia por su carácter cancerígeno.

Aparte de bombas de humo, existen también en el mercado unos productos bien conocido por los alumnos (especialmente a través de películas) que son los fumígenos para indicación de la posición en emergencias para barcos, en el ejército y para excursionistas. Son dispositivos de salvamento (ver Figura 4) que producen una señal de humo apreciable a grandes distancias, con un color visible en el entorno (mar, montaña, etc.), normalmente naranja o rojo, formado por colorantes orgánicos.

Una información amplia sobre la química de los efectos pirotécnicos se puede encontrar en el artículo del profesor de Prada, titulado “El fuego: química y espectáculo”, publicado en esta revista hace unos años.⁹ También recientemente uno de los autores de este texto publicó, junto con el Profesor Josep Duran, un artículo titulado “*Reacciona... explota!, un taller per fomentar les vocacions científiques*”,¹⁰ donde se detallaba la realización de experimentos de química recreativa para alumnos preuniversitarios. Estos experimentos permitieron ofrecer demostraciones espectaculares con cambios de color y emisión de luz, ruidos y humos, que resultaron especialmente atractivas.

Lo expuesto aquí supone un ejemplo de cómo hay multitud de aspectos de la actualidad y de la vida cotidiana que se pueden utilizar, de diversas maneras, en el aula de química.¹¹

Otros ejemplos adicionales se pueden encontrar en los portales web sobre química y vida cotidiana que desarrollan desde hace tiempo los autores de este trabajo.^{12,13} Como curiosidad, uno de ellos recogió en un vídeo cómo se realizó una simulación de *fumata* blanca en una exposición divulga-



Figura 4. Bomba de humo usada en salvamento marítimo.

tiva en la *Universitat de Girona*, durante las mismas fechas de la celebración del cónclave en marzo de 2013.¹⁴

Dado que las reacciones químicas implicadas con los reactivos mencionados para dar color a las *fumatas* exigen ciertas precauciones, se sugiere a los docentes, para mostrárselo a sus alumnos, la dirección de Internet donde se recogen los experimentos realizados al respecto por el equipo que dirige el Profesor Martyn Poliakoff.¹⁵ En un vídeo se muestran con detalle todos los reactivos implicados y la formación de humo negro o blanco, según el tipo de sustancias empleadas, que son idénticas a las empleadas en el cónclave. A través de la dirección web citada se accede a un conjunto de vídeos demostrativos de múltiples aspectos de química experimental, altamente recomendable.

Ciencia y religión

Aparte de todo lo anterior, es bastante habitual, especialmente en niveles preuniversitarios, que los alumnos discutan con los profesores de ciencias sobre las relaciones entre ciencia y religión, con preguntas del tipo: ¿Son la ciencia y la religión incompatibles y opuestas?, ¿casi todos los científicos son ateos?, etc.

A lo largo de la historia, ciencia y religión han sido dos grandes visiones del mundo de suma importancia para la humanidad, con un carácter complementario: independientemente de conflictos puntuales (a veces exagerados en exceso), abordan cuestiones diferentes.

Entre la múltiple bibliografía donde se trata este tema, especialmente recurrente en la cultura anglosajona, se recomienda el capítulo de “ciencia y religión” del libro “*Khymós*”, escrito por el Profesor Félix Serratosa hace más de 40 años.¹⁶ Recientemente el Profesor Agustín Udías, jesuita (como el nuevo papa Francisco) y catedrático de geofísica en la Universidad Complutense de Madrid publicó también un interesante libro al respecto,¹⁷ que quizá pueda ser de ayuda para docentes de ciencias con interés por estos temas, para reflexionar y dialogar con sus alumnos.

Otro libro digno de mencionar sobre el diálogo entre ciencia y religión es el titulado “*Déu, cosmos, caos*”, donde el Profesor David Jou, catedrático de física de la materia condensada en la *Universitat Autònoma de Barcelona* y poeta, plantea relevantes aportaciones al respecto.¹⁸

Con respecto a la relación entre ciencia y religión, puede ser interesante, en algún momento, mencionar a los alumnos el ejemplo de San Alberto Magno. Dominico destacado en su tiempo (siglo XIII) en ámbitos como la teología, la ética y la filosofía (gran conocedor del pensamiento aristotélico) y maestro de Santo Tomás de Aquino, brilló también en diferentes áreas de física, biología, geología y alquimia (se le ha llegado a atribuir el descubrimiento del arsénico). La Iglesia Católica le declaró patrón de los estudiantes y profesionales de la ciencia, celebrándose su festividad el 15 de noviembre (fecha de su defunción, en 1280).¹⁹

Conclusiones

En este trabajo, aprovechando la repercusión mediática que supuso la elección de Papa de la Iglesia Católica en marzo de 2013, se han expuesto algunas ideas para que los profesores de los distintos niveles educativos aborden aspectos de química (formulación, diferencia entre sustancias orgánicas e inorgáni-

cas, características y aplicaciones de los fumígenos o generadores de humo y el fenómeno de la combustión). En concreto, se parte de la información aportada por los medios de comunicación sobre la preparación de las conocidas como *fumatas*.

Es un ejemplo de cómo un hecho histórico, abordado por la prensa de forma exhaustiva, puede dar pie, al profesor de ciencias, a abordar distintas cuestiones en el aula. En concreto, se planteó a los alumnos el reto de que buscaran los componentes químicos para elaborar las *fumatas* y la respuesta fue aceptablemente positiva. En estos casos no se trata de que todos los alumnos se impliquen, sino de favorecer su motivación e interés; lo que, indudablemente, no se puede conseguir en todos.

También se han esbozado algunas ideas de cómo abordar un tema que para muchos alumnos despierta gran interés, como es la relación entre ciencia y religión.

Agradecimiento

Se agradece a AICA-Agencia Informativa Católica Argentina por la información aportada y por su amabilidad para permitir la reproducción de la Figura 2. También se agradece la ayuda recibida por la Universidad Politécnica de Madrid, a través del proyecto de innovación educativa PT12_13-01001 (*Agentes activos y catalizadores: nuevos recursos educativos para la química*).

Bibliografía

1. Biografía: ¿Quién es Jorge Bergoglio?, *The Vatican Today, News*, 13/03/2013. <http://bit.ly/16t6A5k>, visitada el 17/05/2013.
2. Holy See Press Office. His Holiness John Paul II: Short biography. <http://bit.ly/3sVD0P>, visitada el 17/05/2013.
3. Agencia Informativa Católica Argentina, ¿*Humo negro, humo blanco?*, 13/03/2013. Cómo se fabrican las fumatas. <http://bit.ly/YO50bb>, visitada el 17/05/2013.
4. H. Fountain, *Vatican reveals recipes for conclave smoke*, *New York Times*, 12/03/2013. <http://nyti.ms/14U2D64>, visitada el 17/05/2013.
5. <http://es.wikipedia.org/wiki/Colofonia>, visitada el 17/05/2013.
6. <http://en.wikipedia.org/wiki/Rosin>, visitada el 17/05/2013.
7. P. Ball, *Science behind the Vatican's smoke signal explained*, 13/03/2013, *BBC: Future*. <http://bit.ly/ZmNtVw>, visitada el 17/05/2013.
8. SINC-Servicio de Información y Noticias Científicas, FECYT-Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología, *Química y matemáticas en la elección del nuevo papa*. <http://bit.ly/XsZJYB>, visitada el 17/05/2013.
9. F. I. de Prada, *Anales Quím.* **2006**, *102*, 54–59.
10. J. Duran, P. A. Vieta, *Educació Quím.* **2011**, *10*, 34–40.
11. G. Pinto, *Anales Quím.* **2004**, *100*, 42–44.
12. G. Pinto, *Didáctica de la química y vida cotidiana*. <http://bit.ly/8mrJro>, visitada el 17/05/2013.
13. J. A. Vieta. *Pepquimic. Ciència quotidiana per a la vida quotidiana*. <http://pepquimic.cat>, visitada el 17/05/2013.
14. J. A. Vieta. *Fumata blanca! Experiment en honor al papa químic!*. <http://bit.ly/YovWgc>, visitada el 17/05/2013.
15. *The University of Nottingham, The Periodic Table of videos*. <http://bit.ly/17DJcnL>, visitada el 17/05/2013.
16. F. Serratosa, *Khymós*, Alhambra, Madrid, **1969**.
17. A. Udías Vallina, *Ciencia y religión: dos visiones del mundo*, Sal Terrae, Santander, **2010**.
18. D. Jou, *Déu, cosmos, caos*, Ed. Viena, Barcelona, **2008**.
19. P. A. Vieta, *Recull.* **2011**, n.º. 2016. <http://bit.ly/v54WFU>, visitada el 17/05/2013.



El papel de los productos naturales en el mercado farmacéutico actual

Carlos Jiménez

Resumen: En este artículo se pretende resaltar la importancia de los productos naturales en el mercado farmacéutico mundial y el papel fundamental que juegan en la búsqueda de nuevos fármacos en la actualidad. La gran efectividad de estas estructuras privilegiadas, viables como puntos de partida o cabezas de serie y biológicamente comprobados, puede explicarse mediante un razonamiento basado en la evolución del genoma y de las proteínas implicadas.

Palabras clave: Producto natural, bioactividad, estructura privilegiada, descubrimiento de fármacos, dominios proteicos.

Abstract: This article aims to highlight the importance of natural products in the global drug market and the key role they play in the search for new drugs today. The great effectiveness of these privileged structures, viable starting points or seeded and biologically tested, can be explained by reasoning based on genome evolution and proteins involved.

Keywords: Natural product, bioactivity, privileged structure, drug discovery, protein domain.

Introducción

Aunque estrictamente hablando un producto natural (PN) se podría considerar todo compuesto orgánico producido por cualquier organismo vivo, el término suele identificarse con el de un compuesto químico de bajo peso molecular (generalmente menor de 1500 uma) que es sintetizado por organismos biológicos.¹

A pesar de que los PNs fueron el origen de muchos fármacos, muchas empresas farmacéuticas han disminuido o incluso eliminado en los últimos años las investigaciones sobre ellos. Entre las diversas razones que lo explican se encuentran las dificultades que ofrece su estudio,² como son: 1) la forma tradicional de su estudio (extracción, actividad, aislamiento y caracterización estructural) era lenta y muy laboriosa; 2) el problema de suministro y la complejidad de sus estructuras, con numerosos centros quirales y sustituyentes oxigenados, hace que la identificación de un producto muy activo no garantice su disponibilidad para su desarrollo como fármaco; 3) problemas relacionados con la propiedad intelectual, el hecho de que muchos descubrimientos realizados en este campo por organismos públicos de investigación no sean protegidos por una patente dificulta, e incluso impide, su desarrollo por las industrias farmacéuticas; 4) problemas políticos

sobre la biodiversidad, sobre todo a partir del *Convenio de la Biodiversidad* firmado en 1992 en Río de Janeiro (Brasil) para evitar la biopiratería, esto obliga a negociar acuerdos, en algunos casos muy costosos, para realizar recolecciones en países extranjeros; 5) la sinergia de los distintos componentes presentes en los extractos naturales hace que la actividad que manifiestan los PNs una vez aislados sea menor en algunos casos que la del extracto inicial; 6) problemas de reproductividad al intentar encontrar los mismos productos en la misma fuente natural debido a la gran variabilidad de su composición, influida a su vez por numerosos factores externos; y 7) la presencia de falsos positivos, o de principios activos ya conocidos, puede convertir los procesos extractivos en inútiles, es el caso de algunos antibióticos como la estreptomina, que se ha encontrado en el 1% de los actinomicetos terrestres.

Por otra parte, la aparición de los denominados ensayos de alta producción (*High Throughput Screening*, HTS), el desarrollo de los métodos computacionales, impulsando el diseño de modelos moleculares basados en el ordenador, y el espectacular desarrollo de la biología molecular que ha hecho posible, entre otras muchas cosas, conocer el genoma humano, trajeron consigo que las etapas relacionadas exclusivamente con la química se convirtieran en el verdadero cuello de botella de los programas de descubrimiento de nuevas entidades químicas bioactivas. Todo esto supuso una gran presión sobre los químicos para que suministraran el gran número de compuestos que requerían las nuevas metodologías de los ensayos farmacológicos.

El desarrollo de la química combinatoria a principios de los 90, con la obtención de un gran número de derivados en torno a una misma estructura, hizo pensar que resolvería totalmente el problema de suministro de análogos. Esta técnica levantó grandes expectativas en la búsqueda de nuevos fármacos, ya que es rápida, produce un gran número de compuestos, es más barata que el estudio de los PNs a partir de fuentes naturales y además, resuelve los problemas de propiedad intelectual. Sin embargo, la química combinatoria, que ha originado la síntesis de millones de compuestos muy similares entre ellos, no ha producido los resultados esperados. Incluso algunas colecciones de compuestos que se obtuvieron no han producido ninguna molécula activa, ya percibiéndose a finales de la década de los 90 que esta estrategia de desa-



C. Jiménez

Área de Química Orgánica, Departamento de Química Fundamental, Facultad de Ciencias, Campus da Zapateira, Universidade de A Coruña, 15071 A Coruña
C-e: carlos.jimenez@udc.es

Recibido: 31/01/2013. Aceptado: 30/05/2013.

rollo de moléculas sintéticas *de novo* como candidatos a nuevos fármacos no estaba dando los frutos esperados. Hubo que esperar hasta el 2005 para que el antitumoral **sorafenib** (Nexavar[®]) fuese aprobado por la FDA como el primer ejemplo de un fármaco obtenido como molécula *de novo* mediante química combinatoria (Figura 1).³ Sin embargo, a pesar de que la complejidad de determinadas moléculas activas restringe las posibilidades de que puedan ser aplicadas las técnicas de química combinatoria, su aplicación en la optimización estructural, una vez que ha sido identificado la estructura de un cabeza de serie, tiene una gran potencialidad.

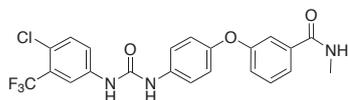


Figura 1. Estructura del antitumoral sorafenib (Nexavar[®]).

De esto se concluyó que uno de los aspectos determinantes en la calidad de las colecciones de estructuras químicas (quimiotecas) no era solo su número, sino su diversidad estructural y relevancia biológica (propiedades farmacológicas). De aquí surgió el concepto de “Síntesis Orientada hacia la Diversidad Estructural” introducido por Schreiber (DOS, *Diversity Oriented Synthesis*)⁴ como uno de los factores cruciales que determina el grado de calidad de una quimioteca. Este requisito es en realidad una de las propiedades más valiosas que poseen los PNs en la búsqueda de nuevos fármacos.

Un hecho constatable es que, a pesar de los grandes avances que se están logrando en biología molecular, la productividad de la industria farmacéutica ha disminuido mucho en los últimos años. La mayoría de los nuevos fármacos aprobados son nuevas indicaciones de fármacos conocidos o combinaciones entre ellos. Pero el número de nuevas entidades químicas (NCEs) aprobadas como fármacos en los últimos años (Figura 2) ha descendido de forma significativa, pasándose de un promedio de 43 por año en la década de los 80 al de 23 en la pasada década.³

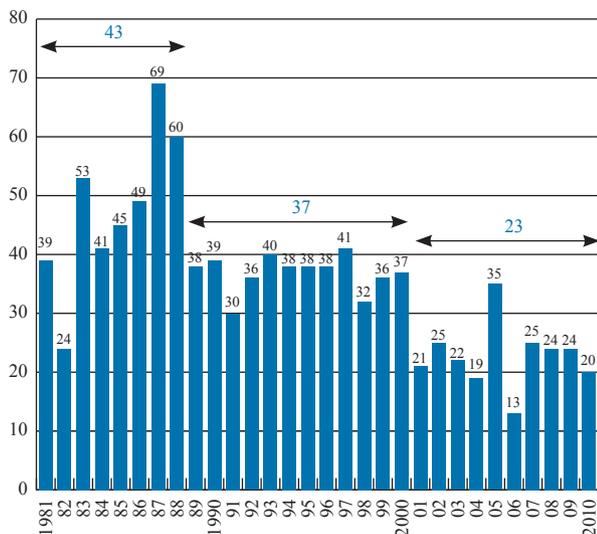


Figura 2. Número de nuevas entidades químicas de moléculas pequeñas (SMNCE) aprobadas en el período 1981 hasta 2010.^{3a}

Esta disminución plantea de nuevo la cuestión de cómo y dónde se deben buscar nuevas estructuras químicas con las propiedades biológicas deseadas. En un artículo publicado en la revista *Chemical & Engineering News* en el 2003 se mencionaba: “Las causas de dicho declive son debidas a muchos factores, pero una de ellas pudo haber sido la disminución del interés hacia los PNs en los programas de descubrimiento de nuevos fármacos, después de que la industria farmacéutica se volcase hacia las nuevas tecnologías, particularmente la química combinatoria”.⁵ Los productos naturales, como veremos a continuación, son estructuras privilegiadas, al ser puntos de partida viables y biológicamente válidos en el diseño de quimiotecas de calidad.

Evolución del impacto de los PNs en el mercado farmacéutico mundial

Uno de los primeros artículos donde se analiza el mercado farmacéutico en función de su relación con estructuras de los PNs fue publicado en 1976 por Farnsworth y Morris, en el que se recogen datos del período 1959-1973.⁶ En ese artículo publican que de todos los fármacos vendidos en Estados Unidos correspondientes al año 1973, el 25% poseían ingredientes activos que eran derivados de las plantas, el 13,3% procedían de microorganismos, siendo principalmente antibióticos, mientras que un 2,7% provenían de fuentes animales. El resto se correspondía a fármacos exclusivamente sintéticos. Es decir, según ese estudio, el 41% de los fármacos prescritos en Estados Unidos ese año, se correspondían con compuestos que procedían de fuentes naturales.

En los últimos años se han publicado una serie de artículos^{2,3,7} que revelan que los PNs no sólo fueron el origen de muchos fármacos en el pasado, sino que todavía se pueden seguir considerando una fuente inagotable de moléculas activas en la búsqueda de nuevas cabezas de serie y que suponen una importante aproximación en el descubrimiento de nuevos fármacos y en los procesos de su desarrollo. Es de destacar los artículos publicados por Newman y Cragg (Instituto Nacional del Cáncer, NCI, Estados Unidos), que muestran la evolución del peso de los PNs en el descubrimiento de nuevos fármacos cubriendo, en su último artículo, el período comprendido entre 1981-2010.^{3a}

Los fármacos cuyas estructuras están relacionadas de alguna forma con la de un PN pueden ser catalogados, siguiendo la clasificación^{3c,d} de Newman y Cragg, en las siguientes categorías:

Por un lado, estarían los fármacos que de una forma u otra estarían relacionados con la estructura de un PN, a los que podríamos llamar como “naturales”. Ellos consideran las siguientes principales categorías:

- Los denotados por la letra N se corresponden a aquellos fármacos que se usan tal como han sido aislados de su fuente natural, es decir, implican PNs no modificados. Ejemplos resaltables son el antitumoral **vincristina**, obtenido del arbusto *Catharanthus roseus* de Madagascar, responsable del aumento de la supervivencia de niños con leucemia, y el inmunosupresor **rapamicina**, aislado de una planta de la isla de Pascua (Chile), que se usa sobre todo en el trasplante de riñón.

- Los **ND** son aquellos que se obtiene mediante una modificación directa del PN, denominados muchas veces como semisintéticos. El antiviral contra la gripe **laninamivir**, introducido en 2010, fue modelado a partir del ácido **N-acetil-neuramínico** (Figura 3).
- Los **S*** se corresponden con los fármacos obtenidos por síntesis total pero el farmacóforo que poseen es el de un PN. Ejemplos clásicos que se encuadrarían dentro de esta categoría son la **pentazocina** que obtenida a partir de la estructura de la morfina provoca menos adicción, la **procaína** y la **petalina** diseñados a partir de la cocaína, que fueron, a su vez, la base de la preparación del **besilato de atracurio**, que es un potente agente bloqueante neuromuscular, y el antitumoral **Ara C**, basado en la estructura de los PNs marinos **spongimidina** y **spongouridina** que fueron aislados de la esponja *Tethya cripta*, que fueron además la base del desarrollo de los nucleósidos antivirales como el **AZT** (Figura 3).
- Los productos “biológicos” se corresponden a proteínas o péptidos, aislados de organismos o producidos por biotecnología (catalogados como **B**) y las vacunas (**V**), siendo la mayoría obtenidos de mamíferos.

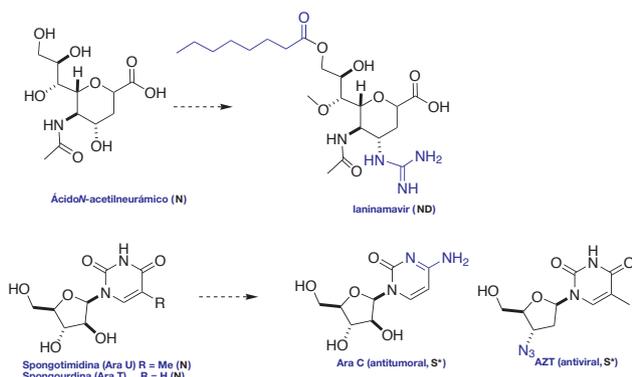


Figura 3. Ejemplos de fármacos en las categorías ND y S*.

Adicionalmente, se considera una subcategoría, a la que denominan como **NM** (PN mimético), que se refiere a un fármaco sintético que fue diseñado a partir del conocimiento adquirido sobre un PN, aunque su estructura no guarda mucha relación con la del PN original. Los fármacos que caen dentro de esta nueva categoría son encuadrados a su vez en dos subgrupos, distinguiendo aquellos que poseen una relación más directa con la del PN, denotados por **S*/NM**, y los que no presentan una relación tan clara, siendo necesario una búsqueda más profunda, a los que se denominó **S/NM**. Ejemplos de fármacos dentro de la subcategoría **S*/NM** son los β -agonistas, modelados a partir de la estructura de la dopamina. En estos casos, la obvia relación estructural de esos compuestos con sus precursores y el similar mecanismo de acción los encuadra dentro de la subcategoría **S*/NM**. El **losartan** constituye un ejemplo ilustrativo de un nuevo fármaco dentro de la subcategoría **S/NM**. Los iniciales inhibidores del receptor angiotensina II (AT1R) eran de naturaleza peptídica y no actuaban de forma muy efectiva. El primer inhibidor no peptídico surgió en realidad de la estructura de un PN. En 1982 la compañía farmacéutica Takeda patentó la estructura de tres metabolitos aislados de un microorganismo

como agentes antihipertensivos de baja potencia. Años más tarde, la empresa DuPont encontró, mediante simples cálculos computacionales, que estos compuestos podrían bloquear de forma efectiva el receptor angiotensina II (AT1R) mediante pequeñas variaciones estructurales. Así, postulando que la presencia de un segundo grupo carboxilato en la posición *para* en el anillo de fenilo implicaría una carga negativa, se diseñó la preparación de este análogo sintético que resultó poseer una afinidad 10 veces superior. Este hallazgo impulsó la síntesis de otros análogos que finalmente condujeron a la obtención del **losartan** (Figura 4).^{3c}

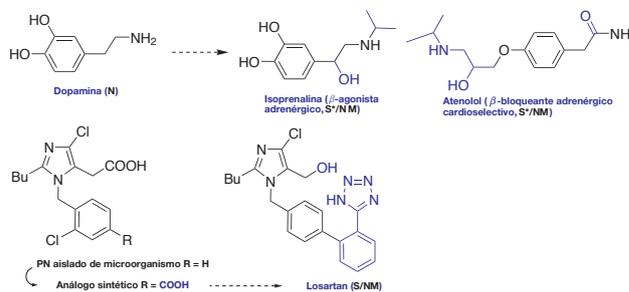


Figura 4. Ejemplos de fármacos en las subcategorías S*/NM y S/NM.

Por otro lado, estarían los fármacos exclusivamente sintéticos cuyas estructuras, en principio, no poseen ninguna relación con la de un PN, denominados por la letra **S**.

Newman y Cragg llevaron a cabo un estudio, empleando la anterior clasificación, del origen de las 1330 nuevas entidades químicas de moléculas pequeñas (**SMNCEs**) aprobadas en el período 1981-2010, basándose en los datos obtenidos del *Annual Reports of Medicinal Chemistry* (ARMC) de la *Federal Drug Administration* (FDA), del *Drugs News and Perspective* y de la Base de datos Prous (nombrada en la actualidad como Thompson-Reuters, *Integrity*). Dicho estudio mostró que el 64% de los nuevos fármacos aprobados en el mencionado período (se excluyen las catalogados como **B** y **V**), abarcando todas las enfermedades y países, tienen alguna relación con la estructura de un PN. En la Figura 5 se muestra su distribución en las distintas categorías.^{3a} Este porcentaje sube hasta el 71% si se incluyen las categorías **B** y **V**.

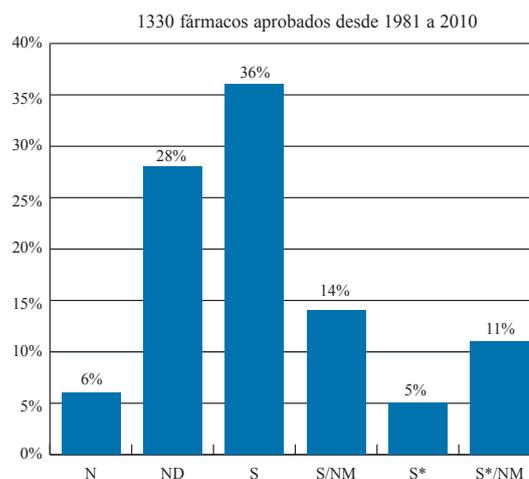


Figura 5. Distribución del origen de los 1330 fármacos aprobados en el período (se excluye los catalogados como **B** y **V**).^{3a}

Si solo se tuvieran en cuenta aquellas estructuras de los nuevos fármacos aprobados que guardan una relación muy próxima a la del PN, es decir, los catalogados como N y ND, el mencionado estudio refleja que el porcentaje es superior al 30% en la mayoría de los años en el periodo estudiado, alcanzándose incluso el 50% en el año 2010.

En el caso específico del tratamiento de algunas enfermedades, principalmente en el campo de los anticancerosos y antibacterianos, esos porcentajes son aún mayores.

Fármacos anticancerosos

El análisis de los agentes anticancerosos abarca desde 1940 hasta 2010. De los 175 nuevos fármacos como moléculas pequeñas aprobados en ese periodo, 131, es decir el 74,9%, tienen alguna relación con la estructura de un PN y 85 (48,6%) son PNs o derivan directamente de ellos. Incluso, cuando este análisis recoge un periodo más reciente, entre 1981-2010 donde se aprobaron un total de 99 fármacos como moléculas pequeñas, dicho porcentaje no solo no decrece sino que aumenta, pasando al 79,8%. Su distribución por categorías se muestra en la Figura 6.

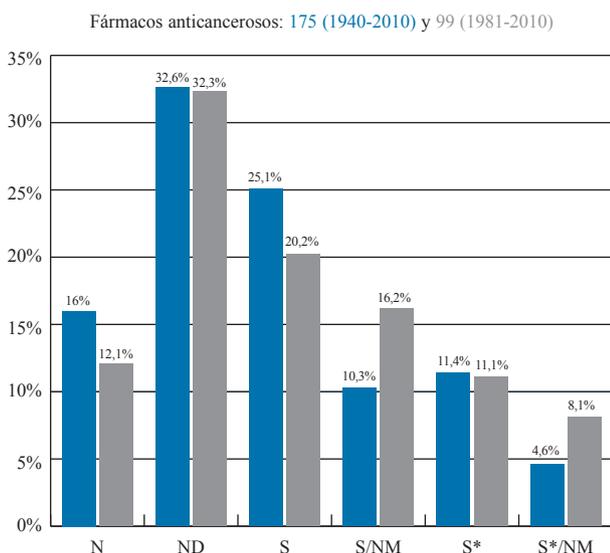


Figura 6. Distribución del origen de los fármacos anticancerosos aprobados entre 1940-2010 ($N = 175$, azul) y 1981-2010 ($N = 99$, marrón) (se excluye los catalogados como **B** y **V**).^{3a}

Fármacos contra enfermedades infecciosas

Aquí se encuadran los fármacos antibacterianos, fungicidas, antiparasitarios y antivirales. De forma global, se aprobaron en esos 30 años un total de 193 fármacos (de nuevo excluyendo los **B** y **V**), de los que el 68,4% corresponden a los relacionados con los PNs. En la Figura 7 se muestra la distribución para cada una de las categorías anteriormente mencionadas. En el caso específico de los antibacterianos (104 en total), ese porcentaje llega al 75% (78), de los que 77 de ellos se encuadran dentro de las categorías N y ND.

Aunque en el caso de los antidiabéticos el porcentaje de “naturales” llega al 79%; en otras áreas terapéuticas, como a

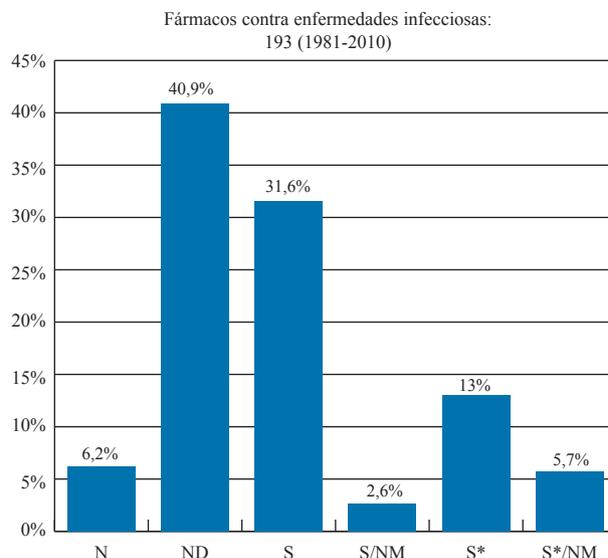


Figura 7. Distribución del origen de los 193 fármacos aprobados contra enfermedades infecciosas (antibacterianos, fungicidas, antiparasitarios y antivirales) en el periodo 1981-2010 (se excluye los catalogados como **B** y **V**).^{3a}

las que pertenecen los antihistamínicos, diuréticos e hipnóticos etc., la mayoría son exclusivamente sintéticos. Mencionar además que entre los fármacos más vendidos en el mundo en los últimos años, los relacionados con los PNs se encuentran entre las primeras posiciones.^{7b} La **atorvastatina** (lipitor®) cuya estructura se basa en la de los PNs **mevastatina** y **lovastatina**, es desde hace varios años el fármaco más vendido para el control de la hipercolesterolemia.

Estos datos demuestran estadísticamente el importante papel que siguen jugando los PNs en el descubrimiento de nuevos fármacos para el tratamiento de las enfermedades humanas, y que siguen siendo una de las principales fuentes en su descubrimiento. El porcentaje de fármacos que tienen alguna relación con la estructura de un PN no sólo no ha decrecido, sino que sigue aumentando, a pesar de la disminución del interés de muchas empresas farmacéuticas en los programas de descubrimiento de nuevos fármacos a partir de los PNs.

Farmacia natural y nutracéuticos

También hay que citar la denominada *farmacia natural*, ya que en las anteriores estadísticas no se tiene en cuenta el mercado de plantas medicinales y otros extractos naturales. Además de ser mayoritario en países del Tercer Mundo, donde vive el 80% de la población mundial, las ventas de extractos de plantas medicinales en Europa se han ido incrementado espectacularmente en los últimos años.⁸

El uso de extractos es apropiado para aquellas fuentes naturales que exhiben una débil o poco específica actividad farmacológica, desconociéndose en muchos casos cuáles son los verdaderos principios activos. El comercio de plantas medicinales mueve en Europa más de 200 millones de euros en exportación y 300 millones de euros en importación.⁹ El **hipérico** (*Hypericum perforatum*), denominado “prozac natural” se toma para tratar depresiones leves, fatiga física y psíquica o alteraciones del sueño. En Alemania, donde dos de cada tres

pacientes acuden a tratamientos naturistas, se prescriben más de 11 millones de recetas al año, número que triplica las del **prozac**, el antidepresivo más famoso del mundo. El **ginkgo**, *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae), es un árbol procedente de China que se emplea por sus propiedades contra el envejecimiento y para tratar desordenes circulatorios periféricos y cerebrovasculares. Su efectividad se cree que es debida a su contenido en flavonoides, que actúan como antioxidantes al capturar los radicales libres, y en las lactonas terpénicas ginkgolidos (Figura 8), potentes inhibidores del factor de activación de plaquetas (PAF), y bilobálicos, implicados en su actividad antioxidante y efecto neuroprotector.



Figura 8. Preparado comercial de **ginkgo** (*Ginkgo biloba*) que se vende en España y **ginkgolído B**.

El **ginseng** o *Panax ginseng*, que se utiliza por su acción tónica y estimulante, es indicado para el estrés, el cansancio y contra el envejecimiento, y la *Valeriana mexicana* (como sedante), constituyen otros ejemplos.

El vacío legal que hay sobre el uso de plantas medicinales, ya que no solo se venden en farmacias, sino también en herbolarios, supermercados y otro tipo de instalaciones sin excesivo control, como mercadillos y ferias, es realmente preocupante, porque en muchos casos se desconoce su toxicidad. Por ejemplo, está demostrado que el **hipérico** es incompatible con determinados fármacos. Para asegurar una calidad estándar y una eficacia terapéutica constante es necesario estandarizar los extractos en relación con su composición química.¹⁰

Por último, dentro de este apartado se podrían incluir los nutracéuticos. Este término fue acuñado, en 1989, a partir de “nutrición” y “farmacéutico”, definiéndose como el alimento (o parte de un alimento) que suministra beneficios médicos o beneficiosos para salud, incluyendo la prevención y/o tratamiento de las enfermedades.¹¹ Un término más general es el de alimento funcional, que se refiere a aquellos alimentos enriquecidos en determinados nutrientes o sustancias beneficiosas para salud.¹² Muchos de ellos contienen sustancias de origen natural. Entre los productos estrella destacan la glucosamina (ensayos clínicos han demostrado su efectividad para el tratamiento de dolencias), la *S*-adenosil metionina y los ácidos grasos esenciales como el omega-3.

Los PNs como materia prima en la síntesis de fármacos

Existen muchos fármacos comerciales cuyas síntesis totales son muy caras o inviables, por lo que son obtenidos por las empresas farmacéuticas a través de una serie de sencillas reacciones a partir de un PN que se encuentra de forma abundante en una fuente natural fácilmente accesible.

Además del ejemplo clásico del esteroide **diosgenina**, que aislado de la batata o ñame mexicano *Dioscorea tokoro* constituye la materia prima para sintetizar muchos esteroides anabólicos y antiinflamatorios comerciales, existen otros ejemplos más recientes. Uno de los más ilustrativos lo constituye el potente agente anticanceroso **paclitaxel** (registrado por Bristol-Myers Squibb con el nombre de **taxol**[®]). Se extrae de la corteza del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* (Taxaceae) y fue aprobado por la FDA en 1992 para tratar el cáncer avanzado de ovario y posteriormente contra tumores de mama. Su comercialización estuvo bloqueada por los graves problemas de su suministro. Su síntesis total es impracticable a nivel industrial y la corteza de un árbol de *T. brevifolia* de unos 200 años no proporciona la cantidad suficiente de paclitaxel, ni siquiera para tratar un paciente. Afortunadamente, el desarrollo de un procedimiento sintético en pocas etapas a partir de **10-desacetil baccatina III**, un PN abundante aislado de las hojas del tejo europeo *Taxus baccata*, muy común en Inglaterra, supuso la solución de este problema (Figura 9A).¹³ Otro ejemplo muy ilustrativo es el del agente antitumoral **trabectedina (ET-743)** contra el sarcoma de tejidos blandos y el cáncer de ovario aislado del tunicado *Ecteinascidia turbinata*. Es comercializado por Pharmamar (Zeltia) bajo el nombre **Yondelis**[®], obteniéndolo mediante semisíntesis a partir de cianosafracina, que a su vez se obtiene por fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens* (Figura 9B).¹⁴ Más recientemente tenemos el caso del antiviral **tamiflu**, el primer recurso del que dispone la medicina contra la amenazante gripe aviar. En su síntesis a nivel industrial se emplea el ácido shikímico, que a su vez se obtiene mayoritariamente del anís estrellado *Illicium verum*, una planta de la China meridional.¹⁵

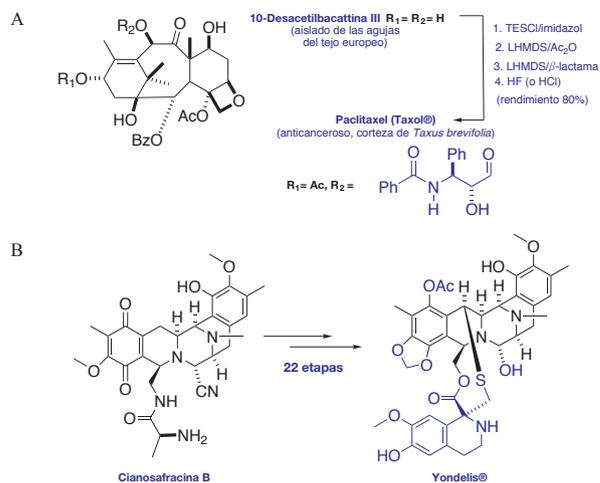


Figura 9. Semisíntesis de: A) **Taxol**[®] (patentado por R. A. Holton) y B) **Yondelis**[®] a partir de cianosafracina.

Los PNs como herramientas bioquímicas en el estudio de procesos biológicos

Los PNs y sus derivados se emplean como sondas para estudiar procesos biológicos complejos. Por ejemplo, **rapamicina** se utiliza para elucidar el papel de mTOR, que es su diana farmacológica en mamíferos,¹⁶ y **brefeldin A**, un inhibidor único del GTPasa Arf1, es un reactivo muy valioso

para estudiar el tráfico vesicular.¹⁷ El sesterterpeno **manoalida**, aislado de la esponja *Luffariella variabilis*, se emplea en el estudio del proceso de la inflamación debido a que es un potente inhibidor de la enzima fosfolipasa A2, a pesar de que no superó los análisis clínicos finales para ser aprobado como fármaco antiinflamatorio. Las neurotoxinas paralizantes de la serie **saxitoxina** (STX), producidas por microalgas dinoflageladas (p.e. *Gonyaulax* spp/*Alexandrium* spp-*Gonyaulax catenella* o *G. tamarensis*), y responsables de la intoxicación paralizante que originan las mareas rojas, están resultando ser unas magníficas herramientas farmacológicas, muy útiles en el estudio de los canales de sodio de las células.¹⁸

Los PNs y sus efectos farmacológicos

Una vez descartada la creencia de que los PNs eran meros productos de desecho del metabolismo primario, posteriormente se postuló erróneamente que ellos no podrían actuar de forma efectiva en las dianas proteicas farmacológicas de humanos porque las fuentes naturales (plantas, organismos marinos, etc.) y las patologías humanas no habían co-evolucionado juntas, separándolas miles de años de selección natural. En la actualidad se plantea una hipótesis que intenta dar una explicación de la gran efectividad de los PNs en humanos mediante un razonamiento basado en la evolución del genoma y las proteínas implicadas.^{1,19}

Muchas proteínas están formadas por dos o más unidades compactas, discretas y plegadas en forma independiente dentro de su estructura terciaria llamadas dominios o dominios proteicos. Constituyen las unidades funcionales y estructurales fundamentales de las proteínas. Los dominios proteicos que poseen las mismas características estructurales se agrupan en las denominadas familias de dominios y pueden encontrarse presentes en proteínas muy distintas. Por otro lado, tenemos las familias de proteínas que son aquellas que poseen un ancestro común, están constituidas por secuencias de aminoácidos similares y se han desarrollado a través de una evolución divergente. Pero familia de proteínas con distintas secuencias pueden tener similares dominios proteicos, ya sea porque tuvieron una evolución convergente debido a constricciones físicas y funcionales, o por el contrario, fueron el resultado de una evolución divergente tal que es difícil reconocer la relación de secuencias iniciales con la familia de proteínas a la que pertenecía inicialmente (Figura 10).

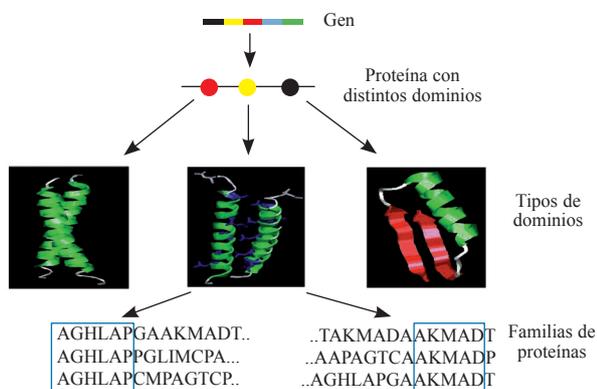


Figura 10. Familias de proteínas distintas pueden tener dominios similares.¹

Aunque se calcula que en el organismo humano hay entre 100000-450000 proteínas, los datos obtenidos a partir del estudio del genoma humano permiten estimar que el número de dominios proteicos y el de familias de proteínas que existen debe ser mucho más pequeño. Se estima la existencia de entre 600-8000 tipos de dominios (se conocen en estos momentos poco más de 600) y entre 4000-60000 familias de proteínas. Estos cálculos indican que el número de tipos de dominios proteicos es muy inferior al de familias de proteínas. Esto explica el hecho de que muchas familias de proteínas, aunque poseen secuencias completamente distintas y funciones diferentes, tienen sin embargo unos dominios proteicos parecidos y por tanto deben de enlazarse a sustratos similares. Es decir, los dominios son los elementos conservadores de las proteínas y hacen que proteínas aparentemente distintas sean en realidad muy similares a nivel estructural.

Esto también explicaría la gran similitud que hay entre las familias de dominios de muchas proteínas humanas con la de organismos tan primitivos como los hongos, e indican que compartimos nuestras familias de genes con las de otros organismos vivos.

Partiendo del hecho de que proteínas distintas pero que tengan unos dominios semejantes, deberán interactuar con sustratos similares, la gran efectividad que poseen los PNs para interactuar con proteínas semejantes a las humanas, aunque hayan sido biosintetizados por organismos muy diferentes al hombre, es debido a que nuestro genoma es muy similar al de la mayoría de los organismos vivos. Es decir, aunque los PNs no hayan co-evolucionado con las proteínas humanas, han sido biosintetizados para interactuar con biomoléculas que son muy similares a las humanas.

En muchos casos los PNs se producen como mecanismo de defensa frente a otros organismos. Muchas plantas sintetizan alcaloides como mecanismo de defensa para que no sean comidos por animales, especialmente mamíferos. Por esta razón, ciertos alcaloides, como el **taxol**, han evolucionado para enlazarse a proteínas de mamíferos y ser venenosos contra los correspondientes organismos. Incluso fármacos como **ciclosporina** y **rapamicina**, que probablemente son biosintetizadas como parte del mecanismo de defensa química de los microorganismos que los producen, interactúan con proteínas humanas implicadas en la inmunosupresión que son semejantes a las existentes en la levadura, por poner un ejemplo, aunque su función sea muy diferente.

El hecho de que las reacciones fundamentales del metabolismo de los distintos seres vivos sean muy conservadoras, de tal forma que los mecanismos energéticos en organismos unicelulares son muy semejantes a los que existen en humanos, también apoyaría la gran efectividad de los PNs en humanos.

Los PNs como estructuras privilegiadas en las búsquedas de nuevos fármacos

Los PNs son biosintetizados o modificados por distintas proteínas (y por esto tienen que enlazarse a ellas), fueron seleccionados a través de un largo proceso evolutivo (mutación, selección y amplificación) y muchos de ellos tienen entre sus funciones la de enlazarse a otras proteínas. Por tanto, estos compuestos cumplen uno de los requisitos fundamenta-

les que deben cumplir muchos fármacos, la afinidad a proteínas y otras biomacromoléculas como son los ácidos nucleicos y carbohidratos. Hay que tener en cuenta que la mayoría de las dianas farmacológicas son proteínas. Si a esto sumamos el hecho de que poseen las dimensiones moleculares adecuadas para penetrar las barreras biológicas y llegar a ciertas células u órganos donde ejercer su efecto (permeabilidad celular), porque nacen, viven y se mueven en sistemas biológicos, nos da una clara idea de la extraordinaria ventaja que posee *a priori* la estructura de un PN. Esto justificaría la gran efectividad de los PNs en los HTS en relación con otros compuestos sintéticos obtenidos *de novo*.

De hecho, la conocida “reglas de Lipinski o reglas de los 5”, que se consideran un buen criterio predictivo para la selección de moléculas con utilidad terapéutica en los procesos de búsqueda de nuevos fármacos, establece en su quinta regla que no es necesario aplicar las cuatro primeras a un PN o a cualquier molécula que sea reconocida por un sistema de transporte activo.²⁰

Todas estas razones explican porqué los PNs pueden considerarse como estructuras privilegiadas en la búsqueda de nuevos fármacos, término acuñado por Evans (Merck),²¹ que lo empleó para definir aquellos tipos de compuestos que son capaces de enlazarse a distintos receptores de membrana. Las estructuras de los PNs pueden considerarse privilegiadas tanto desde el punto de vista químico, al poseer el ponderado compromiso de flexibilidad y rigidez conjuntamente con la facultad de localizar los grupos funcionales en una disposición favorable, como desde el punto de vista biológico, al imitar a otras sustancias naturales encargadas de enlazarse a las proteínas.

La utilidad intrínseca que poseen los PNs

Su utilidad intrínseca puede ser resumida en los siguientes puntos:

- Suministra buenos compuestos cabeza de serie. En muchos casos poseen los requerimientos adecuados de efectividad y selectividad, y tienen las necesarias propiedades farmacocinéticas para originar un agente terapéutico útil clínicamente.
- La diversidad estructural química es uno de sus valores más preciados. La aproximación basada en el uso de PNs bioactivos cumple las condiciones de diversidad estructural y actividad biológica necesarias para conseguir una quimioteca de calidad. Es necesario distinguir entre biodiversidad, que está más relacionada con la diversidad biológica, y biodiversidad química, que se refiere a que los distintos extractos naturales rindan PNs con estructuras diferentes.
- Son altamente evolucionados. Han sido modelados bajo la presión de la selección natural especialmente con el fin de enlazarse con una elevada afinidad a proteínas y por tanto representan puntos de partida con propiedades biológicas confirmadas.
- Son muy específicos, ejerciendo en muchos casos unos efectos fisiológicos muy definidos al enlazarse a los receptores correspondientes.

- Como no han sido biosintetizados para que interactúen directamente con las proteínas más implicadas en las enfermedades humanas, muchas veces deben ser optimizados a partir de sus estructuras, siempre y cuando se encuentre un acceso sintético factible, multiplicando así su potencial como prototipo de nuevos fármacos.

Optimización del estudio de los PNs

Con el fin de progresar en el estudio de los PNs y adaptarlo a los grandes avances que se han producido en los últimos años, es necesario optimizar una serie de parámetros, entre los que se pueden mencionar:

- Reducir los tiempos y costes relacionados con los procesos de aislamiento e identificación.
- Mejorar el acceso a las fuentes naturales.
- Optimizar el acceso de las quimiotecas de PNs.
- Crear bases que incluyan datos espectrométricos, taxonómicos y químicos de los PNs conocidos.
- Evitar las redundancias con el desarrollo de las técnicas de aislamiento/identificación parcial del PN (*dereplication* en inglés). Desarrollar también nuevos ensayos biológicos que eludan los falsos positivos.
- Correlacionar los PNs con sus significados genéticos y función ecológica.
- Interrelacionar proyectos interdisciplinares con biología, farmacología, medicina, etc.
- Con el fin de avanzar en la solución al problema de suministro, desarrollar la *biosíntesis recombinante (metagenómica)*. Ello implica estudiar la biosíntesis de un PN de interés, identificando el gen/es responsable/s de su producción y a continuación transferirlo a una bacteria que pueda cultivarse fácilmente para que lo produzca en grandes cantidades.²² Los nuevos antibióticos **turbomicinas** fueron descubiertos usando esta aproximación.²³ Así, también se podría acceder a organismos no cultivables que produzcan PNs bioactivos, introduciendo su ADN en organismos que puedan crecer fácilmente en el laboratorio.
- Desarrollar la *biosíntesis combinatoria*, que implica el empleo de ingeniería genética molecular para alterar el número, contenido y orden de los módulos implicados en la biosíntesis de los PN, produciendo unas alteraciones en la fuente natural que la haga biosintetizar otros análogos.²⁴ Se usa principalmente en aquellos PNs que son biosintetizados por multienzimas modulares como las sintetas policétidas del tipo I (PKS) y las sintetas peptídicas no ribosómicas (NRPS). Así, produciendo alteraciones en la fuente natural se puede conseguir que logre biosintetizar otros análogos. La modificación genética de la eritromicina policétido sintetasa permitió la preparación de una quimioteca de 60 nuevos análogos de **eritromicina**.²⁵

- Emplear métodos mutasintéticos que implican una combinación de métodos sintéticos y enzimáticos, como los usados en el descubrimiento de nuevos anticancerosos relacionados con **vancomicina**.²⁶
- Explotar el potencial genético en el descubrimiento de nuevos PNs y en el de su producción, también denominada minería genómica (*genome mining*).²⁷ Empleando las bases de datos de las secuencias genéticas NRPS/PKS y la bioinformática se puede predecir la estructura de nuevos PNs antes de ser aislados y descubrir PNs encriptados, es decir, producidos por genes silenciados que solo se ven activados bajo condiciones específicas.
- Desarrollo de otras aproximaciones como los “ensayos inteligentes diferenciadores” (*differential smart screens*). En ellos se compara la afinidad por dos centros de unión a un receptor de varios extractos en relación con un ligando selectivo, con el fin de predecir cuál de los extractos puede contener los componentes más activos frente a esa diana. Un ejemplo ilustrativo es el aislamiento y caracterización del antibiótico **platencina**.²⁸

Conclusiones

Los PNs son estructuras privilegiadas en la búsqueda de nuevos fármacos porque son excelentes cabezas de serie, verificados biológicamente en el diseño de quimiotecas de compuestos con el fin de originar un nuevo fármaco. Con solamente el 1% de todas las estructuras publicadas, los PNs y sus derivados más directos (N + ND) representan más del 30% de las nuevas entidades químicas de moléculas pequeñas aprobadas en los últimos 30 años. Este éxito puede ser debido a la preferencia de la naturaleza a inducir efectos por medio de métodos químicos, traspasando frecuentemente las fronteras entre especies y por su función, entre otras, relacionada con la defensa química. Además, los PNs bioactivos, al ser fruto de la evolución, poseen unas estructuras optimizadas y son ricos en grupos farmacóforos para interactuar principalmente con las proteínas.²⁹

Aunque solo se publican en torno a 10000 nuevos PNs anualmente, número muy pequeño si lo comparamos con el gran número de compuestos sintéticos que se reportan, la gran diversidad estructural que poseen no tiene parangón con ninguna quimioteca sintética. Por ello, los PNs constituyen una de las quimiotecas de compuestos químicos de mayor diversidad estructural y bioactividad de las que se conocen en la actualidad. Los PNs constituyen un buen punto de partida, sobre todo cuando no se sabe dónde empezar en un nuevo programa de descubrimiento de nuevos fármacos a partir de una nueva diana farmacológica.

Es preciso conservar la biodiversidad con el fin de no perder productos naturales que todavía están por descubrir. Cada especie que se extingue es algo irreplicable en la historia y conservarlas es una tarea muy importante que tenemos que realizar.

Agradecimientos

El autor agradece el apoyo financiero del Ministerio de Economía y Competitividad (AGL2012-39274-C02-02), así como de la Xunta de Galicia (10PXIB235157PR).

Bibliografía

1. R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878–2890.
2. J. W.-H. Li, J. C. Vederas, *Science* **2009**, *325*, 161–165.
3. a) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335. b) D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477. c) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022–1037. d) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52–60.
4. a) S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969. b) M. D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber, *Science* **2003**, *302*, 613–618.
5. A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **2003**, *October 13*, 77–91.
6. N. R. Farnsworth, R. W. Morris, *Amer. J. Pharm.* **1976**, *148*, 46–52.
7. a) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215–234. b) M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153. c) A. L. Harvey, *Drug Dis. Today*, **2008**, *13*, 894–901. d) D. J. Newman, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2589–2599. e) D. A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303–336.
8. G. A. Cordell, M. D. Colvard, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 514–525.
9. R. Kingston, *Chemistry Britain* **2001**, *37*, 18–21.
10. C. S. J. Woo, J. S. H. Lau, H. El-Nezam, en *Recent Trends in Medicinal Plants Research (Advances in Botanical Research Vol. 62)*, (Eds: L. Shyur, A. S. Y. Lau) Academic Press, Londres, **2012**, pp. 365–384.
11. V. Brower, *Nat. Biotechnol.* **1998**, *16*, 728–731.
12. N. A. Georgiou, J. Garssen, R. F. Witkamp, *Euro. J. Pharmacol.* **2011**, *651*, 1–8.
13. a) J.-N. Denis, A. E. Greene, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917–5919. b) P. Vu, R. A. Holton, *Processes for the preparation of paclitaxel*. PCT Int. Appl. **2006**, US 7358378.
14. C. Cuevas, A. Francesch en *Drug Discovery from Natural Products* (Eds: O. Genilloud, F. Vicente), RSC Publishing, Cambridge, **2012**, pp. 5–15.
15. V. Farina, J. D. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330–7334.
16. M. M. Mita, A. Mita, E. K. Rowinsky, *Cancer Biol. Ther.* **2003**, *2*, S169–S177.
17. a) R. D. Klausner, J. G. Donaldson, J. J. Lippincott-Schwartz, *Cell Biol.* **1992**, *116*, 1071–1080. b) B. C. Goess, R. N. Hannoush, L. K. Chan, T. Kirchhausen, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5391–5403.
18. B. M. Andresen, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12524–12525.
19. R. Breinbauer, M. Manger, M. Scheck, H. Waldmann, *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 2129–2145.
20. a) C. A. Lipinski, *Drug Discovery Today: Technol.* **2004**, *1*, 337–341. b) R. Macarron, *Drug Discovery Today* **2006**, *11*, 277–279. c) T. H. Keller, A. Pichota, Z. Yin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 357–361.
21. B. E. Evans *et al.* *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235–2246.
22. C. Simon, R. Daniel, *Appl. Environ. Microbiol.* **2011**, *77*, 1153–1161.
23. J. Handelsman *et al.* *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 4301–4306.
24. W. Zhang, Y. Tang, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *51*, 2629–2633.
25. J. Stauton, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 339–345.
26. J. Kenedy, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *51*, 2629–2633.
27. G. L. Challis, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2618–2628.
28. J. Wang y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 7612–7616.
29. L. A. Wessjohann, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 303–309.

La química en la web

El material disponible de carácter divulgativo y/o educativo, con recursos diversos (experimentos, problemas, ejercicios, unidades didácticas, etc.), es abundante en la web. Esta sección recomienda sitios de interés e iniciativas de distintas índoles.

Sitios web recomendados

Página web de la Real Sociedad Española de Química

La página web (<http://www.rseq.org/>) pretende ser un sitio de referencia de la química en España y en castellano. La web recoge información de muy diversa índoles (ofertas de empleo, becas, noticias, cursos, seminarios, congresos, premios, etc.). Los artículos publicados en *Anales de Química* están disponibles en la web de la RSEQ. Todos los socios de la RSEQ pueden suministrar información de interés que será colgada en la página web.

A hombros de gigantes

Programa semanal de radio dedicado a la ciencia con frecuente mención a la divulgación de la química. Se emite en RNE en las madrugadas del domingo al lunes a partir de las 01:05. Hay varias secciones: entrevista con un científico relevante, biografías de científicos, avances en biomedicina, la ciencia en el cine, noticias científicas de actualidad, información sobre los centros del CSIC, las mujeres en la ciencia, historias de naturaleza y la ciencia de lo cotidiano. Frecuentemente se tratan temas relacionados con la química, especialmente en el espacio *La ciencia de lo cotidiano*, con la participación de Bernardo Herradón. En el último trimestre se han tratado temas diversos, de interés para los químicos, como: el *tratamiento farmacológico de la hipertensión* y los *recursos naturales disponibles* (con frecuentes menciones a minerales, metales, sustancias químicas de uso masivo, etc.). Durante este trimestre (programa del 13 de mayo) se ha celebrado una tertulia sobre *la financiación de la ciencia*, con la participación de tres químicos (Carlos Elías, Bernardo Herradón y Álvaro Martínez del Pozo). Los *podcast* se pueden descargar de la web (<http://bit.ly/ptKKjO>).

Educación química

<http://educacionquimica.wordpress.com/>. En esta web se puede encontrar información muy diversa y *posts* de interés divulgativo y educativo. También se pueden descargar artículos relacionados con la historia de la química y material de diversa índole audios, videos, copias de las presentaciones en el curso de divulgación "Los avances de la química y su impacto en la sociedad" (<http://bit.ly/RcmZEI>) y otras conferencias.

El nanoscopio

Programa de radio en INTERNET dedicado a la divulgación y enseñanza de la ciencia, especialmente a la química. Está dirigido por Luis Moreno Martínez (@luisccq) y cuenta con la colaboración de Bernardo Herradón, que todas las semanas comentará alguna publicación reciente en la química y sus alrededores y que colaborará, en forma de diálogo, sobre aspectos

relacionados con la historia de la química. Se emite los jueves de 17:00 a 18:00. Los programas se pueden descargar en la dirección <http://nanoscopio.radio3w.com/>. En el primer programa (21 de junio) se hizo una presentación de las distintas secciones del programa. El segundo y tercer episodios (28 de junio y 4 de julio) estuvieron dedicados al carbono y sus compuestos; incluyendo aspectos generales de la química del carbono, avances recientes en síntesis orgánica y en grafeno; y la historia del desarrollo de la Teoría Estructural de la Química Orgánica. El programa del 11 de julio ha estado dedicado a comentar el *63rd Lindau Nobel Laureate Meeting* (ver a continuación) y actividades de la RSEQ (Biental de Santander) y entrevistas con miembros del GE de Jóvenes Investigadores).

Blog del 63rd Lindau Nobel Laureate Meeting (LNLN-13)

Cada año, desde 1951, se celebra en la ciudad alemana de Lindau, una reunión en la que varias decenas de científicos galardonados con el Premio Nobel se reúnen con varios centenares de jóvenes investigadores. Este año la reunión ha estado especialmente dedicada a la química, con la participación de 35 Premios Nobel (24 de Química, 6 de Física, 4 de Medicina y 1 de la Paz) y 625 jóvenes de 78 países. Han participado 23 jóvenes investigadores españoles; algunos de los cuales se recogen en la imagen siguiente. Las actividades de la reunión se pueden seguir en <http://lindau.nature.com/lindau/> y <http://bit.ly/eM7e36>.



Más ciencia por favor

Un nuevo sitio (<http://mascienciapf.blogspot.de/>) en la blogosfera química. Está gestionado con Héctor Busto, de la Universidad de La Rioja, activo miembro de la RSEQ en una de las secciones territoriales de la RSEQ más dinámicas. Héctor Busto está especialmente involucrado en aspectos relacionados con la enseñanza, la divulgación y la investigación química. Todas estas inquietudes se ven reflejadas en este blog.

Quimitube

Página web (<http://www.quimitube.com/>) en la que se pueden encontrar vídeos con explicaciones muy detalladas en problemas para ESO y bachillerato.

Carnavales de química

El *carnaval de química* es una iniciativa en la web en la que se publican *posts* relacionados con la química. Cada edición es gestionada por un *bloguero* distinto y tiene una duración aproximada de un mes. Las últimas tres ediciones se han alojado en los siguientes sitios:

XXIV Carnaval de química

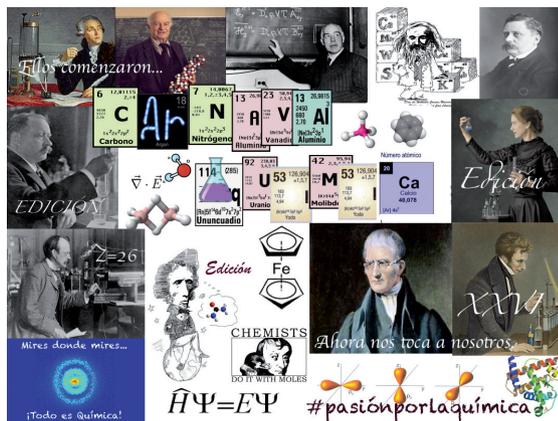
La edición de abril de 2013 fue alojada en el blog *El zombi de Schrödinger* (<http://cuantozombi.com/>) contando con la participación de 35 artículos (<http://bit.ly/140GWCy>) sobre temas variados.

XXV Carnaval de química

Esta edición, la de las bodas de plata (mayo de 2013) fue alojada por el blog *Moléculas a reacción* (<http://isqch.wordpress.com/>), un excelente blog de divulgación del Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea del CSIC y la Universidad de Zaragoza. Se diseñó un cartel muy atractivo que se puede descargar en la web (<http://bit.ly/1biFDKp>). Contó con la participación de 35 *posts* sobre aspectos muy diversos relacionados con la química y la ciencia.

XXVI Carnaval de química

La edición actualmente en vigor (hasta mediados de julio) ha contado con novedades importantes que incluye una difusión masiva a través de las redes sociales, un cartel que homenajea a algunos de los principales químicos de la historia y una *Tabla Periódica de la Divulgación* semanal en la que se ilustran las entradas participantes y los blogueros implicados. Hasta el cierre de esta edición (principios de julio), el Carnaval ya contaba con 44 participaciones (<http://bit.ly/19jKSUh>). Está alojado por el excelente blog *El Cuaderno de Calpurnia Tate* (<http://bit.ly/1x32Fi>).



La cristalografía en la web

Como es conocido, 2014 ha sido declarado por la ONU como el *Año Internacional de la Cristalografía* (IYCr). En esta sección nos haremos eco de algunas novedades en esta ciencia estrechamente relacionada con la química.

Web del IYCr

La página web <http://www.iucr.org/iycr>, gestionada por la *International Union of Crystallography* contiene actividades previstas en IYCr.

International Union of Crystallography Newsletter

Con información de interés (congresos, notas biográficas, perspectivas personales de destacados cristalógrafos, etc.) para todos los interesados en la cristalografía. Con motivo del IYCr, la UNESCO y la IUCr van a crear un *laboratorio móvil* para enseñar cristalografía en regiones sin acceso a difractómetros; esta iniciativa es anunciada por G. R. Desiraju, presidente de la IUCr, en el editorial de la revista (2013, vol 21, # 1). Se publica trimestralmente, pudiéndose descargar en <http://www.iucr.org/news/newsletter>.

Concurso de cristalización

El *Concurso de Cristalización en la Escuela* tiene como objetivo usar el crecimiento de cristales para introducir a los profesores y alumnos en el mundo de la cristalografía y de sus aplicaciones. Este concurso se inicia con un curso de introducción a los profesores de ESO y bachillerato y finaliza con una final con formato de congreso científico en el se valora no solo los resultados técnicos sino la presentación oral y en póster del trabajo y los cuadernos de laboratorio. Se ha elaborado un video sobre la edición de 2013, que se puede ver en <http://bit.ly/13EHpNZ>. La información del concurso se puede encontrar en <http://www.lec.csic.es/concurso/>.

Redes sociales

Feelsynapsis

Es una red social en español en la que participan científicos de todas las áreas. En este sitio web se publican artículos, anuncios de diversa índole y ofertas de trabajo. Feelsynapsis edita la revista *Journal of Feelsynapsis* (JoF, <http://feelsynapsis.com/jof/index.html>), de la que se han publicado los números 9 y 10, que se puede descargar de la web. La descarga es gratuita.

Grupo de la RSEQ de Facebook

Grupo abierto en el que se cuelga información de interés, tales como enlaces a artículos científicos, noticias de política científica, anuncios de becas y contratos de trabajo, congresos, etc. Para acceder a cualquier cuenta de Facebook, es necesario crear el perfil en esta red social. Cualquier miembro del grupo puede colgar la información que considere pertinente relacionada con la química y la ciencia. El grupo continúa creciendo, estando formado por más de 1040 miembros (<http://on.fb.me/zORV36>).

Grupo de Química de Facebook

Grupo de discusión y exposición sobre los avances de la química. Principalmente, pero no exclusivamente, se mencionan artículos publicados recientemente en revistas científicas (<http://on.fb.me/ArIUwb>).

Página *Todo es química-2012* de Facebook

Se enlazan y comentan artículos de divulgación, historia de la química y biografía de químicos (<http://www.facebook.com/todoesquimica2012>).

Twitter de la RSEQ

En 140 caracteres se informa de novedades en química y en la RSEQ (<https://twitter.com/#!/rseq2012>).

Selección realizada por: **Bernardo Herradón**

Desde el Comité Editorial de Anales queremos felicitar a los socios que han sido galardonados con diversos premios y distinciones en reconocimiento a su trabajo y a sus grupos de investigación respectivos.

Concesión de la Medalla de Oro de la RSEQ y de los Premios de la RSEQ 2013

La RSEQ quiere felicitar a todos los premiados y destacar la alta calidad científica de todos los candidatos presentados. La comisión ha seleccionado a los siguientes investigadores:

Premio a la Investigación y Medalla de la RSEQ 2013

(Patrocinado por Bruker Española)

Prof. Tomás Torres Cebada. Universidad Autónoma de Madrid.

Tomás Torres Cebada es catedrático del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) y Científico Senior Asociado del Instituto IMDEA-Nanociencia. Doctor en Ciencias Químicas (UAM, 1978) trabajando en el Instituto de Química Orgánica General (IQOG) del CSIC (Prof. Fariña), realizó estancias postdoctorales en el Instituto Max-Planck para Bioquímica, Martinsried, Munich (Prof. Schäfer, 1978-1980) como becario Max-Planck, y en el IQOG del CSIC (1980-1981). Trabajó en el Departamento de Investigación de Abelló S.A. y Merck, Sharp and Dohme (1981-1985) como Investigador Senior. En 1984 obtuvo una plaza de profesor titular, se incorporó a la UAM en 1985 (Prof. de Mendoza). Comenzó su carrera independiente en 1990 y en 2000 accedió a la plaza de catedrático. Ha trabajado en química orgánica en áreas que abarcan desde la química farmacéutica hasta el desarrollo de nuevos materiales. Dirige un equipo de treinta personas que trabajan en química sintética y supramolecular, en la preparación de materiales moleculares basados en ftalocianinas y en el estudio de sus propiedades ópticas para aplicaciones en células solares orgánicas, y en áreas de nanociencia y nanotecnología. Ha publicado 370 artículos y revisiones y 40 patentes, dirigido 31 tesis doctorales y participado como IP en más de 50 proyectos financiados por organismos públicos nacionales y europeos. Ocupa el noveno lugar entre los químicos españoles más citados (ISI) y posee un Índice H de 58. Ha establecido lazos con el entorno industrial regional, nacional e internacional, a través de proyectos I+D con varias empresas. Ha actuado como consejero y experto en asuntos de patentes con diversas compañías farmacéuticas y ha sido cofundador, y es socio, de la *spin-off* "NanoInnova Technologies". Ha ostentado distintos cargos en el ámbito docente e investigador como Director

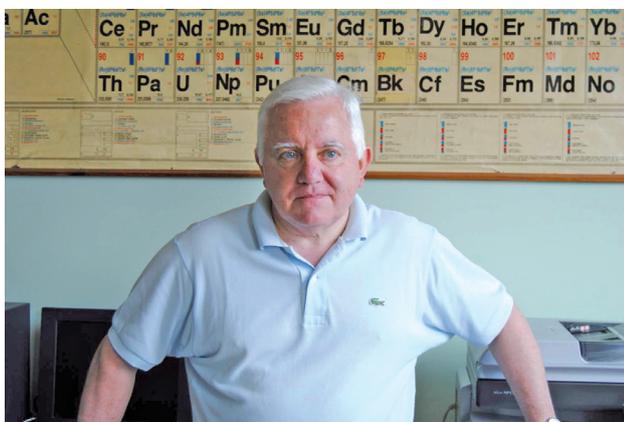


Tomás Torres Cebada

del Departamento de Química Orgánica de UAM. Es miembro del Consejo Asesor del Parque Científico de Madrid, del *International Advisory Board* de *ChemPlusChem* y *Chem. Commun.*, y coordinador del Máster en Nanociencia y Nanotecnología Molecular en la UAM. En 2001 fue distinguido como Visiting Fellow of the JSPS y profesor visitante en la Tohoku University, Sendai, Japón. En 2005 le fue concedido el Premio Janssen Cilag de Química Orgánica de la RSEQ. Ha sido distinguido como Schulich Lectureship Guest por Technion, Israel Institute of Technology en 2008. En 2009 fue nombrado Doctor *Honoris Causa* por la Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Rusia. En 2012 fue profesor visitante en la Universidad de Texas, El Paso, EE.UU.

Premios de Áreas

Química Analítica (Patrocinado por DROPSSENS) Prof. Ángel Maquieira Catalá. Universidad de Valencia.



Ángel Maquieira Catalá

Ángel Maquieira Catalá cursó Ciencias Químicas en la Universidad de Valencia y se doctoró en Ciencias Químicas, bajo la dirección del Prof. Primo Yúfera. En 1975 ingresó en el cuerpo docente de la ETS de Ingenieros Industriales de la Universidad Politécnica de Valencia, incorporándose después a la ETS de Ingenieros Agrónomos, siempre adscrito al Departamento de Química, del que es catedrático de Química Analítica desde 1998. Ha realizado estancias de larga duración en centros nacionales (Universidad de Córdoba, dirigido

por el Prof. Valcárcel) y en diferentes centros extranjeros, especialmente en la Universidad de California, Davis e Irvine, trabajando con los Profs. Hammock y Madou.

Su investigación ha ido evolucionando desde el área agroalimentaria y medioambiental, hasta el ámbito de la química bioanalítica. Otro ámbito en el que viene trabajando continuamente es en el estudio de estrategias de funcionalización de materiales e inmovilización de sondas de proteínas y ácidos nucleicos en diferentes soportes para biosensado con detección óptica. Desde hace más de diez años trabaja (EU FP5, FP6 y FP7) en la puesta a punto de sistemas nanoanalíticos tipo BioMEM, que integran desde el tratamiento de muestra a la multidetección de residuos de fármacos, marcadores cancerosos, o bacterias responsables de septicemias, todo ello en la perspectiva de desarrollar sistemas de *screening* masivo, portátiles, y utilizables como *point-of-need devices*.

Actúa regularmente como experto en el área química analítica y biosensado para agencias nacionales e internacionales. Es miembro de la Sociedad Española de Química Analítica, de la Real Sociedad Española de Química y de la AAAS de EE.UU. Actualmente es sub-director del Departamento de Química de la UPV y del Centro de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM), Unidad mixta UPV – Universitat de València. Es autor de 196 artículos de investigación, diversos capítulos de libros escritos por invitación y 12 patentes internacionales.

Ingeniería Química (patrocinado por CEPESA) Prof. José Mario Díaz Fernández. Universidad de Oviedo



José Mario Díaz Fernández

1987, en que se traslada a la Universidad de Oviedo, donde ha sido Vicerrector de Investigación, y es actualmente Director del Departamento de Ingeniería Química y Tecnología del

Mario Díaz se licenció en Ciencias Químicas en la Universidad de Oviedo en 1975, y se doctoró en la misma universidad en 1978 bajo la dirección del Prof. Coca. Realizó una estancia postdoctoral en la Universidad de Cambridge bajo la supervisión del Prof. Danczkerts. En la Universidad del País Vasco fue profesor agregado (1981), catedrático de Ingeniería Química desde 1984 y Director del Departamento de Química Técnica desde 1982 hasta

Medio Ambiente. Ha realizado estancias de investigación y colaboración en varios países, impartiendo asimismo un buen número de conferencias, y participando en proyectos y programas europeos. Ha trabajado en reactores gas/líquido, procesos fermentativos, tratamientos físico/químicos y biológicos de aguas residuales, aprovechamiento de residuos alimentarios, y análisis de los problemas técnico/ambientales de los procesos industriales.

Es autor de 340 artículos científicos y tecnológicos publicados en revistas, libros, libros de docencia, enciclopedias y conferencias, de ellos la mayoría en revistas indexadas, y ha dirigido 38 tesis doctorales. Ha sido miembro del comité editorial de varias revistas científicas, y actualmente es Editor Asociado de *Biochemical Engineering Journal*. Ha participado en la promoción de varias empresas de ingeniería y de base tecnológica. Es autor de 5 patentes, dos de ellas vendidas para operación industrial, y ha realizado una amplia actividad de contratos en relación con empresas. Es coordinador de la Asociación y Cluster de Industrias Químicas y de Proceso de Asturias.

**Química Física (patrocinado por la RSEQ)
Prof. Miguel Solà Puig. Universidad de Gerona**



Miquel Solà Puig

la Universidad de Gerona (UdG). En los años 1994 y 1995 realizó estancias postdoctorales en los laboratorios de los Profs. Baerends en Amsterdam y Ziegler en Calgary. En 1997

Miquel Solà se formó como químico en la Universidad Autónoma de Barcelona, donde también se doctoró bajo la dirección de los Profs. Bertrán y Lledós, obteniendo el Premio Extraordinario de Doctorado y el Premio Sant Albert otorgado por el Colegio de Químicos de Cataluña. Después de trabajar 18 meses como consultor informático en una empresa privada, en 1993 ingresó como técnico de investigación en

consiguió una plaza de profesor titular en el Departamento de Química de la UdG. En el año 2001 recibió la Distinción de la Generalitat de Catalunya para la Promoción de la Investigación Universitaria. Desde el año 2003 es catedrático en el Departamento de Química de la UdG. Perteneció al Consejo Editorial de las revistas *Theoretical Chemistry Accounts*, *Advances in Physical Chemistry* y *Frontiers in Theoretical and Computational Chemistry*. Su investigación se ha centrado en el estudio teórico de mecanismos de reacción, en el uso de las medidas de semejanza molecular cuántica y estudios de densidades de segundo orden para el análisis de la deslocalización electrónica y la aromaticidad, campos en los que ha publicado unos 300 artículos en revistas internacionales que han recibido más de 6000 citas y ha sido codirector de 12 tesis doctorales. En el año 2009 recibió el premio ICREA Academia de la Generalidad de Cataluña, lo cual le ha permitido estos últimos años concentrarse en la investigación. Por lo que respecta a la gestión ha sido Director del Instituto de Química Computacional (2004-07) y Director del Departamento de Química (2007-10) de la UdG. Desde Noviembre de 2010 es director de la Escuela de Doctorado de la UdG.

**Química Orgánica (patrocinado por Janssen Cilag España)
Prof. Fernando P. Cossío Mora. Universidad del País Vasco**



Fernando P. Cossío Mora

diversas reacciones de sililación reductiva y química organometálica. En 1988 obtuvo una plaza de profesor titular en la UPV/EHU, en donde accedió a una plaza de catedrático en 2002. En 1994, tras una corta estancia en la Universidad de California Los Ángeles en el grupo de investigación del Prof. Houk, decidió combinar la Química Orgánica experimental con la Química Computacional, aprovechando la interacción sinérgica que puede establecerse entre ambas metodologías.

Fernando P. Cossío se licenció en Ciencias Químicas en 1982 en la Universidad de Zaragoza con una tesina dirigida por el Prof. Cativiela, y obtuvo su doctorado en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) bajo la dirección del Prof. Palomo, con una tesis sobre la síntesis y funcionalización de β -lactamas. Durante 1987-1988 realizó una estancia postdoctoral en el CNRS de Talence (Université de Bordeaux-I) bajo la supervisión del Prof. Picard sobre diver-

En 1994 inició un programa de investigación sobre los orígenes del estereocontrol en la formación de enlaces C-C a través de enolatos y nitronatos, así como en reacciones diotrópicas, pseudopericíclicas y pericíclicas. También ha estudiado diversos tipos de aromaticidad en moléculas estables y en estados de transición, dando lugar a estructuras novedosas con aplicación en la inhibición de interacciones integrina-ligando y en inhibidores proteasómicos o de enzimas involucrados en procesos epigenéticos tales como las desacetilasas de histonas y las metiltransferasas de ADN. Recientemente, sus intereses científicos se han extendido al desarrollo de modelos teóricos sobre la transición de reacciones concertadas a reacciones por etapas, así como al origen de la calefacción de mezclas de reacción mediante irradiación con microondas, y al desarrollo de nuevos catalizadores organometálicos y organocatalizadores, obtenidos mediante reacciones de cicloaddición.

Autor o coautor de unas 200 publicaciones y 11 patentes, ha dirigido 15 tesis doctorales. Asimismo ha desempeñado cargos institucionales como Decano de la Facultad de CC Químicas de la UPV/EHU y Vicerrector de Investigación y Relaciones Internacionales de la misma Universidad. También es cofundador de una empresa *spin-off*. En la actualidad es Director Científico de *Ikerbasque*, la fundación vasca para el avance de la ciencia.

Química Inorgánica (patrocinado por BASF)
Teófilo Rojo Aparicio. Universidad del País Vasco y CIC EnergiGUNE



Teófilo Rojo Aparicio

Teófilo Rojo se doctoró en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) en 1981. Ha realizado estancias postdoctorales en centros como el Instituto de Química de la Materia Condensada de Burdeos, King's College, Universidad de Cambridge y la Universidad de Campinas. En 1992 obtuvo la plaza de catedrático de Química Inorgánica en la UPV-EHU. Desde 2010 ocupa el puesto de Director Científico del Área de Elec-

troquímica del Centro de Investigación Cooperativa CIC EnergiGUNE. Ha sido Director del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencia y Tecnología (UPV/EHU) en los periodos 1989-1991, 1993-1995, 1999-2001 y 2004-2008 y Presidente del Grupo de Química del Estado

Sólido y Ciencia de la RSEQ entre los años 2000 y 2010. Fue pionero en la instalación de los primeros equipos de resonancia paramagnética electrónica en España, lo que ha permitido que el grupo que dirige haya liderado la investigación en este campo a nivel nacional. Asimismo, ha sido responsable de la instalación de otras infraestructuras científicas en la UPV/EHU, como la unidad de medidas magnéticas.

Su investigación se centra en la química del estado sólido y en la ciencia de materiales, especialmente en la preparación, estudio y desarrollo de nuevos materiales con potenciales aplicaciones tecnológicas, como el almacenamiento de energía y de los mecanismos implicados en su funcionamiento. Es autor de más de 380 artículos en diversas revistas de prestigio internacional y ha publicado varios capítulos de libros y patentes. Ha sido y es miembro del equipo editorial de diversas revistas como el *J. Mater. Chem.*, el *J. Inorg. Mater.* o *The Open J. Inorg. Chem.* Ha dirigido 19 Tesis Doctorales y gran número de proyectos de doctorado y máster. A lo largo de su trayectoria científica, ha liderado gran cantidad de proyectos I+D como investigador principal, además, de haber establecido colaboraciones estables con diversos grupos de investigación de prestigio internacional.

Premio Divulgación a Profesores de Enseñanzas Preuniversitarias

(Patrocinado por la RSEQ)

Alberto Aguayo Díaz y Covadonga Gutiérrez. I.E.S. Valle del Saja, Cantabria



Alberto Aguayo Díaz



Covadonga Gutiérrez

Alberto Aguayo lleva más de 20 años como funcionario de carrera en distintos Centros de Cantabria. Tiene una amplia experiencia en la preparación de actividades de divulgación y de investigación con sus alumnos. Así, ha obtenido diversos reconocimientos regionales y nacionales (certamen

de jóvenes investigadores, olimpiada de Física, ferias de educación etc). Igualmente ha publicado varios artículos en revistas como las de la RSEQ y RSEF participando activamente en bienales, máster o jornadas de docencia de la Física y de la Química.

Covadonga Gutiérrez se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad de Valladolid en 1984. Desde el año 1987 es profesora de Educación Secundaria de Física y Química, desarrollando su labor profesional en varios I.E.S. de la comunidad autónoma de Cantabria. Durante los últimos cursos ha venido realizando diferentes actividades con el objetivo de difundir y divulgar la Ciencia entre los alumnos de Secundaria y Bachillerato. En el año 2011, coincidiendo con la celebración del Año Internacional de la Química, programó y desarrolló un gran número de actividades para la divulgación de la Química entre los diferentes miembros de la comunidad educativa poniendo especial énfasis en la participación e implicación de todos los estudiantes de Ciencias. La reseña de algunas de las actividades fue objeto de publicación en un artículo de la revista *Anales de Química*.

Premios de Investigadores Noveles Patrocinado por Sigma Aldrich



José Alemán Lara
Universidad Autónoma de Madrid

José Alemán defendió su Tesis Doctoral en el año 2006 bajo la supervisión del Prof. García Ruano en el campo de la síntesis asimétrica, realizando durante la misma una estancia predoctoral (2003) en el laboratorio del Prof. Padwa (Emory University). Tras realizar una estancia postdoctoral con el Prof. Jørgensen (2006-2008) en el campo de la organocatálisis, se incorporó al grupo de la Prof. Navarro-Ranninger en el área de la bioinorgánica (2008-2009). Desde el 2010 es investigador Ramón y Cajal en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Su investigación se centra principalmente en la catálisis asimétrica, siendo autor de 70 publicaciones científicas, y galardonado con el Premio a la mejor Tesis Doctoral de la UAM (2005-2006) y el premio Lilly al mejor alumno de doctorado (2005).



Núria Crivillers Clusellas
ICMAB-CSIC

Núria Crivillers se licenció en Ciencias Químicas en la Universidad Autónoma de Barcelona (2003). Realizó su tesis doctoral finalizada en 2008 sobre organizaciones bi y tridimensionales de moléculas electroactivas en superficie en el Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB) bajo la dirección de la Profs. Rovira y Mas. Entre 2009-2011 realizó una estancia postdoctoral en el Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires en Estrasburgo (Francia) en el grupo del Prof. Samori con una beca Marie Curie Intra-European Fellowships para el desarrollo de transistores orgánicos de efecto de campo ópticamente modulables. En Setiembre de 2011 se incorporó al ICMAB primero con una JAE-Doc y, desde 2012, como investigadora Juan de la Cierva. Su línea de investigación se centra principalmente en el auto-ensamblaje de moléculas funcionales en superficie para la preparación de interruptores moleculares y dispositivos de memoria.



Juan Luis Delgado Cruz
IMDEA-Nanociencia

Juan Luis Delgado se doctoró en Química en 2004 bajo la dirección de los Profs. Langa y de la Cruz en la Universidad de Castilla-La Mancha. Su trabajo de tesis, relacionado con la preparación de sistemas fotoactivos y fotovoltaicos basados en nanoestructuras de carbono, fue reconocido con el Premio Extraordinario de doctorado de dicha Universidad (2005). Realizó una estancia postdoctoral en el CNRS francés, donde trabajó en el grupo del Prof. Nierengarten. Más tarde retornó a España como investigador Juan de la Cierva, en el grupo del Prof. Martín (UCM, Madrid). Es actualmente investigador Ramón y Cajal en el instituto IMDEA-Nanociencia y su investigación está centrada en la síntesis de nuevos materiales orgánicos capaces de absorber luz en un amplio rango del espectro solar, con el objetivo de desarrollar células solares orgánicas y células solares sensibilizadas por colorante. Además, es coautor de más de 55 publicaciones y este año ha sido reconocido con el premio "Jóvenes Investigadores" otorgado por Lilly España, como reconocimiento a su trayectoria profesional.

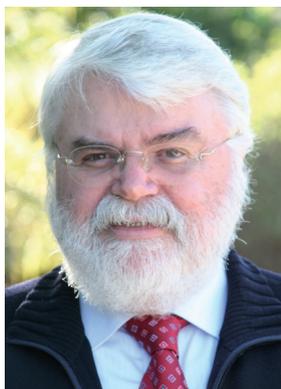


José Solla Gullón
Universidad de Alicante

Jose Solla Gullón se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad de Santiago de Compostela (1997) para posteriormente doctorarse por la Universidad de Alicante (2003) bajo la dirección de los Profs. Aldaz y Montiel. Actualmente es investigador en el Instituto de Electroquímica de la Universidad de Alicante. Es autor de unas 95 publicaciones científicas. En su trayectoria científica ha recibido, entre otros, el Premio San Alberto Magno de Investigación en Química 2004 de la RSEQ (Sección Territorial de Alicante) y el Premio Jóvenes Investigadores CIDETEC 2005 del Grupo de Electroquímica de la RSEQ. Su investigación se centra en la síntesis y caracterización de diferentes tipos de nanopartículas metálicas para su empleo en sistemas electroquímicos.

Premios Internacionales

Premio hispano-alemán Elhúyar-Goldschmidt



Prof. Gerhard Erker
Organisch-Chemisches Institut
der Universität Münster

Gerhard Erker estudió Química en las Universidades de Köln y Bochum, se doctoró en la Ruhr-Universität Bochum en 1973 y fue investigador postdoctoral en la Universidad de Princeton, así como investigador Heisenberg en el Instituto Max-Planck Kohlenforschung de Mülheim. Ha sido catedrático en la Universidad de Würzburg (1985-1990) y en la Universidad de Münster

desde 1990. Gerhard Erker es miembro de la Nordrhein-Westfälische Akademie der Wissenschaften und der Künste y miembro de la Leopoldina. Entre sus premios se encuentra la Winnacker Scholarship, el premio Krupp, el premio a la investigación Max-Planck, el premio Otto-Bayer y la medalla Adolf-von-Baeyer. Recientemente ha obtenido una ERC Advanced Grant. Fue Presidente de la Sociedad Alemana de Química (2000-2001) y miembro de la Fundación Alemana para la Investigación. Sus intereses científicos se centran en la química organometálica y en la catálisis, especialmente de los elementos del Grupo 4 titanio, zirconio y hafnio. En este momento, su área de investigación más activa y creativa la constituye la química de los pares de Lewis frustrados (*frustrated Lewis pairs*, FLPs). Ha publicado más de 570 artículos y supervisado más de 120 doctorandos. Le gusta la música clásica y el arte.

Premio hispano-francés Catalán-Sabatier



Prof. Jean F. Nierengarten
Université de Strasbourg - CNRS

Jean-François Nierengarten estudió bioquímica y química en la Universidad de Estrasburgo, y se doctoró bajo la dirección de los Profs. Sauvage y Dietrich-Buchecker en la misma universidad. Realizó una estancia postdoctoral con François Diederich en el ETH-Zürich (1994-1996) y obtuvo una plaza como investigador del CNRS en 1996. Actualmente es *Directeur de Recherche* del CNRS e

investigador principal del *Laboratoire de Chimie des Matériaux Moléculaires* (Universidad de Estrasburgo/CNRS). La actividad investigadora de su grupo se ha centrado tradicionalmente en la química de fullerenos con aplicaciones en ciencia de los materiales y en biología, y con distintas ramas abarcando dendrímeros, complejos luminiscentes de metales de transición, porfirinas, compuestos macrocíclicos y sistemas conjugados- π . Su investigación se sitúa en la frontera entre diferentes campos de las ciencias químicas (química orgánica, química supramolecular, química de coordinación, química macromolecular y química física orgánica). Es miembro de la Royal Society of Chemistry y ha sido distinguido con la medalla de bronce del CNRS en 2001, el premio SFC-ACROS de la División de Química Orgánica de la Sociedad Química Francesa en 2004 y el premio Grammaticakis-Neuman de la Academia Francesa de Ciencia en 2007.

Premio hispano-portugués Madinabeitia-Lourenço



Prof. Armando Pombeiro
Universidade Técnica de Lisboa

Armando J. L. Pombeiro obtuvo su doctorado en la Universidad de Sussex bajo la dirección de los Profs. Chatt y Richards, y en la actualidad es catedrático en el Instituto Superior Técnico (IST) de la Universidad Técnica de Lisboa. Ha sido y es vicepresidente de la Clase de Ciencias de la Academia de Ciencias de Lisboa, secretario general de esta Academia, representante en entidades como ICSU,

EASAC y ESF, presidente de la Sociedad de Electroquímica Portuguesa, miembro de varios comités externos de evaluación de universidades portuguesas y extranjera, entre otros.

Es el coordinador del programa de Doctorado “Catalysis and Sustainability” y ha impartido varios cursos en catáli-

sis homogénea en diversas universidades internacionales. Su grupo de investigación en química organometálica y de la coordinación, electroquímica molecular, síntesis y catálisis, se dedica a la activación de moléculas pequeñas con importancia industrial, medioambiental o biológica, incluyendo síntesis mediada por metals y catalisis, compuestos de coordinación, autoensamblaje de estructuras supramoleculares y polinucleares, electroquímica molecular y cálculos teóricos.

Fue *chair* del XXV International Conference on Organometallic Chemistry (Lisboa, 2012) y miembro del comités científico u organizador de unos 30 congresos o escuelas internacionales. Ha recibido varios premios portugueses por la excelencia y productividad de su investigación. Ha sido supervisor de más de 85 doctorandos e investigadores postdoctorales. Ha editado tres libros, es autor de uno y coautor de unas 600 publicaciones científicas, incluyendo 75 capítulos de libro o revisiones, 33 patentes, 510 comunicaciones a congresos y ha impartido 85 conferencias invitadas en congresos internacionales.

Premio hispano-húngaro Gamboa-Winkler



Prof. Itsván Mayer
Chemical Research Center of the
Hungarian Academy of Sciences,
MTA-KK

Itsván Mayer obtuvo su doctorado por la Academia Húngara de Ciencias en 1987 y en la actualidad es catedrático de la Universidad Eötvös de Budapest trabajando en el Centro de Investigación en Química

de la Academia Húngara de Ciencias. Ha sido profesor visitante de la Universidad de Grenoble durante cuatro años. Sus intereses investigadores rondan siempre la química cuántica y sus diversos aspectos. Ha publicado más de 180 artículos, algunos de ellos en húngaro y en ruso, dos libros de docencia y su trabajo ha recibido más de 4000 citas. Entre sus numerosas distinciones, destacan los premios de la Academia y Polanyi de la Academia Húngara de Ciencias.

Premio hispano-italiano González-Ciamician



Prof. Francesco Zerbetto
Università di Bologna

Francesco Zerbetto obtuvo su doctorado en Química en 1986 y fue investigador asociado en el NRC (Ottawa) hasta 1990, cuando consiguió una plaza de investigador en la Universidad de Bolonia. Es catedrático de química física desde 2001, siendo en este momento director de departamento. Ha publicado más de 300

artículos, es inventor de tres patentes y ha pronunciado conferencias en congresos, universidades y centros de investigación de todo el mundo. En 2007, formó parte del equipo que ganó el premio Descartes de la Unión Europea. Su investigación, en química teórica y computacional, ha abarcado diversos aspectos científicos, desde la espectroscopía electrónica, el efecto túnel y la óptica no lineal, hasta la quiralidad, la ciencia de la superficie y el autoensamblaje, entre otros. Sus intereses investigadores más recientes incluyen estudios en simulaciones mesoscópicas y en la interacción de huéspedes moleculares con proteínas, para entender la alteración de rutas patológicas (nanotoxicología).

La IUPAC premia a las Profesoras Vallet-Regí y Rovira como IUPAC 2013 Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering

La Unión Internacional de Química Pura y Aplicada IUPAC premia a María Vallet-Regí y a Concepció Rovira Angulo con el premio internacional 2013 *Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering*. Este galardón es un reconocimiento al trabajo de las químicas o ingenieras químicas en todo el mundo. La ceremonia de entrega de premios se celebrará el próximo agosto en Estambul (Turquía) en el marco del Congreso Mundial de la IUPAC.

María Vallet Regí es Catedrática de Química Inorgánica en la Facultad de Farmacia de la UCM y miembro del CIBER-BBN. Ha realizado una extensa labor investigadora, alrededor de la obtención de nanopartículas y matrices biocompatibles para aplicaciones en biotecnología y en biomedicina 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) y Doctor *Honoris Causa* por la Universidad del País Vasco. 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).

Concepció Rovira, es Profesora de Investigación del Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona (ICMAB-



María Vallet-Regí



Concepció Rovira

CSIC) y miembro del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER-BBN). Licenciada y doctora en Química por la Universidad de Barcelona, después de doctorarse en el CSIC trabajó como becaria postdoctoral en el CSIC y en la Johns Hopkins University (Estados Unidos) e ingresó como investigadora del CSIC en 1987. En 1991 se incorporó al ICMAB-CSIC, donde se convirtió en profesora de investigación en 2004. Es miembro del Consejo Editorial de la revista *CrystEngComm* y en 2009 recibió el premio Ciamician-Gonzalez de la Sociedad Química Italiana. Es especialista en los ámbitos de materiales funcionales moleculares y nanociencia molecular, concretamente en el campo de la electrónica molecular, la ingeniería cristalina, la química supramolecular, los procesos de transferencia de electrones y el magnetismo molecular. Sus trabajos abarcan desde la síntesis de las moléculas funcionales a la preparación de materiales en forma de cristales, monocapas autoensambladas y partículas así como la preparación de dispositivos.

Premio de la Real Academia de Ciencias al Profesor Gotor por su trayectoria investigadora



Vicente Gotor Santamaría

Vicente Gotor Santamaría, catedrático de Química Orgánica en la Universidad de Oviedo, ha sido distinguido con el premio de la Real Academia de Ciencias en el apartado de Ciencias Químicas. El galardón le ha sido concedido "en atención a los relevantes méritos" en su trayectoria, en la modalidad de investigadores consagrados. La RAC ha decidido recuperar este año unos premios con larga tradición en la comunidad científica que se celebraron por última vez en 2001. En esta nueva etapa, la institución retoma sus galardones en cinco disciplinas de ciencias, entre ellas la de Ciencias Químicas.

El Prof. Gotor se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad de Zaragoza en 1970, obteniendo en esa misma

facultad el título de Doctor en 1974. En 1981 se traslada a la Universidad de Valladolid como Profesor Agregado y de ahí, a la Universidad de Oviedo en 1982, donde ha permanecido hasta la actualidad. Es catedrático desde 1983 y Rector desde 2008. Lideró en 2009 el proyecto por el que la Universidad de Oviedo consiguió el sello de Campus de Excelencia Internacional y en 2010 fue nombrado por el Ayuntamiento de Oviedo hijo adoptivo de la ciudad.

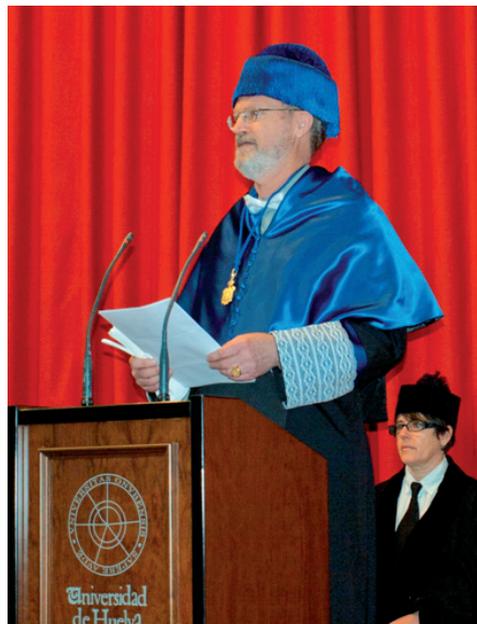
Ha desarrollado una intensa trayectoria académica como docente y gestor, y una larga carrera científica como investigador especialmente en el campo de la biocatálisis. Coautor de unos 400 artículos, y de once patentes nacionales e internacionales, ha dirigido 60 tesis doctorales, ha escrito 18 capítulos de libros por invitación y es editor del libro *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes* (2008). Investigador principal de más de 25 proyectos nacionales, regionales e internacionales, además es uno de los socios fundadores de la primera *spin-off* de la Universidad de Oviedo, ENTRECHEM S.A. En 2012, la empresa farmacéutica Lilly le concedió un proyecto metodológico en el campo de la biocatálisis en el marco del programa *Lilly Research Award*.

El Premio Nobel de Química en 2005, el Prof. Robert H. Grubbs, es investido Doctor *Honoris Causa* por la Universidad de Huelva e inaugura el edificio del CIQSO que lleva su nombre

El 19 de diciembre el **Prof. Robert H. Grubbs** fue investido Doctor *Honoris Causa* por la Universidad de Huelva. Asimismo, un día antes, el Prof. Grubbs inauguró el edificio del Centro de Investigación en Química Sostenible (CIQSO), que lleva su nombre, situado en el Campus del Carmen. Junto a Yves Chauvin y a Richard R. Schrock, comparte el Nobel de Química 2005 por su contribución fundamental al gran avance del campo de la metátesis de olefinas, un proceso único para la formación y rotura de enlaces carbono-carbono. Esta área ha permitido ampliar enormemente los métodos de preparación de una amplia gama de fármacos y otras moléculas complejas útiles, así como de plásticos con aplicaciones comerciales.

El Prof. Grubbs inició sus estudios de Química en la Universidad de Florida donde licenció. Se doctoró en la Universidad de Columbia (Nueva York) en 1968, bajo la supervisión del Prof. Ronald Breslow. Tras una estancia postdoctoral en el grupo del Profesor James Collman, en la Universidad de Stanford, pasó a ser *Professor* en la Universidad Estatal de Michigan. Tras cinco años, regresó a California como *Full Professor* en el Instituto Tecnológico de California (Caltech), puesto en el que continúa en la actualidad. Durante su dilatada carrera, ha supervisado el trabajo de más de 200 doctorandos y de un importante número de investigadores posdoctorales.

En cuanto al edificio inaugurado por el Profesor Grubbs perteneciente al CIQSO, señalar que este Centro alberga tres grupos de investigación. El Laboratorio de Catálisis Homogénea, dirigido por el Prof. Pedro J. Pérez, se dedica al desarrollo de sistemas catalíticos encaminados a la conversión de sustratos orgánicos poco reactivos, preferentemente hidrocarburos, en otros con un cierto valor añadido. El Laboratorio de Contaminación Atmosférica, dirigido por el Prof. Jesús de la Rosa, lleva a cabo diversos proyectos sobre la geoquímica del material particulado en Andalucía, impacto de las emisiones de tráfico en la salud y modelización a alta



El Prof. Robert H. Grubbs durante el acto de investidura como Doctor *Honoris Causa* por la Universidad de Huelva

resolución de metales en el aire. Por último, el grupo de Fotoquímica Orgánica, dirigido por el Dr. Uwe Pischel, desarrolla el diseño de interruptores moleculares para el procesado de información, diadas para transferencia energética, química supramolecular y nanomateriales fluorescentes.

Remitido por: **Tomás Rodríguez Belderrain**,
Laboratorio de Catálisis Homogénea-CIQSO,
Universidad de Huelva.



El Prof. Robert H. Grubbs junto al personal del Centro de Investigación en Química Sostenible (CIQSO).

¡Con química, por favor, con mucha química! Crónica de la XXVI Olimpiada Nacional de Química

Este ambiente se pudo respirar el fin de semana del 26 al 28 de abril en Alicante. Los 115 alumnos de 17 años con mejor “química” de toda España se dieron cita en su Universidad para participar en la XXVI Olimpiada Nacional; en cuya preparación han intervenido las cinco universidades públicas de la Comunidad Valenciana. Sus profesores se han reunido desde el mes de noviembre para preparar el examen y consensuar la calificación. A lo largo de todo el proceso se ha oído vocación docente, ilusión por la enseñanza de la química, camaradería entre todos los profesores y un objetivo común: motivar a los alumnos para que estudien y aprendan química, “*la química es vida*”. ¡Ha sido una gozada! Poco a poco nos íbamos reuniendo los profesores que, en los últimos dieciocho años, hemos compartido la alegría de participar con nuestros alumnos. Desgraciadamente pocos. ¿Cómo ilusionar a un mayor número de profesores?

La Universidad de Alicante nos recibió con los brazos abiertos. La sensibilidad, cortesía y cariño de Nuria (Vicerrectora de Alumnos), la preocupación y eficacia de Almudena (de la Secretaría del Decanato), el trabajo de los profesores de Alicante, Marisa, Vicente, David, Sergio, Enrique y M^a José; Javier de Elche; M^a Luisa, Vicente, Pepe y Juan, de Valencia y Armando, Vicente y Sixte de Castellón; la coordinación del Presidente de la Asociación de Químicos, Juan Hernández, el respaldo de nuestro Decano, Vicente Gómez y la ilusión, dedicación y entrega de la inigualable e infatigable Margarita, han hecho posible que la XXVI Olimpiada Nacional de Química finalizase con éxito.

Con esta Olimpiada culmina un ciclo, pues las tres capitales de provincia de la Comunidad Valenciana han sido sede de

este evento: 2008 en Castellón, 2011 en Valencia y, este año 2013, en Alicante, lo que significa que, en tres ocasiones, el primer clasificado ha sido un alumno de nuestra comunidad. En 2007, en Córdoba, Víctor López de Castellón; en 2010, en Sevilla, Andreu Tortajada, de Benaguacil y, en 2012, en El Escorial, Sergio Tomás, de Villena. Estos tres alumnos junto con Nadia García Lara de Valencia (1996), Vicente Martí Centelles de Castellón (2002), Alberto Sánchez Molero de Puerto de Sagunto (2007), Luca Schneller-Pavelescu de Alicante (2009) y Jorge Lacaba de Alicante (2012) representaron a España en las olimpiadas internacionales. Este año también tendremos a otro alumno de nuestra comunidad representando a España: Damià Torres Latorre, de Alginet, el segundo clasificado en esta última edición olímpica.

El domingo 28, con toda solemnidad, se celebró el acto de clausura presidido por Nuria Grane, Vicerrectora de Alumnos y M^a Concepción Núñez, representante del Ministerio de Educación: 12 medallas de oro, 21 medallas de plata y 35 medallas de bronce. Ya tenemos los alumnos que representarán a España en la *45th International Chemistry Olympiad* que tendrá lugar en la universidad Lomonosov de Moscú: David Prieto Rodríguez, de Asturias; Damià Torres Latorre, de Valencia; Darío de la Fuente García, de Asturias y Sergio Cuesta Galisteo, de Madrid (en la foto, de izquierda a derecha). Nuestra más cordial enhorabuena a los comités organizador, calificador y preparador, a la Universidad de Alicante, a los profesores y a las familias de todos los alumnos participantes y en especial a los ganadores.

Remitido por: **Fernando Latre David**,
Catedrático de IES. Castellón.



Los ganadores de la XXVI Olimpiada Nacional de Química.

Actividades patrocinadas por los Grupos Especializados

Premios del GE de Química Orgánica

Medalla Félix Serratos, en reconocimiento a toda una trayectoria profesional especialmente destacada en la Química Orgánica nacional e internacional



Prof. Ricardo Riguera Vega, de la Universidad de Santiago de Compostela

Ricardo Riguera nació en Lugo en 1948. Estudió la Licenciatura en Ciencias Químicas en la Universidad de Santiago (USC), donde también se doctoró en 1973 (Prof. I. Ribas). Después de dos años de estancia postdoctoral en el University College of London, volvió a la USC y tras ocupar diversos puestos de docente contratado e interino fue nombrado Profesor Adjunto por oposición en 1978 y catedrático en 1990.

Como investigador es autor de más de 200 publicaciones en revistas de reconocimiento internacional y en áreas diversas, que van desde los productos naturales bioactivos marinos, la química farmacéutica y metodología sintética o el desarrollo de métodos para la determinación de la configuración absoluta por RMN. Desde el año 2005, su investigación se ha centrado especialmente en el diseño y síntesis de nanoestructuras poliméricas para aplicaciones biomédicas

y como sensores, desarrollando también nuevas técnicas avanzadas de RMN para el estudio detallado de polímeros, dendrímeros y mezclas complejas. En los últimos 3 años, la investigación en biopolímeros se ha expandido al estudio de los *smart polymers* y sus aplicaciones como sensores, abriendo todas las posibilidades de la nanotecnología a este tipo de compuestos. A lo largo de su carrera, su investigación ha recibido menciones en diversos libros, revistas especializadas y de interés general.

Su investigación básica se ha complementado con investigación aplicada en colaboración con diversas empresas del sector químico-farmacéutico (Zeltia, FAES, Rhone-Poulenc, ASAC, Vorquímica, Pharmamar, entre otras), a través de contratos de investigación/ asesoría/ desarrollo. Es inventor de 14 patentes, coautor de 6 libros, un capítulo de libro y diversas revisiones. Ha dirigido 30 Tesis Doctorales, ha sido conferenciante invitado en unos 50 centros de investigación, profesor visitante en diversas universidades de Europa y América y organizador y miembro del comité científico de diversos eventos internacionales. A lo largo de su carrera también se ha involucrado en el gobierno de la Universidad habiendo desempeñado los cargos de Director del Departamento, Decano de la Facultad de Química y Vicerrector de la Universidad de Santiago de Compostela.

Medalla Ignacio Ribas, en reconocimiento a una trayectoria profesional ascendente en la Química Orgánica nacional e internacional



Prof. Miguel Ángel Sierra Rodríguez, de la Universidad Complutense de Madrid

Nacido en Villamiel (Toledo), localidad de la que ha sido Pregonero Mayor (2010), **Miguel A. Sierra** se licenció en Química Orgánica en la Universidad Complutense de Madrid (UCM) en 1982. En la misma universidad, en 1987 obtuvo el grado de Doctor (Sobresaliente Cum Laude y premio extraordinario) y comenzó su carrera docente como profesor ayudante. Tras una estancia post-doctoral en la Universidad de Colorado

en el grupo del Prof. Hegedus (Síntesis Orgánica empleando Compuestos Organometálicos de Cromo), se reincorporó a la UCM y consiguió una plaza de profesor titular en 1990. Fue habilitado como catedrático en 2004 y promovido a catedrático de Química Orgánica en 2005. Miguel A. Sierra es director del grupo de Química Bio-Organometálica de la UCM y coordinador de la Red AVANCAT de la Comunidad de Madrid. Su investigación cubre áreas diversas desde la básica a la aplicada.

Ha publicado 165 artículos en revistas científicas, cuatro libros y es autor de cinco patentes. También ha dedicado una buena parte de su trabajo a mejorar la eficacia de productos de interés agronómico (Ultraferro®) y al diseño de nuevos compuestos de hierro que actúan como correctores de clorosis férrica (en fase de escalado). Es miembro del comité científico de *Eur. J. Org. Chem.* desde 2010. El Prof. Sierra ha sido asesor del Laboratorio de Materiales Energéticos desde 2002 y es asesor del laboratorio NBQ del Ministerio de Defensa. Ha sido miembro del comité científico (SAB) de la Organización para la Prohibición de Armas Químicas (OPCW), Director del Grupo Temporal de Muestreo y Análisis de la OPCW y Secretario del Grupo de Química Orgánica de la RSEQ. Es miembro honorífico de la Sociedad Química Argentina y ha recibido también (2003) la Cruz al Mérito Militar con distintivo blanco.

Los intereses científicos del Prof. Sierra cubren desde el estudio de los mecanismos de reacciones orgánicas en las que intervienen metales de transición, en particular del comportamiento de sistemas densamente funcionalizados en presencia de reactivos organometálicos, la reactividad en medios no convencionales, la síntesis de híbridos de productos naturales de estructura compleja, los mecanismos de captura de Fe por las plantas y el diseño de nuevos materiales energéticos.

VI Escuela Internacional de Química Organometálica “Marcial Moreno Mañas”

Durante los días 3-5 de junio de 2013 tuvo lugar la ‘VI Escuela Internacional de Química Organometálica Marcial Moreno Mañas’ en la Universidad de Alicante, la última reunión de este tipo dentro del proyecto Consolider Ingenio 2007-Orfeo (CSD2007-00006). La escuela, cuyo idioma oficial fue el inglés, consistió en un conjunto de 7 conferencias plenarias, 14 conferencias cortas y un total de 80 posters de los que se escogieron 44 para presentarse oralmente en forma de comunicaciones *flash*.

Los 151 participantes pudieron disfrutar de las excelentes presentaciones de los plenaristas: Matthias Beller (Rostock) expuso sus resultados recientes sobre el uso de la catálisis en procesos de química sostenible y tecnologías relacionadas con la energía; Paul Knochel (Múnich) sobre intermediarios organometálicos funcionalizados derivados de Li, Mg y Zn y su aplicación a la síntesis de moléculas polifuncionalizadas; Michael Whittlesey (Bath) sobre la síntesis y reactividad de complejos de metales de transición con carbenos heterocíclicos; Pier G. Cozzi (Bologna) mostró el uso de alcoholes en la reacción de Friedel-Crafts catalizada por ácidos de Lewis y Brønsted, dentro del concepto de organocatálisis; Carmen Claver (Tarragona) disertó sobre el tema de catálisis homogénea y nanocatálisis, dirigidas principalmente al mundo de la hidrogenación de sistemas aromáticos; Dean Toste (Berkeley)

explicó cómo pueden actuar ligandos quirales con asimetría axial como contraiones en procesos catalizados por metales o en organocatálisis de forma muy selectiva y Tamio Hayashi (Singapur) expuso sus últimos resultados en el uso de dienos quirales como ligandos en reacciones enantioselectivas de creación de enlaces carbono-carbono.

Las conferencias cortas corrieron a cargo de representantes de los diferentes grupos enmarcados en el proyecto Consolider, concretamente del CSIC y las Universidades de Alicante, Autónoma de Barcelona, Complutense de Madrid, Valencia, San Sebastián, Santiago de Compostela, Sevilla, Zaragoza y Valladolid. Hubo dos premios para dos presentaciones cortas de Alicante y Valladolid, así como dos premios a dos presentaciones *flash* de los grupos de Barcelona y Sevilla, financiados por empresas químico-farmacéuticas. Finalmente, se concedieron quince bolsas de viaje para alumnos de doctorados financiadas por la RSEQ a través de los Grupos de Química Orgánica y Química Organometálica. Los dos días y medio que duró el congreso fueron relativamente intensos en cuanto a la química desarrollada en el mismo, destacando, además de las conferencias plenarias antes indicadas, el alto nivel de las presentaciones orales y de las *flash* impartidas por investigadores en formación.

Remitido por: **Miguel Yus**,
Chairman



Asistentes a la VI Escuela Internacional de Química Organometálica M3.

Premio Senent 2013 del GE de Didáctica e Historia



César Menor Salván

El grupo especializado de Didáctica e Historia de la Física y la Química de las Reales Sociedades de Física y de Química viene convocando, cada dos años el Premio Senent, patrocinado por el Foro de Industria Nuclear Española, consistente en 800 € y un diploma acreditativo. Se otorga a cualquier trabajo relacionado con la

enseñanza o la historia de la física o la química. En esta cuarta edición se han presentado nueve trabajos de gran calidad en diversos temas como la relación de la química con el arte y la arqueología, la química en la vida cotidiana, la enseñanza de conceptos básicos de química, historia de la ciencia y el origen de la vida, entre otros.

El trabajo ganador ha sido el titulado “*La química del origen de la vida*”, elaborado por **César Menor Salván**, investigador del Centro de Astrobiología (CSIC-INTA) en Torrejón de Ardoz. El premio se entregará el próximo 15 de septiembre, en la sesión de apertura de la XXXIV Bienal de la RSEQ que tendrá lugar en el Palacio de la Magdalena de Santander.

Actividades de las Secciones Territoriales

IX Congreso de Estudiantes de la Facultad de Química de La Universidad de La Laguna

Como ya viene siendo habitual cada año, acabamos de celebrar en Canarias el IX Congreso de Estudiantes de la Facultad de Química de La Universidad de La Laguna. Este año, como en ocasiones anteriores, La Real Sociedad Española de Química-Sección Territorial Canarias (STC) ha contribuido económicamente al evento y ha tomado parte activa en el mismo como miembro de su comité científico. El congreso, que se celebró durante los días 8-10 de mayo de 2013, contó con una participación activa y numerosa de nuestros estudiantes que se tradujo en la presentación de 15 comunicaciones orales y 38 presentaciones tipo póster. Junto a estas contribuciones, el congreso contó además con cuatro conferencias plenarias y dos mesas redondas muy interesantes sobre las perspectivas laborales en esta crisis y sobre los Másteres que ofrece nuestra Universidad. Este año, y como novedad, la STC patrocinó una conferencia plenaria en el congreso. La conferencia corrió a cargo del Dr. Sebastián Jiménez Reyes, hasta fecha muy reciente Gestor de Transferencia de Conocimiento del Instituto de

Productos Naturales y Agrobiología. Su charla, “Gestión de la Investigación: salidas laborales”, que discurrió en tono muy coloquial, ameno y muy cercano a los alumnos, ilustró de forma muy clara y práctica todos los aspectos profesionales que esta salida laboral puede ofrecer a los futuros licenciados de nuestra Universidad. Esperamos que esta iniciativa pueda tener continuidad en el futuro y que sirva para que divulgadores de reconocido prestigio puedan participar en estas jornadas bajo el patrocinio de la RSEQ-STC.

El premio RESQ-STC a las dos mejores comunicaciones orales de alumnos de tercer ciclo recayó en los alumnos Sergio J. Álvarez Méndez (1^{er} premio, Dpto. de química orgánica) por su comunicación “Aldehídfosfonatos como molécula ambivalentes. Aplicación a la síntesis de diterpenos bioactivos aislados de *Baccharis thymifolia*” y Ricardo Fernández González (2^o premio, Dpto. de química inorgánica) por su comunicación “Caracterización y fabricación de cintas YSZ por tape casting”.

Remitido por: ST de Canarias



Superior izquierda: Tomás Martín Ruíz (izquierda, Secretario RSEQ-STC), Sergio J. Álvarez Méndez (centro, 1^{er} premio RSEQ-STC), Carmen Arévalo Morales (derecha, Tesorera RESQ-STC). Inferior izquierda: Ricardo Fernández (izquierda, 2^o premio RSEQ-STC), Fernando García Tellado (derecha, Presidente RSEQ-STC). Derecha, Sebastián Jiménez Reyes.

Acto de entrega de los Premios a las mejores Tesis Doctorales de la Comunidad de Madrid

El pasado 10 de mayo tuvo lugar, en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense, el Acto de entrega de los Accésit y el Primer Premio a la Mejor Tesis Doctoral en Química defendida durante el curso académico 2011-2012 en la Comunidad de Madrid. En esta IX Edición, el Primer Premio se otorgó a la Tesis Doctoral titulada “*Electrocatalysis and surface nanostructuring: atomic ensemble effects and non-covalent interactions*” cuya autora es la Dra. María Escudero Escribano y cuyo director es el Dr. Ángel Cuesta Ciscar del Instituto de Química Física Rocasolano (CSIC). Los dos Accésit que contemplaba la convocatoria se otorgaron a las Tesis Doctorales tituladas: *New Alkaline-Earth Polymeric Frameworks as green materials for sorption and heterogeneous catalysis* cuya autora es la Dra. Ana Eva Platero Prats, dirigida por el Dr. Enrique Gutiérrez Puebla y la Dra. Natalia Snejko del Instituto de Ciencia de Materiales (CSIC), y “*Olefinación C-H catalizada por paladio de compuestos aromáticos asistida por grupos de azufre coordinantes*” cuyo autor es el Dr. Alfonso García Rubia y cuyos directores son el Dr. Juan Carlos Carretero González y el Dr. Ramón Gómez Arrayás del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid

El acto estuvo presidido por el Decano de la Facultad de Ciencias Químicas, Dr. Reyes Jiménez Aparicio, y en el mismo intervinieron la Dra. M^a Cruz Moreno-Bondi Secretaria de la Sección Territorial de Madrid de la RSEQ, para dar lectura al acta de la Comisión que seleccionó a las Tesis premiadas, los tres doctores para hacer una breve presentación de sus respectivas Tesis y el Dr. Regino Sáez para presentar al conferenciante invitado, Dr. Miguel Angel Alario, quién pronunció la conferencia titulada: *Química a alta presión: el fin justifica los medios*. Finalmente intervino el Dr. Juan José Vaquero, Presidente de la Sección Territorial de Madrid de la RSEQ, quién felicitó a los doctores premiados, subrayó la gran calidad de sus trabajos así como el gran nivel de todas las Tesis que concurrieron al premio. También mencionó el papel que debe jugar la STM en la promoción de la Química y el apoyo a la excelencia en la investigación, así como la importancia de mantener una financiación adecuada para la investigación para evitar un deterioro irreversible. El acto finalizó con unas palabras de felicitación y despedida del Decano de la Facultad.

Remitido por: **Juan José Vaquero**,
Presidente de la ST de Madrid



De izquierda a derecha: Coral Barbas, Alfonso García, Reyes Jiménez-Aparicio, Ana E. Platero, Miguel A. Alario, Regino Sáez, María Escudero, Juan José Vaquero y M^a Cruz Moreno-Bondi.

IV Jornada de Química organizada por el CISQ de la Universidad de La Rioja

El día 31 de mayo de 2013 se ha celebrado la IV edición de la Jornada de Química organizada por el Centro de Investigación en Síntesis Química (CISQ) de la Universidad de La Rioja. Estas jornadas se vienen celebrando anualmente en el CISQ desde el año 2010 y tienen por objeto dar a conocer el centro, mostrar la investigación de los grupos que lo constituyen, mediante una serie de comunicaciones orales de investigadores jóvenes, y tratar algunos temas de trabajo diferentes, invitando a destacados investigadores de otros centros. La primera parte de la jornada de este año ha consistido en dos conferencias invitadas, “Materiales alternativos al grafeno: diseñando polímeros bidimensionales” (Félix Zamora, UA Madrid) y “De los biocombustibles a la biorrefinería. Hacia una sociedad sin petróleo” (José I. García Laureiro, ISCH, CSIC-Univ. Zaragoza). En la primera de ellas el Dr. Zamora hizo un repaso de la importancia de los actuales materiales laminares moleculares o atómicos, especialmente el grafeno. Así mismo comentó la alternativa que suponen otros materiales 2D que pueden producirse mediante capas metal-orgánicas (MOFs) o puramente orgánicas (COFs). El Dr. García Laureiro planteó la problemática del petróleo y otros combustibles fósiles, las soluciones planteadas con los biocombustibles, con toda su compleja influencia social, alimentaria y medioambiental. Terminó

con ejemplos de aprovechamientos integrales de biomateriales mediante biorrefinerías integrales y su importancia en un futuro próximo.

En la segunda parte de la jornada se impartieron cuatro ponencias a cargo de investigadores jóvenes del CISQ: “Síntesis y estudio de las propiedades ópticas de nanopartículas bimetalicas de oro y plata” (Julián Crespo Gutiérrez), “Diseño racional de glicopéptidos como posibles candidatos a vacunas contra el cáncer” (Nuria Martínez Sáez), “Impacto del disolvente sobre las estructuras y propiedades ópticas de clusters Pt_2Pb ” (Santiago Ruiz Abeytua) y “Modulación de propiedades en compuestos fotoisomerizables” (David Martínez López). Hay que destacar el elevado nivel de todas las conferencias y la alta participación de los asistentes, lo que dio lugar a amenas e interesantes discusiones científicas. A esta jornada asistieron unas 60 personas, principalmente los investigadores del CISQ, profesores y alumnos de la Universidad de La Rioja y algunos profesores e investigadores invitados. La jornada ha contado con la colaboración del Vicerrectorado de Investigación y Transferencia del Conocimiento y de la RSEQ-ST de La Rioja.

Remitido por: **Equipo de Dirección del CISQ**,
Universidad de La Rioja.

Más información en: <http://cisq.unirioja.es>



Miembros del CISQ con los ponentes e invitados al final de la reunión.

Acto de entrega de los premios del 5º Concurso de Química “LA QUÍMICA ES SALUD” organizado por la ST de Málaga

El pasado día 17 de junio en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga tuvo lugar la entrega de los Premios del 5º Concurso de Química que con el título *La Química es Salud* ha organizado la Sección Territorial de Málaga de la RSEQ con la colaboración de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga.

El concurso estaba dividido en dos categorías y dirigido a profesores y alumnos de la provincia de Málaga de la Educación Secundaria Obligatoria, por un lado, y de Bachillerato, por otro. La Sección Territorial y la Facultad de Ciencias han mantenido su esfuerzo para dotar tres premios para cada una de las dos categorías por valor de 600, 400 y 200 €, respectivamente. El Jurado, integrado por los profesores Juan Teodomiro López Navarrete, en su calidad de Presidente de la ST de Málaga de la RSEQ, José Jiménez Jiménez, como delegado del Decano de la Facultad de Ciencias, Teresa Lupión Cobos, Asesora de Formación del CEP Málaga, Ezequiel Pérez-Inestrosa Villatoro, Tesorero de la ST-Málaga, y Francisco Nájera Albendín, Secretario de la ST-Málaga de la RSEQ, decidieron otorgar, por mayoría, los siguientes premios según categorías:

Enseñanza Secundaria Obligatoria

- 3er Premio compartido: Al equipo del I.E.S. ITABA, coordinado por el Profesor Joaquín Recio Miñarro e integrado por alumnos de 4º E.S.O. por el trabajo Titulado: *La salud y la química en Teba*; y al equipo del Colegio Concertado Mª Auxiliadora, coordinado por la Profesora Yolanda Alarcón López e integrado por alumnos de 4º de E.S.O., por el trabajo titulado: *La quimioterapia, una realidad contra el cáncer*.
- 2º PREMIO: Al equipo del I.E.S. Juan Ramón Jiménez, coordinado por el Profesor Antonio Joaquín Franco Mariscal e integrado por alumnos de 4º de E.S.O., por el trabajo titulado: *Vitaminas y salud*.

- 1er PREMIO: Al equipo del I.E.S. Manuel Romero coordinado por la Profesora María Luisa Prolongo Sarria e integrado por alumnos de 4º de E.S.O., por el trabajo titulado: *Nuestro botiquín de laboratorio*.

Bachillerato

- 3er PREMIO: Al equipo del I.E.S. Cerro del Viento coordinado por la Profesora Mª Cruz Ramos Peinado e integrado por alumnos de 2º de Bachillerato por el trabajo titulado: *Chocolate: química, salud y sociedad*.
- 2º PREMIO: Al equipo del I.E.S. Politécnico Jesús Marín coordinado por el Profesor Jesús Ramón Girón Gambero e integrado por alumnos de 2º de Bachillerato por el trabajo Titulado: *Síntesis de jabones contra el acné*.
- 1er PREMIO: Al equipo del I.E.S. Bezmiliana coordinado por las Profesoras Ana Mª Martínez Martín e Inmaculada Durán Torres e integrado por alumnos de 1º de Bachillerato Tecnológico por el trabajo Titulado: *Beber salud*.

La RSEQ en Málaga ha pretendido con este concurso, por un lado, promover, desarrollar y divulgar la disciplina de la Química, tanto en su aspecto de ciencia pura como en el de sus aplicaciones; y por otro, estimular la creatividad de los alumnos de Secundaria Obligatoria y Bachillerato hacia el conocimiento de la Ciencia como una parte fundamental de nuestra vida.

La organización aprovecha esta ocasión para ofrecer su colaboración en cualquier actividad que se desarrolle en el ámbito de nuestra sección territorial, y que permita acercar la ciencia en general y la química en particular al gran público.

Remitido por: **Juan T. López Navarrete**,
Presidente de la ST de Málaga



Premiados y participantes de la entrega de premios.

ST de Castilla-La Mancha: Un bioquímico en la cocina. VII simposio Ciencia Joven y concurso de diseño “Sistema Periódico de Elementos”

Durante el primer semestre del año en curso, la ST de Castilla-La Mancha ha organizado diversas actividades de divulgación científica. El pasado 15 de mayo, recibimos la visita del Prof. Félix Goñi, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad del País Vasco. En su conferencia titulada *Un Bioquímico en la Cocina*, Goñi afirmó ante un numeroso público que “toda la cocina es química”, explicó como las reacciones químicas son esenciales para cocinar y asimilar bien los alimentos y dio a conocer cuánta ciencia hay detrás del noble arte de cocinar.

Por otro lado, y en colaboración con la Facultad de Ciencias y Tecnologías Químicas de la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM), nuestra Sección Territorial ha participado en el desarrollo del “VII simposio Ciencia Joven”, que este año ha contado con la presencia del Prof. Nazario Martín (Universidad Complutense de Madrid), la Prof. Elena Ibañez (Instituto de Investigación de Ciencias de la Alimentación, CIAL) y el Dr. Conrado López (Director Técnico de la Planta Química de Laboratorios Servier en Toledo) como conferenciantes invitados.

Por último se ha organizado el concurso de diseño “Sistema Periódico de Elementos”, dirigido a estudiantes de ESO, FP, bachillerato, escuelas de arte y universidad de todo el territorio de Castilla-La Mancha. La iniciativa ha contado con una importante participación, resultando galardona-

Trabajo ganador del concurso de diseño “Sistema Periódico de Elementos”. Autor: Vajtam Shanava de la Escuela de Arte “Antonio López”, Tomelloso (Ciudad Real).

do con el primer premio el trabajo presentado por Vajtam Shanava (17 años) de la Escuela de Arte “Antonio López” de Tomelloso (Ciudad Real). Asimismo, el diseño remitido por Inés Ramirez (12 años) del I.E.S. “Juan Bosco” de Alcázar de San Juan (Ciudad Real) consiguió el accésit del que también estaba dotado el concurso.

Fe de erratas: En el Número 1 del año 2013 (página 74), la reseña sobre “El profesor Julio Casado investido Doctor *Honoris Causa* por la Universidad de Vigo” fue remitida por Manuela Martín-Sánchez de la Universidad Complutense de Madrid y del GE de Didáctica e Historia de la Física y la Química. Estos datos se indicaron de forma incorrecta por error.

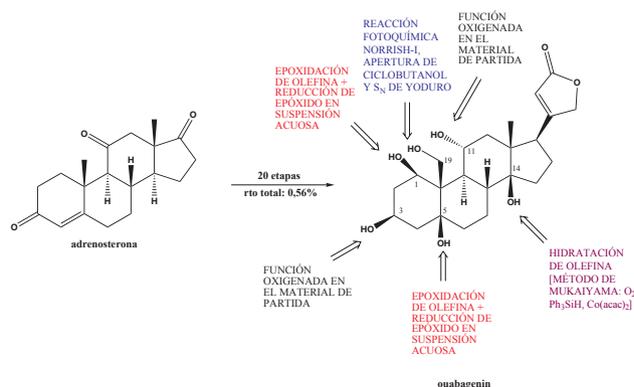
Síntesis eficaz de esteroides polihidroxilados con alto control estereoquímico y funcional

Los esteroides son productos naturales cuyo estudio ha contribuido de manera sobresaliente al desarrollo de la química orgánica. Las interesantes y variadas actividades biológicas de los esteroides naturales ha promovido un enorme caudal de investigación en diversas facetas: determinación estructural, biosíntesis, bioactividad y síntesis. Parte del interés en la investigación en esteroides surge de su interesante actividad biológica, que ha servido de guía para el desarrollo de fármacos con funciones diversas, como las sustancias antifúngicas, antiinflamatorios, anticáncer, antiraquitismo, inmunomoduladores, agentes anticonceptivos, anabolizantes y agentes cardiotónicos.

La ouabagenin es un esteroide del grupo de los cardenolidos que presentan actividad como agente cardiotónico. La característica estructural común de estos esteroides es la presencia de un anillo de butenólido en posición C-17. Algunos de los congéneres de este grupo de metabolitos secundarios poseen de grupos hidroxilo, frecuentemente glicosidados, dando lugar a los glicósidos cardiacos. De hecho, el derivado de la ouabagenin glicosidada en el grupo OH en posición 3- con un residuo de 6-desoxi- α -L-manopiranosido es la oubanin.

La funcionalidad polihidroxilada de la ouabagenin procede de oxidaciones enzimáticas de la progesterona, catalizadas por hidrolasas. El grupo de Baran (*The Scripps Research Institute*) ha publicado recientemente (*Science* **2013**, 339, 59–63) la síntesis de la ouabagenin intentando imitar las transformaciones oxidativas de los esteroides que ocurren en los seres vivos. La presente investigación se enmarca dentro del desarrollo de métodos sintéticos desarrollados recientemente por el grupo de Baran; los cuales se ha aplicado a la síntesis de moléculas complejas minimizando el número de etapas dedicadas a la *decoración sintética* (implantación y eliminación de reacciones de protección de grupos funcionales). Para conseguir este objetivo se basa en reacciones regioselectivas y estereoselectivas controladas por la estructura (principalmente la disposición conformacional) del sustrato. La estrategia consiste en el desarrollo de métodos de oxidación en los que se produce la sustitución (directa o indirecta) de átomos de hidrógeno por átomos de oxígeno (*Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 530–541; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 39, 3010–3020; *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 826–839). Esta estrategia se ha usado en la síntesis de terpenos (*Nature* **2009**, 459, 824–828; *Tetrahedron* **2010**, 66, 4738–4744; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 48, 9705–9708; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11491–11495; *Synlett* **2010**, 1733–1745).

En esta reciente contribución, el grupo de Baran describe la hemisíntesis estereocontrolada de la ouabagenin a partir de la adrenosterona (ver Figura); que, aunque comercialmente disponible, se sintetiza en una etapa a partir la cortisona, material de partida muy barato. Las etapas claves de la síntesis son diversas conversiones de enlaces C-H a enlaces C-OH a través de una variedad de reacciones regioselectivas y estereoselectivas. Para conseguir esta selectividad se aprovecha la disposición conformacional y la funcionalidad de diversos intermedios sintéticos. Las posiciones hidroxiladas



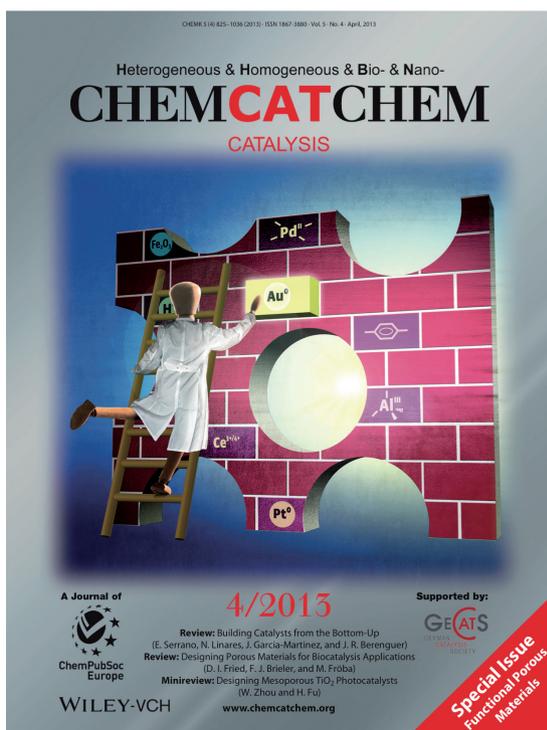
se han obtenido a través de diversas estrategias indicadas en la Figura. Así, el grupo hidroxilo en la posición C-19 se obtiene por una reacción fotoquímica Norrish tipo I, posterior apertura del anillo de ciclobutanol (a un yoduro) y sustitución nucleofílica. Para conseguir esta transformación se usa ventajosamente la posición relativa del grupo carbonilo en posición C-11 respecto a C-19. Los grupos hidroxilo en posiciones C-1 y C-5 se introducen por epoxidación de los correspondientes alquenos y reducción del epóxido. Estas reacciones se facilitan por la presencia de un grupo carbonilo en C-3 y, especialmente, por el grupo hidroxilo en C-19. El grupo hidroxilo en C-14 se obtiene por reacción de hidratación de Mukaiyama del correspondiente alqueno. Las funciones hidroxiladas en C-3 y C-11 se obtienen por manipulación de las cetonas presentes en el material de partida. Finalmente, el fragmento de butenólido (con un grupo hidroxilo enmascarado) se obtiene a través de una reacción de Stille entre un yoduro de alqueno y un alqueniilestannano y posterior reducción del sistema diénico formado. El proceso total consiste en 20 etapas con un rendimiento total del 0,56%. La síntesis es escalable y los autores describen la obtención de más de 500 mg del cardenolido.

La síntesis de ouabagenin descrita en esta publicación es también aplicable a la preparación de análogos con los que se puede mejorar el índice terapéutico del esteroide, así como sus propiedades farmacológicas. La preparación de análogos de productos naturales es uno de los grandes potenciales de la síntesis orgánica.

Avances en la funcionalización de materiales mesoporosos

La revista de la colección *ChemPubSoc Europe* de Wiley dedicada a la catálisis, *ChemCatChem*, ha publicado un número especial de más de 200 páginas sobre los nuevos avances, retos y aplicaciones de los materiales mesoporosos funcionales (abril 2013, Volumen 5, Número 4, páginas 825–1031). Este es sin duda uno de los campos de mayor crecimiento e impacto en la química en los últimos años por sus numerosas aplicaciones y por los nuevos campos que está abriendo. Por ello, no es de extrañar que entre sus veinte contribuciones, escritas por algunos de los científicos líderes en este campo, haya temas tan diversos como la preparación de nuevas sílices mesoporosas, avances en el desarrollo de porosidad en titania para aplicaciones fotoquímicas, nuevos materiales para la fijación de CO₂ y catalizadores mesoporosos para la valorización

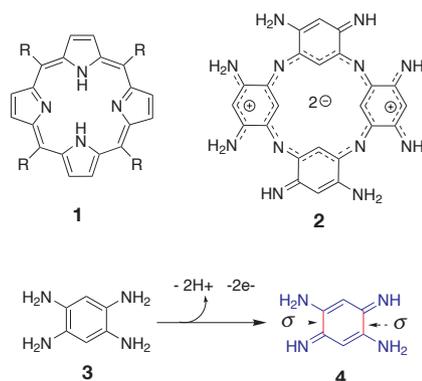
zación de biomasa. Este número especial, co-editado por dos jóvenes químicos españoles miembros activos de la RSEQ, Rafael Luque de la Universidad de Córdoba y Javier García-Martínez de la Universidad de Alicante, recoge también dos trabajos originales de estos dos investigadores. El artículo de Rafael Luque y colaboradores describe la despolimerización de lignina mediante microondas con catalizadores de níquel sobre Al-SBA-15. Mediante el uso de disolventes capaces de aportar hidrógeno ha sido posible despolimerizar lignina sin el aporte adicional de hidrógeno en un nuevo avance hacia el procesado sostenible de biomasa. Este número especial incluye una amplia revisión sobre la construcción de mejores catalizadores mediante técnicas de nanotecnología que resume los avances aportados, entre otros por el grupo de Javier García-Martínez. En él se presentan algunos de los resultados que muestran la mejora en actividad y reusabilidad de aquellos catalizadores cuya estructura se construye en torno a la fase activa en vez de simplemente depositarla sobre un soporte poroso. Precisamente sobre esta idea está basado el editorial de este número especial que titulado “From Mesoporous Supports to Mesoporous Catalysts: Introducing Functionality to Mesoporous Materials” describe las oportunidades de un desarrollo *bottom-up* de catalizadores. La portada de este número especial sobre materiales mesoporosos funcionales, que se muestra aquí, presenta de forma esquemática cómo es posible introducir funcionalidad en la estructura de materiales porosos, lo que supone un avance sobre la metodología actual en la que el catalizador consiste en una fase activa depositada sobre un soporte poroso. Tal y como se destaca en las distintas contribuciones de este número especial, las nuevas técnicas de incorporación de funcionalidad en materiales mesoporosos mejoran la dispersión y reducen la sinterización y pérdida de la fase activa con lo que posible preparar catalizadores más activos y selectivos que además duran más y se pueden reutilizar.



La química clásica para resolver problemas “modernos”: obtención de análogos de porfirinas

Las porfirinas (**1**) son una importante familia de moléculas orgánicas con estructura macrocíclica (anillos de 16 miembros), compuestas básicamente de cuatro unidades de pirrol conectadas entre sí y que se encuentran, de forma ubicua, en la naturaleza. Ejemplos clásicos de porfirinas con funciones biológicas clave son la clorofila o el grupo prostético de la hemoglobina. La deslocalización de 18 electrones π por el macrociclo les confiere naturaleza aromática según las reglas de Hückel ($4n+2$ electrones π ; en este caso 18) y hace de estos compuestos sistemas altamente conjugados. Las aplicaciones de las porfirinas abarcan áreas como la biología, física, medicina, ciencia de materiales o ingeniería. A lo largo de su rica historia se han preparado diferentes análogos macrocíclicos con estructura isoelectrónica, como por ejemplo las porfirinas y ftalocianinas, compuestos que poseen también unas propiedades muy interesantes. Sin embargo, todos los intentos por sintetizar aza-análogos de porfirinas que no contengan unidades de pirrol en su estructura habían sido infructuosos hasta ahora. En un artículo publicado en *Angew. Chem. Int. Ed.* (DOI: 10.1002/anie.201301217), investigadores de las universidades de Marsella, Nantes y Estrasburgo, han descrito el primer análogo porfirínico que no contiene anillos de pirrol en su estructura (**2**). Los autores han propuesto el término azacalixfirina para esta nueva familia de compuestos.

Conceptualmente, la síntesis del compuesto **2** es el resultado de la combinación de investigaciones obtenidas a lo largo de 125 años: en 1887 el químico alemán Rudolf Nietzki observó la oxidación espontánea al contacto con el aire de la tetraamina **3** a la correspondiente benzoquinona diimina **4**. Casi ochenta años más tarde Dähne y Leupold sugirieron, a partir de estudios teóricos, el concepto de “principio de acoplamiento” para este tipo de quinonas. Este concepto propone que la mejor manera de describir la estructura del sistema electrónico de 12 electrones π del compuesto **4**, es como dos subunidades de 6 electrones π conectadas entre sí por dos enlaces sigma, lo que provoca que exista una pobre conjugación entre ambas subunidades. El principio de acoplamiento fue finalmente confirmado experimentalmente en el año 2003 gracias a estudios de difracción de rayos X. Mediante una elegante extrapolación, los autores de este trabajo anticiparon que la azacalixfirina podría prepararse mediante la combinación de cuatro moléculas del compuesto **4**. Empleando química convencional y en pocas etapas preparan el compuesto **2**, obteniéndolo como una sal bis zwitteriónica de

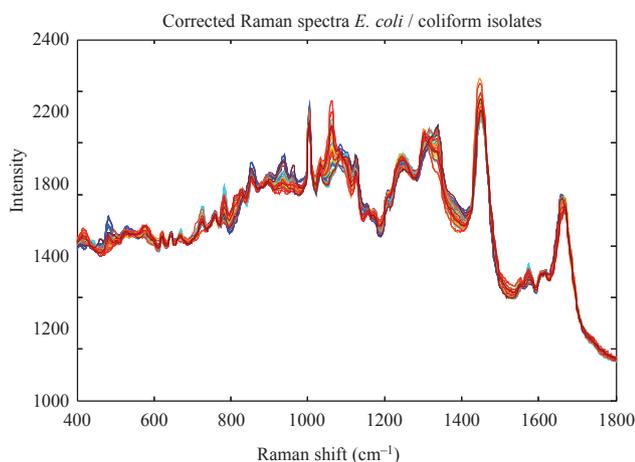


color verde oscuro y sorprendentemente estable (no descompone durante meses expuesto al aire pese a tratarse de un diánión). La azacalixfirina ha sido exhaustivamente caracterizada mediante técnicas experimentales (se describe la estructura de rayos X) y computacionales. Los autores también llevan a cabo estudios de coordinación, electroquímicos y espectrofotométricos, observando que este nuevo tipo de compuestos presentan interesantes propiedades con numerosas aplicaciones potenciales en diversos sectores tecnológicos.

Identificación rápida y barata de bacterias en agua

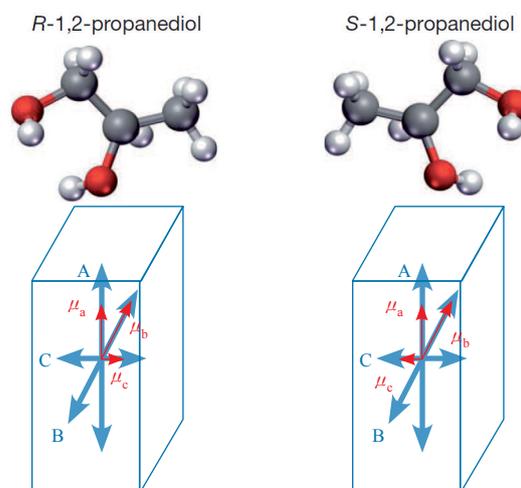
La calidad del agua destinada al consumo humano exige que esté libre de sustancias contaminantes y microorganismos que sean peligrosos para los consumidores. Actualmente, los métodos más usados y más validados en el análisis de aguas son el método convencional de recuento en placas de agar selectivo (*selective plating*) y el test de actividad enzimática. Sin embargo, estos métodos requieren largos periodos de tiempo entre la toma de muestra para su análisis y la obtención de los resultados y, frecuentemente, el agua es consumida antes de conocer los resultados microbiológicos.

Científicos de varios centros de investigación holandeses han ideado un método, basado en la identificación de bacterias mediante espectroscopía Raman, que ofrece los resultados de manera rápida y, además, no requiere la utilización de compuestos químicos adicionales (*Anal. Methods* **2013**, *5*, 2679–2687). Para el estudio, los autores escogieron entre dos tipos de bacterias comunes en el agua como son la *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) y *Escherichia Coli* (*E. coli*) con otras bacterias coliformes. Los resultados obtenidos mediante espectroscopía Raman fueron comparados con el método de polimorfismo de longitud de fragmentos amplificados (*Amplified fragment length polymorphism* AFLP), en el caso de *L. pneumophila*, y con estudios del rRNA 16S para el caso de *E. coli* y otras bacterias coliformes. La espectroscopía Raman ha resultado ser un método de detección con alta especificidad y reproducibilidad, capaz de distinguir correctamente *E. coli* de otras bacterias coliformes y *Legionella pneumophila* bajo diferentes condiciones medioambientales. Asimismo, este método resulta ser más rápido y económico que el análisis mediante AFLP. Esta nueva tecnología podría ser adaptada y utilizada en alimentación, análisis de fármacos y en monitorización biomédica.



Detección de enantiómeros mediante espectroscopía de microondas

La quiralidad (del griego “mano”) es una propiedad topológica que, aplicada a la simetría molecular, da lugar a dos especies distintas, o enantiómeros, que forman imágenes especulares no superponibles. Dos enantiómeros son idénticos en muchos aspectos, ya que la mayoría de las propiedades físicas son invariantes a una reflexión. Sin embargo, la quiralidad afecta de manera dramática a la reactividad y a la funcionalidad biológica de muchas especies químicas. Muchos procesos biológicos reconocen la quiralidad, por lo que sólo uno de los enantiómeros realiza una función biológica o actúa como medicamento. El ibuprofeno, el omeprazol o la metadona, entre otros muchos, son medicamentos quirales. Sin embargo, y pese a su importancia, la quiralidad es difícil de detectar mediante métodos espectroscópicos. Hasta el momento las técnicas sensibles a la quiralidad (“quirópticas”) se basaban en la distinta respuesta a la radiación polarizada circularmente. Investigadores de la Universidad de Harvard y del CFEL-Max Planck (Hamburgo) recientemente han desarrollado un método completamente diferente para la determinación de la configuración absoluta y el exceso enantiomérico basado en la espectroscopía de microondas, que ha sido destacado en la portada de *Nature* (**2013**, *497*, 475–477). La espectroscopía de microondas es una técnica enormemente sensible y específica aplicada generalmente al estudio de estructuras moleculares en fase gas. En un experimento convencional se aplica un pulso de excitación a una muestra gaseosa, que responde con una rotación molecular en la que se alinean los momentos dipolares eléctricos de forma coherente. La emisión posterior corresponde a una transición de dipolo eléctrico entre estados de rotación, que conduce a los momentos de inercia moleculares. Dos enantiómeros tienen momentos de inercia idénticos, pero se distinguen por el signo del producto de las componentes de los momentos dipolares ($\pm\mu_a \cdot \mu_b \cdot \mu_c$). En esta publicación se describe la adición de un campo eléctrico oscilante durante el periodo de coherencia, induciendo transiciones adicionales que dependen del signo del producto ($\mu_a \cdot \mu_b \cdot \mu_c$), que se detecta en la fase de la emisión molecular. De esta forma la emisión de cada uno de los dos enantiómeros se distingue por su fase,



pudiendo especificar la composición de la mezcla. Los autores demuestran la viabilidad de la técnica con una muestra de *R*- y *S*-propanodiol. Sin embargo, dado que el método se basa en la observación de transiciones de rotación, que son órdenes de magnitud más estrechas que cualquier otro tipo de transición espectroscópica, sería posible su aplicación a mezclas complejas sin ningún tipo de interferencias. Los tiempos de medida de esta técnica son muy reducidos (del orden de varios segundos). La precisión del cálculo del exceso enantiomérico se estima en un 5%. Como se menciona en un artículo de presentación en la propia revista (*Nature*, **2013**, 497, 446–448), incluso si esta técnica tiene una aplicación inicial limitada por razones instrumentales u otras, “*la demostración inesperada de una forma de espectroscopía quiróptica conceptualmente nueva hace de este trabajo un jalón en los 200 años de historia de la actividad óptica en química*”.

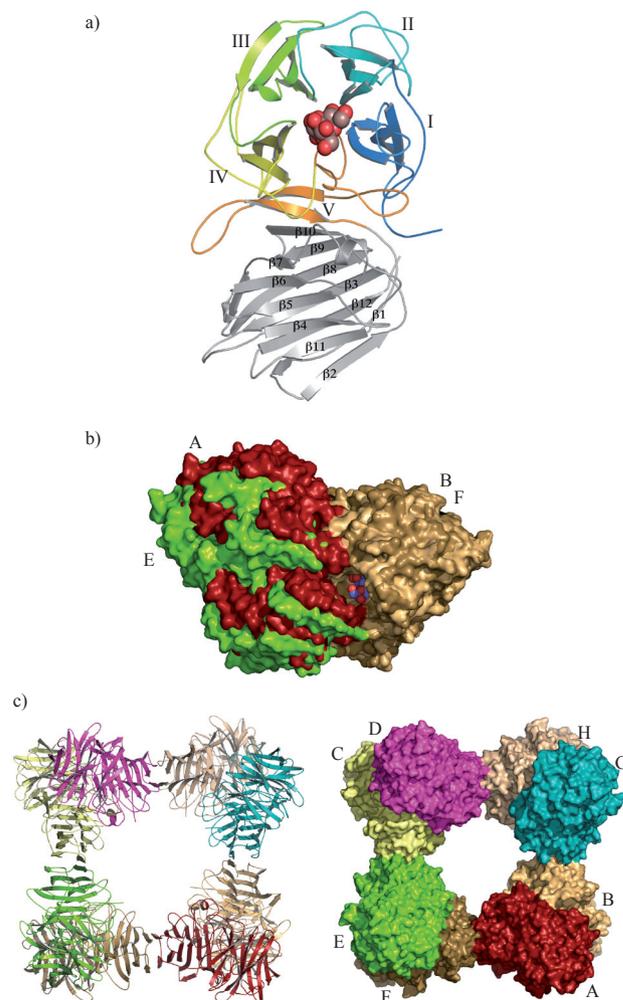
Desvelada la estructura de la invertasa, una enzima con un papel relevante en la historia de la bioquímica

La invertasa es una enzima esencial en el metabolismo de azúcares que cataliza la hidrólisis del disacárido sacarosa (azúcar de mesa) en sus componentes glucosa y fructosa. Se encuentra presente en plantas y microorganismos. También se encuentra en el organismo de las abejas y en la saliva y tracto digestivo humano.

Mitscherlich, en 1842, describió una sustancia de las levaduras capaz de convertir el azúcar dextrógiro de la caña de azúcar en otro con propiedad levógiro, y la llamó “invertasa”. En realidad, se trataba de la enzima que rompe el disacárido sacarosa en los monosacáridos constituyentes, que fueron identificados en 1847 por Dubrunfaut. Bethelot, en 1860 (*Microbiology* **149**, 557–567; *Compt. Rend.* **50**, 980–984), consiguió aislar por primera vez la invertasa de *Saccharomyces*. A partir de entonces, esta enzima fue uno de los modelos preferidos por los bioquímicos de manera que toda la teoría cinética de Michaelis-Menten (*Biochem.* **1913**, 49, 333–369) se formuló en base a resultados experimentales obtenidos de la misma. Así mismo, fue el modelo sobre el que se estudiaron los mecanismos de señalización que conducen a la secreción de proteínas por las células. Además de su relevancia histórica, la invertasa de *Saccharomyces* presenta múltiples aplicaciones en la obtención de productos de confitería y edulcorantes y se utiliza también en la fermentación de melazas de caña en etanol. Una aplicación emergente es la síntesis de fructooligosacáridos, prebióticos usados en la preparación de alimentos funcionales y formulaciones farmacéuticas (*Appl. Env. Microbiol.* **2011**, 77, 6148–57). El uso de prebióticos para regular la composición de la microbiota intestinal, con los correspondientes beneficios para la salud, es un tema del máximo interés biotecnológico (*Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2012**, 9, 577–589).

A pesar del importante papel fisiológico de la invertasa y de su relevancia histórica, su estructura aún no se conocía. Con objeto de indagar en las bases moleculares de su elevada actividad y su alta especificidad, en un proyecto de colaboración entre investigadores del CSIC en el IQFR (Madrid) y el IATA (Valencia) con la supervisión de Julia Sanz-Aparicio y Julio Polaina, respectivamente, se ha conseguido determinar la estructura tridimensional de la invertasa de *Saccharomyces*,

a 3.3 Å de resolución, mediante difracción de Rayos X (*J. Biol. Chem.* **2013**, 288, 9755–9766). El estudio ha revelado que la invertasa presenta una sofisticada arquitectura molecular que explica la existencia de dímeros y los estados de mayor agregación (octámeros) reportados en las isoformas intracelular y secretada. Así, el plegamiento de la enzima es bimodular con un dominio catalítico y un dominio adicional de topología β -sandwich (Figura, a), característicos de la familia de glicosil hidrolasas a la que pertenece la invertasa (GH32). Estas subunidades se asocian formando dos tipos de dímeros (Figura, b) en los que el dominio adicional está formando la cavidad catalítica de manera similar a la descrita en la β -fructosidasa de *Schwanniomyces occidentalis*, también elucidada en el grupo de la Dra. Sanz-Aparicio (*J. Biol. Chem.* **2010**, 285, 13930–13941). Sin embargo, este dominio no-catalítico está implicado en el ensamblaje de los dímeros formando oligómeros de mayor orden a través de interacciones que suponen la extensión de las láminas beta, únicas en la familia GH32 (Figura, c). Además, esta disposición restringe el acceso al centro activo a sustratos cortos y, por tanto, es responsable de la elevada especificidad invertasa de la enzima. Por consiguiente, el estudio proporciona nuevas evidencias del papel esencial de los dominios no catalíticos en la regulación de la función enzimática y refuerza la importancia de la modularidad en el reconocimiento proteína-carbohidrato.

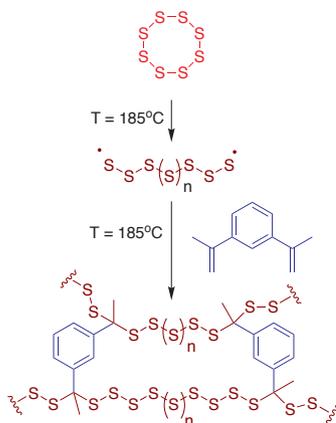


Dando utilidad a subproductos de la industria: polímeros con alto contenido en azufre

Cada año se producen en el mundo alrededor de 60 millones de toneladas de azufre elemental. La mayor parte de esta cantidad se obtiene como subproducto del proceso de hidrodesulfurización empleado para reducir las emisiones de dióxido de azufre producido en el refinado del petróleo. El azufre elemental se emplea principalmente en la preparación de productos químicos como el ácido sulfúrico o fosfatos para fertilizantes. Otras aplicaciones más especializadas incluyen su uso en el proceso de vulcanización en la industria de la goma sintética (por ejemplo neumáticos) o cosmética. Sin embargo la demanda de azufre para estas aplicaciones es limitada y cada año millones de toneladas de este elemento son generadas y almacenadas. Aunque se conocen diversas propiedades interesantes del azufre, como por ejemplo su elevada capacidad electroquímica o altos índices refractivos, lo cierto es que existe una deficiencia en el desarrollo de métodos sintéticos y de procesado para la preparación de materiales bien definidos con alto contenido en azufre.

En un trabajo reciente publicado en *Nature Chemistry* (DOI:10.1038/NCHEM.1624), investigadores de las universidades de Arizona, Delaware, Hamburgo y Seúl han descrito un método para la síntesis de materiales poliméricos con un elevado contenido de azufre de una manera sencilla y eficaz. Los autores denominan el proceso como vulcanización inversa. En la vulcanización tradicional, los polidienos empleados se entrecruzan con una pequeña fracción de azufre para obtener goma sintética, mientras que en el proceso descrito en este trabajo se emplea un exceso de azufre junto con una modesta proporción de dienos sencillos.

Se sabe desde hace mucho tiempo que en condiciones ambientales, el azufre elemental se encuentra principalmente en forma de anillos de 8 miembros (S_8) que funde a aproximadamente 120°C dando lugar a una fase líquida de color amarillo formada por anillos de entre 8 y 35 átomos de azufre. El aumento de la temperatura hasta 159°C da lugar a la rotura de estos ciclos y su polimerización mediante la formación de especies intermedias diradicalicas que pueden copolimerizar en presencia de monómeros adecuados. En esta publicación, los autores han desarrollado una estrategia consistente en disolver directamente los monómeros (en este caso 1,3-diisopropenilbenceno) en azufre líquido y a continuación calentar



la mezcla a 185°C, lo que permite la copolimerización radicalica sin la necesidad de añadir ningún iniciador ni emplear disolventes orgánicos. Las propiedades ópticas y termomecánicas del material obtenido, denominado poli(S-r-DIB), pueden ser moduladas simplemente variando la proporción de dieno añadida a la mezcla. Los copolímeros obtenidos mediante esta técnica son fáciles de procesar y son empleados, por ejemplo, para la preparación de filmes con patrones bien definidos mediante técnicas nanolitográficas. También, los autores son capaces de demostrar que estos copolímeros basados en azufre presentan excelentes propiedades electroquímicas y potenciales aplicaciones como materiales para la preparación de baterías de litio/azufre.

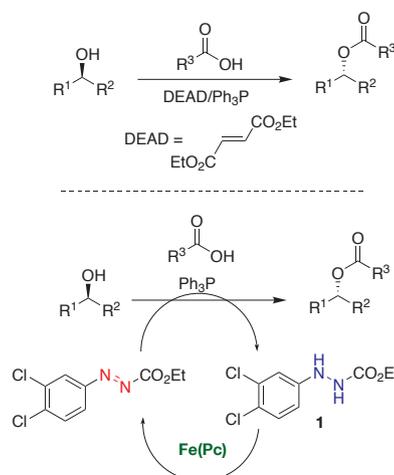
Sin duda esta metodología va a permitir establecer nuevas vías de investigación que aprovecharán el exceso de azufre que se genera, para la preparación de nuevos materiales electroquímicamente activos con interesantes aplicaciones en el área del almacenamiento de energía.

Mejoras en una reacción clave en síntesis orgánica

Desde que fuera descrita en 1967, la reacción de Mitsunobu es una de las transformaciones más importantes dentro del área de la síntesis orgánica debido a su eficacia y versatilidad. La combinación de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifetilfosfina permite la reacción de condensación entre alcoholes y ácidos para obtener los correspondientes ésteres. Además, el empleo de otros nucleófilos como fenoles, tioles, sulfonamidas o azidas en vez de ácidos carboxílicos ha permitido extender la aplicación de esta reacción a la preparación de otros grupos funcionales de gran interés.

Sin embargo, la reacción de Mitsunobu presenta dos graves inconvenientes a nivel práctico: la formación como subproducto de una gran cantidad de óxido de trifetilfosfina, lo cual dificulta en muchos casos el proceso de purificación del producto deseado y el propio empleo de DEAD, un compuesto tóxico, explosivo y que durante la reacción se transforma en un compuesto (hidrazinocarboxilato de dietilo) que también complica el proceso de aislamiento y purificación del producto final.

En un artículo reciente publicado en *Angew. Chem. Int. Ed.* (DOI: 10.1002/anie.201300153), investigadores de la Universidad de Kanazawa (Japón) han desarrollado un



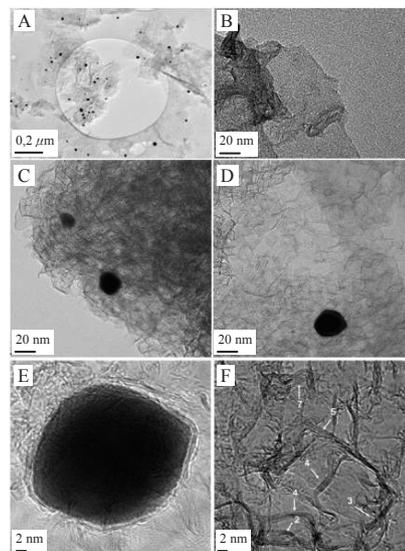
nuevo sistema catalítico para la reacción de Mitsunobu. Las principales mejoras de este método incluyen por un lado la sustitución del problemático DEAD por un reactivo similar (3,3-diclorobencenohidrazinocarboxilato de etilo, **1**, ver Figura) pero mucho más seguro y fácil de manipular y, por otro lado, la posibilidad de utilizar dicho reactivo en cantidades subestequiométricas. Para ello los autores emplean la ftalocianina de hierro [Fe(Pc)], un catalizador que en presencia de oxígeno atmosférico es capaz de oxidar derivados de hidracina a los correspondientes azo derivados.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, los autores son capaces de llevar a cabo la reacción de Mitsunobu entre diferentes alcoholes y varios nucleófilos (que incluyen ácidos carboxílicos, ftalimidas o sulfonamidas), encontrando que son capaces de obtener los correspondientes productos de sustitución con excelentes estereoselectividades. Aunque, como los propios autores apuntan en el artículo, la reacción funciona en condiciones suaves y con una gran variedad de sustratos aún queda un margen de mejora en lo referente a la moderada reactividad observada, lo cual conduce en algunos casos a rendimientos mejorables.

Sin duda, la introducción de esta versión catalítica de la reacción de Mitsunobu es bastante innovadora y presenta potenciales aplicaciones para el escalado a nivel industrial de esta reacción. La combinación de este concepto con el uso de fosfinas modificadas que facilitan el tratamiento y purificación de los productos finales aún no ha sido descrita, pero se puede anticipar que tendrá profundas implicaciones en la mejora de esta transformación clave en química orgánica.

Grafeno y nanopartículas de oro para el análisis electroquímico de adenina

El grafeno está despertando un gran interés debido a sus excelentes propiedades: alta resistencia, dureza y flexibilidad, gran conductividad térmica y alta conductividad eléctrica. Tanto su elevada superficie específica, como su alta movilidad de portadores de carga ($200000 \text{ cm}^2/\text{V/s}$) hacen que este material vea aumentada su capacidad de transferencia de electrones. Es por ello que el grafeno ha mostrado una gran versatilidad en la fabricación de sensores electroquímicos y biosensores.



Científicos del *Center for Integrative Nanotechnology Sciences* de Estados Unidos han sintetizado capas de grafeno dispuestas en láminas con nanopartículas de oro embebidas. Estos materiales resultaron tener un comportamiento electroquímico altamente dependiente del grado de cristalinidad y de la cantidad de oro embebido en las capas de grafeno (*Int. J. Nanomed.* **2013**, *8*, 1429–1438). Los materiales denominados Gr-Au-x (donde x = 1, 2 ó 3% de Au) fueron preparados mediante la técnica de deposición química en fase vapor usando, para ello, energía de radiofrecuencia. Posteriormente, los materiales fueron depositados sobre un electrodo de platino para detectar electroquímicamente adenina, una de las bases que integran el ADN. Los electrodos modificados con estos materiales mostraron una buena respuesta para la oxidación de adenina. Así, comprobaron como el material con mayor cantidad de nanopartículas de oro presentaba mayor grado de cristalinidad y una mayor intensidad de la señal.

Noticias redactadas por:
Alberto Lesarri (Universidad de Valladolid),
Enrique Mann (IQOG-CSIC),
Yolanda Pérez-Cortés (URJC)
 y **Bernardo Herradón** (IQOG-CSIC).

XI Premios Investigación Lilly para alumnos de doctorado

3 premios de 1.500 € para los alumnos de doctorado de las
Áreas de Química Orgánica, Farmacéutica y Analítica



12 de julio de 2013

Finaliza el plazo para la recepción de candidaturas.

27 de septiembre de 2013

Entrega de premios en las instalaciones de Lilly en Alcobendas (Madrid), y conferencia plenaria a cargo del Prof. Karl Anker Jørgensen (Aarhus University, Denmark)

Bases de los premios y otros datos en www.lilly.es/investigacion-y-desarrollo

Eli Lilly es una compañía farmacéutica global con centros de investigación en EEUU y Europa, líder en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos. El centro de I+D en Alcobendas, dedicado a Química Médica, Orgánica y Analítica, a través del Comité Europeo para Relaciones Académicas (EUACC), se complace en convocar en España los XI Premios de Investigación para alumnos de doctorado.

Eli Lilly en Europa:

España: Alcobendas, www.lilly.es Reino Unido: Windlesham, www.lilly.co.uk Irlanda: Kinsale, www.lilly.ie



New Online Interactive Supelco Catalog



- Find all your chromatography and sample preparation products
- Live links to products, technical information and interactive search tools
- Real-time price and product availability
- Powerful search tools for easy ordering

For more information, visit
sigma-aldrich.com/supelco-catalog