

# ANALES DE QUÍMICA

Revista de la Real Sociedad Española de Química

Segunda época

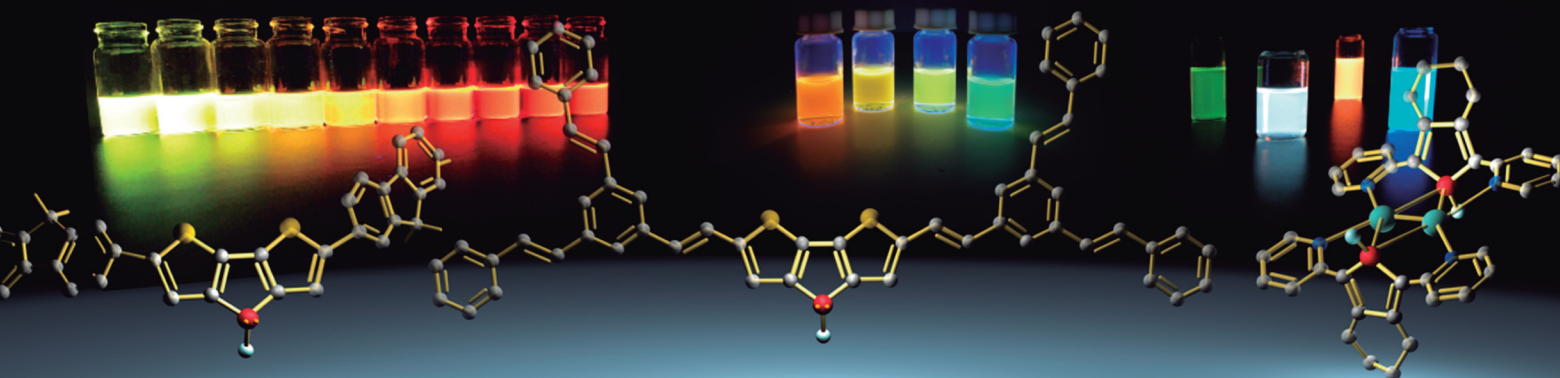
www.rseq.org/anales

Volumen 108

Número 1

Enero-Marzo 2012

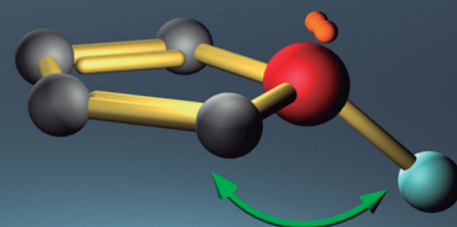
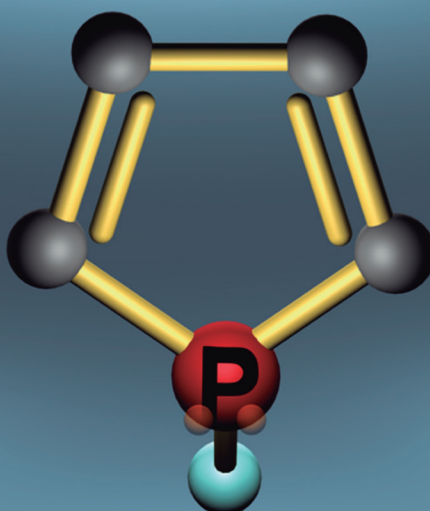
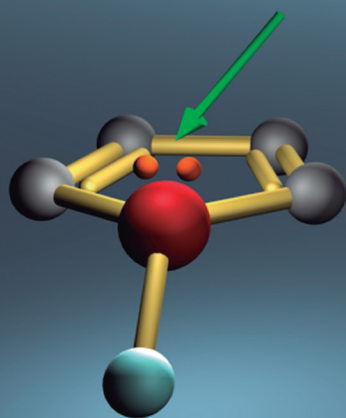
Páginas 1-84



Polímeros

Dendrímeros

Complejos



## FOSFOLES

ISSN 1575-3417

## 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

Pilar Goya Laza  
Agustí Lledós Falcó

### Secretario General

Pedro J. Pérez Romero

### Tesorera

Paloma Yáñez-Sedeño Orive

### Editor General

Bernardo Herradón García

### Vocales

Valentín García Baonza  
Pilar Gómez Sal  
Miguel Ángel Miranda Alonso  
Emilia Iglesias Jiménez  
Sonsoles Martín Santamaría  
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**  
Juan Bertrán Rusca

**Castilla-La Mancha**  
Julián Rodríguez López

**Extremadura**  
Vacante

**Galicia**  
Carlos Saa Rodríguez

**Granada**  
Juan Manuel Salas Peregrín

**Islas Baleares**  
Vacante

**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**  
Manuel Gómez Guillén

**Valencia**  
Gregorio Asensio Aguilar

**Valladolid**  
Juan A. Casares González

### Presidentes de Grupos Especializados

**Adsorción** Julián José Garrido Segovia

**Calorimetría y Análisis Térmico** Francisco Fraga López

**Coloides e Interfases** Luis M. Liz Marzán

**Cristalografía y Crecimiento Cristalino** Fernando J. Lahoz

**Didáctica e Historia** Manuela Martín Sánchez

**Electroquímica** Manuel Blázquez Ruiz

**Física Atómica y Molecular** Luis Bañares Morcillo

**Física del Estado Sólido** Jesús María González Fernández

**Fotoquímica** José M<sup>a</sup> 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** Fernando Langa de la Puenta

**Polímeros** Julio San Román Del Barrio

**Química Agrícola** M<sup>a</sup> 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

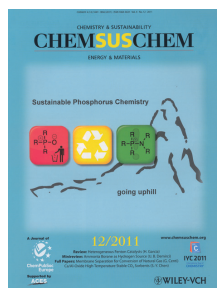
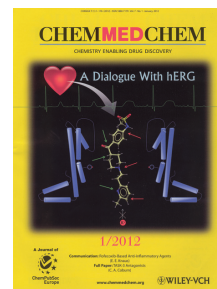
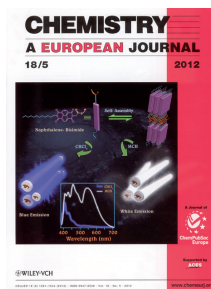
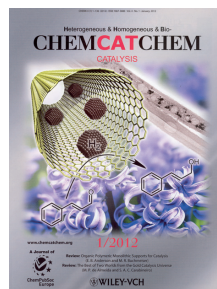
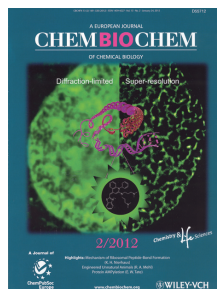
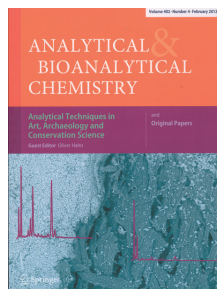
**Resonancia Magnética Nuclear** Marta Bruix Bayés

**Termodinámica** Jaime Amorós Arnau

### Representantes

ANQUE Carlos Negro Álvarez  
RSEF Bianchi Méndez Martín

## Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química





Los avances recientes en la química de fosfoles han demostrado el carácter único de este tipo de heterociclos y el potencial de sus derivados como nuevos materiales con fascinantes propiedades.

**ANALES de la Real Sociedad Española de Química**

**Editor General**

Manuel Yáñez  
Universidad Autónoma de Madrid  
manuel.yanez@uam.es

**Editora Adjunta**

M<sup>a</sup> Angeles Herranz  
Universidad Complutense de Madrid  
maherran@quim.ucm.es

**Comité Editorial**

Luis Bañares  
Universidad Complutense de Madrid  
M<sup>a</sup> Luisa Blázquez  
Universidad Complutense de Madrid

Pedro José Campos  
Universidad de La Rioja

José Antonio Casas  
Universidad Autónoma de Madrid

Inés Corral  
Universidad Autónoma de Madrid

Sonsoles Martín-Santamaría  
Universidad San Pablo CEU

Gabriel Pinto  
Universidad Politécnica de Madrid

Pascual Román  
Universidad del País Vasco

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 108 ♦ Número 1 ♦ Segunda época  
Enero-Marzo 2012

**Sumario**

<b>Editorial</b> .....	4
<i>Manuel Yáñez, Bernardo Herradón</i>	
<b>Investigación Química</b>	
El Sueño de Brønsted: Ácidos Fosfóricos Quirales .....	5
<i>Alejandro Parra, Carlos Vila</i>	
Materiales MOF para el almacenamiento de hidrógeno .....	13
<i>M. Gisela Orcajo, Juan A. Botas, Guillermo Calleja, Manuel Sánchez-Sánchez</i>	
Estrategias bioanalíticas en estudios metalómicos de fármacos de platino .....	21
<i>M<sup>a</sup> Milagros Gómez Gómez, Estefanía Moreno Gordaliza, M<sup>a</sup> Luz Mena Fernández, M<sup>a</sup> Antonia Palacios Corvillo, Benito Cañas Montalvo</i>	
Fosfoles como nuevos materiales luminiscentes .....	29
<i>Carlos Romero Nieto, Sonia Merino, Julián Rodríguez López</i>	
¿Divulgar? .....	39
<i>José Elguero</i>	
<b>Química y Medio Ambiente</b>	
Revalorización de la glicerina para producir aditivos de combustibles mediante eterificación con olefinas C <sub>5</sub> .....	40
<i>José Felipe Izquierdo, Maribel Galán, Luis Jutglar, Miguel Villarrubia</i>	
<b>Aula y Laboratorio de Química</b>	
La Química en el Cine: Ficción o realidad .....	44
<i>Laura Torre-Fernández, Santiago García-Granda</i>	
<b>Historia de la Química</b>	
El concepto de equilibrio químico. Historia y controversia .....	49
<i>Rafael Andrés Alemañ Berenguer</i>	
Los elementos perdidos de la tabla periódica: sus nombres y otras curiosidades .....	57
<i>José Antonio Bustelo Lutzardo, Javier García Martínez, Pascual Román Polo</i>	
<b>Noticias de la RSEQ</b>	
Renovación de la Junta de Gobierno de la RSEQ • Acto de entrega de la primera Edición de los Premios GEPRONAT 2011 concedidos por el Grupo Especializado de Química de Productos Naturales de la RSEQ • Acto de entrega de la II Edición de los Premios Julián Sanz del Río • Fallo del Premio Especial "Marie Curie" al mejor trabajo de investigación nacional en Química dentro del X Certamen Nacional Arquímedes de Introducción a la Investigación Científica • XVIII Conferencia Félix Serratosa (Tarragona, 16-17 de enero de 2012) • Webs de uso docente • <i>In Memoriam</i> : Francisco Amat Guerri (1939-2011), Francisco Colom Polo (1939-2011), Balbino Mancheño Magán (1959-2012), Sagrario Martínez Carrera (1925-2011) .....	65
<b>Noticias Científicas Relevantes</b> .....	75
<b>Reseña de Libro</b> .....	80
<b>Normas de Publicación</b> .....	81

## Editorial

Este editorial representa para mi un hito muy especial, ya que es mi última oportunidad de asomarme a esta privilegiada ventana en la que vine apareciendo con regularidad durante los últimos años para compartir con el nutrido grupo de lectores de *Anales* ideas, inquietudes, iniciativas, críticas.....



Llega el momento del relevo e inevitablemente de cierta recapitulación. La tarea de Editor de *Anales* ha sido para mi una experiencia enormemente enriquecedora, en tanto en cuanto me ha permitido alcanzar un mejor conocimiento de la Química Española y de su inmenso potencial. Enriquecedora igualmente porque he contado con un Comité Editorial de auténtico lujo, del que he aprendido mucho y lo que es más importante, aunque sea desde un punto de vista egoísta, porque ha hecho mi labor mucho más fácil. Gracias a todos sus miembros y a su absoluta dedicación, *Anales* ha mantenido su prestigio, labor nada fácil, ya que los anteriores Editores ya habían hecho un trabajo brillante, y ha extendido su horizonte, incrementando la presencia de la bioquímica y la química biológica a lo que contribuyó el entusiasmo de Sonsoles Martín-Santamaría, que ahora tendrá una mayor responsabilidad en el nuevo equipo, o consolidando la de la Ingeniería química, gracias a los esfuerzos de José Antonio Casas, sin olvidar el área de Historia, con Pascual Román como responsable más directo, o las de Inorgánica, Química Física, Analítica, Medioambiente y Aula y Laboratorio cuidadas con cariño y acierto por Pedro J. Campos, Luis Bañares, Paloma Yáñez, Marisa Blázquez y Gabriel Pinto. Especial mención al enorme trabajo de Inés Corral en la selección y diseño de las Noticias Científicas. ¿Qué decir de mi Editora Adjunta, M<sup>a</sup> Ángeles Herranz, que además se ocupaba de las Noticias de la RSEQ y de la Orgánica? Sin su ayuda yo hubiese sido un naufrago a la deriva. No me quiero olvidar de Patricia Yáñez-Sedeño, siempre eficaz y siempre ahí. A todas y todos mi más profundo agradecimiento, que extendo a mi amigo Nazario Martín que me metió en esto, por haber confiado en mí. Y por último a ti, amigo lector por tu fidelidad y tu benevolencia. Entramos ahora en una etapa, que promete ser espléndida, de la mano de un equipo, que capitaneado por Bernardo Herradón, viene cargado de nuevas ideas e iniciativas que estoy seguro harán entrar a *Anales* en una nueva era, con un impacto espectacular. ¡¡Suerte y adelante!!

**Manuel Yáñez**  
Editor General Saliente

Es para mí un honor ser el Editor General de *Anales* de Química en esta nueva etapa de la RSEQ con Jesús Jiménez-Barbero de presidente. Uno de nuestros principales objetivos será aumentar la visibilidad social de la química y de la RSEQ, especialmente en ambientes preuniversitarios. Las tareas encomendadas al Comité Editorial van más allá de la



edición de *Anales* de Química. En el último mes hemos introducido a la RSEQ en las Redes Sociales; que son fundamentales para transmitir información y para estar conectados con los jóvenes. Estamos elaborando una página web de la RSEQ; con nuevos contenidos, funcionalidad y vistosidad. La web de la RSEQ será uno de nuestros escaparates y esencial en el objetivo de aumentar nuestra influencia social.

Editar *Anales* de Química es una tarea fácil pero de gran responsabilidad. Es fácil porque el trabajo que han hecho los últimos editores y sus equipos han convertido *Anales* de Química en una revista de calidad y atractiva, que publica artículos de gran relevancia científica. Quiero agradecer el magnífico trabajo realizado por el Comité Editorial saliente, especialmente a Manuel Yáñez y a M<sup>a</sup> Ángeles Herranz; por esta labor, por el tiempo dedicado a enseñarnos a editar la revista, y por haber editado este primer número de 2012. Por otro lado, mantener la calidad de *Anales* de Química supone una enorme responsabilidad.

*Anales* de Química será un instrumento muy importante para incrementar nuestra visibilidad e impacto social. Seguiremos publicando artículos científicos de calidad que estarán orientados a un público amplio y que puedan ser interesantes para profesores y alumnos preuniversitarios. Mantendremos secciones habituales, como las de didáctica, historia, avances científicos, actividades y noticias de la RSEQ. En los próximos números de *Anales* de Química introduciremos algunas secciones nuevas como artículos de opinión, cartas al editor, entrevistas y reportajes sobre política científica, y actividades del Año Internacional de la Química que han generado material perdurable en el tiempo.

Cuento con un Comité Editorial amplio y entusiasta que, por brevedad, no puedo nombrar aquí (los presentaré en un próximo editorial); pero que ya todos conocéis a través de correos electrónicos. Este comité se encargará, no sólo de la edición de *Anales* de Química, sino que estará implicado en la propuesta y coordinación de diversas actividades divulgativas-educativas; en las que colaboraremos con las Secciones Territoriales. Quiero agradecer a todos los miembros del Comité Editorial su buena disponibilidad al aceptar la tarea; y, especialmente, a Sonsoles Martín-Santamaría, Editora Adjunta, cuya inmensa capacidad de trabajo y de organización facilitará mi trabajo.

**Bernardo Herradón**  
Editor General Entrante

# El Sueño de Brønsted: Ácidos Fosfóricos Quirales

Alejandro Parra, Carlos Vila

**Resumen:** Entre los muchos catalizadores que han aparecido en los últimos años en el espectacular desarrollo de la organocatálisis, los ácidos fosfóricos quirales derivados del 1,1'-Bi-2-naftol (BINOL), han mostrado una excelente aplicabilidad en reacciones de distinta naturaleza, siendo hoy en día, una herramienta esencial en el campo de la síntesis asimétrica. En este trabajo se describen las principales características de éstos, además de ilustrar algunas de las muchas reacciones que han sido desarrolladas en los últimos años.

**Palabras clave:** Ácido fosfórico, organocatálisis, enlace de hidrógeno, organocatalizador bifuncional, (*R*)-BINOL.

**Abstract:** Amongst the multiple catalysts that have been shown lately together with the outstanding development of the organocatálisis, chiral phosphoric acids derived from BINOL, have proved to be an excellent option for the performance of a wide range of reactions, being nowadays an essential tool when referring to asymmetric synthesis. This review compiles the most relevant characteristics of this type of catalysts as well as describing the multiple reactions developed in this area.

**Keywords:** Phosphoric acid, organocatálisis, hydrogen bond, bifunctional organocatalyst, (*R*)-BINOL.

## Introducción

Entre las diversas reacciones que constituyen la química como ciencia, la reacción ácido-base, es uno de los procesos más trascendentales y antiguos que conoce el hombre, especialmente si pensamos que la humanidad ha utilizado los ácidos y las bases desde hace varios milenios en su vida cotidiana (el ácido clorhídrico, conocido desde aproximadamente el año 800 d.C., era el *acidum salis* o espíritu de sal). A pesar de su uso común y su importancia industrial, no fue hasta las postrimerías del s. XIX, en 1884, cuando *S. A. Arrhenius* [1859–1927] atribuyó las propiedades ácidas al hidrógeno, particularmente en medios acuosos.<sup>1</sup> Rápidamente se demostró que esta teoría era muy limitada, debido a que existían muchas reacciones ácido-base exentas de medio acuoso. De este modo, y pocas décadas después, en 1923, *J. N. Brønsted* [1879–1947] y *T. M. Lowry* [1874–1936] (izquierda y centro, Figura 1) desarrollaron, independientemente, una nueva teoría más general para explicar las reacciones ácido-base.<sup>1b,2</sup> También ese mismo año vio la luz la teoría de las reacciones ácido-base haciendo uso del concepto de pares de electrones dadores o aceptores por *G. N. Lewis* [1875–1946] (derecha, Figura 1).<sup>3</sup> Aunque esta última es la más general, ambas teorías son muy utilizadas y hoy en día muestran el mismo protagonismo.

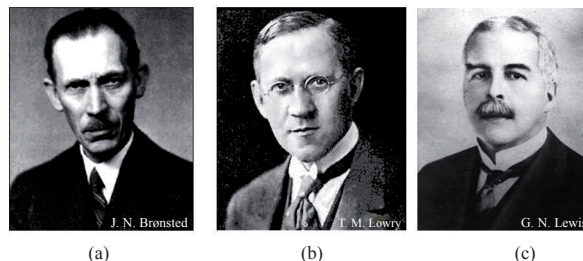
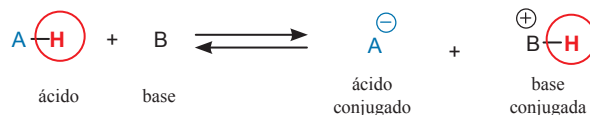


Figura 1. (a) J. N. Brønsted. (b) T. M. Lowry. (c) G. N. Lewis.

En este artículo haremos uso exclusivamente de la teoría protónica de Brønsted-Lowry. Por tanto, es interesante dar una breve definición de en qué consiste una reacción ácido-base según dicha teoría. Según Brønsted: un ácido es toda especie que cede un protón a otra especie denominada base de Brønsted. Este concepto se ilustra en el Esquema 1, donde el ácido A-H dona el protón (en rojo) a la base (B), generando un ácido y una base conjugada, respectivamente. Todas estas especies están en equilibrio, el cual viene afectado por varios factores, tales como concentración, temperatura, etc.<sup>4</sup>



Esquema 1. Una reacción ácido-base general según la definición de Brønsted-Lowry.

Desde esas primeras décadas del s.XX, los químicos han buscado nuevos ácidos o bases, con nuevas propiedades; como por ejemplo los superácidos desarrollados por *G. A. Olah*,<sup>5</sup> donde el  $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SbF}_5$  (conocido como ácido mágico) y sus derivados, han dado lugar a nuevas reacciones y establecido conceptos desconocidos hasta la fecha. Pero sin duda, la utilidad más sobresaliente y explotada de los ácidos de Brønsted es su implicación en la catálisis ácida, donde una cantidad subestequiométrica de un ácido es capaz de



A. Parra



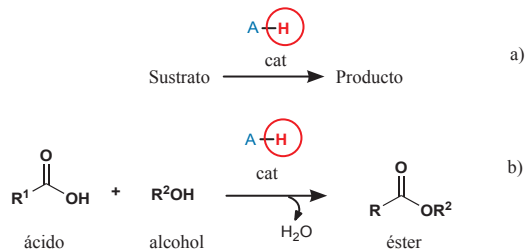
C. Vila

Institute of Organic Chemistry RWTH Aachen University,  
Landoltweg 1, 52074. Aachen. Alemania.

C-e: [alejandro.parra@uam.es](mailto:alejandro.parra@uam.es), [carlos.vila@uv.es](mailto:carlos.vila@uv.es)

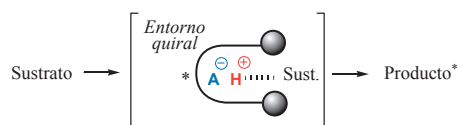
Recibido: 14/05/2011. Aceptado: 08/07/2011.

acelerar una reacción.<sup>6</sup> El ejemplo más clásico al respecto es la reacción de esterificación de Fischer, que sin una especie ácida presente en el medio y la eliminación del agua formada en el proceso, la reacción, o no tiene lugar o, requiere tiempos de reacción extremadamente largos (Esquema 2).<sup>7</sup>



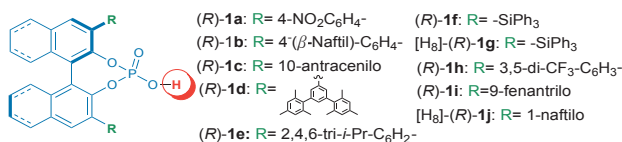
**Esquema 2.** Reacción de esterificación de Fischer catalizada por un ácido.

Pero no ha sido hasta las últimas décadas del pasado siglo cuando se han investigado los efectos que pudieran producir entornos quirales situados en el contraión o base conjugada, es decir, el desarrollo de lo que se conoce como *ácidos de Brønsted quirales*. Para entender cómo se establece este concepto innovador, en la Figura 2 se ilustra un modelo simplificado del mismo. Una vez que el sustrato es protonado o activado mediante enlaces de hidrógeno por el catalizador ácido, la base conjugada obtenida, que contiene el entorno quiral, se mantiene próxima al protón por interacciones iónicas o electrostáticas. La posterior transformación sobre este intermedio asimétrico da lugar al producto final enantioenriquecido. En el año 1998, apareció el primer ejemplo encontrado en la bibliografía haciendo uso de este concepto. Fue desarrollado por *Jacobsen y col.*,<sup>8</sup> mediante el empleo de tioureas quirales, consiguiendo excelentes resultados en la reacción de Strecker enantioselectiva.



**Figura 2.** Ácido de Brønsted quirales. Intermedio quiral respecto al sustrato protonado.

Además de las tioureas, aplicadas ampliamente en organocatálisis,<sup>9</sup> en 2003, *Rawal y col.* describieron el uso de  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (TADDOL) (utilizado anteriormente en catálisis metálica)<sup>10</sup> como *ácido de Brønsted quiral*.<sup>11</sup> A pesar de la importancia de ambas aportaciones a la química orgánica, esta clase de catalizadores encuentran una aplicación limitada debido a su baja acidez ( $pK_a$  20-28 en DMSO)<sup>12</sup> y por lo tanto una baja capacidad de activación. Para compensar esta limitación, los grupos de



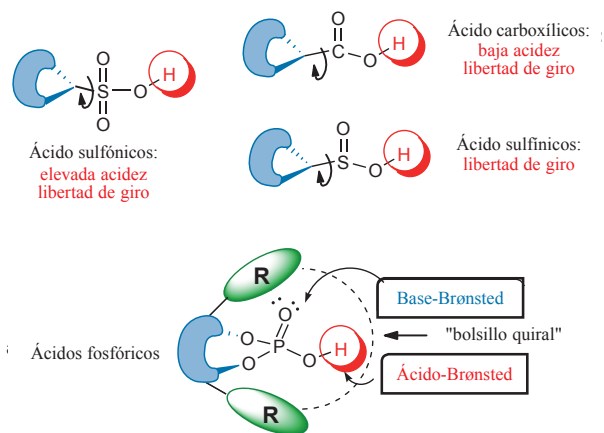
**Figura 3.** Ácidos fosfóricos quirales derivados del (R)-BINOL.

investigación de *Akiyama*<sup>13</sup> y *Terada*,<sup>14</sup> publicaron, independientemente en 2004, la aplicación de una clase particular de catalizadores: *los ácidos fosfóricos quirales* derivados del BINOL (Figura 3). Estos catalizadores han sido aplicados intensamente durante el último lustro, y en esta revisión resumiremos las reacciones más relevantes donde estos nuevos ácidos quirales han sido protagonistas.

## Ácidos fosfóricos quirales

¿Qué características presentan estos ácidos que les hacen ser tan interesantes? La primera de ellas se centra en su acidez y en su capacidad para formar pares iónicos estables. *Terada y col.*<sup>15</sup> evaluaron distintos ácidos orgánicos, desde los ácidos carboxílicos hasta los ácidos sulfónicos, sin olvidar los más fuertes ácidos sulfónicos (Figura 4). La baja acidez de los dos primeros les hacía poco apropiados como catalizadores en una amplia gama de reacciones. También descartaron los ácidos sulfónicos, porque a pesar de ser ácidos fuertes, y por lo tanto más activos, su elevada acidez generaría pares iónicos no estables, con una mayor separación de carga, dando lugar a estados de transición diastereoméricos con poca diferencia energética entre ambos y, por lo tanto, baja enantioselectividad. La segunda característica se concentra en la forma que tiene el grupo ácido de unirse al entorno quiral. Los ácidos sulfónicos sólo pueden unirse mediante un enlace simple azufre-estructura quiral, lo que genera mucha libertad conformacional, y usualmente estados de transición poco restringidos. La misma situación podemos encontrarla en los ácidos carboxílicos y sus homólogos sulfónicos (Figura 4). Con estas premisas, los grupos de investigación de *Akiyama* y *Terada* presentaron los ácidos fosfóricos derivados de (R)-BINOL. Estas especies presentan la acidez adecuada para generar interacciones electrostáticas más estables, y una situación más restringida del grupo ácido respecto de su entorno quiral. Ahora el átomo de fósforo se une a la estructura de BINOL por dos enlaces P-O, restringiendo la libertad conformacional, y como consecuencia su entorno quiral (línea discontinua: "bolsillo quiral", Figura 4).

Pero tal vez, la característica más innovadora de estos ácidos quirales es su bifuncionalidad. Ahora el átomo de oxígeno del enlace P=O contiene dos pares de electrones libres, lo que le confiere propiedades de *base de Brønsted*, es decir, el grupo



**Figura 4.** Posibles ácidos quirales. Características de los ácidos fosfóricos quirales.

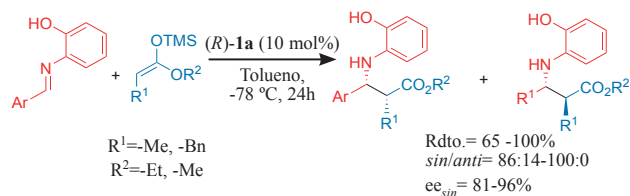
fosfato es a la vez ácido y base (Figura 4). Aquí reside la gran originalidad de estos catalizadores quirales, ya que además de todas las peculiaridades comentadas anteriormente, la novedad principal es su capacidad bifuncional, situándolos en un mismo estatus que otros organocatalizadores bifuncionales ampliamente utilizados durante los últimos años.<sup>16</sup>

A modo de resumen podemos agrupar las características que definen estos ácidos fosfóricos quirales:

1. Presentan una acidez adecuada que asegura que los enlaces de hidrógeno (o pares iónicos) formados con el sustrato sean estables, favoreciendo estados de transición diastereoméricos con mayor diferencia energética entre ambos.
2. Por las características del grupo fosfato, el BINOL se une al átomo de fósforo de manera rígida mediante dos enlaces P-O, generando un entorno quiral más compacto y restringido.
3. La variación en la sustitución del esqueleto de BINOL (grupo R-) garantiza una amplia biblioteca de catalizadores, con diferentes propiedades electrónicas y estéricas.
4. A diferencia de otros catalizadores, aquí, la función ácida se encuentra muy influenciada por el “bolsillo quiral”, lo que asegura altas enantioselectividades.
5. Por último, su bifuncionalidad provoca que el grupo fosfato, constituido por un ácido de Brønsted y, a su vez por una base de Brønsted, pueda catalizar un mayor número de reacciones de forma más eficaz.

## Reacción de Mannich y aza-eno

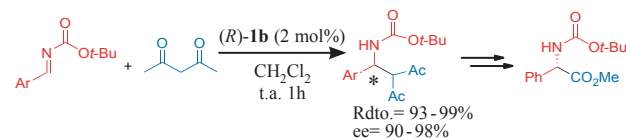
Este nuevo paradigma fue evaluado en primer lugar por Akiyama y col.<sup>13</sup> en la reacción de Mannich, con objeto de obtener aminas quirales. Así, la adición de acetales de cetonas sililados sobre diferentes aldiminas aromáticas catalizada por (*R*)-**1a**, proporcionó los correspondientes *sin/anti*-aminoésteres (Esquema 3). De entre todos los ácidos fosfóricos derivados del (*R*)-BINOL evaluados, (*R*)-**1a** fue el que mejores excesos enantioméricos proporcionó. Éste es el primer ejemplo de una reacción de tipo Mannich enantioselectiva catalizada por un ácido de Brønsted quiral fuerte.



Esquema 3. Reacción tipo Mannich catalizada por (*R*)-**1a**.

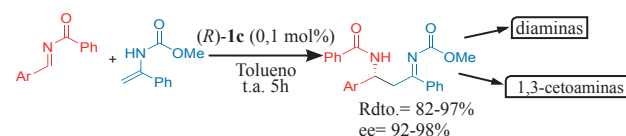
Poco tiempo después, Terada y col.<sup>14</sup> emplearon el ácido fosfórico quiral (*R*)-**1b** para llevar a cabo la reacción de Mannich entre diferentes *N*-Boc-iminas aromáticas y acetilacetona (Esquema 4). Los derivados de aminas fueron obtenidos en rendimientos excelentes y buenos excesos

enantioméricos en tan sólo una hora a temperatura ambiente. Los aductos obtenidos pudieron transformarse fácilmente en aminoácidos en pocas etapas.



Esquema 4. Reacción de Mannich catalizada por (*R*)-**1b**.

Es interesante comentar el mecanismo propuesto por Terada y col.<sup>14,15</sup> para justificar el modo de activación de estos nuevos catalizadores, reflejando su capacidad *bifuncional* de activación, es decir, la habilidad para activar tanto el electrófilo como el nucleófilo. En la Figura 5 se muestra un posible estado de transición, donde una vez que el protón activa la imina, mediante un enlace de hidrógeno, ésta sufre el ataque del enol de la acetilacetona. Este último nucleófilo es desprotonado por un par electrónico del oxígeno del grupo fosfato, implicando al catalizador en la activación de ambas especies. El proceso, como se observa en la Figura 5, puede representarse como un simple movimiento de electrones entre las tres especies; esto ocurre, muy probablemente, dentro del entorno quiral del catalizador, lo que justifica las altas enantioselectividades encontradas, así como el éxito de estos nuevos catalizadores en otras reacciones.



Esquema 5. Reacción de aza-eno catalizada por (*R*)-**1c**.

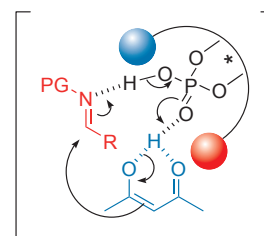
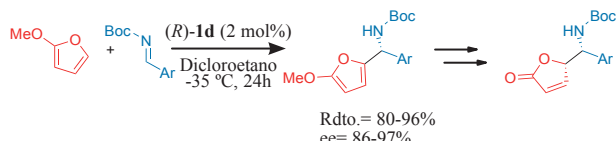


Figura 5. Mecanismo propuesto por Terada y col. en la reacción de Mannich.

Posteriormente, el mismo grupo de investigación<sup>17</sup> llevó a cabo la reacción entre iminas y enamidas o enocarbamatos (reacción denominada aza-eno) catalizada por ácidos fosfóricos. De este modo, el ácido (*R*)-**1c**, promueve la reacción entre las correspondientes acil-aldehídos y enocarbamatos para dar lugar a 1,3-iminoaminas con excelentes resultados (Esquema 5). Dos hechos son destacables, la baja carga catalítica (sólo 0,1 mol%), muy por debajo de otros organocatalizadores y, su aplicación en la síntesis de esqueletos tan importantes como son las diaminas o las  $\beta$ -amino cetonas. El mismo grupo de investigación desarrolló una reacción tandem aza-eno y posterior ciclación generando derivados de piperidina.<sup>18</sup>

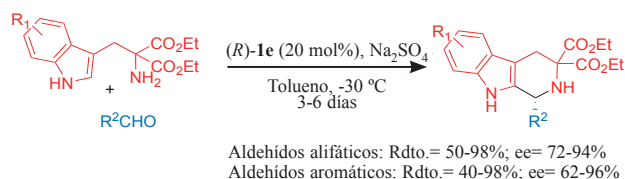
## Reacción de Friedel-Crafts

La reacción de Friedel-Crafts es uno de los procesos de formación de enlaces carbono-carbono más importantes de la química orgánica,<sup>19</sup> y su versión asimétrica ha tenido un enorme desarrollo durante los últimos años,<sup>20</sup> estando los ácidos de Brønsted entre los catalizadores más utilizados. De nuevo, *Terada y col.*<sup>21</sup> fueron los primeros que llevaron a cabo esta reacción entre el 2-metoxifurano y *N*-Boc-aldiminas, utilizando como catalizador el ácido fosfórico (*R*)-**1d**. (Esquema 6). Mostraron, además, la utilidad de los aductos obtenidos transformando el anillo de furano en  $\gamma$ -butenolidas, las cuales son utilizadas como material de partida en la síntesis de varios productos naturales. Posteriormente, diversos grupos de investigación han desarrollado varios estudios en torno a la adición de indoles a iminas catalizada por otros ácidos fosfóricos.<sup>22</sup>

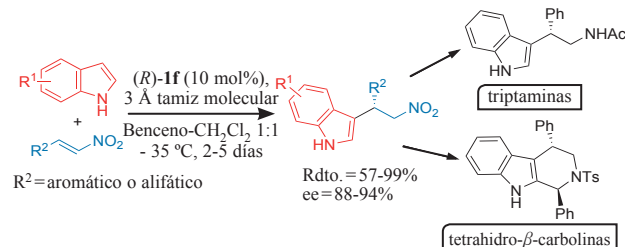


**Esquema 6.** Reacción de Friedel-Crafts catalizada por (*R*)-**1d**.

*List y col.* desarrollaron la versión enantioselectiva de la reacción de Pictet-Spengler<sup>23</sup> entre triptaminas sustituidas y aldehídos en presencia de cantidades catalíticas del ácido fosfórico quiral (*R*)-**1e** (conocido como (*R*)-*TRIP*), obteniendo las tetrahidro- $\beta$ -carbolinas con buenos rendimientos y altas enantioselectividades (Esquema 7). Estas estructuras están presentes en infinidad de alcaloides y productos naturales relacionados.<sup>24</sup>



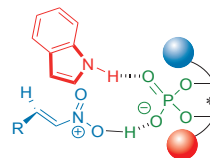
**Esquema 7.** Reacción de Pictet-Spengler catalizada por (*R*)-**1e**.



**Esquema 8.** Reacción de Friedel-Crafts entre indoles y nitroalquenos catalizada por (*R*)-**1f**.

Posteriormente, estos ácidos fosfóricos revelaron una eficacia similar en la activación de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados y nitroalquenos. *Akiyama y col.*<sup>25</sup> describieron la adición enantioselectiva de indoles a nitroalquenos, tanto alifáticos como aromáticos, obteniéndose así los pre-

cursores de triptaminas y tetrahidro- $\beta$ -carbolinas con elevado grado de pureza óptica (Esquema 8). El papel del tamiz molecular de 3 Å presente en el medio de reacción resultó ser crucial para obtener buenas enantioselectividades.

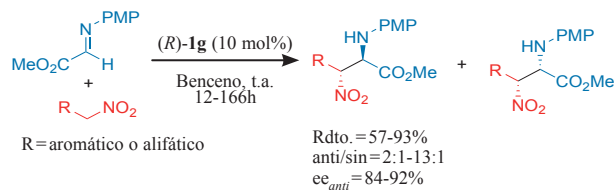


**Figura 6.** Estado de transición para la adición de indoles a nitroalquenos.

Curiosamente, la alquilación de Friedel-Crafts del *N*-metilindol condujo, con un bajo rendimiento (11%), a una mezcla racémica. Este último dato demuestra que la presencia del N-H del indol es crítica para obtener buenos excesos enantioméricos y rendimientos. *Akiyama y col.* propusieron un estado de transición cíclico (Figura 6), protagonizado por el catalizador coordinado mediante un enlace de hidrógeno al grupo nitro del electrófilo, y el átomo de oxígeno del grupo fosfonato coordinado con el N-H del indol; esto revela, de nuevo, su carácter bifuncional (ácido y base de Brønsted).

## Reacción de Henry

La adición estereoselectiva de nitroalcanos a iminas, más conocida como reacción de aza-Henry, permite sintetizar  $\beta$ -nitroaminas quirales.<sup>26</sup> Estos compuestos protagonizan innumerables aplicaciones sintéticas, lo que ha fomentado su estudio, tanto utilizando complejos metálicos quirales como en organocatálisis.<sup>26</sup> *Rueping y col.*<sup>27</sup> aplicaron la capacidad catalítica del ácido fosfórico (*R*)-**1g** (en este caso un derivado del octahidro-(*R*)-BINOL) en la reacción de aza-Henry de  $\alpha$ -iminoésteres con nitroalcanos, obteniendo las correspondientes nitroaminas con muy buenas diastereo- y enantioselectividades, aunque con tiempos de reacción, en algunos casos, extremadamente largos (166h) (Esquema 9).

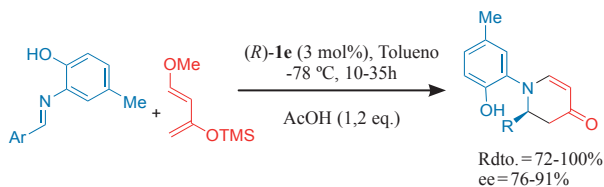


**Esquema 9.** Reacción de aza-Henry catalizada por (*R*)-**1g**.

## Reacciones de cicloadición

Las reacciones de cicloadición están consideradas como una de las transformaciones esenciales de la química orgánica, debido a la formación de compuestos cíclicos en una sola etapa y, por su gran economía atómica.<sup>28</sup> En el campo de la catálisis asimétrica, estas reacciones han suscitado un gran interés debido al elevado número de centros estereogénicos generados.<sup>29</sup> En concreto, *Akiyama y col.* utilizaron el ácido fosfórico (*R*)-**1e** en la reacción de





Esquema 10. Reacción de aza-Diels-Alder catalizada por (*R*)-**1e**.

aza-Diels-Alder entre iminas y el dieno de Danishefsky (Esquema 10).<sup>30</sup> Los rendimientos encontrados para las piperidonas, una vez hidrolizadas con AcOH, fueron de buenos a excelentes.

El modo de activación propuesto por estos investigadores es un ciclo de nueve miembros, donde la imina es activada por el protón ácido y, de nuevo por su capacidad bifuncional, el oxígeno del grupo fosfato interactúa mediante enlace de hidrógeno con el grupo fenólico presente en la imina. El grupo hidroxílico libre de la imina es completamente necesario para el control de la enantioselectividad. El ataque del nucleófilo por la cara *Si* de la imina justifica la estereoquímica observada (Figura 7).

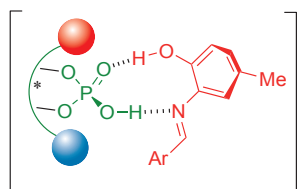
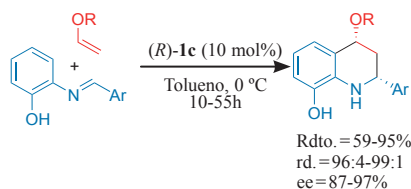


Figura 7. Modo de activación para la reacción de aza-Diels-Alder catalizada por (*R*)-**1e**.

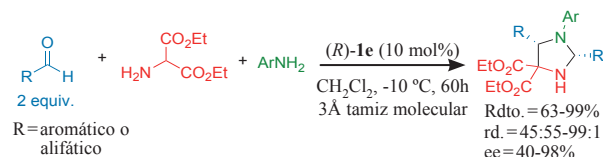
Más tarde, *Akiyama y col.*<sup>31</sup> publicaron la reacción de aza-Diels-Alder enantioselectiva de demanda inversa (reacción de Povarov). En este caso el uso de 10 mol% del ácido fosfórico (*R*)-**1c** dio lugar a tetrahidroquinolinas con buenos rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades. De forma similar la presencia del grupo fenol en la imina fue esencial para obtener una buena enantiodiferenciación. Un estado de transición de 9 miembros, similar al de la Figura 7, se propuso para justificar la enantioselectividad obtenida, donde ahora el ataque del nucleófilo se produce por la cara *Re* de la imina. Además de estas cicloadiciones se han estudiado las reacciones de Diels-Alder,<sup>32</sup> hetero-Diels-Alder<sup>33</sup> y otra reacción de Povarov similar.<sup>34</sup>

En 2008, *Gong y col.*,<sup>35</sup> desarrollaron la formación de imidazolinas quirales mediante la reacción multicomponente 1,3-dipolar entre aldehídos, amino malonato de dietilo y anilinas (Esquema 12). Éste es el primer ejemplo de este tipo



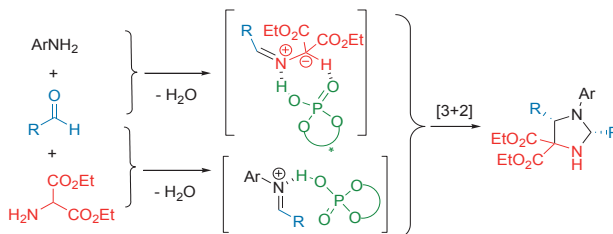
Esquema 11. Reacción de Povarov catalizada por (*R*)-**1c**.

de reacciones catalizadas por un ácido de Brønsted quiral. La diastereoselectividad observada en los productos depende de la posición de los sustituyentes en el anillo aromático. Otras reacciones de cicloadición 1,3-dipolar han aparecido en la bibliografía con resultados similares.<sup>36</sup>



Esquema 12. Reacción 1,3-dipolar catalizada por (*R*)-**1e**.

El mecanismo inicial propuesto por los autores (Esquema 13) consiste en dos condensaciones, ambas catalizadas por el ácido fosfórico, la primera entre el aldehído y la anilina para dar lugar a la arilimina, y la otra, entre el amino malonato de dietilo y el otro equivalente del aldehído para generar el aza-metil-iluro. Ambas especies, generadas en el medio de reacción, sufren una reacción dipolar [3+2] para dar lugar a imidazolinas quirales. Este mecanismo fue corroborado mediante estudios de efectos no lineales (NLE), lo que llevó a *Gong y col.* a la conclusión de que dos moléculas de ácido debían de estar implicadas en el estado de transición.<sup>35</sup>



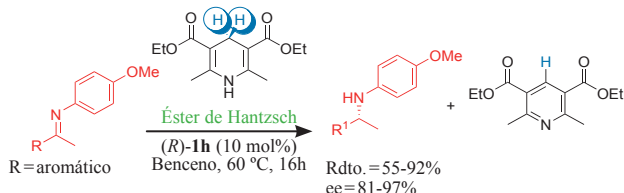
Esquema 13. Explicación mecanística de la reacción 1,3-dipolar.

## Reacciones de transferencia de hidrógeno

La coenzima nicotinamida adenina dinucleótido, NAD<sup>+</sup> (en su forma oxidada) o NADH (en su forma reducida), es el agente de transferencia de electrones y protones más importante en los principales procesos redox implicados en los sistemas biológicos.<sup>37</sup> Un ejemplo es la aminación reductora de derivados de piruvato en la biosíntesis de los aminoácidos.<sup>38</sup> Este concepto biomimético ha encontrado aplicación en química orgánica, mediante la utilización de análogos más sencillos de dicha coenzima. El más utilizado para este cometido es el conocido éster de Hantzsch (Figura 14), utilizado como fuente de hidrógeno en varias reducciones.<sup>39</sup>

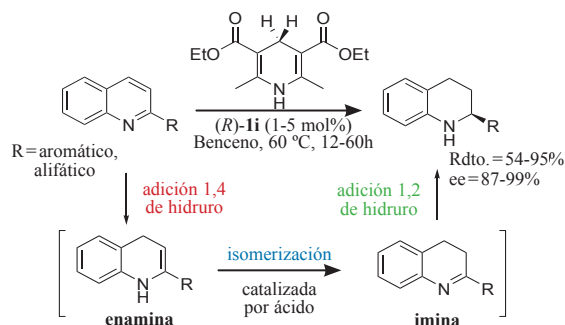
Sin embargo, no fue hasta el año 2005 cuando *Rueping y col.*<sup>40</sup> llevaron a cabo la primera reducción enantioselectiva de iminas utilizando un ácido fosfórico quiral y el éster de Hantzsch como fuente de "hidruro" (Esquema 14). Las correspondientes PMP-aminas se obtuvieron en rendimientos y excesos enantioméricos excelentes. En ese mismo año, *List y col.*<sup>41</sup> publicaron resultados similares

haciendo uso en este caso del ácido fosfórico (*R*)-**1e**. Casi simultáneamente, *MacMillan y col.*<sup>42</sup> llevaron a cabo la primera aminación reductora enantioselectiva organocatalítica utilizando el éster de Hantzsch y ácido fosfórico (*R*)-**1f** como catalizador. La reacción resultó ser bastante general, obteniéndose excelentes resultados tanto con metil alquil cetonas, metil aril cetonas, así como con diferentes tipos de aminas aromáticas.



**Esquema 14.** Reducción de iminas catalizada por (*R*)-**1h**.

Este mismo protocolo, desarrollado con éxito por *Rueping y col.*, fue aplicado a la reducción enantioselectiva de heterociclos nitrogenados,<sup>43</sup> especialmente quinolinas, proporcionando tetrahidroquinolinas ópticamente puras, presentes en varios alcaloides de origen natural como la (+)-Cuspareina, (+)-Galipinina y la (-)-Angustureina (Esquema 15); cabe destacar que a pesar de que el método necesita un exceso de agente reductor (2-3 equiv.), la metodología es competitiva ya que la reducción enantioselectiva de quinolinas utilizando catalizadores metálicos de transición es en algunos casos limitada.<sup>44</sup> Estos investigadores, utilizando en este caso el catalizador (*R*)-**1i**, propusieron como mecanismo de la reacción una hidrogenación tándem en cascada. En un primer paso, se produce una adición 1,4 de hidruro (proveniente del éster de Hantzsch) a la quinolina activada por el ácido quirral (quinolinio) dando lugar a la enamina. Posteriormente, en el medio ácido, se produce la isomerización enamina-imina (Esquema 15). Finalmente, la adición 1,2 de hidruro a la imina protonada proporciona la tetrahidroquinolina quirral, siendo en esta última etapa donde se produce la reducción enantioselectiva.



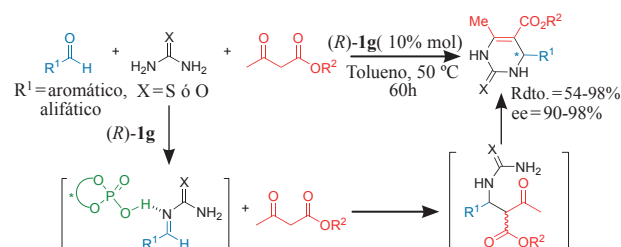
**Esquema 15.** Reducción de quinolinas catalizada por (*R*)-**1i**.

Esta misma metodología se ha utilizado en la reducción de piridinas,<sup>45</sup> benzoxazinas, benzotiazinas, benzoxazinonas<sup>46</sup> y, posteriormente, a benzodiacepinonas.<sup>47</sup> En todos los casos los resultados son excepcionales en lo que respecta a rendimientos y excesos enantioméricos obtenidos.

## Reacción de Biginelli

Entre la búsqueda de nuevas metodologías, las reacciones multicomponentes constituyen un tipo de transformaciones que han despertado un gran interés, por su economía atómica y eficacia.<sup>48</sup> Entre ellas encontramos la reacción de Biginelli,<sup>49</sup> que consiste en la condensación de aldehídos, ureas (o tioureas) y  $\beta$ -cetoésteres dando lugar a 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas.

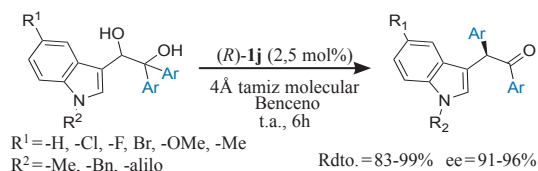
En la mayoría de los casos este tipo de reacciones necesitan un ácido para catalizar el proceso, convirtiéndose los ácidos fosfóricos en candidatos perfectos para llevar a cabo su versión asimétrica. Así, en 2006, *Gong y col.*<sup>50</sup> presentaron el primer ejemplo de reacción de Biginelli altamente enantioselectiva catalizada por este tipo de ácidos (Esquema 16). Este procedimiento, utilizando el catalizador (*R*)-**1g** en tolueno, encontró una amplia aplicación respecto a sus componentes, siendo compatible para aldehídos sustituidos (aromáticos y alifáticos), ureas y tioureas y diferentes  $\beta$ -cetoésteres. En todos los casos las enantioselectividades fueron excelentes. Este mismo grupo de investigación aplicó esta metodología en la síntesis del Monastrol,<sup>51</sup> un inhibidor de la Kinesina-5, con un excelente exceso enantiomérico de 91%.<sup>50</sup>



**Esquema 16.** Reacción Biginelli catalizada por (*R*)-**1g**.

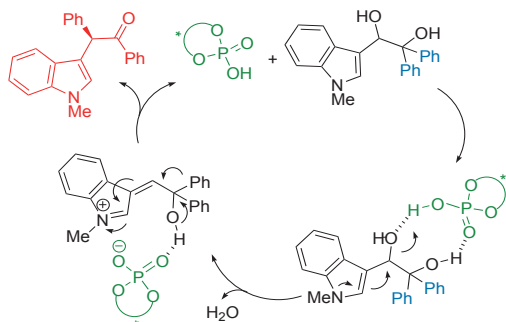
## Transposición Pinacolínica

La denominada transposición pinacolínica es la transformación de glicoles, mediante catálisis ácida (especialmente ácidos de Brønsted), en aldehídos o cetonas.<sup>52</sup> Esta clásica transformación consta de dos etapas, en un primer lugar se produce la deshidratación de uno de los grupos hidroxilo generando un carbocatión, el cual promueve una posterior migración-[1,2] de uno de los sustituyentes portado por el otro carbono del glicol. *Antilla y col.*<sup>53</sup> han descrito muy recientemente esta transposición en versión enantioselectiva catalizada por ácidos fosfóricos quirales. En este trabajo se utilizan 1,1-diaril-2-indolil-1,2-etanodiolos para aprovechar la conocida estabilidad del intermedio imínico (véase mecanismo, Esquema 18).<sup>54</sup> Haciendo uso del catalizador (*R*)-**1j** en benceno y a temperatura ambiente, se obtuvieron las cetonas 1,2-diaril-2-indoliletanonas en muy buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades. (Esquema 17).



**Esquema 17.** Transposición pinacolínica catalizada por (*R*)-**1j**.

Para explicar los resultados experimentales, *Antilla y col.* propusieron el ciclo catalítico mostrado en el Esquema 18. Una vez formado el intermedio, activado mediante enlaces de hidrógeno con el ácido fosfórico, se produce la deshidratación para generar el correspondiente intermedio imínico (estabilizado por el indol), el cual posee, por su carácter bifuncional, dos puntos potenciales de interacción con el catalizador. La migración [1,2] de uno de los grupos arilo proporciona el producto final y regenera el catalizador.



Esquema 18. Ciclo catalítico en la transposición pinacólica.

## Otros ácidos de Brønsted quirales

En paralelo al desarrollo de los ácidos fosfóricos derivados del BINOL, otros catalizadores más activos o más voluminosos han aparecido en la bibliografía, mostrando una amplísima e, incluso, mayor reactividad.<sup>15,55</sup> Como ejemplos representativos han surgido, entre otros, las triflamidas y las sulfonimidias como catalizadores más activos, y el ácido fosfórico derivado del (*R*)-VAPOL con un diferente entorno quiral (Figura 8).

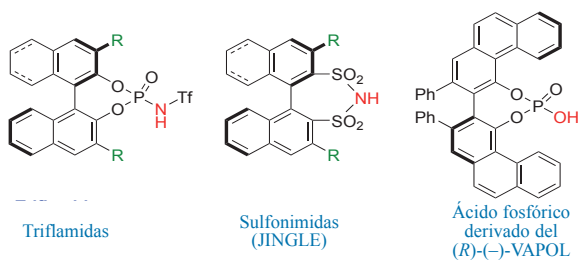


Figura 8. Otros ácidos de Brønsted desarrollados.

## Conclusiones

En este artículo se han descrito algunos de los ejemplos más significativos, y en muchos de ellos la primera aportación a la bibliografía, del uso de los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL, mostrando su alta eficacia y las buenas enantioselectividades obtenidas. Estos nuevos catalizadores se han aplicado con un éxito extraordinario a un amplio tipo de reacciones, especialmente en procesos donde otros organocatalizadores encuentran escasa o nula aplicabilidad. De este modo, es posible que en los próximos años aparezcan nuevos y más variados ácidos de Brønsted quirales, para mejorar y ampliar el alcance de este tipo de catalizadores.

## Agradecimientos

A. P. agradece al Ministerio de Educación y Ciencia por una beca postdoctoral. Agradecemos al Prof. Dr. Magnus Rueping por su apoyo así como a la Dra. Silvia Reboredo por la revisión del manuscrito.

## Bibliografía

- Para el trabajo original, véase: a) S. A. Arrhenius en *Bihong till Kongliga Vetenskap8-Ahodemiet Handlingor*. **1884**, 8, Nos. 13 and 14. Starkholm. Para una amplia revisión, ver: b) H. L. Finston, A. C. Rychtman, *A New View of Current Acid-Base Theories*. **1982**. John Wiley & Sons, New York. pp. 140–146.
- Para publicaciones originales, véase: a) J. N. Brønsted, *Roe. Tmu. Chim.* **1923**, 41, 718. b) T. M. Lowry, *Chem. and Ind.* **1923**, 42, 43. Para una revisión, véase: c) J. N. Brønsted, *Chem. Rev.* **1928**, 5, 231–238.
- G. N. Lewis en *Valence and the Structure of Atoms and Molecules* **1923**. The Chemical Catalog Company, Inc. New York.
- R. Chang, *Química*. 7ª Ed. **2002**. McGraw-Hill. pp. 582–588.
- a) G. A. Olah, R. H. Schlosberg *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2726–272. b) G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, 12, 173–254. c) G. A. Olah, P. G. K. Surya, J. Sommer, *Superacids* **1985**. John Wiley & Sons. New York.
- R. P. Bell, en *The Proton in Chemistry*, 2ª Ed. **1973**. Cornell. Ithaca, New York.
- a) E. Fischer, A. Speier *Chem. Ber.* **1895**, 28, 3252–3258. b) J. Otera, J. Nishikido, *Esterification: Methods, Reactions, and Applications*, 2ª Ed. **2010**. Wiley-VCH. Weinheim.
- M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902.
- a) Y. Takemoto *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 593. b) M. Kotke, P. R. Schreiner en (Thio) urea organocatalysts en *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Ed.: P. M. Pihko). **2009**. Wiley-VCH: Weinheim. pp. 141–351. c) E. Marqués-López, R. P. Herrera, *An. Quím.* **2009**, 105, 5–12.
- D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, *Modern Synthetic Methods*. (Ed.: R. Scheffold). **1985**. John Wiley & Sons. New York. vol. 3, p. 217.
- a) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, 424, 146. Para una revisión general de activación por enlace de hidrógeno en síntesis asimétrica, véase: b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743.
- Respecto a la acidez de ureas y tioureas, véase: a) F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5903–5904. Respecto a la acidez de alcoholes, véase: b) W. N. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3295–3299. c) F. G. Bordwell, R. J. McCallum, W. N. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1424–1427.
- T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566–1568.
- D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356–5357.
- Para revisiones de ácidos fosfóricos quirales, véase: a) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3009–3912. b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999–1010. c) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112. d) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2010**, 83, 101–119. e) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982. Para una revisión de ácido de Brønsted fuertes, véase: f) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758.
- Para una revisión de organocatalizadores bifuncionales, véase: P. S. Bhadury, B. A. Song, Yang, H. Song, D. Y. Hu, W. Xue, *Curr. Org. Synth* **2009**, 6, 380–399.

17. M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257.
18. M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336–10337.
19. a) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1392. b) J. M. Friedel, *C. R. Crafts Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1450.
20. a) M. Bandini, A. Umani-Ronchi, *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*. **2009**, Wiley-VCH. b) S. L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190–2201. c) E. Marqués-López, A. Díez Martínez, P. Merino, R. P. Herrera, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, pp. 1585–1609.
21. D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805.
22. Para reacciones de adición de indoles a iminas, véase: a) Q. Kang, Z. A. Zhao, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484–1485. b) G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611. c) M. Terada, S. Yokoyama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863–1867. Para reacciones de adición de indoles a  $\alpha$ -iminoésteres, véase: d) M. J. Wanner, P. Hauwert, H. E. Schoemaker, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 180–185. e) Q. Kang, Z. A. Zhao, S. L. You, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1603–1607. Para reacciones de adición de pirroles y 4,7-dihidroindoles, véase: f) G. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065–4068. g) Q. Kang, X. J. Zheng, S. L. You, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3539–3542. Para síntesis de indolinas via Friedel Crafts /aza-Michael, véase: D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661–5665.
23. J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087.
24. Para una revisión de la reacción de Pictet-Spengler y su importancia biológica, véase: a) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797–1842 y referencias citadas aquí. b) M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341–3370.
25. J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016–4018.
26. Para una revisión de la reacción de aza-Henry asimétrica, véase: B. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153.
27. M. Rueping, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731–1734.
28. O. Diels, K. Alder, *Ann.* **1928**, *460*, 98–122.
29. Corey, E. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1657.
30. T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141–143.
31. T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070–13071.
32. Para una reacción de Diels-Alder con enonas, véase: D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.
33. Para una reacción de hetero-Diels-Alder con glioxilatos, véase: N. Momiyama, H. Tabuse, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882–12883.
34. Para reacción de Povarov con vinilindoles, ver: G. Bergonzini, L. Gramigna, A. Mazzanti, M. Fochi, L. Bernardi, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 327–329.
35. W. J. Liu, X. H. Chen, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5357–5360.
36. Para reacciones 1,3-dipolares con maleatos, véase: a) X. H. Chen, W. Q. Zhang, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652–5653. Para reacción 1,3-dipolar con nitronas y viniléteres, véase: b) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411–2413. Para otras reacciones 1,3-dipolares, véase: c) W. J. Liu, X. H. Chen, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5357–5360. d) J. Yu, X. H. Chen, J. Song, W. J. Chen, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4946–4949. e) X. H. Chen, Q. Wei, S. W. Luo, H. Xiao, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819–13825.
37. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*. **2002**. W. H. Freeman & Company. New York.
38. A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Principles of biochemistry*, Vol. 1, 4<sup>th</sup> Ed. **2005**. W. H. Freeman.
39. Para revisiones en el uso de dihidropiridinas en organocatálisis, véase: a) S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3407–3417. b) M. Rueping, J. Dufour, F. R. Schoepke, *Green Chem.* **2011**, 1084–1105.
40. M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783.
41. S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427.
42. R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
43. M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683–3686.
44. F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171–4175.
45. M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562–4565.
46. M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751–6755.
47. M. Rueping, E. Merino, R. M. Koenigs, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2629–2634. Para una revisión de reducciones, ver: M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2010**, 852–865.
48. Para revisiones de reacciones multicomponentes, véase: a) *Multicomponent Reactions*. (Eds.: J. Zhu, H. Bienayme). **2005**. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. b) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634.
49. a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360. Para revisiones de la reacción de Biginelli en versión asimétrica, véase: b) C. O. Kappe, en *Multicomponent Reactions*. (Eds.: J. Zhu, H. Bienayme). **2005**. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. p 95. c) A. Dondoni, A. Massi, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 451–463. d) L. Z. Gong, X. H. Chen, X. Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920–8926.
50. X. H. Chen, X. Y. Xu, H. Liu, L. F. Cun, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802–14803.
51. T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. J. Mitchison, *Science* **1999**, *286*, 971–974.
52. Para publicación original, véase: R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *114*, 54–63.
53. T. Liang, Z. Zhang, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *49*, 9734–9736.
54. Q. X. Guo, Y. G. Peng, J. W. Zhang, L. Song, Z. Feng, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4620–4623.
55. Para una revisión de este tipo de ácidos, véase: a) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456. b) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262–5276. c) S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209–2222.

# Materiales MOF para el almacenamiento de hidrógeno

M. Gisela Orcajo, Juan A. Botas, Guillermo Calleja, Manuel Sánchez-Sánchez

**Resumen:** El estudio de materiales adsorbentes con propiedades texturales mejoradas ha cobrado gran interés en los últimos años debido al potencial que presentan para el almacenamiento de hidrógeno y otros gases con interés energético y/o medioambiental. En este sentido, los materiales MOF (“Metal-Organic Framework”) han supuesto un salto cualitativo en síntesis racional y control de las propiedades físico-químicas con respecto a los materiales adsorbentes convencionales, ya que permiten aplicar diferentes estrategias experimentales de síntesis y modificación post-síntesis debido a su enorme versatilidad química y estructural, permitiendo diseñar así sus propiedades prácticamente “a la carta” para aumentar su afinidad por el hidrógeno.

**Palabras clave:** Materiales metal-orgánicos, adsorción, hidrógeno, afinidad, porosidad.

**Abstract:** The study of sorbent materials having prominent textural properties gathers strength during last years due to their potential application for hydrogen storage. In this sense, the discovery of MOF materials has meant a qualitative leap in rational synthesis and control of physico-chemical properties with respect to conventional sorbent materials, allowing to apply experimental strategies of synthesis and post-modification processes according to their extraordinary chemical and structural versatility, the isomorphic substitution of metal ions forming their framework clusters or ionic exchange in some cases, consequently tailoring their final properties for enhancing their affinity for hydrogen or for extending their application to other fields.

**Keywords:** Metal-organic materials, adsorption, hydrogen, affinity, porosity.

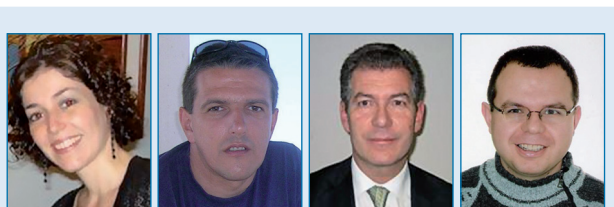
## Introducción

El continuo aumento de la demanda energética mundial está generando en los últimos años una fundada y creciente preocupación, ya que los recursos de los combustibles fósiles, que son la fuente energética por excelencia, son limitados y su uso conlleva un fuerte y negativo impacto ambiental. Ante el reto de sustituir progresivamente los recursos fósiles por otras formas de energía medioambientalmente aceptables, la implantación a gran escala del uso del hidrógeno como vector energético supondría una alternativa de gran interés, siempre que su producción masiva se realizara de forma sostenible utilizando energías renovables. Considerando globalmente las dificultades y retos que supone la implantación de un mercado energético basado en el hidrógeno, probablemente el más importante “por su complejidad técnica” sea el almacenamiento de hidrógeno mediante técnicas que resulten eficientes, seguras y económicamente aceptables.

Como alternativa a los métodos convencionales de almacenamiento de hidrógeno a elevada presión y/o temperaturas criogénicas, que suponen elevados gastos energéticos, materiales especiales y riesgos inherentes a las elevadas presiones necesarias, las técnicas de adsorción en materiales porosos abren una expectativa científica y tecnológicamente atractiva. La adsorción física en materiales adsorbentes tradicionales exige temperaturas demasiado bajas y alcanzan valores de almacenamiento de hidrógeno insuficientes, dadas las limitadas porosidades y bajas energías de interacción de la molécula de  $H_2$  con los centros de adsorción de sus estructuras. Por su parte, la adsorción química o quimisorción del hidrógeno en hidruros metálicos, borohidruros o alanos, presentan importantes limitaciones tanto en los procesos de adsorción como en los de desorción.<sup>1</sup>

Sin embargo, materiales porosos estables de nueva generación, con extraordinarias propiedades texturales, como los de carácter híbrido orgánico-inorgánico denominados MOF (del inglés “Metal-Organic Framework”),<sup>2</sup> constituyen una nueva vía de gran interés para la adsorción de hidrógeno, pues llegan a alcanzar valores de superficie específica BET superiores a 6.000 m<sup>2</sup>/g y capacidades de adsorción de hidrógeno muy superiores a las de los materiales microporosos convencionales, como las zeolitas o los carbones activados, cuyas capacidades de adsorción máximas aproximadas en la saturación son de un 2% en peso<sup>3</sup> y de un 5% en peso,<sup>4</sup> a 77 K, respectivamente, pero con muy bajas energías de adsorción. En todo caso, la afinidad por el hidrógeno de estos materiales MOF debe mejorarse aún más para alcanzar los valores de capacidad de adsorción de hidrógeno, bajo condiciones moderadas de presión y temperatura, establecidos por el Departamento de Energía de los Estados Unidos (9% en peso y 81 g/L para el 2015),<sup>5</sup> resultando así competitivos a nivel industrial.

Los materiales micro- y mesoporosos basados en óxidos, incluyendo las zeolitas, pueden ser fácilmente diseñados mediante el uso de plantillas moleculares o



M. G. Orcajo<sup>1</sup>

J. A. Botas<sup>1</sup>

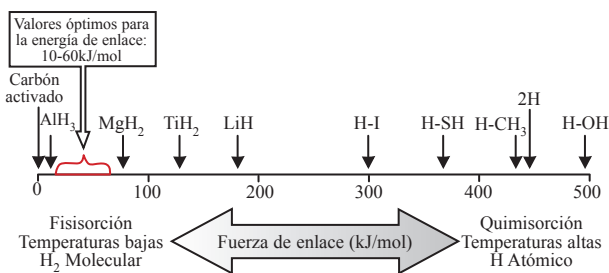
G. Calleja<sup>1</sup>

M. Sánchez-Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Tecnología Química y Energética, ESCET, Universidad Rey Juan Carlos, C/ Tulipán s/n, 28933 Móstoles, Madrid. C-e: [gisela.orcajo@urjc.es](mailto:gisela.orcajo@urjc.es).

<sup>2</sup> Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, CSIC, C/ Marie Curie 2, 28049 Madrid.

**Recibido: 31/05/2011. Aceptado: 31/11/2011.**



**Figura 1.** Escala de las energías de enlace del hidrógeno.

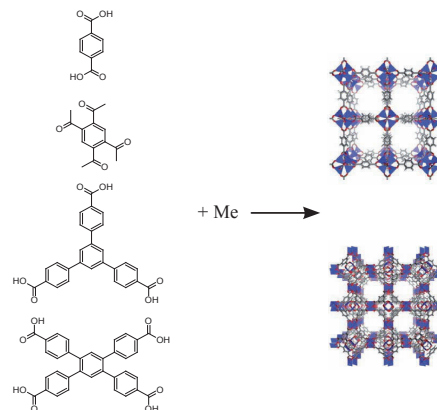
supramoleculares.<sup>6-9</sup> La naturaleza química de la superficie porosa (la superficie en la que el hidrógeno es adsorbido) es muy difícil de modificar de un modo sistemático. A este respecto, las estructuras metal-orgánicas ordenadas conocidas como MOFs se postulan como una propuesta excepcional y prometedora para el diseño y síntesis racionales de materiales porosos avanzados con superficies internas muy elevadas.<sup>10-17</sup> Además, el diseño y selección precisos de los componentes orgánicos y metálicos puede no sólo contribuir a obtener materiales con topologías específicas, sino que también puede modificar sistemáticamente la naturaleza química y electrónica de la superficie del material, introduciendo funcionalidad mediante procesos pre- o post-síntesis, y promoviendo una adsorción reversible de hidrógeno molecular con energías de interacción mucho mayores que las correspondientes a la fisiorción, pero menores que las de la quimisorción disociativa. En la Figura 1 se destacan los valores óptimos de la energía de enlace del hidrógeno que se pretenden obtener en la adsorción sobre materiales sólidos.<sup>18</sup>

### Propiedades de los materiales MOF

Desde hace varias décadas se ha descrito una gran variedad de materiales sólidos porosos compuestos por iones metálicos y especies moleculares orgánicas (ligandos), denominados materiales MOF, polímeros de coordinación, materiales orgánicos-inorgánicos híbridos o análogos organo-zeolíticos, atendiendo a diferentes criterios pero con un inevitable solapamiento en sus definiciones.<sup>19-20</sup> Aún con ese solapamiento, cada término tiene su propia connotación, y se considera a estos materiales con diferentes enfoques.<sup>21</sup> El término polímeros de coordinación sin duda puede ser el más ambiguo de los citados, debido a que sólo implica la conexión entre el metal y los monómeros de ligandos a través de enlaces de coordinación, independientemente de la morfología o estructura final.

En el contexto de este artículo y coincidiendo con la definición más extendida y aceptada, consideraremos MOFs a los materiales metal-orgánicos, formados por unidades metálicas (átomos aislados o clústeres) que se unen entre sí mediante ligandos orgánicos al menos dicoordinados, formando redes infinitas, que se caracterizan por poseer enlaces metal-ligando fuertes que proporcionan estabilidad mecánica y térmica, y una estructura con geometría bien definida de naturaleza cristalina. A continuación se enumeran las propiedades más destacadas de estos materiales:

- Elevada versatilidad estructural y de composición,** dada por la gran variedad de metales y ligandos orgánicos que han sido y pueden ser utilizados para la formación de dichos materiales, además de la diversidad de sus posibles modos de coordinación (Figura 2). Ésta es probablemente la propiedad más importante.



**Figura 2.** Ilustración sobre la versatilidad en la composición química de los materiales MOF.

Reflejo de dicha versatilidad son las casi 4.000 estructuras MOF diferentes publicadas entre 1978 y 2006.<sup>18</sup> En parte, el origen de esta versatilidad se debe a:

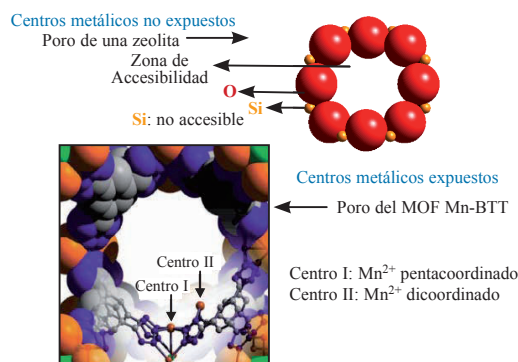
- Naturaleza del átomo metálico (cuyo límite se extiende a casi todos los metales de la tabla periódica). Además, los metales pueden encontrarse aislados o formando clústeres de diferentes geometrías y tamaños, donde se enlazan a través de diferentes átomos (S, O, N) provenientes de los ligandos orgánicos.
- Naturaleza del ligando orgánico (el único límite lo establece la propia química orgánica). Puede haber uno o varios ligandos, con diferentes grupos funcionales, diferentes longitudes de cadena y modos de coordinación.

**Tabla 1.** Propiedades texturales de algunos materiales MOF destacados.<sup>22</sup>

Material	$S_{\text{BET}}$ (m <sup>2</sup> /g)	$V_p$ (cm <sup>3</sup> /g) <sup>a</sup>
IRMOF-1	3.362	1,23
MOF-74	950	0,39
MOF-177	4.500	1,07
MIL-53(Cr)	1.100	0,56
MIL-100	2.700	1,00
MIL-101	5.500	1,90
Mn-BTT	2.100	-
HKUST-1	1.239	0,62
RhoZMOF	615	0,47
SodMOF	361	0,25
MOF-210	6.240	3,60

<sup>a</sup> Volumen libre calculado a partir de la estructura cristalina.<sup>23</sup>

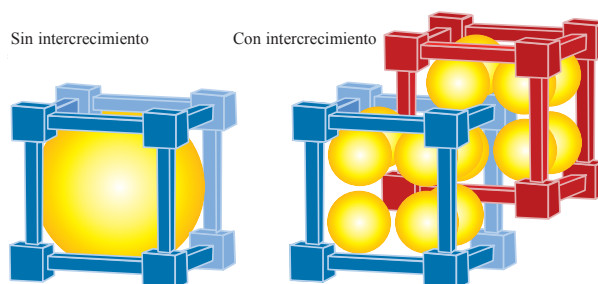
- Altas superficies específicas y volúmenes de poro.** La mayoría de los MOFs (Tabla 1) presentan estructuras abiertas, que pueden llegar a alcanzar superficies específicas, estimadas según el método BET, de hasta  $6.240 \text{ m}^2/\text{g}$ , o volumen de poros de  $3,60 \text{ cm}^3/\text{g}$  para el material MOF-210.<sup>2</sup>
- Tamaños de poro.** De acuerdo con la aplicación final que se dé a estos materiales, la presencia de poros grandes para aumentar la capacidad de adsorción o admitir moléculas voluminosas, o poros pequeños para aumentar la interacción molecular por efecto de confinamiento, pueden ser objetivos a tener en cuenta en la estrategia de diseño del material MOF. Por ejemplo, en el campo de la catálisis son adecuados por lo general materiales con mayor tamaño de poro capaces de albergar en su interior grandes moléculas que, de otra manera, no reaccionarían o para disminuir las limitaciones difusionales de moléculas con diámetro cinético inferior al diámetro de poro pero que terminan por bloquearlos.
- Centros metálicos expuestos.** Tal como se sintetizan, algunos materiales MOF tienen moléculas (de disolvente, agentes directores de estructura, etc.) coordinadas a los clústeres metálicos que se pueden extraer sin que se destruya la estructura, a pesar de que esto conlleva un cambio en el número de coordinación de los metales, que resultan insaturados y a menudo expuestos a una posible interacción con otras moléculas huésped, como adsorbatos o reactivos (Figura 3).



**Figura 3.** Esquema de la accesibilidad de centros metálicos expuestos de un material MOF (abajo a la izquierda) y de la inaccesibilidad directa de los centros metálicos en zeolitas (arriba a la derecha).

A estos cationes metálicos se les llama “centros metálicos insaturados de coordinación” o, más simplemente, “centros metálicos expuestos”, y también pueden encontrarse como grupos metálicos coordinados al ligando orgánico, pero sin pertenecer a los clústeres inorgánicos de la estructura. En cualquiera de los casos, estos centros suelen presentar energías de interacción elevadas con las moléculas huésped, en comparación con las de los centros no expuestos de similar composición.<sup>24-25</sup>

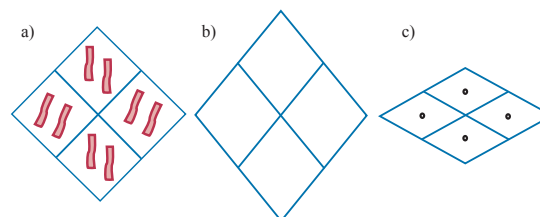
- Interpenetración de la estructura.** La interpenetración de la estructura consiste en que dos o más estructuras se encuentran físicamente entrecruzadas debido a un intercrecimiento de las redes (Figura 4), sin que exista enlace químico alguno entre ellas y sin que exista un cambio aparente en la estructura del material.



**Figura 4.** Esquema de interpenetración de la estructura de un material MOF.

Esta propiedad es exclusiva de algunos MOFs de muy baja densidad de red, por tratarse de materiales más huecos que porosos, si por poro entendemos un volumen hueco delimitado por paredes del material, habida cuenta que estos materiales carecen incluso de paredes. En el caso de los MOFs, los efectos de dicho fenómeno son, por un lado, el de aumentar la estabilidad térmica y mecánica del material, que es de por sí la mayor limitación a la aplicación de muchos MOFs, y, por otro, el de subdividir los “poros” del material no interpenetrado en “poros” más pequeños que incrementan la energía de interacción con los adsorbatos y/o que discriminan a ciertas moléculas por tamaño.<sup>26</sup>

- Flexibilidad de la estructura.** Algunos MOFs presentan la propiedad de tener una estructura flexible. El así denominado fenómeno “breathing” confiere a este tipo de materiales la capacidad de hincharse y deshincharse de forma que la red puede sufrir considerables cambios estructurales reversibles por la presencia/ausencia de una molécula huésped.<sup>27</sup> En el caso del material denominado MIL-53, la evacuación de las especies orgánicas retenidas durante el proceso de cristalización conduce a una expansión de la red. Sin embargo, al adsorber moléculas de agua a temperatura ambiente se reduce significativamente el volumen de su celda unidad debido a la contracción de los poros (Figura 5).<sup>28</sup>



**Figura 5.** Esquema del sistema de poros de: a) MIL-53 tras la síntesis; b) MIL-53 tras la evacuación; y c) MIL-53 con agua adsorbida.

Contrastando con todas estas propiedades que hacen de los MOFs unos materiales particularmente atractivos para almacenamiento de gases, es habitual subrayar su baja estabilidad térmica e hidrotérmica. Sin embargo, el conocimiento de los factores que contribuyen a su estabilidad ha alcanzado tal grado<sup>29</sup> que es una cuestión simplemente de elegir los MOFs más estables ya conocidos o de diseñarlos atendiendo no sólo a criterios de adsorción sino también con la estabilidad mínima requerida por su correspondiente aplicación.

## Almacenamiento de hidrógeno en materiales MOF

Una de las características que diferencian los MOFs del resto de materiales utilizados para el almacenamiento de hidrógeno es la gran variedad de factores que pueden influir sobre su capacidad de adsorción de este gas, y que permiten mejorar sus prestaciones en esta aplicación. Algunas estrategias basadas en esos factores, directa o indirectamente relacionados con las propiedades de los MOFs enumeradas en el apartado anterior, se describen a continuación:

### Procedimiento de síntesis y activación del material

A día de hoy la variedad de procedimientos ya publicados para la síntesis de estos materiales es muy diversa, existiendo un gran número de posibilidades: síntesis solvotermal, hidrotermal, en microondas, o a presión ambiente; en viales de vidrio, reactores teflonados, o balones de vidrio; a temperatura ambiente, o a temperatura programada; controlando tiempos y temperaturas de nucleación y cristalización o solo los de cristalización (durante periodos de tiempo comprendidos entre unas pocas horas hasta varios días); con la posibilidad de añadir agentes directores de estructura; añadiendo ácidos, bases o sin añadir nada; añadiendo moduladores de la cristalización; etc. Por tanto, la vía de síntesis de los materiales MOF constituye un factor clave en la obtención de estructuras reproducibles de forma sistemática.

Por ejemplo, recientemente se han publicado diferentes capacidades de adsorción de hidrógeno del material HKUST-1, lo que ha sido atribuido a las diferencias en la pureza de la muestra y al tratamiento de activación realizado antes de los ensayos de adsorción.<sup>30</sup> En el proceso de activación, no sólo la calidad del vacío sino también la temperatura<sup>31</sup> y el tiempo de desgasificación<sup>32</sup> son determinantes. La activación de ciertos MOFs se puede facilitar con el intercambio previo de las especies ocluidas por un disolvente volátil (cloroformo, metanol, etc.). Si el MOF contiene moléculas huésped fuertemente enlazadas a la estructura, el intercambio previo puede realizarse con otras moléculas de menor afinidad, con objeto de evacuar el material bajo condiciones moderadas, evitando el colapso de las estructuras.<sup>33</sup>

El ejemplo por excelencia de la importancia de los procedimientos de preparación y manipulación sobre la estabilidad y calidad del material final lo constituye el MOF-5, inestable en presencia de humedad.<sup>34-36</sup> Kaye y col. modificaron el método de preparación minimizando el tiempo de exposición al agua y al aire en todo el proceso de síntesis y evacuación obteniendo una muestra MOF-5 con mayor porosidad.<sup>34,37</sup> Se obtuvo así una capacidad de adsorción de hidrógeno en exceso de 7,7% en peso a 77 K y 170 bar de presión, con una densidad volumétrica de 77 g/L, superando la propia densidad del hidrógeno líquido (70,8 g/L).

### Estructura del ligando orgánico y su funcionalización

A pesar de que en diversos trabajos se ha mostrado que los centros de adsorción preferente del H<sub>2</sub> en los MOFs están constituidos por los centros metálicos, el ligando orgánico también juega un papel importante en las propiedades de adsorción de estos materiales. Así, en la serie de materiales IRMOF<sup>38</sup> aumentando la aromaticidad desde un simple anillo fenilo (IRMOF-1) a un naftaleno (IRMOF-8), la capacidad de adsorción de hidrógeno aumenta desde 1,3 hasta 1,5% en peso, respectivamente.<sup>38</sup>

Por otro lado, la sustitución de grupos halógeno en los anillos aromáticos, estudiada mediante cálculos *VASP ab initio*, va en detrimento de su capacidad de adsorción de hidrógeno, por el incremento de masa de material que conlleva la incorporación de los elementos halógenos.<sup>39</sup> Esto ha sido confirmado experimentalmente por Chun y col., con un estudio sistemático de la influencia que producen las mezclas de ligandos orgánicos lineales, en la adsorción de hidrógeno, obteniendo una relación no lineal entre el número y longitud de los ligandos y su capacidad de adsorción.<sup>40</sup> Estos autores sugirieron además que tanto la forma como el tamaño de los canales podían ser los responsables de la tendencia observada en la adsorción de hidrógeno. A esta misma conclusión llegaron también Rowsell y col. en su estudio de adsorción de hidrógeno a bajas presiones sobre la serie de materiales IRMOF.<sup>41</sup>

### Superficie específica y volumen de poros

En general, existe una relación proporcional entre la superficie específica de un material poroso y su capacidad de almacenamiento de hidrógeno en condiciones de saturación<sup>42-43</sup> (Tabla 2). De hecho, a partir de un estudio de simulación mediante el método de Monte Carlo (GCMC) para una serie de MOFs, donde se representó la superficie específica calculada en función de la capacidad de adsorción de H<sub>2</sub> total (saturación) a 77 K, se obtuvo una recta cuya pendiente de  $2,28 \cdot 10^{-3} \% / (\text{m}^2/\text{g})$  resultó próxima a la obtenida utilizando el modelo BET. Estos resultados sugieren que la adsorción sobre materiales MOF puede ocurrir mediante un mecanismo de formación de monocapas moleculares, a la vez que de alguna forma valida el método BET para la determinación de las superficies específicas de estos materiales,<sup>44</sup> a pesar de la severidad de sus aproximaciones, que estrictamente le hace inadecuado para materiales microporosos, pero para los que sigue siendo el más extendido en su uso.

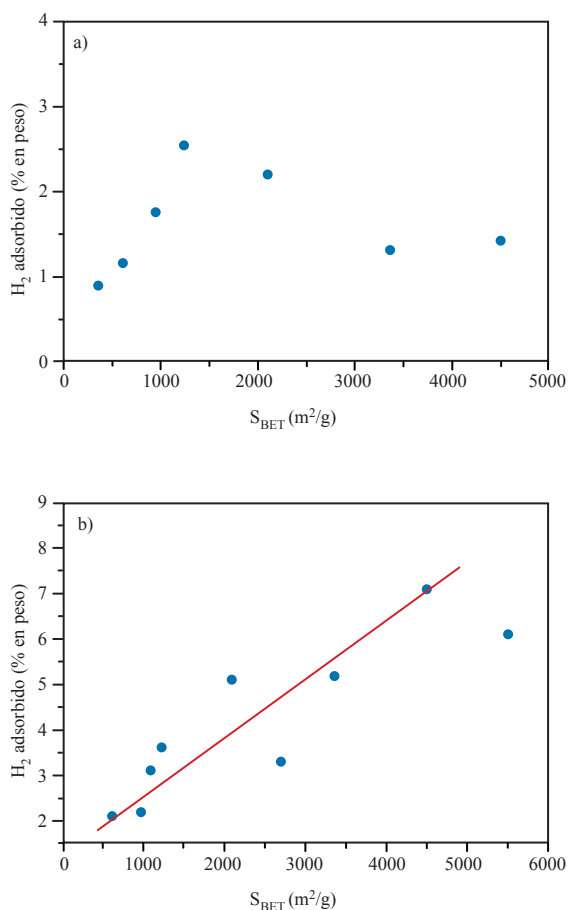
Dentro de la familia de los MOFs, el MOF-210, presenta la mayor capacidad de adsorción gravimétrica de H<sub>2</sub>: 8,6% en peso a 77 K y 80 bar,<sup>2</sup> en consonancia con el papel fundamental de las propiedades texturales en la capacidad de almacenamiento de H<sub>2</sub> en MOFs.

**Tabla 2.** Capacidades de adsorción de H<sub>2</sub> a 77 K para algunos materiales MOF destacados en esta aplicación.<sup>45</sup>

Material	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> /g)	H <sub>2</sub> (% p/p) (1 bar)	H <sub>2</sub> max. (% p/p) (P saturación, bar)
IRMOF-1	3.362	1,32	5,2 (45,4)
MOF-74	950	1,75	2,2 (26,1)
MOF-177	4.500	1,42	7,1 (66)
MIL-53(Cr)	1.100	-	3,1 (16)
MIL-100	2.700	-	3,3 (25)
MIL-101	5.500	-	6,1 (80)
Mn-BTT	2.100	2,2	5,1 (90)
HKUST-1	1.239	2,54	3,6 (50)
RhoZMOF	615	1,16	2,1 (10)
SodMOF	361	0,9	-
MOF-210	6.240	-	8,6 (80)



A partir de los resultados mostrados en la Tabla 2, que resume las capacidades de adsorción de hidrógeno de algunos materiales MOF, se representó la superficie específica BET en función de la capacidad de adsorción de  $H_2$  a 77 K hasta 1 bar (Figura 6a) y hasta la presión de saturación del material (Figura 6b). Estos resultados indican para el primer caso una dispersión de los datos sin una tendencia clara, mientras que para el segundo, parece observarse una tendencia lineal, indicando que la capacidad de almacenamiento de  $H_2$  de estos materiales a 77 K y altas presiones se encuentra determinada por la superficie específica y el volumen de poros, mientras que no existe una relación directa entre estas dos características cuando la adsorción de  $H_2$  se realiza a presiones inferiores a 1 bar.<sup>46</sup>



**Figura 6.** Capacidad de adsorción de  $H_2$  a 77 K en MOFs frente a  $S_{BET}$  a presión de: a) 1 bar; y b) presión de saturación.

### Tamaño y geometría de poros

En diversos estudios se ha sugerido que usando materiales MOF con poros pequeños dentro de la estructura, la captura de  $H_2$  será más efectiva (más energética) que en aquellos que tengan mucho mayor tamaño de poro.<sup>47</sup> El tamaño de poro ideal parece estar en el intervalo 4,5-5 Å, o en 2,8-3,3 Å,<sup>48</sup> si se excluye el radio de van der Waals de los átomos que componen las paredes del poro, lo que es comparable con el diámetro cinético de la molécula de  $H_2$  (~2,8 Å). Los poros de ese tamaño permitirían a la molécula

de hidrógeno interactuar con múltiples regiones de la estructura, afectando al gradiente de campo eléctrico sobre el hidrógeno, y aumentando así su energía de interacción con la red en mayor extensión de lo que lo haría si sólo interactuara con un centro aislado, sin efecto de confinamiento alguno. En este sentido, las energías de enlace del hidrógeno en materiales carbonosos puros varían en un intervalo de 4 a 15 kJ/mol,<sup>49</sup> correspondiendo habitualmente el valor más bajo a los carbonos de estructura plana como el grafito y el más alto a las nanoestructuras de carbono, lo que sugiere que una geometría confinada puede incrementar notablemente la energía de interacción del hidrógeno.<sup>33</sup> De acuerdo con cálculos basados en materiales carbonosos, se ha obtenido que para poros de diámetro de 6 Å se produce la mayor adsorción de hidrógeno a bajas presiones debido a su mayor potencial de interacción, mientras que para poros mayores que 9 Å el máximo de adsorción de hidrógeno se obtiene a altas presiones.<sup>50</sup>

En el mismo sentido, estudios de difracción de rayos X y de dispersión inelástica de neutrones durante la adsorción de hidrógeno sobre el material HKUST-1 indican que las moléculas de hidrógeno se adsorben preferentemente en las cavidades más pequeñas del material antes que en las más grandes.<sup>51</sup> El proceso de desorción transcurre de forma contraria, primero se desorbe el hidrógeno de los poros grandes, como se ha puesto de manifiesto en estudios de desorción por aumento de la temperatura en varios MOFs (HKUST-1, MIL-53, MOF-5 e IRMOF-8).<sup>52</sup>

Una forma de reducir el tamaño del poro de los MOFs puede ser mediante la inserción de grupos funcionales voluminosos en los ligandos orgánicos. Farha y col. han utilizado ligandos carboranos voluminosos para obtener un MOF cuya capacidad de adsorción de hidrógeno es de 2,1% en peso a 77 K y 1 atm.<sup>53</sup> Pan y col. obtuvieron un MOF con un ligando orgánico “decorado” con grupos trifluorometilo voluminosos, y debido a la curvatura de su superficie interna y a sus poros de tamaño reducido, lograron obtener una capacidad de adsorción de hidrógeno de 1% en peso a temperatura ambiente y 48 atm.<sup>54</sup> Adicionalmente, Yang y col., siguiendo la misma estrategia, obtuvieron un material con una capacidad de adsorción de hidrógeno de 41 g/L a 77 K y 64 bar, muy cercana al objetivo fijado por el Departamento de Energía de los Estados Unidos para 2010, de 45 g/L.<sup>55</sup> Sin embargo, hay que tener en cuenta que el aumento de la capacidad de adsorción gravimétrica del hidrógeno mediante dicha estrategia normalmente viene acompañado por el aumento de la densidad de la estructura debido a la introducción de estos grupos funcionales adicionales, lo que supone una desventaja intrínseca en el almacenamiento de  $H_2$ , sobre todo en sistemas móviles.<sup>41,56</sup>

### Accesibilidad de los centros metálicos

Tal como se ha señalado anteriormente, la presencia de centros metálicos expuestos e insaturados en las estructuras MOF resulta determinante para aumentar las energías de interacción con las moléculas de hidrógeno, es decir, sus calores de adsorción, comparados con materiales similares que no los presentan.<sup>57</sup>

Chen y col. eliminaron las moléculas de agua enlazadas axialmente a la estructura con configuración “rueda de

palas”, mediante un proceso de activación térmica, dejando los centros de cobre del MOF-505 expuestos e insaturados.<sup>58</sup> Bordiga y col.<sup>59</sup> han demostrado también la exposición de los centros metálicos tras la eliminación de las moléculas de agua en el material HKUST-1.

Ma y col. diseñaron un MOF, el PCN-9, donde los átomos de cobalto se encuentran en una coordinación de cinco con una geometría piramidal cuadrada, alcanzando calores isotéricos de adsorción de 10,1 kJ/mol.<sup>60</sup> Otro estudio de difracción de neutrones de polvo realizado con el MOF-74 revela la fuerte interacción entre las moléculas de hidrógeno y los iones de  $Zn^{+2}$  expuestos, indicando una relación directa entre la existencia de estos centros metálicos insaturados y la alta densidad de hidrógeno obtenida.<sup>61</sup>

Dinca y col. diseñaron otro MOF basado en grupos tetrazolato (Mn-BTT) que contiene centros pentacoordinados de  $Mn^{+2}$  insaturados y especies pseudo-libres de  $Mn^{+2}$ , únicamente dicoordinados a la red y apuntando al interior de los canales del material.<sup>62</sup> Según los resultados de difracción de neutrones de polvo existe una interacción directa entre el hidrógeno y los centros de  $Mn^{+2}$  insaturados pentacoordinados, con un calor isotérico de adsorción de 10,1 kJ/mol y una capacidad de adsorción de hidrógeno absoluta de 6,9% en peso a 77 K y 90 bar.

Por tanto, la presencia de centros metálicos expuestos en los MOFs aporta una ventaja añadida a la hora de obtener interacciones más directas y eficientes con el hidrógeno para su adsorción selectiva, efecto que presumiblemente se produciría también con otras moléculas gaseosas, como por ejemplo  $CH_4$  y  $CO_2$ .

### Interpenetración de la estructura

La interpenetración de la estructura,<sup>63</sup> anteriormente comentada (Figura 4), es un factor que puede llegar a ser determinante en la capacidad de adsorción de los materiales MOF, tal como se ha observado en varios casos.

Este fenómeno ocurre claramente en la estructura altamente interpenetrada (cuatro veces)  $Zn_4O(L1)_3$  ( $L1=6,69$ -dicloro-2,29-dietoxi-1,19-binaftil-4,49-dibenzoato),<sup>64</sup> con canales abiertos de menos de 5 Å y con una superficie BET de “sólo” 502 m<sup>2</sup>/g, que adsorbe 1,12% en peso de hidrógeno a temperatura ambiente y 48 bar, en contraposición con el MIL-101 cuya superficie específica estimada es de 5.500 m<sup>2</sup>/g y su capacidad de adsorción de hidrógeno es de 0,43% en peso en las mismas condiciones.

A pesar de que la interpenetración de la estructura puede ser útil para mejorar la adsorción de hidrógeno, el volumen de los poros del material disminuye. Por tanto tiene que existir un compromiso entre el aumento de la densidad del hidrógeno dentro de los poros y la disminución del volumen libre de los mismos.<sup>65</sup> Simulaciones con el método de Monte Carlo para los materiales IRMOF-9 e IRMOF-10 sugieren que una interpenetración excesiva de la estructura no es adecuada para incrementar la adsorción del hidrógeno a presiones altas, debido al reducido tamaño de poro final. Sin embargo, a bajas presiones y 77 K, los estudios para el IRMOF-11 muestran una adsorción de hidrógeno mayor que sus homólogos IRMOF no interpenetrados.<sup>41</sup>

La interpenetración de redes ha sido controlada experimentalmente en materiales PCN-6, formados por unidades

moleculares de cobre tipo “rueda de palas” enlazadas controlando un ligando orgánico basado en triazina, mediante la presencia o ausencia de ácido oxálico.<sup>66</sup> El material con redes no interpenetradas posee una porosidad total mayor, mientras que el material con redes interpenetradas muestra un incremento en la capacidad de adsorción de hidrógeno volumétrica de un 133% y gravimétrica de un 29%, respecto de la no interpenetrada.<sup>66</sup>

Por tanto, aunque la interpenetración de las redes en algunos MOFs supone una mejora en la adsorción de hidrógeno, no es un efecto generalizable para todos los materiales MOF susceptibles de presentar dicha interpenetración.

### Tratamientos post-síntesis

Otra forma de incrementar la energía de enlace entre el hidrógeno y los MOFs consiste en introducir en la red cristalina metales afines al hidrógeno.<sup>67</sup> Así, mediante cálculos *VASP ab initio* se ha predicho una energía de interacción  $Li^+-H_2$  de 24 kJ/mol en el Li-MOF-5, y una capacidad de adsorción de hidrógeno de 2,9% en peso a un 1 bar y 200 K, y de 2,0% a 300 K.<sup>68</sup> Además, se han realizado cálculos tanto cuánticos como clásicos de la capacidad de adsorción de hidrógeno de algunos MOFs modificados con grupos alcóxidos de litio, prediciendo una adsorción de  $H_2$  de 10% en peso a 77 K y de 4,5% a temperatura ambiente, ambos a 100 bar de presión.<sup>69</sup>

Mulfort y col. introdujeron experimentalmente cationes de litio dentro de algunos materiales MOF por reducción directa del ligando orgánico con litio metálico,<sup>70</sup> obteniendo un incremento en la capacidad gravimétrica de adsorción de hidrógeno del 75% respecto al material original (1,63% en peso a 77 K y 1 atm), y también un aumento en el calor isotérico de adsorción.

Por otro lado, también con el objeto de mejorar la capacidad de adsorción de hidrógeno en estructuras MOF se han incorporado por impregnación metales susceptibles de provocar el efecto “spillover” en la adsorción del hidrógeno. Este efecto consiste en la disociación química de la molécula de hidrógeno en sus dos átomos H sobre la superficie de ciertos metales pesados como el Pt, seguido de la migración de dichos átomos hasta el soporte.<sup>71-72</sup> Li y col. siguiendo este procedimiento, utilizaron como catalizador un carbón activado con 5% de Pt soportado, y consiguieron aumentar la capacidad de almacenamiento de hidrógeno en un factor de 3,3 para el MOF-5 y de 3,1 para el IRMOF-8.<sup>73</sup> Posteriormente, dicho factor fue aumentado aún más para el IRMOF-8, mezclando además sacarosa. Después de una fusión y posterior carbonización de la sacarosa se forman puentes de carbono en toda la mezcla, permitiendo a los átomos de hidrógeno migrar a través de este carbono desde la superficie del metal hasta el MOF. De esta forma, se facilita el denominado “spillover secundario”, alcanzando una capacidad de adsorción de hidrógeno de 4,4% en peso a temperatura ambiente y 100 bar, la mayor entre todos los MOFs en esas condiciones, con una completa reversibilidad del proceso.<sup>74-75</sup> Este proceso ha sido comprobado por Liu y col, obteniendo una capacidad de adsorción de 1,14 y 0,63% en peso para el MIL-101 y MIL-53, respectivamente, lo cual representó un incremento considerable respecto de las muestras originales que absorbían 0,37 y 0% en peso, respectivamente.<sup>76</sup>

## Conclusiones

La versatilidad estructural y de composición de los materiales MOF abre una nueva posibilidad de controlar las propiedades químicas de los grupos funcionales así como la geometría y dimensiones de los poros, canales y ventanas de la estructura, convirtiéndolos en una alternativa muy interesante para la adsorción específica de gases, particularmente en aplicaciones relacionadas con la separación y el almacenamiento de gases de interés industrial. En este contexto, el caso del hidrógeno es especialmente atractivo, dada la necesidad tecnológica de resolver su forma de almacenamiento, constituyendo probablemente la aplicación industrial con mayores perspectivas de estos materiales. Sus posibilidades exclusivas en propiedades texturales, en presencia de centros metálicos expuestos e insaturados, o en funcionalización química, permiten un control racional y exhaustivo de la polarizabilidad, forma y superficie específica de su volumen libre, y por tanto de la energía de interacción con el hidrógeno y de su capacidad de almacenamiento.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Comunidad de Madrid por la financiación del proyecto SOLGEMAC enmarcado en el Programa de Actividades entre Grupos de Investigación (S2009/ENE-1617). MSS agradece al Ministerio Español de Ciencia y Tecnología por la financiación (MAT-2009-13569).

## Bibliografía

- W. Grochala, P. Edwards, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1283–1315.
- H. Furukawa, N. Ko, Y. Go, N. Aratani, S. Choi, E. Choi, A. Yazaydin, R. Snurr, M. O’Keeffe, J. Kim, O. Yaghi, *Science* **2010**, *329*, 424–428.
- H. Jeong, J. Sung, S. Song, K. Prashant, H. Bajaj, R. Jasra, T. Kim, *Appl. Chem.* **2006**, *10*, 709–712.
- V. Fierro, W. Zhao, M. Izquierdo, E. Aylon, A. Celzard, *Int. J. Hydrogen Energ.* **2010**, *35*, 9038–9045.
- Administración de Información de Energía de los Estados Unidos (“Energy Information Administration”), **2009**. <http://www.eia.doe.gov/oiaf/ieo/index.html>.
- S. Burkett, M. Davis, *Compr. Supramol. Chem.* **1996**, *7*, 465–483.
- N. Raman, M. Anderson, C. Brinker, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1682–1701.
- M. Davis, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1995**, *97*, 35–44.
- R. Lobo, S. Zones, M. Davis, *J. Incl. Phenom. Mol. Recomb. Chem.* **2005**, *21*, 47–78.
- O. Yaghi, H. Li, C. Davis, R. D. T. Groy, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 474–484.
- G. Férey, C. Mellot-Draznieks, C. Serre, F. Millange, J. Dutour, S. Surblé, I. Margiolaki, *Science* **2005**, *309*, 2040–2042.
- O. Evans, W. Lin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 511–522.
- B. Moulton, M. Zaworotko, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1629–1658.
- N. Champness, *Dalton Trans.* **2006**, 877–880.
- J. Blake, N. Champness, P. Hubberstey, W. Li, M. Withersby, M. Schröder, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *183*, 117–138.
- N. Rosi, M. Eddaoudi, J. Kim, M. O’Keeffe, O. Yaghi, *Cryst. Eng. Comm.* **2002**, 401–404.
- G. Calleja, J. A. Botas, M. Sánchez-Sánchez, G. Orcajo, *Int. J. Hydrogen Energ.* **2010**, *5*, 9916–9923.
- J. Long, O. Yaghi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1213–1214.
- B. Moulton, M. Zaworotko, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2002**, *6*, 117–123.
- S. James, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 276–288.
- C. Janiak, *Dalton Trans.* **2003**, 2781–2804.
- L. Murray, M. Dinca, J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1294–1314.
- A. Spek, “PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool,” **1998**.
- S. Han, J. Mendoza-Cortés, W. Goddard III, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1460–1476.
- J. A. Botas, G. Calleja, M. Sánchez-Sánchez, G. Orcajo, *Int. J. Hydrogen Energ.* **2011**, doi: 10.1016/j.ijhydene.2011.05.187.
- S. Batten, R. Robson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1460–1494.
- G. Férey, C. Serre, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1380–1399.
- C. Serre, F. Millange, C. Thouvenot, M. Nogués, G. Marsolier, D. Louër, G. Férey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13519–13526.
- J. Low, A. Benin, P. Jakubczak, J. Abrahamian, S. Faheem, R. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15834–15842.
- B. Xiao, P. Wheatley, X. Zhao, A. Fletcher, S. Fox, A. Rossi, I. Megson, S. Bordiga, L. Regli, K. Thomas, R. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1203–1209.
- J. Navarro, E. Barea, J. Salas, N. Masciocchi, S. Galli, A. Sironi, C. Ania, J. Parra, *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 2397–2399.
- D. Broom, *Int. J. Hydrogen Energ.* **2007**, *32*, 4871–4888.
- D. Zhao, D. Yuan, H. C. Zhou, *Energy Environ. Sci.* **2008**, *1*, 222–235.
- Y. Li, R. Yang, *AIChE J.* **2008**, *54*, 269–275.
- B. Panella, M. Hirscher, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 538–541.
- S. Kaye, A. Daily, O. Yaghi, J. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14176–14177.
- G. Calleja, J. A. Botas, G. Orcajo, M. Sánchez-Sánchez, *J. Porous Mater.* **2010**, *17*, 9197.
- J. Rowsell, A. Millward, K. Park, O. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5666–5667.
- F. Mulder, T. Dingemans, M. Wagemaker, G. Kearley, *Chem. Phys.* **2005**, *317*, 113–118.
- H. Chun, D. Dybtsev, H. Kim, K. Kim, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3521–3529.
- J. Rowsell, O. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1304–1315.
- G. Wong-Foy, A. Matzger, O. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3494–3495.
- J. Collins, H. Zhou, *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 3154–3160.
- A. Züttel, P. Sudan, P. Mauron, P. Wenger, *Appl. Phys. A: Mater. Sci. Process.* **2004**, *78*, 941–946.
- L. Murray, M. Dinca, J. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1294–1314.
- M. Hirscher, B. Panella, *Scr. Mater.* **2007**, *56*, 809–812.
- B. Panella, M. Hirscher, H. Pütter, U. Müller, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 520–524.
- S. Han, H. Kim, K. Han, J. Lee, H. Lee, J. Kang, S. Woo, A. van Duin, W. Goddard III, *Appl. Phys. Lett.* **2005**, *87*, 213113–1–213113–3.
- P. Bénard, R. Chahine, *Scr. Mater.* **2007**, *56*, 803–808.
- Q. Wang, J. Johnson, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 577–586.
- Y. Liu, C. Brown, D. Neumann, V. Peterson, C. Kepert, *J. Alloys Compd.* **2007**, *446*, 385–388.

52. B. Panella, K. Hönes, U. Müller, N. Trukhan, M. Schubert, H. Pütter, M. Hirscher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2138–2142.
53. K. Farha, A. Spokoiny, K. Mulfort, M. Hawthorne, C. Mirkin, J. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12680–12681.
54. L. Pan, B. Sander, X. Huang, J. Li, M. Smith, E. Bittner, B. Bockrath, J. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1308–1309.
55. X. Yang, X. Wang, M. Omary, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15454–15455.
56. D. Fairén-Jiménez, *An. Quím.* **2010**, *106*, 183–190.
57. E. Klontzas, E. Tylianakis, G. Froudakis, *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 1824–1830.
58. B. Chen, N. Ockwig, A. Millward, D. Contreras, O. Yaghi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4745–4749.
59. L. Prestipino, L. Regli, J. Vitillo, F. Bonino, A. Damin, C. Lamberti, A. Zecchina, P. Solari, K. Kongshaug, S. Bordiga, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 1337–1346.
60. S. Ma, H. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11734–11735.
61. Y. Liu, H. Kabbour, C. Brown, D. Neumann, C. Ahn, *Langmuir* **2008**, *24*, 4772–4777.
62. M. Dinca, A. Dailly, Y. Liu, C. Brown, D. Neumann, J. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16876–16883.
63. B. Gomez-Lor, E. Gutierrez-Puebla, M. Iglesias, M. A. Monge, C. Ruiz-Valero, N. Snejko, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 2568–2573.
64. B. Kesanli, Y. Cui, R. Smith, E. Bittner, B. Bockrath, W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 72–75.
65. H. Frost, Q. Snurr, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 18794–18803.
66. S. Ma, D. Sun, M. Ambrogio, J. Fillinger, S. Parkin, H. C. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1858–1859.
67. J. A. Botas, G. Calleja, M. Sánchez-Sánchez, G. Orcajo, *Langmuir* **2010**, *26*, 5300–5303.
68. A. Blomqvist, C. Aratijo, P. Srepusharawoot, R. Ahuja, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 20173–20176.
69. E. Klontzas, A. Mavrandonakis, E. Tylianakis, G. Froudakis, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 1572–1576.
70. K. Mulfort, J. Hupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9604–9605.
71. J. Robell, E. Ballou, M. Boudart, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 2748–2753.
72. S. Srinivas, P. Rao, *J. Catal.* **1994**, *148*, 470–477.
73. Y. Li, R. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 726–727.
74. Y. Li, R. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8136–8137.
75. M. Psogogiannakis, G. Froudakis, *J. Phys. Chem. C*, **2011**, *115*, 4047–4053.
76. Y. Liu, J. Zeng, J. Zhang, F. Xu, L. Sun, *Int. J. Hydrogen Energ.* **2007**, *32*, 4005–4010.
77. M. Sabo, A. Henschel, H. Fröde, E. Klemm, S. Kaskel, *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 3827–3832.



# Estrategias bioanalíticas en estudios metalómicos de fármacos de platino

M<sup>a</sup> Milagros Gómez Gómez, Estefanía Moreno Gordaliza, M<sup>a</sup> Luz Mena Fernández, M<sup>a</sup> Antonia Palacios Corvillo, Benito Cañas Montalvo

**Resumen:** En este artículo se muestra el potencial que presentan las modernas estrategias bioanalíticas en estudios metalómicos de fármacos de platino. La combinación de técnicas de separación multidimensionales cromatográficas y/o electroforéticas con la espectrometría de masas atómica ICP-MS y molecular ESI-MS/MS se presenta como una valiosa alternativa en este tipo de estudios.

**Palabras clave:** Bioanálisis, metalómica, fármacos de Pt, cáncer, espectrometría de masas, separaciones multidimensionales.

**Abstract:** This article demonstrates the potential of modern bioanalytical strategies used in metallomic studies of platinum drugs. The combination of multidimensional chromatographic and/or electrophoretic separation techniques with atomic (ICP-MS) and molecular (ESI-MS/MS) mass spectrometry is presented as a valuable alternative in this type of studies.

**Keywords:** Bioanalysis, metallomics, platinum drugs, cancer, mass spectrometry, multidimensional separations.

## Introducción

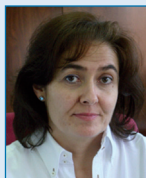
Ciertos complejos de platino son utilizados extensamente en el tratamiento de tumores sólidos. Así el cisplatino, (cis-diaminocloroplatino) se emplea en el tratamiento de cáncer de pulmón, testículos, ovarios, vejiga, cuello, cabeza, bazo y cérvix.<sup>1</sup> Puesto que los tumores se caracterizan por un aumento incontrolado de la proliferación celular, el ADN suele ser la diana de los fármacos antitumorales. El mecanismo de acción del cisplatino y de moléculas análogas implica la interacción coordinativa covalente del platino con las bases nitrogenadas del ADN, fundamentalmente guanina y adenina, produciendo

un entrecruzamiento en la misma cadena, o incluso, intercadena.<sup>1</sup> Los aductos de platino formados inciden en los procesos de replicación y transcripción, produciendo, finalmente, la muerte celular por apoptosis.<sup>2</sup> La clave del éxito en los tratamientos de quimioterapia estriba en destruir las células malignas sin causar un daño irreparable a las sanas.

Además de la reactividad descrita entre los fármacos del platino y las bases del ADN, la presencia de Pt (II) les proporciona la capacidad de unirse (principalmente a través de los grupos tiol) a otras biomoléculas como las proteínas del torrente sanguíneo (albúmina, transferrina, hemoglobina), los fosfolípidos de las membranas celulares, los aminoácidos cisteína y metionina, el oligopéptido glutatión (GSH) o las metalotioneínas (MTs).<sup>3</sup> Entre las consecuencias más importantes de la formación de estos complejos Pt-biomolécula cabe destacar la resistencia al tratamiento debida al desarrollo de mecanismos de detoxificación por la reacción con MTs o GSH, así como los efectos tóxicos que aparecen durante el tratamiento (el principal y más limitante es la nefrotoxicidad), por lo que, a pesar de la potente actividad antitumoral del cisplatino, su uso clínico está limitado.

Aunque el mecanismo molecular de la nefrotoxicidad no está completamente establecido, se sabe que el cisplatino ocasiona daños estructurales en las células epiteliales de los túbulos del riñón con pérdida del borde en cepillo.<sup>4</sup> Estos daños son dependientes de la dosis, por lo que su administración máxima está limitada a 100 mg/m<sup>2</sup>.

Con objeto de disminuir los efectos tóxicos del cisplatino, y/o buscar compuestos alternativos que mejoraran o complementaran el espectro de su acción terapéutica, se desarrollaron otros fármacos análogos como el carboplatino (cis-diamino (1,1-ciclobutanodicarboxilato) platino(II)) y el oxaliplatino (*trans*-L-1,2-diaminociclohexano oxalatoplatino (II)). Estos compuestos son activos frente al mismo tipo de cánceres y en ocasiones eficaces frente a tumores resistentes al cisplatino, y permiten dosis de hasta 300 mg/m<sup>2</sup> y 150 mg/m<sup>2</sup> de carboplatino y oxaliplatino respectivamente.<sup>5</sup> No obstante, estos fármacos presentan otros efectos secundarios



M<sup>a</sup> M. Gómez Gómez



E. Moreno Gordaliza



M<sup>a</sup> L. Mena Fernández



M<sup>a</sup> A. Palacios Corvillo

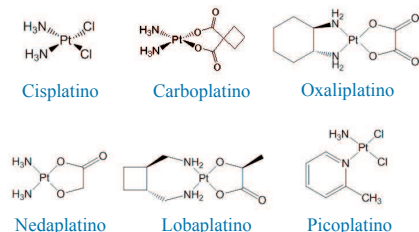


B. Cañas Montalvo

Universidad Complutense de Madrid. Departamento de Química Analítica. Facultad de Ciencias Químicas.  
Avda. Complutense s/n, 28040 Madrid.  
C-e: [mmgomez@quim.ucm.es](mailto:mmgomez@quim.ucm.es)

Recibido: 15/06/2011. Aceptado: 02/12/2011.

como mielosupresión y neuropatías, y su eficacia en general es inferior. Actualmente, cabe destacar tres compuestos de Pt (II) que ofrecen un comportamiento prometedor: el nedaplatino (*cis*-diaminoglicolato-*O*, *O'*-platino (II)), aprobado para uso clínico en Japón, el lobaplatino (*cis*-1,2-diaminociclobutanoglicolato-*O*, *O'*-platino (II)), autorizado en China y el picoplatino (*cis*-aminodichloro (2-metilpiridina) platino (II)), en fase III de ensayos clínicos. La Figura 1 muestra la estructura química de estos fármacos.



**Figura 1.** Estructura de los fármacos de platino más importantes.

Si se echa la vista atrás, el progreso en las terapias oncológicas con fármacos de platino ha sido exponencial desde la aprobación clínica del cisplatino en 1978. Sin embargo, hay todavía una falta de conocimiento profundo acerca del comportamiento de estos fármacos en el organismo, tanto de sus mecanismos de acción como de sus efectos tóxicos. Desde que estos fármacos entran en el torrente sanguíneo, tras su administración intravenosa, hasta que penetran en la célula y causan el efecto citotóxico, interactúan con gran variedad de biomoléculas. Estas interacciones tienen que ver con fenómenos de transporte, de traspaso de la membrana celular, fenómenos de resistencia inducida e incluso con disfuncionalidades en ciertas biomoléculas que conducen a toxicidad.<sup>3</sup> Por tanto, es de interés ahondar en el conocimiento de su mecanismo de actuación, así como en el análisis de las especies formadas por posibles interacciones entre estos fármacos, o sus derivados hidrolizados, y las diferentes biomoléculas que se encuentran en el organismo. De hecho, los avances logrados en los últimos años en análisis bio-inorgánico en el área de la metalómica, han contribuido de forma significativa a caracterizar la interacción de estas drogas con el ADN y con biomoléculas presentes en las células de la sangre, como la hemoglobina;<sup>6</sup> en el plasma sanguíneo, como albúmina, transferrina e inmunoglobulinas;<sup>7</sup> o en distintos componentes celulares, como el citoesqueleto, la membrana plasmática, vesículas<sup>3</sup> y proteínas citoplasmáticas.<sup>8</sup>

## Metodologías analíticas en metalómica

La metodología para el análisis bio-inorgánico en el campo de la metalómica ha evolucionado de forma notoria en los últimos años gracias al desarrollo de nuevos instrumentos de espectrometría de masas y a su acoplamiento a técnicas separativas de gran resolución, aplicable tanto a la caracterización elemental como a la caracterización molecular de las especies administradas y/o formadas en el medio biológico.<sup>9</sup> Mediante esta combinación de técnicas ha sido posible solucionar los principales problemas que entrañan estos análisis: concentraciones muy

bajas de los complejos formados, matrices muy complejas, transformación de especies, ruptura de los complejos metal-biomolécula, etc. Se requieren además métodos de preparación de la muestra eficaces, pero poco agresivos, con capacidad para purificar y preconcentrar las especies de interés sin romper los complejos que forman estos fármacos con las biomoléculas.

Cuando los complejos a estudiar están formados por metales y proteínas, la metodología analítica desarrollada se basa en la adaptación de la empleada hoy en día en el campo de la proteómica, constituyendo la base de la metodología metaloproteómica.<sup>10</sup> Las técnicas utilizadas son, fundamentalmente, de separación de muestras complejas como la electroforesis en gel mono- o bi-dimensional, o la combinación de distintas separaciones cromatográficas en lo que se ha dado en llamar cromatografía multidimensional. La cromatografía de exclusión por tamaños (SEC)<sup>11</sup> es una técnica adecuada para el fraccionamiento de proteínas debido a la recuperación elevada que se obtiene. Sin embargo, la resolución obtenida no es especialmente buena, y cada una de las fracciones recogidas de una columna SEC puede contener un número indeterminado de proteínas si se trata de muestras biológicas de elevada complejidad. A pesar de esto, puede ser muy útil para desalar muestras, para resolver mezclas simples o como fraccionamiento previo a otras separaciones. No obstante, los acoplamientos de separaciones cromatográficas más utilizados combinan resolución con ortogonalidad, tal es el caso de la combinación de intercambio iónico con fase inversa.<sup>12</sup>

La espectrometría de masas molecular (MS) con técnicas de ionización blandas como electrospray (ESI) o desorción/ionización por láser asistida por una matriz (MALDI) poseen un potencial analítico considerable en la determinación estructural de los complejos formados en metaloproteómica, ya que en muchos casos permiten que la estructura de las proteínas y los enlaces metal-biomolécula se conserven.<sup>9</sup>

En los últimos años el empleo de la espectrometría de masas elemental con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) como detector selectivo elemental y su acoplamiento a las técnicas cromatográficas, ha supuesto un gran avance en metalómica, principalmente debido a su elevada sensibilidad y carácter multi-elemental, aportando información tanto del metal o metaloide como de otros no-metales de gran importancia biológica como azufre o fósforo.<sup>9</sup> Se han realizado con éxito separaciones bidimensionales de biomoléculas presentes en el extracto proteico de la fracción citosólica de riñón de ratas tratadas con cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Esto se ha logrado mediante la combinación de SEC y cromatografía de intercambio iónico (IEC) con preconcentración en línea (en cabeza de columna) y acoplamiento a ICP-MS,<sup>13</sup> encontrándose que los fármacos pueden estar unidos a una gran variedad de proteínas. Así se pone de manifiesto la necesidad de separaciones que proporcionen un gran poder de resolución, tales como  $\mu$ HPLC, previo a la elucidación estructural de los complejos fármaco-proteína formados. En este sentido el acoplamiento  $\mu$ HPLC-ICP-MS es una herramienta de gran ayuda para la detección específica y cuantificación de las biomoléculas con platino, cuya estructura se determina en paralelo mediante  $\mu$ HPLC-ESI-MS.<sup>9</sup>

La baja concentración de los complejos metal-biomolécula en las muestras biológicas hace necesario el empleo de procedimientos de preconcentración previos al análisis. Entre los métodos más utilizados cabe destacar la evaporación de

disolventes a vacío mediante liofilización o *speed-vac*, la ultrafiltración por tamices moleculares o la concentración en cabeza de columna previamente a la separación cromatográfica.<sup>10</sup> La focalización en línea se puede realizar mediante IEC o mediante cromatografía en fase inversa (RPC), con elevados factores de preconcentración y baja manipulación de la muestra. Con frecuencia, las fracciones cromatográficas concentradas presentan un elevado contenido salino, que es incompatible con ESI-MS, por lo que las fracciones deben ser desaladas mediante diálisis, ultrafiltración o microcolumnas de extracción en fase sólida.

En general, los procedimientos mencionados han de mantener la integridad de los complejos originales metal-biomolécula. Por ello, se requiere el empleo de inhibidores de proteasas, el control riguroso de las condiciones experimentales de pH, temperatura, salinidad, tiempo de almacenamiento de las muestras y conocer el efecto de los reactivos del procedimiento analítico para evitar la ruptura de los complejos, la transformación de las especies y la desnaturalización o agregación de proteínas.

### Acumulación de cisplatino, carboplatino y oxaliplatino en organismos vivos y su distribución en fracciones celulares

Los estudios se realizaron en ratas Wistar con dosis farmacológicas de cisplatino, carboplatino y oxaliplatino inyectadas por vía intraperitoneal. El platino acumulado en los órganos que en principio son susceptibles a un mayor daño, se determinó mediante ICP-MS. Los órganos en estudio fueron el riñón (el cisplatino produce nefrotoxicidad), hígado (órgano de acumulación), cerebro (el platino puede atravesar la barrera cerebral) y oído interno (el cisplatino produce ototoxicidad).<sup>14</sup> Las principales conclusiones de los resultados de acumulación obtenidos en los diferentes órganos fueron las siguientes: el riñón fue el órgano que más platino acumuló a los tres días del tratamiento seguido por el hígado, el oído y el cerebro. Esto ocurrió independientemente del fármaco administrado. El máximo de acumulación para todos los fármacos se obtuvo a los siete días; a partir de este tiempo el contenido en platino empieza a disminuir en todos los órganos. Se observó que la capacidad de acumulación de los tres fármacos no es la misma. Así, las ratas tratadas con oxaliplatino presentaron mayor acumulación de platino en relación con la dosis administrada, seguidas de las tratadas con cisplatino y carboplatino. El hecho de que el oxaliplatino no sea el fármaco que en principio produce más toxicidad hace que no se pueda establecer una relación directa entre acumulación del elemento y toxicidad.

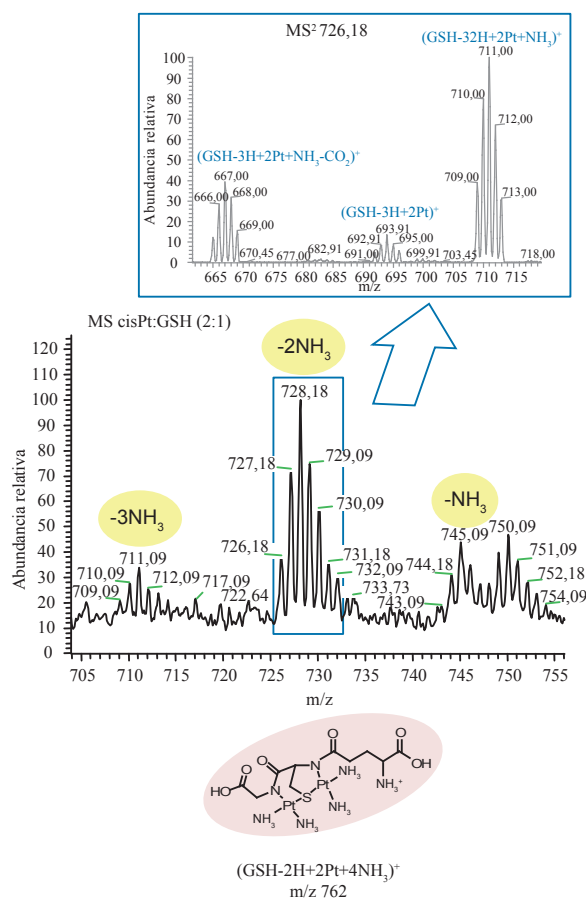
Los estudios realizados sobre la acumulación del cisplatino en diferentes partes del riñón de ratas muestran una acumulación unas ocho veces superior en la corteza en comparación con la médula renal. Estos datos concuerdan con el hecho de que, en la filtración del cisplatino en el riñón, la exposición al fármaco es nueve veces superior en el túbulo proximal respecto a la de la médula renal y del túbulo distal y colector. Como resultado, la corteza es la zona del riñón que presenta mayor daño, y por lo tanto en la que se han de centrar los estudios metalómicos.

Los estudios de distribución de los tres fármacos en diferentes fracciones celulares (núcleo, mitocondrias y citosol) y

subfracciones citosólicas de los distintos órganos, se realizaron mediante la preparación de extractos de tejidos en 10 mM Tris-HCl + 25 mM NaCl y posterior fraccionamiento por métodos de ultracentrifugación y ultrafiltración. En las distintas fracciones y subfracciones se analizó el contenido total de platino por ICP-MS. La distribución del platino en cada una de las fracciones celulares y citosólicas ofrece resultados muy similares para los tres fármacos. En riñón, la fracción citosólica, y en concreto la fracción inferior a 50 kDa, es la que presenta un mayor contenido del elemento. Por tanto esta fracción es la más interesante para abordar los estudios de interacción Pt-biomoléculas con objeto de descubrir qué compuestos podrían estar más relacionados con la nefrotoxicidad producida por platino. Precisamente, en este intervalo de masas se encuentran biomoléculas de notable interés como el GSH o las MTs, moléculas relacionadas con los mecanismos de detoxificación.

### Estudio de la reacción *in vitro* entre cisplatino y biomoléculas citosólicas o proteínas del suero sanguíneo

El GSH es el principal responsable de mantener el estado redox en el interior celular, con un papel fundamental en la defensa contra el estrés oxidativo. Es también un importante



**Figura 2.** Espectro ESI-MS de una disolución de cisplatino 100  $\mu$ M incubada con GSH 50 mM durante 48 h, y espectro MS<sup>2</sup> del ión precursor a m/z 726.18–732.09, que corresponde a la estructura propuesta [GSH-3H+2Pt+2NH<sub>3</sub>].

destoxificador de agentes carcinogénicos, por lo que cuando se encuentra en concentraciones altas en algunos tumores puede incrementar la resistencia a la quimioterapia. El cociente entre la especie reducida y la oxidada GSH/GSSG es un factor importante en la protección contra la apoptosis, proceso deseable como efecto de la administración de fármacos anticancerígenos como el cisplatino.<sup>5</sup>

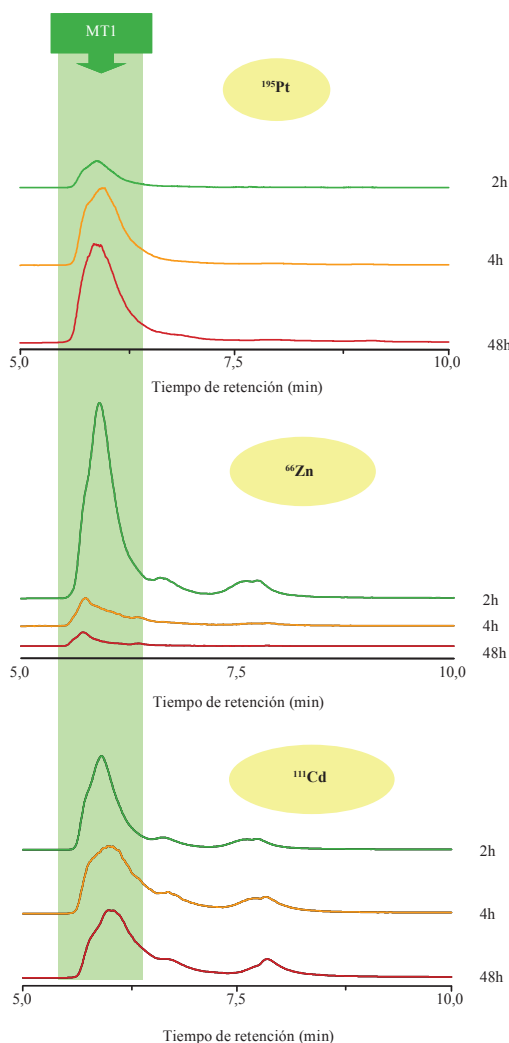
Es sabido que el cisplatino en medio fisiológico puede encontrarse en su forma molecular original, en forma de dímero, o sustituir los cloros de su molécula por moléculas de agua u OH- dando lugar a diversos acuocomplejos que son las formas más reactivas para asociarse a las proteínas.

Para estudiar la reactividad del cisplatino con GSH, se incubaron ambas moléculas en las concentraciones farmacológicas Pt:GSH, que cabe esperar en el citosol celular (1:500). Posteriormente, la separación y detección de los aductos formados, se realizó mediante SEC-ICP-MS. Estos estudios han mostrado la formación, con distintas cinéticas, de diversos complejos cisplatino-GSH.<sup>8</sup> No obstante, siempre permanece en el medio de reacción una cantidad

importante de distintas especies de cisplatino libre, que demuestra la reactividad limitada con GSH. El análisis mediante nESI-MS/MS de los complejos formados permitió la caracterización estructural de un complejo con estequiometría cisplatino:GSH 2:1 (Figura 2).<sup>8</sup>

Otras biomoléculas importantes del citosol celular con una gran capacidad de destoxificación de posibles contaminantes metálicos, son las MTs. Estas proteínas son capaces de coordinar metales tóxicos a sus múltiples residuos cisteínicos, desplazando de su estructura otros metales previamente coordinados. Se incubaron MTs que contenían Zn y Cd con 10  $\mu$ M de cisplatino en la proporción cisplatino:MTs 1:10 y las muestras fueron analizadas mediante SEC-ICP-MS. De forma análoga al estudio anterior, los resultados obtenidos han demostrando la gran afinidad que presentan estas proteínas por el cisplatino.<sup>8</sup> En tan sólo 4h todo el fármaco se incorporó a las MTs, desplazando al Zn de las mismas, pero no al Cd (Figura 3). Este hecho pone de manifiesto la mayor estabilidad de los complejos de Pt<sup>2+</sup> y Cd<sup>2+</sup> con los residuos cisteínicos, en comparación con los formados con el Zn<sup>2+</sup>. En la incubación simultánea de cisplatino con GSH y MTs, como era de esperar, predomina el complejo cisplatino:MTs, aun en presencia de un gran exceso de GSH. Asimismo, citosoles de riñón de ratas tratadas con cisplatino y citosoles de ratas no tratadas que fueron incubados con el fármaco, muestran la presencia de los complejos anteriormente mencionados, tanto con GSH como con MTs, lo que indica una formación similar de los aductos biomolécula-cisplatino *in vivo* e *in vitro*.<sup>8</sup>

Para conocer la reactividad del cisplatino con las proteínas de la sangre que están implicadas en los procesos de transporte del fármaco al interior de las células, se realizaron incubaciones en condiciones fisiológicas de cisplatino con las proteínas de suero humano: albúmina (HSA), transferrina (TF) e inmunoglobulina G. El análisis de los aductos formados se realizó mediante cromatografía de intercambio aniónico acoplada a ICP-MS. Se observó la formación preferente del aducto cisplatino-HSA.<sup>7</sup> Mucho menos intensa y más lenta fue la formación del aducto cisplatino-TF. La incubación de un suero sanguíneo humano con cisplatino corrobora que la especie platinada mayoritaria es el aducto cisPt-HSA y que esta interacción ocurre en gran extensión.



**Figura 3.** Cromatogramas SEC-ICP-MS de una disolución 10  $\mu$ M de MT de hígado de conejo incubada con cisplatino 1  $\mu$ M durante 2, 4 y 48 h. Iones monitorizados <sup>195</sup>Pt, <sup>66</sup>Zn y <sup>111</sup>Cd.

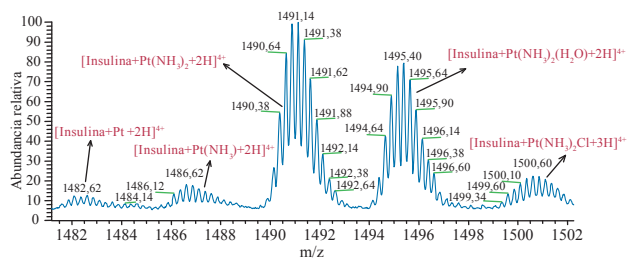
### Aproximaciones proteómicas *bottom-up* y *top-down* en la caracterización estructural de proteínas ligadas a fármacos de platino

La identificación y caracterización de proteínas puede realizarse mediante dos posibles aproximaciones proteómicas conocidas como: *bottom-up* (de abajo a arriba) y *top-down* (de arriba a abajo). En la aproximación *bottom-up*, las proteínas de la muestra se separan mediante electroforesis bidimensional, y las manchas proteicas de interés se someten a digestión *in-gel* generalmente triptica. El posterior análisis de los péptidos obtenidos mediante MALDI-TOF-MS permite la identificación de la proteína sobre la base de su huella peptídica. Otra alternativa del *bottom-up* es la identificación de las proteínas a partir de los espectros de fragmentación de sus péptidos mediante ESI-MS/MS, y la asignación de las secuencias mediante búsqueda en las bases de datos de proteínas con ayuda de programas especializados. La aproximación pro-



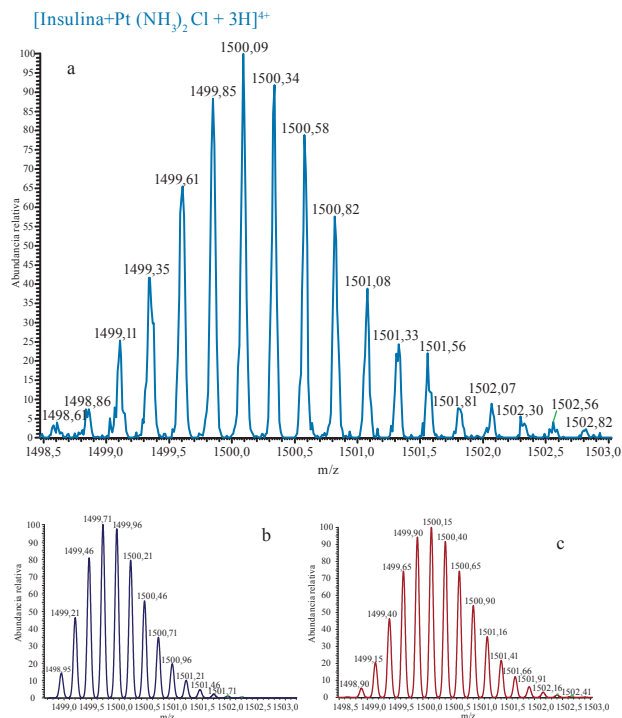
teórica *top-down*, consiste básicamente en la identificación de las proteínas una vez separadas mediante combinación de diferentes metodologías y sin previa digestión. Se utilizan a este efecto instrumentos de alta resolución como FTICR-MS (espectrometría de masas por resonancia ciclotrónica de iones con transformada de Fourier) acoplados a distintas fuentes de ionización, generalmente ESI. La aproximación *top-down* es menos utilizada, ya que los espectros de fragmentación obtenidos son muy complejos. Estos métodos permiten no sólo identificar las proteínas en cuestión en muestras reales, sino también los puntos de unión específicos del platino en la proteína. De hecho existe una gran actividad científica en este campo. La metodología *bottom-up* es recomendable ya que proporciona espectros de masas más fácilmente interpretables que los generados utilizando la metodología *top-down*. Además, para péptidos de masa molecular por debajo de 5000-6000 Da, la diferenciación entre iones platinados o no, es posible gracias al perfil característico del platino, que por encima de estas masas se atenúa.

Ambas metodologías se han evaluado en estudios de análisis de los productos de la incubación de cisplatino con insulina. Esta proteína es un buen modelo para el estudio debido a su tamaño (54 aminoácidos), que permite observar el perfil isotópico debido al platino en estudios *top-down* en instrumentos de espectrometría de masas de resolución media como la trampa lineal de iones (LIT). La estructura de la insulina también presenta aspectos interesantes, como es la presencia de distintos aminoácidos susceptibles de ligar platino en una molécula formada por dos cadenas polipeptídicas unidas a través de dos puentes disulfuro, y que por tanto pueden separarse en condiciones reductoras. Las incubaciones fueron realizadas en condiciones fisiológicas y analizadas mediante nESI-LIT-MS/MS. En la aproximación *top-down*<sup>15</sup> el aná-



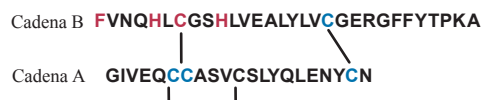
**Figura 4.** Espectro de masas adquirido mediante nESI LIT MS en modo de barrido zoom en el intervalo m/z 1482-1502, correspondiente a los monoadductos platinados de insulina observados en una incubación de insulina-cisplatino 1:1 tras 96 h de evolución en un medio salino a pH 7,4.

lisis preliminar mediante SEC-ICP-MS permitió detectar selectivamente los aductos de insulina-cisplatino en las incubaciones. Posteriores análisis mediante MALDI-TOF-MS y nESI-LIT-MS de las proteínas complejadas mostraron la presencia en las incubaciones de mono-, di- e incluso triaductos de platino (Figura 4). El modo *zoom scan* de la LIT presenta suficiente resolución para distinguir el perfil isotópico de los iones formados, lo que permitió localizar los iones que contienen platino (Figura 5). Los puntos de unión del platino en la insulina se identificaron mediante fragmentación disociación inducida por colisión (CID)-MS<sup>n</sup> y fueron, en la cadena B, el aminoácido N-terminal y los residuos His5, His10 y Cys7.



**Figura 5.** a) Análisis nESI-LIT MS en modo de barrido Ultrazoom, adquirido entre m/z 1498,5 y 1503,0, mostrando el perfil isotópico del aducto  $[[\text{insulina}+\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}+3\text{H}]^{4+}]$ , observado en una incubación de insulina-cisplatino 1:5 en TFA 0,1%, tras 96 h de evolución. Los perfiles isotópicos teóricos de péptidos que presentan la misma masa, sin y con platino, se muestran en b) y c), respectivamente, a efectos comparativos.

En el análisis *bottom-up* de los aductos cisPt-insulina el objetivo fue evaluar si las condiciones químicas de la digestión enzimática en disolución, afectan a los enlaces cisplatino-proteína.<sup>16</sup> Los estudios se realizaron mediante nESI-LIT-MS<sup>n</sup>. Se comprobó que los aductos cisplatino-insulina resisten la digestión clásica que incluye desnaturalización con urea, reducción de los puentes disulfuro con ditiotretol (DTT), alquilación de los grupos tioles libres con yodoacetamida (IAA) y finalmente digestión con tripsina en disolución reguladora Tris-HCl durante más de doce horas. El análisis de los péptidos obtenidos mediante nESI-LIT-MS<sup>n</sup> aportó, además de los puntos de unión anteriormente mencionados en la aproximación *top-down* (Figura 6), otros adicionales en la cadena A, la Cys6, Cys7 y Cys20, y en la cadena B la Cys19, demostrándose la adecuación de la aproximación *bottom-up* para el análisis de las proteínas con platino e identificación de los puntos



**Figura 6.** Secuencia de aminoácidos de la insulina bovina. En rojo se han marcado los aminoácidos que se han reconocido como capaces de coordinarse al platino tanto por la aproximación *top-down* como con la *bottom-up*. En azul se han resaltado los aminoácidos que ligan platino encontrados exclusivamente mediante la aproximación *bottom-up*.

de unión específicos del fármaco en una proteína. Los datos obtenidos con esta aproximación son más completos que los que se obtienen con la aproximación *top-down*, ya que los puntos de unión minoritarios del platino son más difíciles de asignar en los complejos espectros MS/MS de los aductos Pt-insulina intactos.

Cuando la proteína se incubó con cisplatino, después de una reducción de los puentes disulfuro con DTT, se demostró que las cisteínas libres presentan una reactividad muy superior a la de los grupos N-dadores (N-terminal, His). En caso de encontrarse implicadas las cisteínas en puentes disulfuro, la reactividad está disminuida, siendo comparable a la de otros aminoácidos.

En cuanto a la metodología analítica de la preparación de la muestra, se demostró la posibilidad de acelerar la digestión triptica de los aductos cisplatino-proteína mediante el empleo de una microsonda de ultrasonidos focalizados, permaneciendo el platino unido a los péptidos correspondientes. La información estructural fue similar, pero con un ahorro muy importante en el tiempo de digestión de 12 horas a 5 minutos.<sup>16</sup>

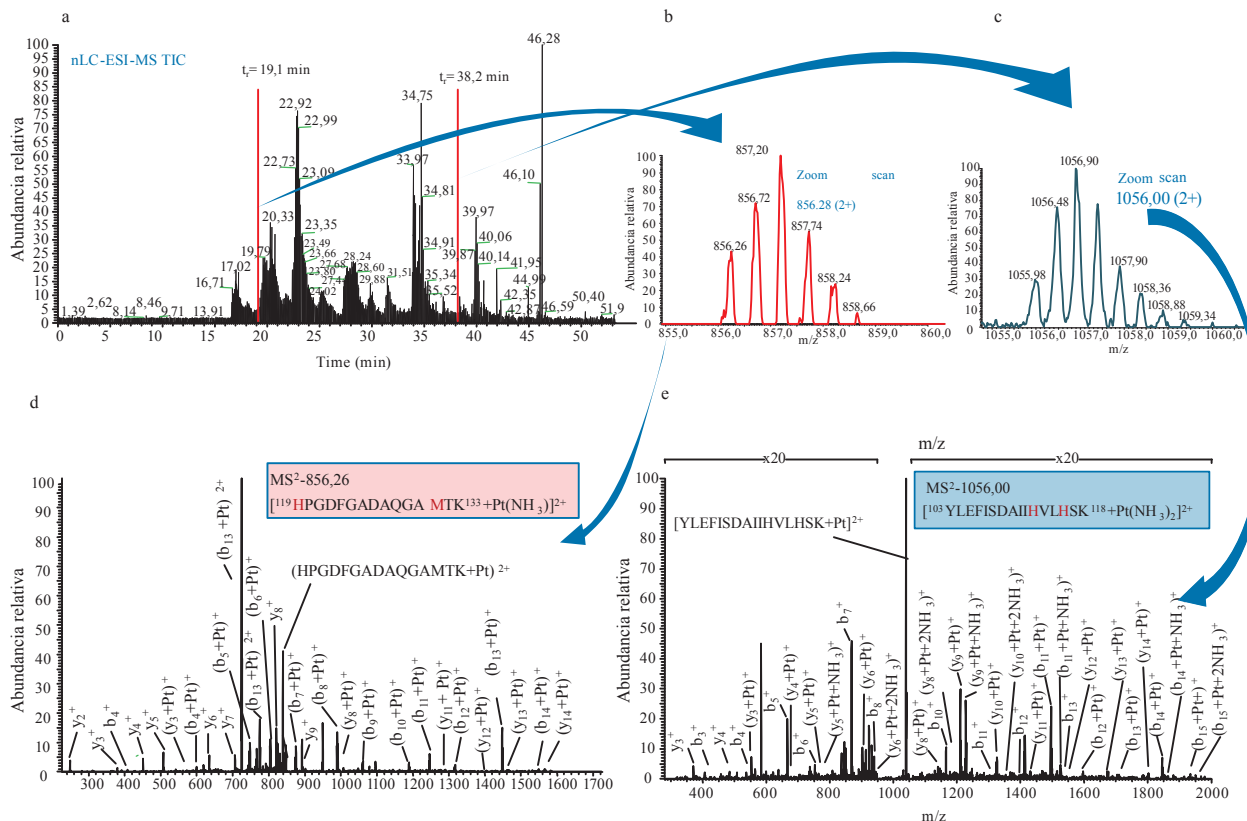
En la secuenciación de los péptidos con platino mediante ESI-MS<sup>n</sup> se compararon las prestaciones de los métodos de fragmentación de péptidos mediante el método de fragmentación clásico, CID, y el más novedoso de disociación

por transferencia electrónica (ETD), aportando CID mejores resultados.<sup>16</sup>

Cuando se estudian proteínas de mayor masa que dan lugar a mezclas de péptidos más complejas, es necesaria la separación por HPLC previa a su análisis mediante ESI-MS/MS. Un ejemplo de los resultados obtenidos mediante el acoplamiento nLC-ESI-LIT-MS/MS se muestra en el cromatograma de la Figura 7, correspondiente a los aductos<sup>17</sup> mioglobina-cisplatino digeridos con tripsina.

Los estudios realizados con HSA y TF incubadas con cisplatino y análisis mediante ESI-Q-TOF muestran la formación de los aductos cisplatino-HSA de estequiometría 1:1 y cisplatino-Tf 1:1 y 1:2.<sup>7</sup> Las digestiones tripticas de los aductos formados y análisis mediante  $\mu$ HPLC-ICP-MS empleando una columna de fase inversa C<sub>18</sub> confirman la robustez del enlace cisplatino-proteína. El análisis estructural mediante  $\mu$ HPLC-ESI-Q-TOF-MS permitió localizar péptidos con perfil isotópico de platino en cada uno de los digeridos. Resultados similares se obtuvieron con los digeridos de los complejos aislados de las muestras de suero sanguíneo incubadas con cisPt.

La metodología desarrollada en nuestro estudio, en principio se podría aplicar a la caracterización de complejos formados entre cualquier fármaco de platino y proteínas, y por extensión a cualquier metalodroga que forme complejos estables con biomoléculas.



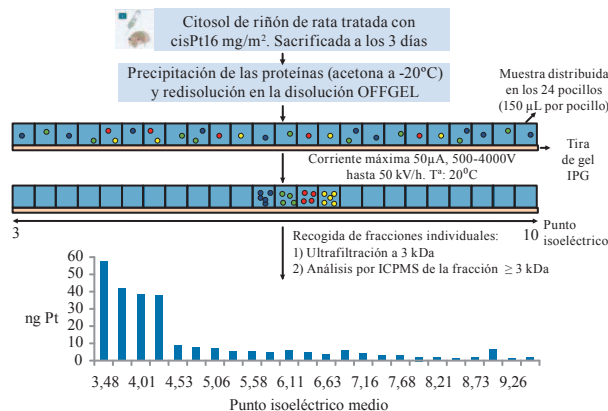
**Figura 7.** a) Cromatograma nLC-ESI-LTQ MS obtenido en modo TIC correspondiente a un digerido en disolución de aductos de mioglobina-cisplatino. A tiempos de retención de 19,1 min y 38,2 min se reconocieron sendos péptidos con platino a tenor de su perfil isotópico durante barridos en modo zoom, a m/z 856,28 (b) y a 1056,0 (c), respectivamente. Los espectros de fragmentación (CID-MS<sup>2</sup>) de estos iones permitieron su identificación y la localización de los puntos de unión del Pt en ellos (d y e), como los residuos de His y Met (marcado en rojo en su secuencia).

## Separaciones multidimensionales de proteínas ligadas a platino

En muestras complejas, tales como extractos de células o tejidos, pueden encontrarse muchas proteínas ligadas al platino que no pueden ser separadas adecuadamente incluso mediante la combinación de procedimientos cromatográficos consecutivos. Además, la utilización de cromatografía en fase inversa, que puede proporcionar una gran resolución, puede no ser adecuada para muchas proteínas, que quedan retenidas irreversiblemente. Sin embargo, cuando se trabaja con péptidos, las posibilidades de separación y recuperación aumentan considerablemente. En este caso, la cromatografía en fase inversa es muy adecuada para su separación, obteniéndose recuperaciones generalmente muy buenas. Por esto, el análisis y caracterización de muestras muy complejas de proteínas tiende a hacerse actualmente después de su digestión triptica, tras la cual los péptidos producidos se separan mediante dos o más procesos cromatográficos siguiendo una metodología conocida como identificación de proteínas mediante separación multidimensional, MudPIT, en sus siglas en inglés.<sup>17</sup>

Una alternativa a las técnicas cromatográficas, es la electroforesis bidimensional (2-DE) aplicada directamente a los extractos de proteínas. La 2-DE consiste en dos separaciones electroforéticas ortogonales, la primera mediante isoelectroenfoco (IEF) y la segunda mediante electroforesis en geles de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE). La combinación de estas dos técnicas electroforéticas presenta un alto grado de resolución y puede utilizarse a escala micro-preparativa. Es así posible la separación e identificación de hasta centenares, e incluso miles de proteínas, por lo que es ampliamente utilizada en proteómica, siendo, en principio, una buena alternativa en metaloproteómica. No obstante, para la separación de proteínas unidas a platino, se hace necesaria la utilización de reactivos que no afecten a la integridad del enlace Pt-proteína. Algunos reactivos habitualmente utilizados para IEF o SDS-PAGE, como son la tiourea o los agentes reductores, deben restringirse o utilizarse con precaución.<sup>18</sup> Los estudios se realizaron con proteínas modelo como la HSA, TF, citocromo C, anhidrasa carbónica y mioglobina incubadas con cisPt<sup>18</sup> en un primer estudio de SDS-PAGE. Al finalizar la electroforesis, los minigeles (10 cm x 10 cm) se cortaron en pequeñas bandas de unos 15 x 7,5 mm, se digirieron con HNO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, seguido de agua regia y HCl, y el contenido de platino se analizó por ICP-MS. Los mejores resultados se obtuvieron en condiciones no-reductoras (en ausencia de BME o DTT, donde las proteínas con platino se separan en bandas estrechas en el intervalo 0-3-2,0 µg, y las recuperaciones de platino son cuantitativas. Los límites de detección obtenidos (2,4-14 pg de Pt) son adecuados para su aplicación a muestras biológicas. Estudios paralelos realizados con carbo- y oxaliplatino en las condiciones seleccionadas anteriormente aportaron resultados similares en el caso del oxaliplatino. Sin embargo, el carboplatino muestra pérdidas significativas del platino unido a las proteínas, por lo que las separaciones electroforéticas de las proteínas ligadas a este fármaco se han de realizar en condiciones nativas.

En el segundo estudio, sobre las proteínas separadas por SDS-PAGE se realizan de forma secuencial procesos de fijación, teñido y desteñido del gel y se realiza la digestión triptica



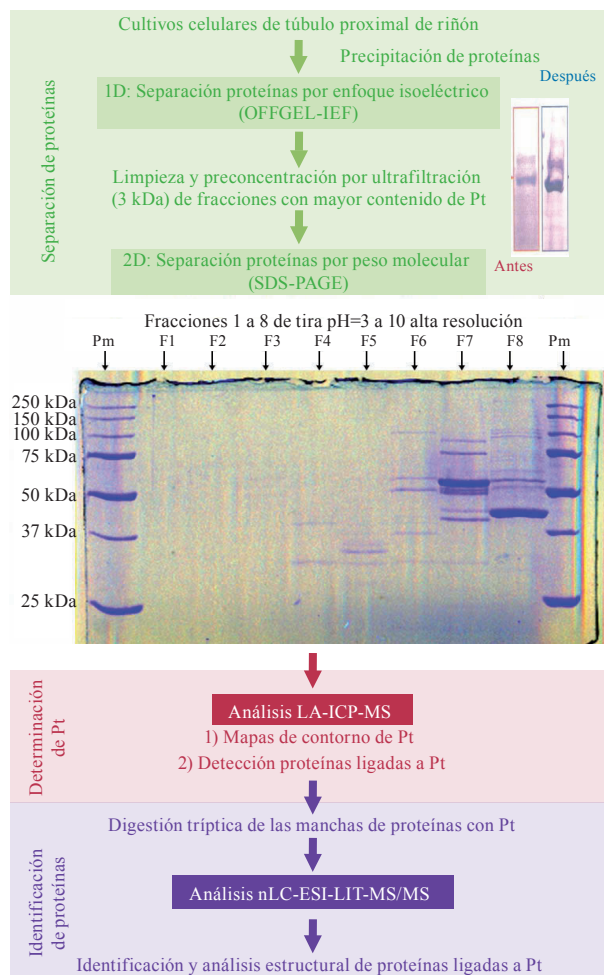
**Figura 8.** Esquema de la separación mediante isoelectroenfoco OFFGEL en condiciones no reductoras de un citosol de riñón. Perfil de Pt proteico obtenido mediante análisis ICP-MS de las fracciones líquidas recogidas.

*in-gel* de las bandas seleccionadas. Los resultados obtenidos para los digeridos *in-gel* de las proteínas seleccionadas incubadas con cisplatino y analizadas por nHPLC-ESI-MS/MS indican que el proceso de digestión *in-gel* es también adecuado para mantener los enlaces Pt-proteína, y por tanto para la caracterización estructural de estos complejos y sus puntos de unión.<sup>18,19</sup>

Recientemente se ha desarrollado una nueva técnica de isoelectroenfoco en disolución (sIEF, conocida como OFFGEL IEF), en la cual las proteínas separadas se recogen en disolución en unos pocillos situados encima de la tira de gel IEF. La ventaja es que mediante este procedimiento se simplifica el tratamiento de la muestra para su análisis posterior mediante nLC-ESI-MS. Los ensayos OFFGEL IEF realizados con proteínas modelo ligadas a cisplatino muestran buenas separaciones y recuperaciones cuantitativas prescindiendo del uso de tiourea y en condiciones no reductoras.<sup>18</sup> Por otra parte, se ha demostrado la utilidad del OFFGEL IEF para la separación de proteínas de citosoles de riñón de ratas tratadas con cisplatino.<sup>18</sup> Se observa que el platino no se distribuye de forma uniforme a través de los 24 pocillos del sistema, sino que la mayor parte del platino ligado a proteínas se localiza en 4 pocillos (Figura 8), lo que facilita la posterior identificación estructural mediante nLC-ESI-MS/MS de las fracciones enriquecidas en platino.

## Distribución de las proteínas unidas a platino mediante el análisis de geles de electroforesis por LA-ICP-MS

La combinación de la electroforesis, SDS-PAGE o 2D, con ablación láser (LA) acoplada a ICP-MS, LA-ICP-MS, es una herramienta muy prometedora para la obtención de los mapas de distribución de metales o heteroátomos ligados a proteínas, habiéndose aplicado con éxito a la detección de proteínas fosforiladas<sup>20</sup> o ligadas a Zn o Cd.<sup>21</sup> En nuestro caso, el empleo de las técnicas 2-DE (IEF seguido de SDS-PAGE) junto con LA-ICP-MS permite el aislamiento y localización rápida y precisa de las bandas (1D) o puntos (2D) donde se encuentren las proteínas ligadas a platino. Posteriormente los trozos de gel que contienen Pt pueden cortarse, digerirse con tripsina, y las proteínas platinadas identificarse mediante nLC-ESI-MS/MS de los péptidos producidos (Figura 9).



**Figura 9.** Esquema de la separación de proteínas citosólicas por electroforesis bidimensional, detección de las bandas con Pt por LA-ICP-MS e identificación estructural de las proteínas ligadas a Pt mediante nLC-ESI-LIT-MS/MS. Los intervalos de pH de las diferentes fracciones son: F1 (3,35-3,61), F2 (3,61-3,88), F3 (3,88-4,14), F4 (4,14-4,40), F5 (4,40-4,66), F6 (4,66-4,93), F7 (4,93-5,19) y F8 (5,19-5,45).

La aplicabilidad de esta metodología a proteínas ligadas a platino se ha evaluado primero con una mezcla de proteínas incubadas *in vitro* con cisplatino y a continuación con citosoles de cultivos de células epiteliales del túbulo proximal de riñón (RPTECs) de cerdo en miniatura incubados con cisplatino. Con objeto de obtener la distribución de las proteínas con platino en el gel y su abundancia relativa, se crearon mapas de contorno de platino mediante el programa MATLAB. Se observa, como era de esperar, que no aparece platino en todas las manchas donde hay proteínas, y que la intensidad de la señal de platino es independiente de la concentración de proteína, lo que indica cierta especificidad del fármaco en sus interacción con las proteínas.<sup>22</sup> Estos resultados son muy prometedores en términos de selectividad, sensibilidad y rapidez del análisis.

## Conclusiones

Los avances logrados en los últimos años en análisis bio-inorgánico han permitido abordar estudios metalómicos *in vivo* de fármacos de platino. El empleo de

técnicas de separación cromatográfica y electroforéticas en combinación con técnicas de espectrometría de masas atómica y molecular constituyen herramientas complementarias para la detección e identificación sensible y selectiva de los complejos fármaco-proteína formados en los medios biológicos y muestras clínicas durante el tratamiento. Cabe esperar que en un futuro este tipo de estrategias sean de gran ayuda en estudios de distribución, metabolismo, efectos tóxicos, etc. de metalodrogas en general.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la financiación recibida del Ministerio de Ciencia e Innovación en el proyecto CTQ2008-04873.

## Bibliografía

1. Y. Jung, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2007**, *107* (5) 1387–1407.
2. R. C. Todd, S. J. Lippard, *Metallomics.* **2009**, *1*, 280–291.
3. K. Wang, J. Lu, R. Li, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *151*, 53–88.
4. E. Cvitkovic, *Cancer Treat. Rev.* **1998**, *24*, 265–281.
5. J. Cassidy, *Int. J. Clin. Pract.* **2000**, *54*, 399–402.
6. J. Peng, R. Mandal, M. Sawyer, X. F. Li, *Clin. Chem.* **2005**, *51* (12), 2274–2281.
7. D. Esteban-Fernández, M. Montes-Bayón, E. Blanco-González, M. M. Gómez-Gómez, M. A. Palacios, A. Sanz-Medel, *J. Anal. Atom. Spectrom.* **2008**, *23*, 378–384.
8. D. Esteban-Fernández, B. Cañas, I. Pizarro, M. A. Palacios, M. M. Gómez-Gómez, *J. Anal. At. Spectrom.* **2007**, *22*, 1113–1121.
9. J. Szpunar, *The Analyst (CR)* **2005**, *130* (4), 442–465.
10. D. Esteban-Fernández, E. Moreno-Gordaliza, B. Cañas, M. A. Palacios, M. M. Gómez-Gómez, *Metallomics.* **2010**, *2*, 19–38.
11. C. Casiot, J. Szpunar, R. Lobinski, M. Potin-Gautier, *J. Anal. At. Spectrom.* **1999**, *14*, 645–650.
12. A. Rodríguez-Cea, M. R. Fernández de la Campa, E. Blanco González, B. Andón Fernández, A. Sanz-Medel, *J. Anal. At. Spectrom.* **2003**, *18*, 1357–13664.
13. D. Esteban-Fernández, M. M. Gómez-Gómez, B. Cañas, J. M. Verdaguer, R. Ramírez, M. A. Palacios, *Talanta* **2007**, *72*, 768–773.
14. D. Esteban-Fernández, J. M. Verdaguer, R. Ramírez, M. A. Palacios, M. M. Gómez-Gómez, *J. Anal. Toxicol* **2008**, *32* (2), 140–146.
15. E. Moreno-Gordaliza, B. Cañas, M. A. Palacios, M. Gómez-Gómez, *Anal. Chem.* **2009**, *81* (9), 3507–3516.
16. E. Moreno-Gordaliza, B. Cañas, M. A. Palacios, M. M. Gómez-Gómez, *Analyst* **2010**, *135* (6), 1288–1298.
17. QC Ru, LA Zhu, RA Katenhusen, J. Silberman, M. Liebman, CD Shriver, *J. Chromatogr. A.* **2006**, *1111*, 175.
18. M. L. Mena, E. Moreno-Gordaliza, I. Moraleja, B. Cañas, M. M. Gómez-Gómez, *J. Chromatogr. A.* **2011** *1218* (9), 1281–1290.
19. E. Moreno-Gordaliza, B. Cañas, M. A. Palacios, M. M. Gómez-Gómez, *Talanta*, **2012**, *88*, 599–608.
20. A. Ventachalam, C. U. Koehler, I. Feldmann, P. Lampen, A. Manz, P. H. Roos, N. Jakubowski, *J. Anal. At. Spectrom.* **2007**, *22*, 1023–1032.
21. M. R. B. Binet, R. Ma, C. W. McLeod, R. K. Poole, *Anal. Biochem.* **2003**, *318* (1) 30–38.
22. E. Moreno-Gordaliza, D. Esteban-Fernández, C. Giesen, K. Lehmann, A. Lázaro, B. Cañas, A. Tejedor, C. Scheler, N. Jakubowski, M. W. Linscheid, M. Gómez-Gómez, *Proceedings of the European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry, Zaragoza (Spain)*, **2011**, *114* (OC-53).

# Fosfoles como nuevos materiales luminiscentes

Carlos Romero Nieto, Sonia Merino, Julián Rodríguez López

**Resumen:** En los últimos años los derivados de fosfol han experimentado un enorme desarrollo motivado por el gran potencial de estos compuestos en diferentes campos. En este artículo se presenta una revisión sobre la estructura, síntesis y propiedades de los principales tipos de fosfol haciendo especial hincapié en aquellos con esqueleto  $\pi$ -conjugado y sus aplicaciones fotoluminiscentes. Una parte importante del mismo se centra en los fosfoles que incorporan ramas dendríticas, con ejemplos representativos desarrollados en nuestro grupo de investigación.

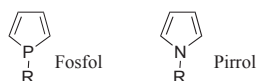
**Palabras clave:** Heterociclos, fosfoles, dendrímeros, materiales luminiscentes, sistemas  $\pi$ -conjugados.

**Abstract:** In the last years, phospholes have experienced an enormous development due to the great potential shown in different fields. In this review article the structure, synthesis and properties of the main types of phospholes are discussed. Particular interest has been paid to their  $\pi$ -conjugated derivatives and their photoluminescent applications. An important part of this manuscript focuses on phospholes incorporating dendritic branches with representative examples developed in our research group.

**Keywords:** Heterocycles, phospholes, dendrimers, luminescent materials,  $\pi$ -conjugated systems.

## Introducción

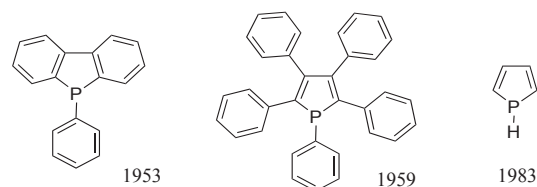
Los fosfoles son compuestos heterocíclicos de cinco miembros formados por cuatro átomos de carbono y un átomo de fósforo. A priori se podrían considerar como heterociclos análogos a los pirroles (Figura 1), aunque sin embargo, como veremos a lo largo de este artículo difieren enormemente en sus propiedades y características.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Estructura de los anillos de fosfol y pirrol.

El primer fosfol fue descubierto en 1953,<sup>2</sup> le siguió el pentafenilfosfol en 1959,<sup>3</sup> pero el compuesto cabeza de serie, el propio fosfol (R=H), no fue descrito hasta 1983<sup>4</sup> (Figura 2).

Para poder racionalizar y entender todo lo que distingue a los fosfoles del resto de heterociclopentadienos (tiofeno, pirrol, furano, etc.), es necesario comenzar hablando sobre



**Figura 2.** Primeros fosfoles sintetizados.

las características electrónicas del fósforo en el seno de estos sistemas de cinco eslabones.

El átomo de fósforo en estado de oxidación III adopta una geometría piramidal. Además, presenta un par de electrones solitario con un elevado carácter *s*. Estas características geométricas y electrónicas impiden la interacción eficiente entre el par electrónico del fósforo y el sistema  $\pi$  de los carbonos diénicos. Como resultado, los fosfoles están considerados sistemas prácticamente no aromáticos. De hecho, presentan una aromaticidad aproximadamente tres veces inferior a la del pirrol y sólo levemente superior al ciclopentadieno.

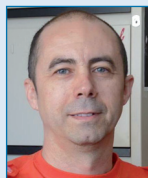
Por tanto, la pregunta que cabe plantearse es de donde surge esa débil aromaticidad. Se ha demostrado que el carácter aromático de estos sistemas viene dado principalmente por la hiperconjugación entre el enlace P-R exocíclico y el sistema diénico.<sup>5</sup> Esto es posible debido a la disposición tetraédrica que presenta el átomo de fósforo y a que dicho enlace es relativamente débil. Diferentes estudios desvelan que si el fósforo tuviese geometría plana los fosfoles serían más aromáticos que los pirroles pero, sin embargo, esta estabilización que podrían adquirir no es suficiente para poder compensar la alta barrera energética que los restringe a la conformación tetraédrica (35 kcal·mol<sup>-1</sup>).<sup>6</sup> Recientemente se ha demostrado que, además de la hiperconjugación mencionada, el par de electrones solitario del átomo de fósforo juega también un papel importante en la aromaticidad del sistema de fosfol.<sup>7</sup>



C. Romero-Nieto



S. Merino



J. Rodríguez-López

Área de Química Orgánica. Facultad de Química-IRICA.  
Avda. Camilo José Cela, 10. 13071-Ciudad Real.

C-e: [sonia.merino@uclm.es](mailto:sonia.merino@uclm.es), [julian.rodriguez@uclm.es](mailto:julian.rodriguez@uclm.es)

Recibido: 01/09/2011. Aceptado: 11/10/2011.

Otra característica especial de los fosfoles es su elevada afinidad electrónica. Mediante cálculos DFT (*Density Functional Theory*),<sup>8</sup> se ha podido estimar que la energía del nivel electrónico LUMO es 0,2 eV inferior a la del LUMO del ciclopentadieno. Este hecho ha sido atribuido a un efecto hiperconjugativo entre el orbital  $\sigma^*_{P-R}$  (exocíclico) y el orbital  $\pi^*$  del sistema diénico endocíclico (Figura 3).<sup>5,8,9</sup> Como resultado de esta estabilización, los niveles electrónicos correspondientes a los estados excitados son accesibles mediante radiación UV-Vis. De no existir, dada la baja aromaticidad y la riqueza electrónica del anillo, probablemente sería necesario utilizar una radiación en la zona del ultravioleta lejano (<200 nm).

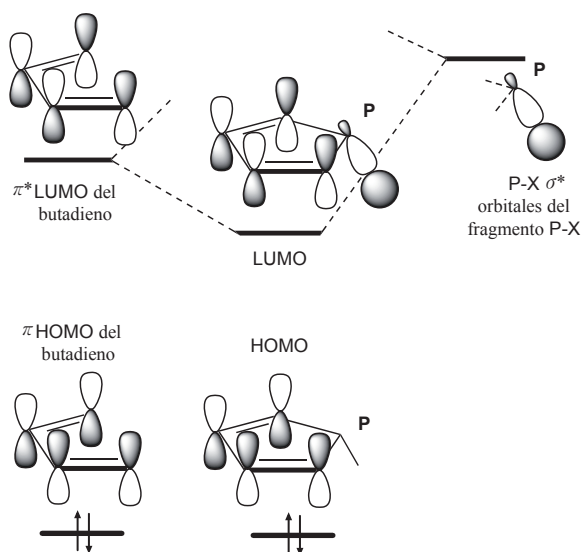


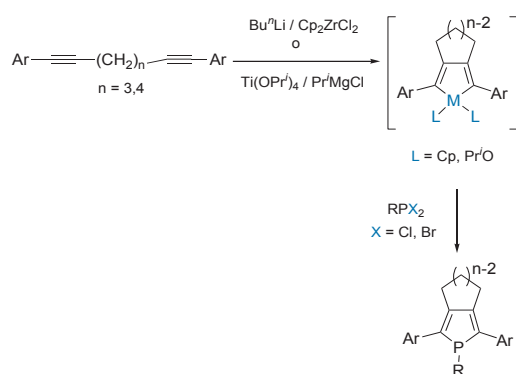
Figura 3. Diagrama de orbitales del fosfol.

Estas características inusuales repercuten enormemente sobre la reactividad de estos sistemas de forma que los fosfoles no sufren reacciones de sustitución electrófila, y el átomo de fósforo conserva su reactividad. Así, un electrófilo no atacará al carbono  $\alpha$  sino al átomo de fósforo, siendo éste capaz de reaccionar con agentes oxidantes o con ácidos de Lewis, y también de ser coordinado con metales de transición. Esto ofrece una variedad única de posibilidades sintéticas mediante las cuales la naturaleza electrónica de estos heterociclos puede ser modificada. Como consecuencia, los fosfoles tienen su propia química, que no puede ser predicha por extrapolación con sus análogos de azufre y nitrógeno.<sup>10</sup> Es importante destacar que la versátil reactividad de los fosfoles junto con la polarizabilidad que presentan dada su baja aromaticidad, hace de estos sistemas unos candidatos excelentes para obtener materiales con interesantes y nuevas propiedades optoelectrónicas.<sup>11</sup>

En los últimos años, la química de los fosfoles ha experimentado un avance espectacular, poniendo de manifiesto el carácter único de este tipo de heterociclos. En este artículo nos centraremos principalmente en los 2,5-diarilfosfoles y los ditienofosfoles dado que fueron los primeros derivados enfocados claramente hacia aplicaciones fotoluminiscentes.

## 2,5-Diarilfosfoles

Este tipo de fosfoles suele prepararse mediante ciclación asistida por metales de transición, metodología que fue empleada por primera vez en 1999 por Réau y *col.*<sup>12</sup> En general, este protocolo sintético consta de dos etapas: la primera consiste en la formación de un intermedio organometálico cíclico a partir de sistemas diénicos (principalmente 1,6 y 1,7-diinos) y derivados de metales de transición activados; en la segunda etapa, este intermedio altamente reactivo se trata con una determinada dihalofosfina para dar lugar al anillo de fosfol final. Cuando se emplea Zr como metal de transición el método de ciclación se conoce como Fagan-Nugent<sup>13</sup> (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de 2,5-diarilfosfoles mediante ciclación asistida por metales de transición.

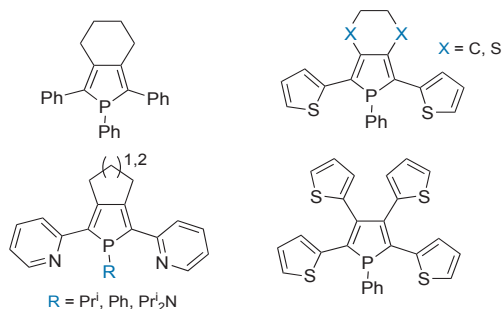
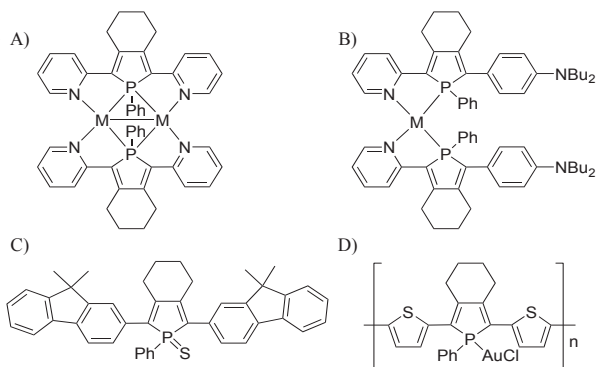


Figura 4. Diferentes estructuras de 2,5-diarilfosfoles.

Con esta metodología se pueden preparar 2,5-diarilfosfoles con distintos grupos R en el átomo de fósforo empleando diferentes tipos de dihalofosfinas. La estabilidad térmica de los compuestos resultantes depende en gran medida de este sustituyente R. Así, los fosfoles son estables a temperatura ambiente cuando dicho grupo es fenilo, ciclohexilo, ciano o alcóxilo, mientras que sólo son estables a baja temperatura si se trata de un hidrógeno. En general, los P-fenilfosfoles son los que presentan una mayor estabilidad, siendo en la mayoría de los casos estables incluso frente a la humedad y al aire.<sup>8</sup>

De la misma forma, modificando tanto la longitud del dieno empleado como los grupos Ar terminales, se pueden obtener fosfoles con carbociclos fusionados de diferente tamaño y distintos sistemas aromáticos en las posiciones 2 y 5. Réau y *col.* han utilizado ampliamente esta metodología para la síntesis de una gran variedad de 2,5-diarilfosfoles con excelentes resultados (Figura 4).<sup>8,12,14</sup>

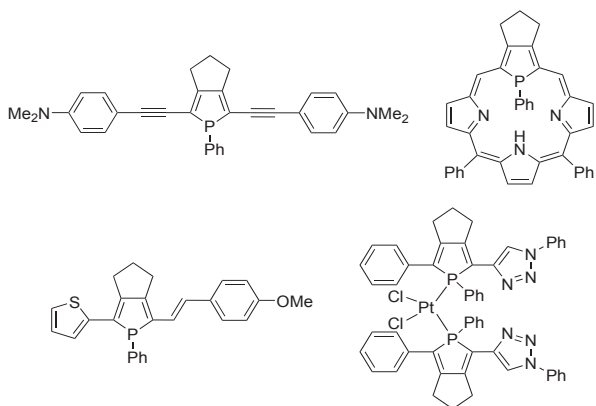
Las aplicaciones de este tipo de fosfoles se centran principalmente en el campo de la química supramolecular y/o de coordinación,<sup>14b,14e,15</sup> en óptica no lineal (ONL),<sup>14c</sup> como materiales electroluminiscentes en diodos de emisión de luz orgánicos (OLEDs)<sup>16</sup> y en el campo de los polímeros/oligómeros.<sup>14f,17</sup> Algunos ejemplos representativos se muestran en la Figura 5.



**Figura 5.** Derivados de 2,5-diarilfosfol utilizados en química supramolecular y/o de coordinación (A), ONL (B), OLEDs (C) y polímeros (D).

Cuando el metal de transición empleado para la ciclación es el Ti el método se denomina Sato-Urabe,<sup>18</sup> y consiste en la activación de la especie  $Ti(OPr^i)_4$  con  $Pr^iMgCl$  para dar lugar a una especie de Ti (II) que, análogamente a los derivados de circonio, reacciona con sistemas diénicos para dar lugar a los correspondientes titanaciclos. Esta modificación ha sido principalmente utilizada por Matano y *col.* logrando extender la química de los 2,5-diarilfosfoles a estructuras que incorporan dobles<sup>19</sup> y triples enlaces<sup>20</sup> (Figura 6). Muchos de los fosfoles sintetizados mediante esta segunda variante han encontrado aplicación en el campo de los polímeros/oligómeros,<sup>20a</sup> de las porfirinas,<sup>21</sup> de la química de coordinación<sup>20b</sup> y la óptica no lineal.<sup>19</sup>

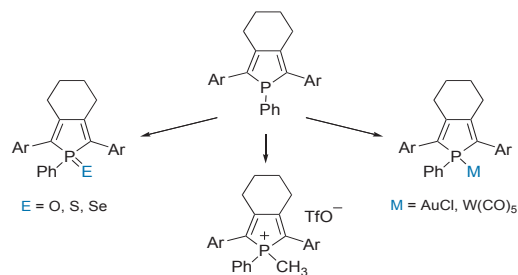
Las propiedades (opto)electrónicas de los fosfoles que se obtienen mediante ciclación asistida por metales de transición (2,5-diarilfosfoles) han sido ampliamente estudiadas. La incorporación de los sistemas aromáticos en las posiciones  $\alpha$  al átomo de fósforo da lugar a una conjugación  $\pi$  exocíclica



**Figura 6.** Ejemplos de fosfoles sintetizados mediante el empleo de titanaciclos.

entre éstos y el anillo de fosfol. Como consecuencia, la deslocalización del sistema 1,3-butadiénico del fosfol aumenta, reduciéndose al mismo tiempo el carácter aromático del anillo central.<sup>22</sup> Este balance entre la deslocalización exocíclica y endocíclica tiene una gran repercusión sobre las características generales de la molécula. Los orbitales frontera de estos compuestos quedan distribuidos de tal forma que, según demuestran estudios mecanocuánticos,<sup>22</sup> el LUMO apenas varía con el cambio de los sustituyentes en posición  $\alpha$ . Sin embargo, no ocurre lo mismo con el HOMO. Dependiendo de la efectividad con la que interactúen los orbitales de los sustituyentes arílicos con los del fosfol, el nivel energético del HOMO cambia. Como resultado, la diferencia energética HOMO-LUMO, y en consecuencia las propiedades luminiscentes, quedan determinadas por los sustituyentes aromáticos en las posiciones 2 y 5 del fosfol.

Por otro lado, gracias a la versátil reactividad que presenta el átomo de fósforo, los niveles HOMO-LUMO también pueden ser modulados por medio de modificaciones químicas en el heteroátomo. De esta forma, se pueden obtener múltiples compuestos con diferentes propiedades optoelectrónicas a partir de un mismo esqueleto de fosfol (Esquema 2).



**Esquema 2.** Reactividad de los 2,5-diarilfosfoles.

La oxidación es una de las reacciones más efectivas para modificar la naturaleza electrónica del átomo de fósforo. Éste puede alcanzar el estado de oxidación V mediante reacción con cualquier agente oxidante como por ejemplo el peróxido de hidrógeno, el azufre elemental o el selenio. Las propiedades luminiscentes de estos compuestos quedan modificadas con respecto al fosfol precursor sin oxidar, de tal manera que tanto los máximos de longitudes de onda de absorción como los de emisión son desplazados hacia el rojo. Este hecho ha podido ser explicado mediante el uso de cálculos DFT.<sup>23</sup> Se ha demostrado que la oxidación del átomo de fósforo provoca una estabilización tanto del HOMO como del LUMO, reduciéndose la diferencia energética entre ellos y dando lugar a los desplazamientos batocrómicos que se observan.

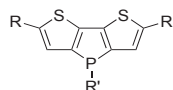
Otro tipo de modificación que se puede efectuar sobre el átomo de fósforo es la metilación con triflato de metilo. En este caso el máximo de onda de absorción apenas varía pero el máximo de onda de emisión se desplaza enormemente hacia el rojo. De hecho, con esta modificación es con la que se consigue la mayor variación de la longitud de onda de emisión.

Finalmente, dada la baja participación del par solitario del fósforo en el sistema aromático, éste puede ser utilizado en reacciones de coordinación con metales de transición. Aunque se pueden encontrar múltiples familias de complejos prepara-

dos a partir de fosfoles, cabe destacar los complejos de wolframio y oro. Éstos delimitan la influencia que puede ejercer un metal coordinado al fósforo sobre el anillo de fosfol. En el caso del wolframio, las propiedades fotoquímicas sólo se ven relativamente afectadas.<sup>8</sup> No ocurre lo mismo en el caso de los complejos de oro, en los que las propiedades varían drásticamente con respecto al fosfol sin coordinar.<sup>14c,14h</sup> Los máximos de absorción y emisión son desplazados hacia el rojo, pero lo más importante es que la eficiencia de fluorescencia aumenta en un 300% con respecto al fosfol sin coordinar. Estas observaciones, junto con las propiedades únicas de emisión que muestran una vez depositados en películas finas, hace que estos complejos de diarilfosfol-AuCl sean excelentes candidatos para la fabricación de dispositivos de emisión de luz.<sup>14d</sup>

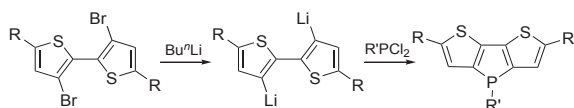
### Ditieno[3,2-*b*:2',3'-*d*]fosfoles

Los ditieno[3,2-*b*:2',3'-*d*]fosfoles, descritos por primera vez en el año 2004 por el profesor Baumgartner,<sup>24</sup> están compuestos por dos anillos de tiofeno y un anillo de fosfol fusionados (Figura 7).



**Figura 7.** Sistema de ditieno[3,2-*b*:2',3'-*d*]fosfol.

La síntesis mediante la cual se preparan consiste en la doble litación del 3,3'-dibromo[2,2']bitiofeno, seguida por reacción con la diclorofosfina correspondiente (Esquema 3).



**Esquema 3.** Síntesis de ditienofosfoles.

Generalmente, los sistemas  $\pi$ -conjugados formados por anillos aromáticos a menudo presentan un determinado grado de torsión entre cada una de las unidades que los componen.<sup>25</sup> En consecuencia, el grado de conjugación  $\pi$  se reduce, ya que el solapamiento de cualquier sistema  $\pi$ -conjugado disminuye aproximadamente con el coseno del ángulo de torsión. Una de las ventajas que ofrecen estos ditienofosfoles es que adoptan una conformación plana de forma que el solapamiento de los orbitales  $\pi$  de los heterociclos que lo forman se maximiza. Adicionalmente, esta disposición limita los procesos de relajación no radiativa dando lugar a procesos de emisión altamente efectivos, es decir, a rendimientos cuánticos de fluorescencia elevados.

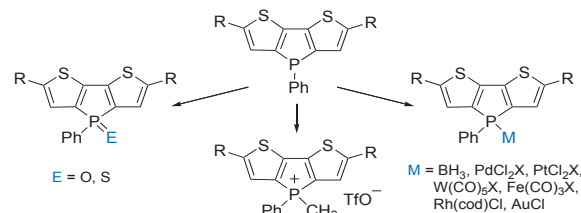
Estructuralmente, la molécula resultante presenta un acortamiento de los enlaces C-C y un alargamiento de los enlaces C=C, como consecuencia del alto grado de conjugación. Este acortamiento/alargamiento es significativamente superior al que ocurre en los 2,5-diarilfosfoles, poniendo de manifiesto una mayor conjugación entre sistemas aromáticos. Como sucedía en estos últimos, el átomo de fósforo de los ditienofosfoles también está piramidalizado. La longitud de los enlaces

P-C endocíclicos es similar a la de los enlaces P-C exocíclicos, demostrándose así la baja participación del par solitario del fósforo que posee un elevado carácter *s* en el sistema aromático. De no ser así, los enlaces P-C endocíclicos estarían notablemente acortados con respecto al enlace P-C exocíclico. Como resultado de todo esto, se puede concluir que el sistema de ditienofosfol presenta una elevada conjugación  $\pi$ , manteniendo la baja aromaticidad del anillo central de fosfol.

Lo más sorprendente de los ditienofosfoles es, sin lugar a dudas, su intensa luminiscencia con rendimientos cuánticos asombrosamente elevados, del 35 al 88%,<sup>11b</sup> prueba de que la emisión radiativa de estos compuestos está altamente favorecida. Además, sus propiedades optoelectrónicas son especialmente sensibles a las modificaciones químicas que se lleven a cabo en su esqueleto (bien en el átomo de fósforo o en las posiciones 2 y 6).

La mayoría de estas propiedades pueden ser explicadas en base a la disposición de los orbitales frontera.<sup>26</sup> El HOMO contiene un plano nodal que pasa por el átomo de fósforo y el LUMO contiene el enlace P-R exocíclico. En consecuencia, las propiedades optoelectrónicas de los ditienofosfoles son particularmente sensibles a las modificaciones que suceden en el átomo de fósforo. Los cambios químicos que ocurran sobre dicho átomo modificarán relativamente el nivel energético del LUMO y, por tanto, las propiedades fotofísicas del sistema en su conjunto.

Dada la baja participación del par electrónico del átomo de fósforo en el sistema aromático, y análogamente a los 2,5-diarilfosfoles, los ditienofosfoles ofrecen también la posibilidad de llevar a cabo una serie de modificaciones sencillas mediante las cuales, a partir de una misma estructura, se puede acceder a diversos derivados con diferentes propiedades (Esquema 4).



**Esquema 4.** Reactividad de los ditienofosfoles en el átomo de fósforo.

La oxidación es una de las reacciones mediante la cual se puede modificar el átomo de fósforo. Se trata de un proceso muy general que se lleva a cabo con rendimientos prácticamente cuantitativos. Los agentes oxidantes que se pueden emplear varían desde  $H_2O_2$  y  $Bu^OOH$  hasta reacciones con azufre elemental.<sup>24,26,27</sup> Como consecuencia de este proceso, los máximos de longitudes de onda de absorción y emisión experimentan un desplazamiento hacia el rojo. Este fenómeno ha podido ser explicado mediante cálculos mecanocuánticos.<sup>23</sup> En ellos se establece que la reducción en la diferencia energética HOMO-LUMO viene dada fundamentalmente por una disminución relativa en la energía del LUMO. Esto está en concordancia con la disposición orbitalaria anteriormente comentada, dado que el HOMO de la molécula no contiene contribución alguna del átomo

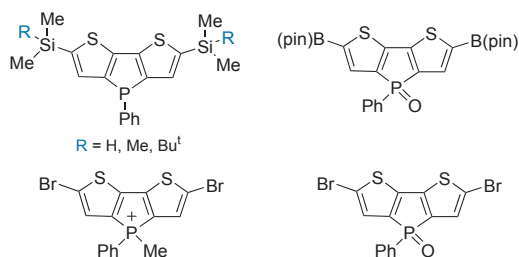


de fósforo. Cabe destacar también que la intensidad de fluorescencia de los ditienofosfoles oxidados con oxígeno es mayor que la intensidad de aquellos oxidados con azufre, como consecuencia de la habilidad que tiene el azufre para el “*quenching*” de la fluorescencia.

Además de las oxidaciones, el par de electrones del fósforo queda disponible para reaccionar con, por ejemplo, ácidos de Lewis y electrófilos como pueden ser los boranos.<sup>24,26,27b</sup> También son posibles reacciones con triflato de metilo, dando lugar a la sal correspondiente (Esquema 4). Al igual que sucedía con los 2,5-diarilfosfoles, con esta transformación es con la que se consigue el mayor desplazamiento de los máximos de longitudes de onda, tanto de absorción como de emisión, hacia el rojo. La carga positiva localizada sobre el átomo de fósforo aumenta la capacidad aceptora de éste, produciendo una disminución en el nivel energético del LUMO y como consecuencia una disminución en la diferencia energética HOMO-LUMO. Además, hay que destacar que la metilación del centro de fósforo provoca que el sistema de ditienofosfol pueda ser soluble en agua.<sup>28</sup>

Por último, este tipo de fosfoles también está sujeto a reacciones de coordinación.<sup>26,29</sup> Los rayos X de los complejos basados en Pd, Pt, W y Au revelan que las propiedades estructurales de los ditienofosfoles no se ven apenas alteradas tras la complejación. A pesar de esto, la capacidad aceptora del fósforo aumenta ligeramente observándose así el típico desplazamiento de los máximos de absorción y emisión hacia el rojo. La magnitud de ese desplazamiento no es siempre predecible ya que depende de numerosos factores como son la naturaleza del metal, la sustitución del ditienofosfol y la geometría del complejo resultante.<sup>29</sup> Mientras que los complejos de Pt, W, Fe y Rh presentan una fluorescencia relativamente intensa, los complejos de oro han mostrado poseer interesantes propiedades optoelectrónicas que pueden ser moduladas mediante la modificación del esqueleto de ditienofosfol. Tanto la intensa emisión en disolución como en estado sólido hacen de los fosfoles coordinados con oro compuestos atractivos para ser utilizados en la fabricación de dispositivos electrónicos avanzados.<sup>29</sup>

Como se ha mencionado anteriormente, no sólo las reacciones sobre el átomo de fósforo permiten modular las propiedades optoelectrónicas, sino también la introducción de diferentes funcionalidades en las posiciones 2 y 6 (Figura 8). Es importante destacar que el efecto optoelectrónico que producen los sustituyentes en esas posiciones es aditivo al que provocan las modificaciones sobre el centro de fósforo. En general, la presencia de grupos electroattractores en los anillos de tiofeno así como la extensión de la deslocalización  $\pi$  da lugar a un

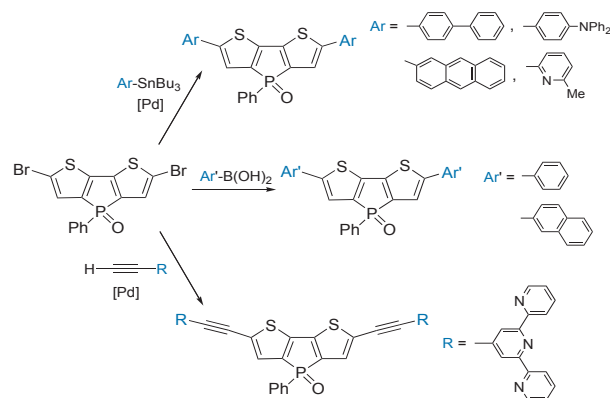


**Figura 8.** Derivados de sililo, pinacolborilo y 2,6-dibromoditienofosfol.

desplazamiento de las longitudes de onda de absorción y emisión hacia el rojo. Una excepción son los derivados de sililo, cuyos máximos de absorción son desplazados hacia el rojo mientras que la emisión permanece prácticamente inalterada.<sup>26,27b</sup>

Por otro lado, la funcionalización con pinacolboranos ha permitido el acceso a especies de bis(pinacolboro), que pueden ser utilizadas como sensores de ion fluor dada la selectividad que presentan ante este tipo de aniones.<sup>27a</sup>

La introducción de sustituyentes bromo en las posiciones 2 y 6 se puede llevar a cabo por tratamiento con NBS. Como con otros sustituyentes electroattractores, el bromo disminuye la diferencia de energía entre el HOMO-LUMO originando el desplazamiento de las longitudes de onda hacia el rojo. Estos derivados bromados son muy importantes dado que permiten introducir en dichas posiciones homo- y heteroarilos, así como triples enlaces, mediante diferentes reacciones de acoplamiento (Esquema 5).<sup>30</sup>



**Esquema 5.** Síntesis de derivados de ditienofosfol mediante reacciones de acoplamiento.

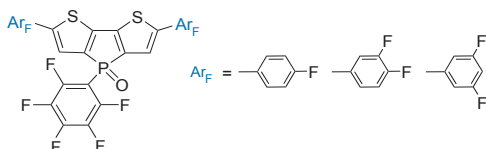
De esta forma se puede extender la conjugación de los ditienofosfoles a lo largo de diferentes sistemas aromáticos. Como consecuencia, los niveles HOMO-LUMO se ven afectados de tal manera que se logran alcanzar longitudes de onda de emisión ( $\lambda = 511\text{-}566\text{ nm}$ ) mayores que las conseguidas modificando únicamente el centro de fósforo ( $\lambda = 453\text{-}495\text{ nm}$ ). El intervalo de fluorescencia se extiende así a la región de color amarillo-naranja (Figura 9).



**Figura 9.** Fluorescencia de diferentes derivados homo- y heteroarílicos de ditienofosfol. Imagen cedida por el Prof. Thomas Baumgartner.

Los rendimientos cuánticos de estos sistemas  $\pi$ -extendidos son particularmente excelentes (36-68%), a pesar de que disminuyen con respecto al ditienofosfol sin funcionalizar (88%). Esta disminución puede ser explicada en base al aumento de los grados de libertad y, por tanto, al aumento de transiciones no radiativas.

Con objeto de reducir aún más la diferencia energética HOMO-LUMO, recientemente se han preparado una serie de derivados que incorporan átomos de flúor, tanto en el fenilo unido directamente al átomo de fósforo como en los anillos de las posiciones 2 y 6 (Figura 10).<sup>31</sup> Mediante cálculos teóricos se confirmó que la introducción de los átomos de flúor en la estructura provocaba una disminución en la energía del LUMO en comparación con los sistemas no fluorados, siendo más acusado dicho descenso en los derivados *meta*-sustituídos. Sin embargo, no se pudieron alcanzar longitudes de onda de emisión mayores a 566 nm, logrando como máximo llegar a 539 nm.

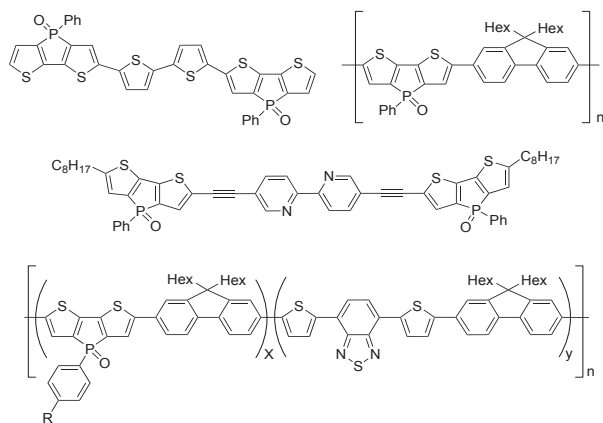


**Figura 10.** Derivados fluorados de ditienofosfol.

El mayor desplazamiento hacia el rojo de la longitud de onda de emisión de este tipo de derivados se ha conseguido mediante el empleo del grupo difenilamino como sustituyente en las posiciones 2 y 6 ( $\lambda=566$  nm). Si se compara con la longitud de onda de emisión del ditienofosfol sin ningún tipo de funcionalización,  $\lambda=415$  nm, resulta asombrosa la posibilidad que ofrece este sistema de modular las propiedades luminiscentes.

A partir de los 2,6-dibromoderivados, usando reacciones de acoplamiento, también se han podido preparar oligómeros<sup>32</sup> y copolímeros  $\pi$ -conjugados<sup>26,28,30,33</sup> (Figura 11).

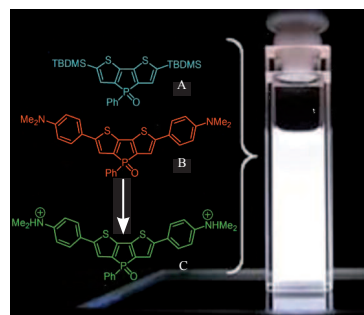
Las propiedades fotoluminiscentes de los oligómeros que presentan anillos de bipyridina<sup>32a</sup> se pueden modificar mediante complejación con metales de transición como Zn, Pt o Ru, observando fenómenos de transferencia de carga intramolecular. Por otro lado, los copolímeros de ditienofosfol-fluoreno



**Figura 11.** Oligómeros y copolímeros  $\pi$ -conjugados de ditienofosfol.

fueron preparados por Baumgartner y *col.* con la intención de investigar las propiedades ópticas de estas estructuras macromoleculares y con el fin último de ser empleados en células solares orgánicas. Cabe destacar de estos polímeros los elevados rendimientos cuánticos que poseen (46%). Además, cambiando las diferentes unidades monoméricas que forman los copolímeros, las propiedades de emisión pueden ser moduladas.

En este sentido, se ha sintetizado un polímero que emite luz blanca por combinación de tres cromóforos diferentes (azul, naranja, verde), gracias a la incorporación de dos monómeros de ditienofosfol (A y B) en poliestireno (Figura 12). Una simple protonación de los grupos amino del óxido de fosfol B permite la obtención del componente verde (C). Estos resultados son muy interesantes dado que las emisiones observadas son similares a las de las bombillas incandescentes.<sup>34</sup>

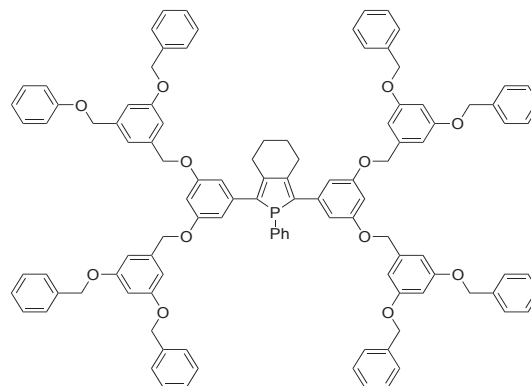


**Figura 12.** Monómeros modelo de ditienofosfol cuya combinación permite la emisión de luz blanca.

## Fosfoles y dendrímeros

En la literatura existen pocos ejemplos que combinen fosfoles con dendrímeros. El primero de ellos fue descrito en 2007 por Tanaka y *col.*<sup>35</sup> Se trata de una estructura con ramificaciones no conjugadas de tipo poli(benciléter) (en la Figura 13 se muestra la segunda generación).

Este tipo de compuestos mostró una intensa fotoluminiscencia azul, observándose que tanto el rendimiento cuántico como la transferencia de energía desde las ramas dendríticas al núcleo de fosfol aumentaban con la generación del dendrímero. A su vez, ofrecen la posibilidad de modular sus propiedades ópticas mediante la oxidación del átomo de fósforo.



**Figura 13.** Dendrímero de segunda generación con núcleo de fosfol.

En un trabajo más reciente, el grupo de Tanaka *et al.* ha diseñado nuevos derivados que introducen azúcares en las ramificaciones de este tipo de sistemas (Figura 14). Estos compuestos presentan aplicación como sensores fluorescentes de lectinas ya que en su presencia son capaces de formar agregados con una intensa emisión azul.<sup>36</sup>

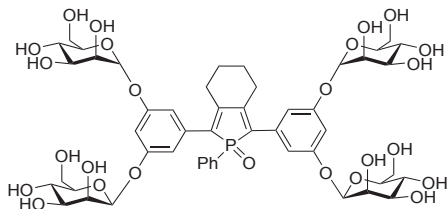
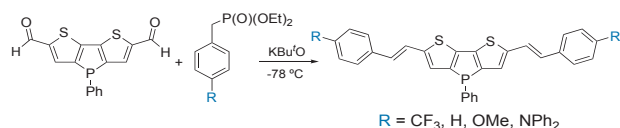


Figura 14. Fosfol dendrítico con azúcares en las ramificaciones.

Otra interesante aplicación, pero basada en un proceso inverso, es la encontrada en los dendrímeros de primera generación con núcleos de fosfol oxidado. Este tipo de compuestos tienen la habilidad de detectar trazas (nanogramos) de explosivos nitrogenados aromáticos como el 2,4,6-trinitrotolueno (TNT) por “*quenching*” de la fluorescencia.<sup>37</sup>

Motivados por la escasez de ejemplos que se pueden encontrar en la literatura, y tomando como base la experiencia que nuestro grupo de investigación posee en la síntesis de estructuras dendríticas  $\pi$ -conjugadas,<sup>38</sup> nos planteamos introducir ramas de oligofenilvinileno (OPV) en sistemas de ditienofosfol con objeto de mejorar sus propiedades fotofísicas.



Esquema 6. Síntesis de 2,6-diarilvinilenditienofosfoles.

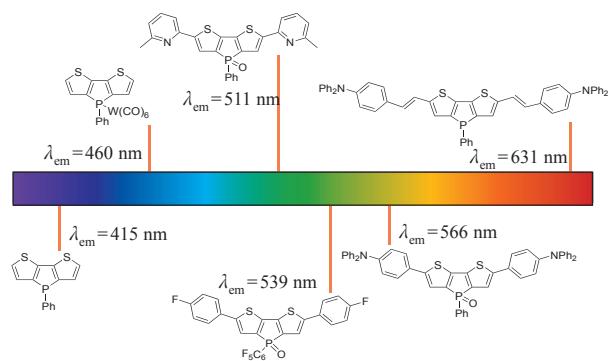


Figura 15. Máximos de emisión de derivados de ditienofosfol.

En una primera aproximación, se prepararon diversos derivados de 2,6-diarilvinilenditienofosfol mediante una reacción de Wittig-Horner entre el 2,6-diformilditienofosfol [3,2-*b*:2',3'-*d'*] fosfol y los correspondientes fosfonatos benílicos con sustituyentes dadores y aceptores de electrones en posición *para* (Esquema 6).<sup>39</sup>

Estos compuestos muestran una intensa fluorescencia, con colores de emisión que varían desde el rojo al verde dependiendo del sustituyente R. En concreto, el derivado con grupos  $NPh_2$  presenta un máximo de longitud de onda de emisión de 631 nm, que es el mayor valor conocido para un material molecular con una unidad de ditienofosfol, y permite alcanzar la región de colores rojos del espectro visible (Figura 15).

Mediante una aproximación similar, también se han preparado los derivados dador-aceptor asimétricos mostrados en la Figura 16. El estudio de las propiedades de óptica no lineal desveló que los compuestos preparados eran capaces de absorber dos fotones simultáneamente en un rango de longitud de onda adecuado para aplicaciones biológicas y biomédicas.<sup>40</sup>

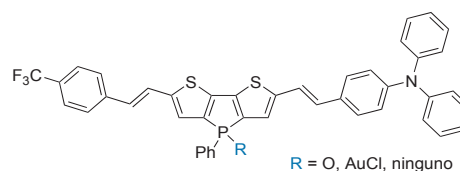


Figura 16. 2,6-diarilvinilenditienofosfoles asimétricos.

Todos los 2,6-diarilvinilenderivados anteriores pueden considerarse como los compuestos de “generación cero” de los correspondientes fosfoles dendríticos de primera generación (Figura 17), los cuáles fueron preparados utilizando una ruta sintética similar a la mostrada en el Esquema 6. La oxidación del átomo de fósforo, que se realizó fácilmente *in situ* con peróxido de hidrógeno, proporciona materiales estables al aire y a la humedad.<sup>39</sup>

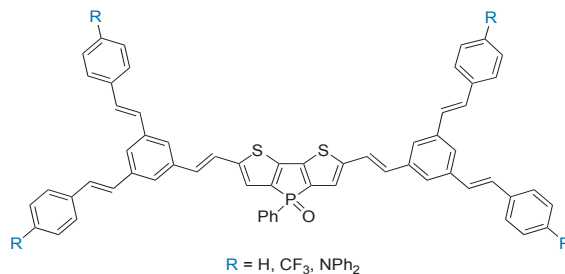
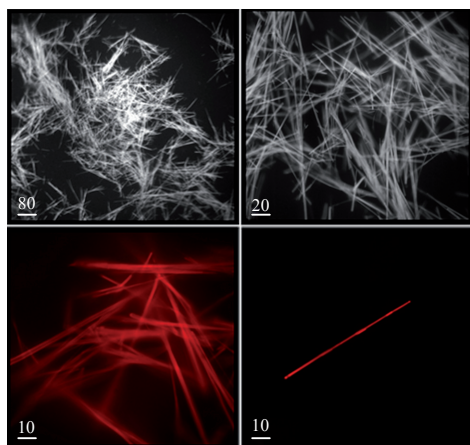


Figura 17. Ditienofosfol dendrítico de primera generación.

El estudio de las propiedades ópticas de estos compuestos mostró que las ramas de OPV actúan como antenas capturando los fotones de la luz incidente y transfiriendo la energía al núcleo de ditienofosfol, que emite con una intensidad amplificada de entre 40-60%.

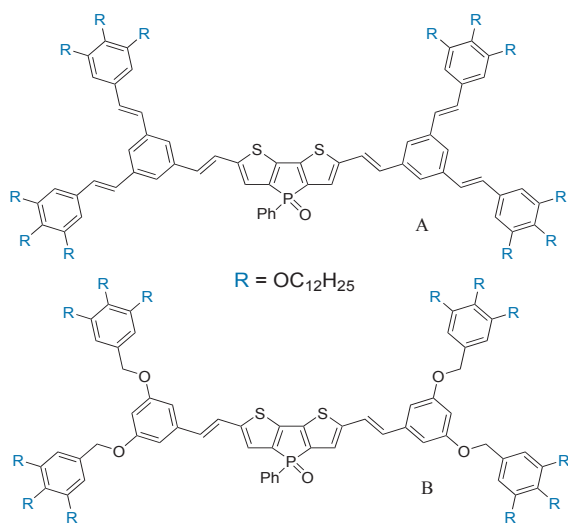
Un comportamiento especialmente interesante fue encontrado en el compuesto con  $R=H$ . A pesar de la geometría piramidalizada del centro de fósforo, este derivado es capaz de autoorganizarse en microfibras en un disolvente como THF. Este comportamiento fue atribuido a la agregación unidimensional de moléculas a lo largo de un eje. Dichas fibras pudieron ser identificadas, medidas y fotografiadas, mostrando una intensa fluorescencia como se puede observar en la parte inferior de la Figura 18.



**Figura 18.** Imágenes tomadas con un microscopio confocal de las fibras del ditiénofosfol dendrítico con R=H (ver Figura 17) en THF. Escala en  $\mu\text{m}$ .

El caso anterior es un claro ejemplo de como una adecuada elección de los sustituyentes periféricos permite modular el comportamiento supramolecular de estas estructuras dendríticas. En general, la organización supramolecular de un compuesto depende básicamente del equilibrio entre las fuerzas intermoleculares atractivas y/o repulsivas. Una estructura molecular plana y rígida tenderá a la agregación (debido a fuerzas atractivas de tipo  $\pi$ - $\pi$ -stacking y/o van der Waals, entre otras) y por lo tanto a la precipitación. Por otro lado, una estructura más flexible dificultará la ordenación espacial de las moléculas. El balance adecuado entre las partes rígidas y flexibles de una molécula permite la obtención de estructuras supramoleculares tridimensionales capaces de atrapar moléculas de disolventes (geles), o bien con propiedades de fase líquida y sólida simultáneamente (cristales líquidos).

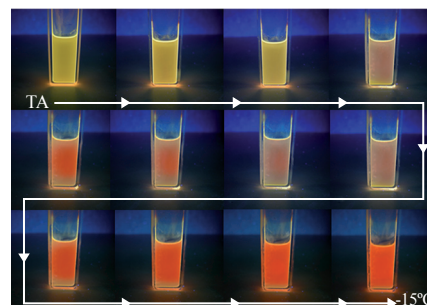
Por tanto, motivados por la posibilidad de formar agregados ordenados a partir de estructuras dendríticas derivadas de ditiénofosfol, se sintetizaron una serie de compuestos que



**Figura 19.** Ditiénofosfoles dendríticos con cadenas hidrocarbonadas flexibles en la periferia.

incorporaban cadenas hidrocarbonadas flexibles en la periferia de las ramas dendríticas (Figura 19).<sup>41</sup>

El balance entre la parte central rígida de la estructura y las ramas flexibles es crucial para controlar la organización supramolecular. Como consecuencia, todos estos materiales exhiben la capacidad de formar geles altamente fluorescentes a diferentes temperaturas y/o con distintos disolventes, pudiéndose modular el color de emisión tanto con la temperatura como con el tipo de disolvente empleado (Figura 20).

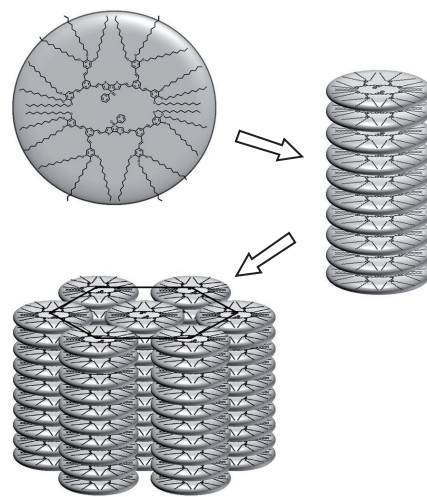


**Figura 20.** Cambio en el color de fluorescencia para el ditiénofosfol dendrítico A (ver Figura 19) durante la transición disolución  $\rightarrow$  gel desde temperatura ambiente (TA) hasta  $-15^\circ\text{C}$ .

Por microscopía óptica se pudo observar que la estructura tridimensional de los geles también dependía en gran medida del disolvente empleado, lo cual justificaba la obtención de diferentes colores de emisión con diferentes disolventes.

En ausencia de disolvente estos derivados presentan además propiedades mesógenas (de cristal líquido) a temperatura ambiente. Mediante técnicas de POM (microscopía óptica de luz polarizada) y XRD (difracción de rayos X) pudo establecerse una mesofase de tipo columnar hexagonal para este tipo de compuestos, independientemente de la relación parte flexible/parte rígida (Figura 21).

Esta serie de compuestos representa un interesante ejemplo de moléculas que combinan propiedades de cristal líquido a la vez que pueden formar geles en disolución.



**Figura 21.** Vista esquemática del empaquetamiento columnar hexagonal de los ditiénofosfoles dendríticos. Se necesitan dos moléculas para generar el disco.

## Conclusiones

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo sintético para la preparación de nuevos derivados de fosfol. Estos sistemas se han mostrado extraordinariamente versátiles, como resultado de las sencillas modificaciones que se pueden llevar a cabo en su estructura. El átomo de fósforo de los sistemas de fosfol puede reaccionar con agentes oxidantes, ácidos de Lewis y coordinar metales de transición, ofreciendo una variedad única de posibilidades sintéticas que, junto con el bajo grado de aromaticidad que presentan estos sistemas, permiten modular fácilmente las propiedades electrónicas del anillo. La naturaleza de los sustituyentes en el resto de posiciones del anillo también ejerce una gran influencia sobre dichas propiedades.

La incorporación de la unidad de fosfol en esqueletos  $\pi$ -conjugados ha permitido desarrollar nuevos materiales con fascinantes propiedades. Concretamente, la presencia de grupos fenilvinileno en las posiciones 2 y 6 del sistema de ditieno[3,2-*b*:2',3'-*d*]fosfol ha permitido modular la longitud de onda de emisión de estos compuestos hasta cubrir prácticamente todo el espectro visible. Cuando se introducen ramas dendríticas se pueden obtener materiales que se autoorganizan en diferentes tipos de estructuras como microfibras, geles y cristales líquidos.

No obstante, el desarrollo de estas moléculas basadas en el átomo de fósforo está todavía en su infancia, y la aplicación de estos sistemas más allá de estudios fundamentales supone uno de los retos a día de hoy.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha (proyecto PEI11-0106-5042) el apoyo económico recibido. C. R. N. quiere agradecer, asimismo, a la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha la concesión de una beca predoctoral.

## Bibliografía

- a) F. Mathey, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 429–453. b) L. D. Quin, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2 (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. V. Scriven), Pergamon, Oxford **1996**, pp. 757–856.
- G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann.* **1953**, *580*, 44–57.
- a) E. H. Braye, W. Hubel, *Chem. Ind. (London)* **1959**, 1250–1251. b) F. C. Leavitt, T. A. Manuel, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3163–3164.
- a) C. Charrier, H. Bonnard, G. De Lauzon, F. Mathey, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6871–6877. b) C. Charrier, F. Mathey, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5025–5028.
- a) W. Schäfer, A. Schweig, F. Mathey, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 407–414. b) E. Mattmann, F. Mathey, A. Sevin, G. Frison, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1208–1213. c) E. Mattmann, F. Mercier, L. Ricard, F. Mathey, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5422–5425. d) D. Delaere, P. T. Nguyen-Nguyen, M. T. Nguyen, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *383*, 138–142. e) E. Mattmann, D. Simonutti, L. Ricard, F. Mercier, F. Mathey, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 755–758.
- a) W. Egan, R. Tang, G. Zon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6205–6216. b) D. Delaere, A. Dransfeld, M. T. Nguyen, L. G. Vanquickenborne, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2631–2636. c) S. Pelzer, K. Wichmann, R. Wesendrup, P. Schwerdtfeger, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6387–6394.
- D. B. Chesnut, L. D. Quin, *Heteroatom Chem.* **2007**, *18*, 754–758.
- C. Hay, M. Hissler, C. Fischmeister, J. Rault-Berthelot, L. Toupet, L. Nyulászi, R. Réau, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4222–4236.
- L. Nyulászi, O. Hollóczki, C. Lescop, M. Hissler, R. Réau, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 996–998.
- a) P. V. R. Schleyer, H. Jiao, B. Goldfuss, P. K. Freeman, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 337–340. b) D. B. Chesnut, L. D. Quin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9638–9643. c) A. Dransfeld, L. Nyulászi, P. V. R. Schleyer, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4413–4416. d) L. J. Nyulászi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1996**, *100*, 6194–6198. e) L. J. Nyulászi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1995**, *99*, 586–591. f) D. Quiñero, C. Garau, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P. M. Deyà, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 433–438.
- a) T. Baumgartner, R. Réau, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4681–4727. b) M. G. Hobbs, T. Baumgartner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 3611–3628. c) Y. Matano, H. Imahori, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1258–1271.
- D. Le Vilain, C. Hay, V. Deborde, L. Toupet, R. Réau, *Chem. Commun.* **1999**, 345–346.
- a) P. J. Fagan, W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2310–2312. b) P. J. Fagan, W. A. Nugent, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1880–1889.
- a) C. Hay, C. Fischmeister, M. Hissler, L. Toupet, R. Réau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1812–1815. b) M. Sauthier, B. Le Guennic, V. Deborde, L. Toupet, J. F. Halet, R. Réau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 228–231. c) C. Fave, M. Hissler, K. Sénéchal, I. Ledoux, J. Zyss, R. Réau, *Chem. Commun.* **2002**, 1674–1675. d) C. Fave, T. Y. Cho, M. Hissler, C. W. Chen, T. Y. Luh, C. C. Wu, R. Réau, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9254–9255. e) F. Leca, M. Sauthier, V. Deborde, L. Toupet, R. Réau, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3785–3795. f) C. Hay, C. Fave, M. Hissler, J. Rault-Berthelot, R. Réau, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3467–3470. g) C. Fave, M. Hissler, T. Kárpáti, J. Rault-Berthelot, V. Deborde, L. Toupet, L. Nyulászi, R. Réau, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6058–6063. h) H. C. Su, O. Fadhel, C. J. Yang, T. Y. Cho, C. Fave, M. Hissler, C. C. Wu, R. Réau, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 983–995. i) J. Crassous, R. Réau, *Dalton Trans.* **2008**, 6865–6876. j) O. Fadhel, D. Szieberth, V. Deborde, C. Lescop, L. Nyulászi, M. Hissler, R. Réau, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4914–4924. k) O. Fadhel, Z. Benkő, M. Gras, V. Deborde, D. Joly, C. Lescop, L. Nyulászi, M. Hissler, R. Réau, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11340–11356.
- a) M. Ogasawara, A. Ito, K. Yoshida, T. Hayashi, *Organometallics* **2006**, *25*, 2715–2718. b) S. Graule, M. Rudolph, N. Vanthuyne, J. Autschbach, C. Roussel, J. Crassous, R. Réau, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3183–3185. c) S. Graule, M. Rudolph, W. Shen, J. A. Gareth Williams, C. Lescop, J. Autschbach, J. Crassous, R. Réau, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5976–6005. d) A. I. Aranda Pérez, T. Biet, S. Graule, T. Agou, C. Lescop, N. R. Branda, J. Crassous, R. Réau, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1337–1351.
- D. Joly, D. Tondelier, V. Deborde, B. Geffroy, M. Hissler, R. Réau, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1603–1611.
- a) Y. Moriaski, Y. Aiki, Y. Chujo, *Macromolecules* **2003**, *36*, 2594–2597. b) H. S. Na, Y. Morisaki, Y. Aiki, Y. Chujo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 2867–2875. c) Y. Morisaki, H. S. Na, Y. Aiki, Y. Chujo, *Polym. Bull.* **2007**, *58*, 777–784. d) H. S. Na, Y. Morisaki, Y. Aiki, Y. Chujo, *Polym. Bull.* **2007**, *58*, 645–652.
- a) H. Urabe, T. Hata, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4261–4264. b) H. Urabe, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6756–6757. c) F. Sato, H. Urabe, S. Okamoto, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2835–2886.
- Y. Matano, T. Miyajima, H. Imahori, Y. Kimura, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6200–6205.

20. a) Y. Matano, M. Nakashima, H. Imahori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1–5. b) Y. Matano, M. Nakashima, A. Saito, H. Imahori, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3338–3341.
21. a) Y. Matano, T. Nakabuchi, T. Miyajima, H. Imahori, H. Nakano, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5713–5716. b) Y. Matano, M. Nakashima, T. Nakabuchi, H. Imahori, S. Fujishige, H. Nakano, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 553–556. c) Y. Matano, H. Imahori, *Accounts Chem. Res.* **2009**, *42*, 1193–1204. d) T. Nakabuchi, M. Nakashima, S. Fujishige, H. Nakano, Y. Matano, H. Imahori, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 375–389. e) T. Nakabuchi, Y. Matano, H. Imahori, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1112–1115.
22. D. Delaere, M. T. Nguyen, L. G. Vanquickenborne, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 838–846.
23. a) D. Delaere, M. T. Nguyen, L. G. Vanquickenborne, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 1522–1530. b) J. Ma, S. Li, J. Yuansheng, *Macromolecules* **2002**, *35*, 1109–1115. c) U. Salzner, J. B. Lagowski, P. G. Pickup, R. A. Poirier, *Synth. Met.* **1998**, *96*, 177–179.
24. T. Baumgartner, T. Neumann, B. Wirges, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6197–6201. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *116*, 6323–6328.
25. I. F. Perepichka, D. F. Perepichka, H. Meng, F. Wudl, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2281–2305.
26. T. Baumgartner, W. Bergmans, T. Kárpáti, T. Neumann, M. Nieger, L. Nyulászi, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4687–4699.
27. a) T. Neumann, Y. Dienes, T. Baumgartner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 495–497. b) T. Baumgartner, W. Wilk, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 503–506.
28. S. Durben, Y. Dienes, T. Baumgartner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5893–5896.
29. Y. Dienes, M. Eggenstein, T. Neumann, U. Englert, T. Baumgartner, *Dalton Trans.* **2006**, 1424–1433.
30. a) Y. Dienes, S. Durben, S. D. Kárpáti, T. Neumann, U. Englert, L. Nyulászi, T. Baumgartner *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7487–7500. b) D. R. Bai, C. Romero-Nieto, T. Baumgartner, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1250–1260.
31. Y. Ren, Y. Dienes, S. Hettel, M. Parvez, B. Hoge, T. Baumgartner, *Organometallics* **2009**, *28*, 734–740.
32. a) D. R. Bai, T. Baumgartner, *Organometallics* **2010**, *29*, 3289–3297. b) S. Durben, T. Linder, T. Baumgartner, *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1585–1592.
33. S. Durben, D. Nickel, R. A. Krüger, T. C. Sutherland, T. Baumgartner, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 8179–8190.
34. C. Romero-Nieto, S. Durben, I. M. Kormos, T. Baumgartner, *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 3625–3631.
35. a) T. Sanji, K. Shiraishi, M. Tanaka, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3611–3614. b) K. Shiraishi, T. Kashiwabara, T. Sanji, M. Tanaka, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1680–1684.
36. T. Sanji, K. Shiraishi, M. Tanaka, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, *1*, 270–273.
37. K. Shiraishi, T. Sanji, M. Tanaka, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, *1*, 1379–1382.
38. J. C. García-Martínez, E. Díez-Barra, J. Rodríguez-López, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 267–290.
39. C. Romero-Nieto, S. Merino, J. Rodríguez-López, T. Baumgartner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4135–4145.
40. C. Romero-Nieto, K. Kamada, D. T. Cramb, S. Merino, J. Rodríguez-López, T. Baumgartner, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5225–5231.
41. C. Romero-Nieto, M. Marcos, S. Merino, J. Barberá, T. Baumgartner, J. Rodríguez-López, *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 4088–4099.

# ChemPubSoc Europe

● 16 societies ● 11 journals ● 1 network

**Impact Factors:**

- CHEMISTRY A EUROPEAN JOURNAL: 5.476
- EurJIC: 2.509
- EurJOC: 3.206
- CHEM-CAT-CHEM: 3.345
- CHEMBIOCHEM: 3.945
- CHEM-PLUS-CHEM: 3.306
- CHEM-IMPACT-CHEM: 3.339
- CHEM-SUS-CHEM: 6.325
- ChemistryOPEN: New!
- CHEMPLUSCHEM: New!
- Angewandte Chemie: 12.730

**E-magazine for chemists:** ChemViews

**High Impact Factor journals**

**Short publication times**

**Excellent authors**

**Top editorial services**

**Supported by 73,000 society members**

**Closely associated with:** Angewandte Chemie

[www.ChemistryViews.org](http://www.ChemistryViews.org)

[www.chempubsoc.eu](http://www.chempubsoc.eu)

**ChemistryViews**

**ChemPubSoc Europe**

PSI 11-16067-0V

## ¿Divulgar?

José Elguero

**Resumen:** Divulgar es esencial, pero respetando el papel del gobierno.

**Palabras clave:** Divulgación, sociedad, gobierno.

**Abstract:** Popular science is compulsory for a scientist but the role of government must be respected.

**Keywords:** Popular science, society, government.

Se oye frecuentemente, y se acepta como cierto, que hay que hacer divulgación porque la sociedad nos paga y debemos justificarlo ante ella. Creo que es una idea falaz y peligrosa. Todos sabemos cómo funciona el sistema. Tiene dos niveles y dos sentidos: de abajo-arriba, la sociedad paga sus impuestos, el gobierno los gestiona y una parte de los recursos los destina a investigación (Universidades, OPIs y empresas); de arriba-abajo, los investigadores dan cuenta al gobierno (vía sus ministerios de tutela) de cómo han gastado el dinero (¿y Dios sabe con qué frecuencia estamos controlados!), el gobierno da cuenta a los ciudadanos de cómo ha gastado el dinero recaudado y, cada cuatro años, los electores aprueban o rechazan la gestión del gobierno.

Estas consideraciones valen para médicos, jueces, militares..., por un lado, y para un campesino de Terrasa o un empresario de Plasencia, por el otro.

¿Es que los ciudadanos van a modificar sus intenciones de voto si los científicos les explican lo que y por qué lo hacen? Obviamente, no. ¿Es que los investigadores van a cambiar sus líneas de trabajo porque ciudadanos no cualificados se lo digan? Tampoco.

Lo que se propone es “*bypasear*” al gobierno y establecer un diálogo directo entre investigadores y contribuyentes. Todos sabemos también lo que implica un modelo de sociedad con un Estado mínimo. Por eso la propuesta de justificar directamente nuestra actividad a la sociedad no sólo es falaz, también es peligrosa.

¿Hay que hacer divulgación? Sí y es muy importante hacerlo. Pero no por lo que se dice. Divulgar tiene una serie

de efectos muy beneficiosos: una sociedad más culta, una sociedad que aprende a razonar con rigor, una sociedad que puede juzgar mejor. Para nosotros, divulgar es una actividad esencial, forma parte de nuestra vida. Se puede decir que dar clases o escribir libros de texto es divulgar, es resumir de una forma clara y asimilable conocimientos complejos adquiridos durante décadas.

Explicar a los niños, cuanto más pequeños mejor, lo que es la ciencia es la única garantía de supervivencia de nuestros trabajos. Nuestra memoria sólo vivirá en los conocimientos de futuras generaciones.



J. Elguero

Instituto de Química Médica, CSIC,  
Juan de la Cierva, 3, 28006 Madrid.  
C-e: [iqmbel7@iqm.csic.es](mailto:iqmbel7@iqm.csic.es)

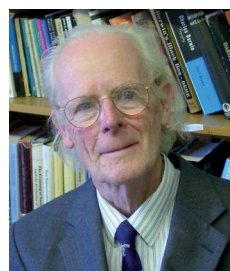
**Recibido: 10/11/2011. Aceptado: 30/11/2011.**



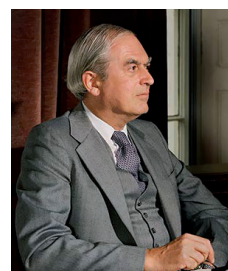
Horace Freeland



Judson John Maddox



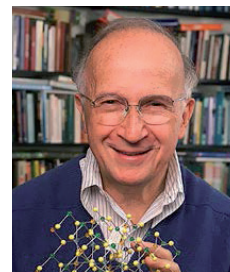
John Maynard Smith



Peter Medawar



Richard Dawkins



Roald Hoffmann

**Figura 1.** Grandes divulgadores.

# Revalorización de la glicerina para producir aditivos de combustibles mediante eterificación con olefinas C<sub>5</sub>

José Felipe Izquierdo, Maribel Galán, Luis Jutglar, Miguel Villarrubia

**Resumen:** Teniendo en cuenta que la glicerina se forma como subproducto de la síntesis del biodiesel y que los isoamilenos (2-metil-1-buteno y 2-metil-2-buteno) se añaden directamente a la gasolina pero se vaporizan muy fácilmente y producen ozono troposférico, el presente trabajo trata de utilizar estos compuestos (glicerina e isoamilenos) para que reaccionen entre sí en fase líquida y catalizados mediante sólidos de carácter ácido (principalmente resinas de intercambio iónico en forma ácida) para producir éteres que tienen las mismas propiedades del biodiesel o el diesel.

**Palabras Clave:** Glicerina, isoamilenos, eterificación, biocombustibles, resinas de intercambio iónico.

**Abstract:** Glycerol is a byproduct of the biodiesel synthesis, whereas isoamylenes (2-methyl-1-butene and 2-methyl-2-butene) are usually added to gasoline but these are easily vaporized, which leads to the production of tropospheric ozone. Bearing in mind the above considerations, this work is intended to study the reaction between glycerol and isoamylenes in liquid phase and catalysed by acidic solids (mainly ion-exchange resins in acidic form) with the aim of producing ethers with properties closely resembling those of biodiesel or diesel.

**Keywords:** Glycerol, isoamylenes, etherification, biofuels, ion-exchange resins.

## Introducción

### Revalorización de la glicerina

El principal subproducto del proceso de producción de biodiesel es la glicerina (1,2,3-propanotriol), compuesto que se genera en una proporción de aproximadamente el 10% en peso. La glicerina cruda así obtenida posee muy poco valor económico puesto que presenta una elevada concentración de impurezas.

Los tratamientos y procesos de refinado a los que es sometida la glicerina cruda dependen del rendimiento o grado de pureza comercial requerido. La glicerina empleada en los mercados cosmético y farmacéutico debe presentar un elevado grado de pureza (superior al 99,7%), por lo que muchos productores de biodiesel a pequeña o mediana escala no pue-

den hacer frente a los costes de purificación de la glicerina a través de procesos de destilación.

Adicionalmente a los elevados costos que supone la purificación de la glicerina, durante la última década la producción de biodiesel ha crecido de forma exponencial dando lugar a un excedente de glicerina que en un futuro cercano, los usos tradicionales no podrán absorber.

La recesión económica de estos últimos años ha tenido un efecto devastador en la industria química de manera que los planes de construcción de nuevas plantas en Asia, Europa y USA para la conversión catalítica de la glicerina en otros productos no se han cumplido. En USA, la producción de biodiesel en 2009 ha sido un 50% menor que en 2008. A pesar de eso, en ese mismo periodo, la fabricación global de biodiesel alcanzó los 40 millones de toneladas debido a la entrada de nuevos países fabricantes como Argentina, India, Las Filipinas, Brasil y países del continente africano.<sup>1</sup> En opinión de algunos expertos en temas de biodiesel, la glicerina puede resultar ser “el nuevo biodiesel” y consideran que en Europa la producción de biodiesel podría ser en este año 2010 que acaba de terminar de 9 millones de toneladas y, en consecuencia, la producción de glicerina por esta vía sería de 900.000 toneladas<sup>1</sup> (un 10% en peso).

Ante esta situación y las perspectivas de futuro, son varias las sustancias en las que la glicerina tanto cruda como pura se puede transformar en:<sup>2,3,4,20</sup>

- hidrógeno, gas de síntesis e hidrocarburos mediante procesos de pirólisis, gasificación con vapor y reacciones de reformado catalítico.
- acroleína, ácido acrílico y acrilonitrilo mediante deshidratación.
- dihidroxiacetona por oxidación selectiva.
- 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol y etilenglicol por hidrogenolisis.



J. F. Izquierdo<sup>1</sup>

M. Galán<sup>1</sup>

L. Jutglar<sup>2</sup>

M. Villarrubia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ingeniería Química. Facultad de Química. Universidad de Barcelona. C/ Martí i Franqués 1, 08028-Barcelona. C-e: felipeizquierdo@ub.edu

<sup>2</sup> Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica. Facultad de Química. Universidad de Barcelona. C/ Martí i Franqués 1, 08028-Barcelona.

<sup>3</sup> Departamento de Electrónica. Facultad de Física. Universidad de Barcelona. C/ Martí i Franqués 1, 08028-Barcelona.

Recibido: 18/01/2011. Aceptado: 10/03/2011.



- e. 1,3-propanodiol mediante fermentación enzimática.
- f. carbonato de glicerina por carboxilación empleando monóxido de carbono y oxígeno a presión en presencia de un catalizador.
- g. emulsionantes para industrias cosméticas, farmacéuticas y de alimentos mediante esterificación o transesterificación.
- h. aditivos para combustibles o disolventes mediante eterificación con olefinas ligeras o con alcoholes alquílicos.
- i. éteres de cadena C<sub>8</sub> empleados en la industria de tensioactivos mediante telomerización con 1,3-butadieno.
- j. epiclorhidrina mediante hidrocloración.

### Impacto medioambiental de las olefinas C<sub>5</sub>

Debido a la nueva legislación ambiental, las refinerías del Oeste de Europa se han visto obligadas a realizar cambios significativos en sus procesos. Actualmente, la gasolina reformulada debe contener (directiva 2009/30/CE) un máximo del 3,7% en peso de oxígeno como oxigenados (etanol, ETBE, TAME, TAEE) y un máximo de un 18% en volumen de olefinas. Por otra parte, las especificaciones fijadas por la UE en 2009 (directiva 2009/30/CE) para el combustible diesel establecen un contenido máximo de azufre de 10 ppm, un valor de densidad máximo a 15 °C de 845 kg/m<sup>3</sup>, un índice de cetano mínimo de 51, T<sub>95%</sub> máxima de 360 °C, un máximo del 8% en peso de hidrocarburos aromáticos policíclicos y un máximo de 7% en volumen de FAME (ésteres metílicos de ácidos grasos).

La fracción C<sub>5</sub> es la que contribuye de manera más importante en la adición de olefinas a la gasolina, un 40% en volumen,<sup>5</sup> y de éstas, las olefinas reactivas presentes en la fracción C<sub>5</sub> procedente de FCC son causantes del 80-90% del potencial de formación de ozono troposférico.<sup>3</sup> Estas olefinas reactivas C<sub>5</sub> (2-metil-1-buteno y 2-metil-2-buteno), que representan un 25% de una fracción C<sub>5</sub> procedente de FCC,<sup>6</sup> tienen un número de octano superior a sus hidrocarburos saturados homólogos, pero tienen una alta presión de vapor y son fotoquímicamente muy activas. Es importante encontrar vías de transformación de estos compuestos contaminantes en otros de menor presión de vapor que puedan ser adicionados a la gasolina o al diesel.<sup>7</sup>

### Finalidad del tema

El avance científico-técnico de este proyecto reside en la transformación de la glicerina procedente de las plantas de fabricación de biodiesel en productos de alto valor añadido. Así, se pretende diseñar un proceso de síntesis de éteres oxigenados que se pueden utilizar como aditivos para mejorar las propiedades de los combustibles líquidos.

Este proyecto pretende, en primer lugar, responder a la necesidad de encontrar nuevas vías comerciales de aprovechamiento de la fracción C<sub>5</sub> de refino del petróleo, que se añade actualmente de manera directa a la gasolina, para obtener aditivos para el combustible diesel, dada la necesidad cada vez mayor del empleo de ese combustible en los vehículos a motor. Es bien conocida la alta volatilidad y la reactividad fotoquímica de los compuestos que forman la fracción C<sub>5</sub>, especialmente los isoamilenos (2-metil-1-buteno y 2-metil-

2-buteno). Esa alta presión de vapor facilita su vaporización parcial cuando se añaden a la gasolina produciendo ozono troposférico que, en altas concentraciones, puede ocasionar problemas medioambientales.

Por otra parte, también es necesario encontrar nuevas vías comerciales de aprovechamiento de la glicerina que se forma en la síntesis del biodiesel ya que, durante la última década, la producción de biodiesel ha crecido de forma exponencial dando lugar a un excedente de glicerina que en un futuro cercano los usos tradicionales no podrán absorber.

La eterificación de la glicerina se basa en la reacción de ésta con alquenos (en este caso isoamilenos de la fracción C<sub>5</sub>), con el fin de producir compuestos oxigenados ramificados. En el caso de los isoamilenos, el 2-metil-1-buteno (2M1B) o el 2-metil-2-buteno (2M2B), la reacción puede producir monoéteres (Figura 1), diéteres (Figura 2) y/o un triéter (Figura 3), empleando 1, 2 o 3 moles de amileno.

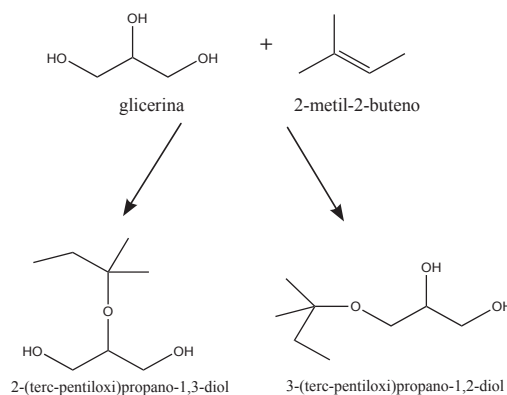


Figura 1. Monoéteres de la glicerina e isoamilenos.

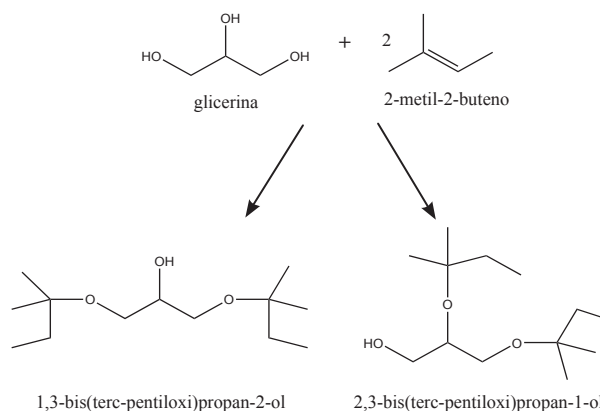
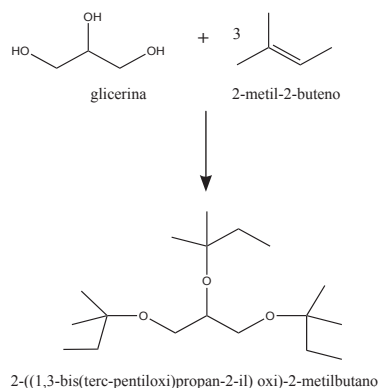


Figura 2. Diéteres de la glicerina e isoamilenos.

Esta eterificación se puede catalizar con ácidos en fase homogénea o heterogénea. Los homogéneos hacen que la acidez del medio provoque problemas de corrosión en los equipos de proceso y dificulta el manejo de las corrientes. Además, debido a la existencia de una única fase, no es posible volver a recuperar el catalizador para su uso y en consecuencia los residuos son ácidos y crean problemas medioambientales. Los catalizadores en fase sólida favorecen



**Figura 3.** Triéter de la glicerina e isoamilenos.

la separación del medio líquido de reacción y eso posibilita su reutilización. De esta manera se evitan efluentes ácidos y problemas de corrosión.

Algunos autores apuntan que la eterificación empleando catalizadores heterogéneos se puede ver especialmente favorecida por el uso de resinas ácidas con fuertes propiedades de intercambio iónico. Estas son las tradicionalmente empleadas para la producción de éteres comerciales que suelen ser macroporosas en forma ácida mediante grupos sulfónicos integrados en la matriz de un copolímero de estireno-divinilbenceno.

Queda patente, por tanto, la necesidad de estudiar la eterificación de la glicerina con olefinas ligeras  $C_5$  en fase líquida catalizada mediante diferentes resinas de intercambio iónico en forma ácida para definir las mejores condiciones de operación que permitan optimizar la selectividad hacia mono, di y triéteres objeto del presente trabajo.

En suma, el estudio de la reacción de eterificación de la glicerina con olefinas  $C_5$  tiene una triple finalidad:

1. transformar compuestos volátiles (los isoamilenos) en otros con bajas presiones de vapor para evitar problemas medioambientales.
2. encontrar nuevas vías para aumentar el volumen de producción de combustible diesel partiendo de productos que se añaden actualmente de manera directa a la gasolina.
3. dar salida a los excedentes de un subproducto como la glicerina para transformarla en un producto de valor añadido, un éter que puede adicionarse al biodiesel o al diesel.

### Antecedentes y estado actual

En la literatura consultada, no se ha encontrado más que una sola referencia<sup>8</sup> en forma de patente, en la que se menciona de manera explícita la reacción de eterificación de la glicerina con isoamilenos. El resto de las citas bibliográficas consultadas corresponden mayoritariamente a la reacción entre la glicerina y el isobuteno, y, en menor extensión, a la reacción entre la glicerina y el alcohol terc-butílico, llevada a cabo en reactores perfectamente agitados discontinuos, en presencia de catalizadores ácidos

para dar una mezcla de mono-, di- y tri-terc-butil éteres de la glicerina.<sup>1,9-16</sup> En concreto, los di-terc-butil gliceroles (DTBG) y el tri-terc-butil glicerol (TTBG) poseen buenas propiedades como aditivos del combustible diesel contribuyendo a disminuir la emisión de partículas, hidrocarburos, monóxido de carbono y aldehídos en los gases de escape de los vehículos.<sup>3,4,16</sup> Además, estos éteres mejoran el flujo del biodiesel en frío y reducen su viscosidad.<sup>3,16</sup> También pueden ser adicionados a la gasolina dado que poseen un BRON de 112-128 y un BMON de 91-99.<sup>4,14</sup> En suma, estos terc-butil éteres pueden ser añadidos de manera indistinta a la gasolina o al diesel.

La reacción de eterificación entre glicerina e isobuteno se ha llevado a cabo en presencia de catalizadores sólidos, principalmente resinas de intercambio iónico macroporosas y microporosas en forma ácida, también zeolitas y sílices mesoestructuradas con grupos organosulfónicos<sup>1,10,11,13,14,15,19</sup> en un intervalo de temperatura de 50 a 90 °C, relaciones molares isobuteno/ glicerina superiores a 2 y presión autógena. En algunos casos, en presencia de disolventes como dioxano, dimetilsulfóxido, sulfolano, etc., se obtienen buenas selectividades y rendimientos (89%) para di y tri éteres a temperaturas moderadas (60 °C) con las resinas Amberlyst 15 y 35. Con estas resinas, a temperaturas más altas (90 °C) se forman olefinas  $C_8$  como subproductos, pero no es un problema si se pretende añadir estos éteres a la gasolina. Con las sílices mesoestructuradas, la conversión de glicerina llega al 100% y la selectividad hacia di y triéteres es del 92% a 75 °C, no detectándose oligómeros del isobuteno.<sup>15</sup>

En los estudios realizados en discontinuo con glicerina e isobuteno, en los que se suele emplear una relación molar inicial favorable a la olefina, se producen inicialmente dos fases. A medida que aumenta el tiempo de contacto la glicerina se va agotando y la fase polar la ocupan mayoritariamente los monoéteres formados mientras que en la capa no polar se sitúan preferentemente los diéteres y el triéter formados además de las olefinas  $C_8$  que se hayan generado.<sup>14</sup>

Una alternativa a la reacción anterior consiste en emplear como reactante alcohol terc-butílico en lugar de isobuteno. Los experimentos realizados mayoritariamente en discontinuo y en algunos casos en continuo<sup>18</sup> con resinas de intercambio iónico y otros catalizadores inorgánicos (zeolitas, sílices tratadas y alúmina mesoporosa) indican que, a temperaturas moderadas (80-110 °C), las resinas de intercambio iónico, especialmente la Amberlyst 15, convierten casi completamente la glicerina aunque se forma mucho monoéter y diéter y poco triéter debido a que el agua formada en la descomposición del TBA se adsorbe e inhibe el efecto del catalizador.<sup>11,12,17,18</sup>

Según se deduce de la literatura consultada, el seguimiento cinético y el estudio de la reacción se ha realizado empleando la cromatografía de gases como sistema de análisis empleando un columna cromatográfica capilar de carácter polar HP-INNOWAX y un detector de ionización de llama (FID).<sup>11,13,14,15,18,19</sup> En algunos casos, se han extraído muestras intermedias para realizar el seguimiento del sistema reactivo y en otros casos se ha esperado la finalización del experimento para enfriar con rapidez el reactor y analizar las dos fases presentes al final del proceso.<sup>11,13,14,15,18,19</sup>

Por otra parte, un estudio preliminar empleando programas de simulación de comportamiento molecular (Chem & Bio Office Desktop 2010) ha permitido la estimación de algunas propiedades físicas y químicas comparativas entre los éteres derivados del isobuteno y los de los isoamilenos, las cuales se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Propiedades físicas y químicas de los éteres derivados del isobuteno y de los isoamilenos con la glicerina.

	PM	T <sub>e</sub>	T <sub>f</sub>	T <sub>c</sub>	P <sub>c</sub>	V <sub>c</sub>	ΔG <sub>f</sub> <sup>0</sup>	ΔH <sub>f</sub> <sup>0</sup>
MEIB	148,20	562,87	299,41	668,15	34,77	466,55	-370,18	-638,32
MEIA	162,23	585,75	310,71	683,92	31,14	522,50	-361,76	-659,16
DEIB	204,31	581,40	308,35	678,13	21,24	678,50	-301,84	-709,82
DEIA	232,36	627,16	330,89	707,56	17,92	790,50	-285,00	-751,10
TEIB	260,41	599,93	317,26	688,24	14,3	890,50	-233,50	-781,12
TEIA	302,49	668,57	351,07	729,24	11,63	1058,5	-208,24	-843,04

Como era de esperar, los puntos de ebullición aumentan con el peso molecular del éter.

## Conclusión

A pesar de no disponer de antecedentes directos de estudios sobre este sistema de reacción, los resultados prometedores de los trabajos de eterificación de glicerina publicados en la literatura, empleando como olefina activa el isobuteno, permiten predecir que la reacción entre la glicerina y la mezcla de isoamilenos catalizada por resinas de intercambio iónico en forma ácida siga un comportamiento parecido a lo reportado en este estudio y que los dos isómeros mono-terc-amil éteres, los dos di-terc-amil éteres y el tri-terc-amil éter formados en esta nueva reacción que se pretende estudiar posean buenas propiedades como aditivos tanto para gasolina como probablemente mejor para diesel, teniendo en cuenta las propiedades de los éteres derivados del isobuteno.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer el valioso apoyo económico e institucional recibido del Ministerio de Ciencia e Innovación dentro del VI Plan Nacional de Investigación I+D+i 2008-2011, a través del Subprograma de Proyectos de Investigación Fundamental no orientada, proyecto CTQ2010-14976 (subprograma PPQ).

## Nomenclatura

DEIA: Diéter derivado del isoamileno  
 DEIB: Diéter derivado del isobuteno  
 MEIA: Monoéter derivado del isoamileno

MEIB: Monoéter derivado del isobuteno

P<sub>c</sub>: Presión crítica, bar

PM: Peso molecular, g/mol

TEIA: Triéter derivado del isoamileno

TEIB: Triéter derivado del isobuteno

T<sub>c</sub>: Temperatura crítica, K

T<sub>e</sub>: Temperatura de ebullición, K

T<sub>f</sub>: Temperatura de fusión, K

V<sub>c</sub>: Volumen crítico, cm<sup>3</sup>/mol

ΔG<sub>f</sub><sup>0</sup>: Energía Gibbs formación (1atm; 298 K), kJ/mol

ΔH<sub>f</sub><sup>0</sup>: Entalpía formación (1atm; 298 K), kJ/mol

## Bibliografía

1. M. Pagliaro, M. Rossi, *The Future of Glycerol*, 2<sup>a</sup> ed., RSC Publishing, Cambridge, UK **2010**.
2. M. O. Guerrero-Pérez, J. M. Rosas, J. Bedia, J. Rodríguez-Mirasol, T. Cordero, *Recent Patents on Chemical Engineering* **2009**, 2, 1–11.
3. Y. Zheng, X. Chen, Y. Shen, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5253–5277.
4. J. A. Melero, J. Iglesias, G. Morales, *Green Chem.* **2009**, 11, 1285–1308.
5. K. L. Rock, T. Cárdenas, L. T. Fornoff, *Fuel Reformulation* **1992**, Nov/Dec, 42–48.
6. C. Oost, U. Hoffmann, *Chemical Eng. Science* **1996**, 51, 3, 329–340.
7. E. Pescarollo, M. Lami, R. Patrini, M. Marchionna, Different options for linear C<sub>5</sub> olefins removal in FCC cuts: alkylation, skeletal isomerization and hydroformylation, *X International Symposium on Alcohols Fuels* **1993**, November 7, Colorado Springs, US.
8. H. Nouredini, *U.S. Patent*, 6 174 501 B1 **2001**.
9. H. Nouredini, W. R. Dailey, B. A. Hunt, Production of ethers of glycerol from crude glycerol. The by-product of biodiesel production. *Papers in Biomaterials*. University of Nebraska-Lincoln, Nebraska **1998**.
10. K. Klepáčová, D. Mravec, E. Hájeková, M. Bajus, *Petrol. Coal*, **2003**, 45, 54–57.
11. K. Klepáčová, D. Mravec, M. Bajus, *Appl. Catal. A: General* **2005**, 294, 141–147.
12. K. Klepáčová, D. Mravec, M. Bajus, *Chem. Papers* **2006**, 60, 224–230.
13. K. Klepáčová, D. Mravec, A. Kaszonyi, M. Bajus, *Applied Catalysis A: General* **2007**, 328, 1–13.
14. R. S. Karinen, A. O. I. Krause, *Applied Catalysis A: General* **2006**, 306, 128–133.
15. J. A. Melero, G. Vicente, G. Morales, M. Paniagua, J. M. Moreno, R. Roldán, A. Ezquerro, C. Pérez, *Applied Catalysis A: General* **2008**, 346, 44–51.
16. A. Demirbas, *Energy Sources, Part A* **2009**, 31, 1770–1776.
17. F. Frusteri, F. Arena, G. Bonura, C. Cannilla, L. Spadaro, O. Di Blasi, *Applied Catalysis A: General* **2009**, 367, 77–83.
18. N. Ozbay, N. Oktar, G. Dogu, T. Dogu, *Int. J. Chem. React. Eng.* **2010**, 8, A18.
19. H. J. Lee, D. Seung, K. S. Jung, H. Kimb, I. N. Filimonov, *Applied Catalysis A: General* **2010**, 390, 235–244.
20. A. Behr, J. Eilting, K. Irawadi, J. Leschinski, F. Lindner, *Green Chem.* **2008**, 10, 13–30.

# La Química en el Cine: Ficción o realidad

Laura Torre-Fernández, Santiago García-Granda

**Resumen:** Los contenidos del cine y la televisión pueden ser utilizados de manera muy útil como herramienta didáctica para transmitir a los alumnos el conocimiento científico de una forma rigurosa a la vez que amena.

**Palabras clave:** Química, conocimiento científico, cine, televisión.

**Abstract:** Cinema and television contents can be used as a useful tool to use the students to scientific knowledge in a rigorous and enjoyable way.

**Keywords:** Chemistry, scientific knowledge, cinema, television.

## Introducción

La divulgación científica es, actualmente, un campo muy extenso que cuenta con infinitud de herramientas para acercar el conocimiento científico y, en este caso concreto, la Química a todos los públicos. Existen talleres y demostraciones<sup>1,2</sup> que, de un modo más o menos participativo nos muestran y explican diferentes procesos químicos. Existen también un gran número de libros<sup>3</sup> que nos explican dichos procesos, así como desarrollos de software y documentales<sup>4</sup> dedicados al mismo fin. Sin embargo, cuando se trata de introducir el conocimiento científico, o la Química en este caso, en el aula, necesitamos una herramienta que nos permita transmitir y despertar el interés de los alumnos por este tema de una forma rigurosa pero, al mismo tiempo, amena y divertida. Esta herramienta a la que nos referimos es el cine.

## La Química, el cine y la televisión

El cine y la televisión ya se han usado en numerosas ocasiones con fines divulgativos. En la revista *Journal of Chemical Education* podemos encontrar varios artículos dedicados al estudio de la Química presente en películas y series de televisión. Por ejemplo, los efectos del calcio sobre nuestros huesos que nos muestra Orlando Bloom en la película "The Calcium Kid" (2004) o de la exposición a la radiación que se nos presentan en

la película "Plutonium Baby" (1987).<sup>5</sup> Podemos también encontrar la aplicación del hidróxido de litio como absorbente del dióxido de carbono exhalado en un espacio cerrado que es utilizada en la película "Apollo 13" (1995).<sup>6</sup> Algunos de los ejemplos más llamativos, se encuentran en las novelas de Ian Fleming, "007",<sup>7</sup> llevadas en su mayoría a la gran pantalla, y en las que podemos encontrar numerosos ejemplos de química orgánica, química inorgánica, química física o química industrial.

Otra forma de utilizar el cine y la televisión para enseñar química es destapar las falacias científicas que se esconden en las películas.<sup>8</sup> Podemos encontrar gran cantidad de blogs y páginas web dedicadas a este propósito. El canal de televisión "Discovery Channel" emite un programa dedicado a tal fin, "Cazadores de Mitos" ("MythBusters").<sup>9</sup>

De todos los ejemplos y proyectos encontrados, el que, a nuestro parecer es más didáctico, es el que ha llevado a cabo Christopher Magee, de la Universidad de Bristol. Este autor ha diseñado una página web<sup>10</sup> en la que nos muestra una serie de ejemplos para utilizar el cine y la televisión como herramienta divulgativa. Para ello, sitúa el compuesto en el contexto de la película o serie para posteriormente profundizar en la química del compuesto desde su estructura hasta su modo de actuación. Esta será la dinámica que seguiremos en este trabajo presentando algunos de los ejemplos de C. Magee, que se comentarán por la claridad con que dicho ejemplo nos presenta un determinado compuesto.

A continuación propondremos una serie de ejemplos que se presentarán conjuntamente como un taller de Química y no como ejemplos individuales para usar en clases de química aisladas. El objetivo de este taller es, como ya hemos comentado con anterioridad, hacer llegar la química a todos los públicos, despertar el interés de los alumnos por este tema utilizando algunas de sus series y películas preferidas, para finalmente, introducir importantes conceptos de química, como la saponificación o mostrar que la química está presente en nuestra vida cotidiana gracias a los medicamentos, jabones o automóviles.

En la Universidad de Oviedo se han llevado a cabo varios talleres que bajo el título "La Química en el Cine: Ficción o Realidad"<sup>11</sup> y "La ciencia en el cine y la televisión"<sup>12</sup> han servido a modo de experimento. Los talleres duraron aproximadamente una hora durante la cual se visionaron escenas de películas o series para, a continuación, profundizar en el com-



L. Torre-Fernández



S. García-Granda

Facultad de Química - Universidad de Oviedo  
Julián Clavería, 8. 33006. Oviedo.  
C-e: [torrelaura@uniovi.es](mailto:torrelaura@uniovi.es)

Recibido: 05/05/2011. Aceptado: 08/07/2011.

puesto que se nos presenta en dicha escena centrándonos en la química y aplicaciones del mismo. Los resultados de estos talleres han sido muy satisfactorios, mostrando los alumnos gran interés por el tema.

A continuación, mostraremos algunos de los ejemplos utilizados en dichos talleres, así como la explicación correspondiente a cada uno.

### “Bones” y la Tetratodtoxina

La ciencia forense se ha vuelto tremendamente popular en los últimos años debido a su presencia por ejemplo en series como “CSI” o “Bones” con altos índices de audiencia. Estas series nos presentan problemas científicos tanto químicos, como físicos y biológicos y son vistas por un gran número de estudiantes. La fascinación que suelen despertar en ellos puede ser utilizada para introducirles conocimientos científicos.

En el caso concreto de “Bones”, nos encontramos con una serie muy bien documentada y con muchas escenas que pueden ser utilizadas en el aula. Un ejemplo es el capítulo 22 de la cuarta temporada titulado “La doble muerte del querido difunto”. En este episodio, un colega del Jeffersonian muere supuestamente de un ataque al corazón, sin embargo el equipo científico de la serie descubre que al hombre lo envenenaron, cayó en coma, el juez de instrucción lo declaró muerto sin estarlo, y más tarde, ya en la funeraria, fue apuñalado por un asustado empleado cuando empezó a tener espasmos. Una de las hipótesis que se presentan para que el hombre pareciera estar muerto sin realmente estarlo es la ingestión de tetratodtoxina, presente en algunos platos típicos de la cocina japonesa que habían sido ingeridos por el difunto, lo que le indujo un estado de zombificación.

La tetratodtoxina<sup>13,14,10</sup> (TTX),  $C_{11}H_{17}N_3O_8$  es una neurotoxina presente en las vísceras de algunos peces. Uno de esos peces es el pez fugu o pez globo que además, es un plato típico de la cocina japonesa. Cuando esta toxina es ingerida altera el funcionamiento del sistema nervioso haciendo disminuir las constantes vitales y llegando a poner en peligro la vida del individuo. Concretamente, la TTX actúa sobre las neuronas bloqueando de forma específica los canales de sodio presentes en la membrana y que son los responsables de producir la transmisión nerviosa (Figura 1). En resumen, en presencia de la TTX las neuronas no pueden producir impulsos que permitan a los músculos contraerse. En pequeñas dosis la TTX es utilizada como droga, ya que induce a un estado conocido como zombificación en el que el individuo experimenta los síntomas de la muerte sin que esta llegue a producirse, aunque, una vez se pasa el efecto, el individuo siempre presentará secuelas físicas y psicológicas. Esta toxina es, en cualquier caso, tremendamente peligrosa ya que una dosis de 0,51 mg

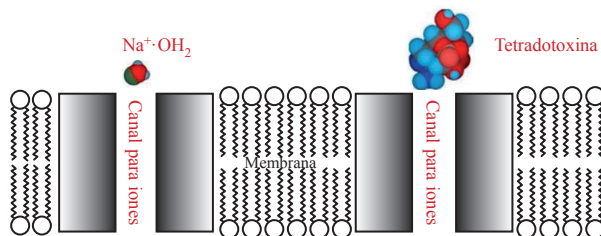


Figura 1. Mecanismo de acción de la TTX.

en sangre es suficiente para producir la muerte instantánea de un hombre adulto y a día de hoy no hay antídoto conocido.

Esta toxina se ha utilizado en numerosas ocasiones en el cine debido a sus increíbles efectos en el cuerpo humano, así por ejemplo, además de en “Bones” podemos encontrarla en el capítulo 11 de la segunda temporada de “Los Simpson” titulado “Un pez, dos peces, pez Fugu, pez Azul” tal como nos muestra C. Magee en su página web, o en la película “Un ciudadano ejemplar” (2009). Nosotros hemos seleccionado la escena de la serie de televisión por su elevado índice de audiencia, así como por la claridad de las explicaciones de los protagonistas. Sin embargo, podría utilizarse cualquiera de los ejemplos presentados para introducir este compuesto.

### “Shutter Island” y la Toracina

“Shutter Island” (2010) nos cuenta la historia de Teddy Daniels (Leonardo DiCaprio), un alguacil de Estados Unidos, que acude con su compañero a Shutter Island, para investigar la desaparición de una asesina en serie del impenetrable hospital psiquiátrico Ashecliffe, situado en dicha isla. Durante el transcurso de las investigaciones y sus entrevistas con los diferentes psiquiatras y pacientes se nos introduce en las técnicas médicas utilizadas para tratar las enfermedades mentales en la década de los 50, en la cual se ambienta la película. Dichas técnicas se basaban tanto en cirugía como en tratamiento farmacológico. En el caso de la cirugía era muy utilizada la lobotomía,<sup>15</sup> que consistía en la destrucción total o parcial de los lóbulos frontales del cerebro sin ablación. En cuanto a los fármacos, uno de los más frecuentes era la toracina, cuyos efectos nos explica el doctor John Cawley en una escena de la película.

La toracina o clorpromacina,<sup>16,17,18</sup>  $C_{17}H_{19}ClN_2S$ , es una medicina antipsicótica que está en un grupo de drogas llamadas fenotiazinas que fueron la primera familia de antipsicóticos. Este compuesto fue sintetizado por primera vez en 1950 para ser utilizado como antihistamínico aunque pronto se observaron sus efectos tranquilizantes en enfermos mentales por lo que ya en 1954 empezó a utilizarse para el tratamiento de esquizofrenia y otros desórdenes psiquiátricos.

Este fármaco actúa mediante el bloqueo de una variedad de receptores en el cerebro, en particular los receptores de dopamina,<sup>19</sup> la cual está involucrada en la transmisión de señales

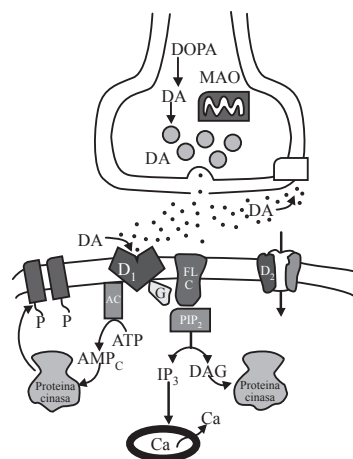


Figura 2. Mecanismo de acción de la Toracina.

entre las células cerebrales y tiene muchas funciones en el cerebro, incluyendo papeles importantes en el comportamiento y la cognición, la actividad motora, la motivación y la recompensa, la regulación de la producción de leche, el sueño, el humor, la atención, y el aprendizaje. Cuando hay un exceso de cantidad de dopamina en el cerebro se provoca un exceso de estimulación de sus receptores que suelen actuar para modificar el comportamiento. El exceso de estimulación puede dar lugar a la enfermedad psiquiátrica.

Concretamente, la toracina bloquea los receptores D2 (Figura 2) ejerciendo de este modo su acción antipsicótica.

Los efectos secundarios de este fármaco residen en el hecho de que, además de los receptores D2, bloquea, entre otros, los receptores de serotonina e histamina lo que dará lugar a una ganancia de peso, sedación y bajada de la tensión arterial, entre otros.

Las enfermedades mentales son el tema principal de muchas películas, así que podemos escoger entre un gran número de ellas para introducir este compuesto ya que, aunque no está presente en todas ellas, aparece en un gran número. Nosotros hemos escogido esta película por ser la más actual lo que hace más probable que los alumnos la conozcan y despierte su interés. Otros ejemplos son “Frances” (1982) y “Alguien voló sobre el nido del cuco” (1975).

### “A todo gas”, “Arma letal 4” y el óxido nitroso

El óxido nitroso,<sup>20</sup> con fórmula  $N_2O$ , es un gas incoloro con un olor dulce y ligeramente tóxico. Provoca alucinaciones, un estado eufórico y en algunos casos puede provocar pérdida de parte de la memoria humana.

Uno de los usos de este gas es aumentar la potencia del motor.<sup>21</sup> Para que un coche funcione necesitamos que se produzca la combustión de la gasolina. Como en toda combustión existe un elemento que arde, o combustible, en nuestro caso la gasolina, y otro que produce la combustión, o comburente, generalmente oxígeno, en nuestro caso, el del aire. Al encender el motor inyectamos gasolina a la cámara de combustión, se mezcla con el aire, se produce una chispa, lo que da lugar a la combustión, se genera una presión en la cámara que empuja el pistón y hace que se mueva la polea, generando el movimiento rotatorio que se transmitirá a las ruedas del vehículo (Figura 3).

En la Figura 3 vemos un pequeño esquema, realmente, los motores están compuestos de más de un pistón y una polea (Figura 4).

Cuando añadimos a un coche un kit de óxido nitroso aumentaremos la potencia del motor de la siguiente manera, la cadena molecular del gas se rompe durante la combustión produciendo un aumento del oxígeno disponible, es decir de comburente, por lo que necesitaremos más combustible para mantener una relación aire/combustible adecuada, la presión ejercida sobre el pistón será mayor y eso generará la potencia extra. Los actuales kits de óxido nitroso que existen en el mercado, alejados de la competición, están adaptados a los combustibles habituales, para no ocasionar daños en el motor, y permiten que el conductor lo aplique a voluntad, para que, al accionar el sistema, se logre una brusca aceleración. Podemos ver de manera muy gráfica cómo funciona un motor de gasolina y los efectos en él del óxido nitroso en una secuencia de la película “A todo gas” (2001). Este

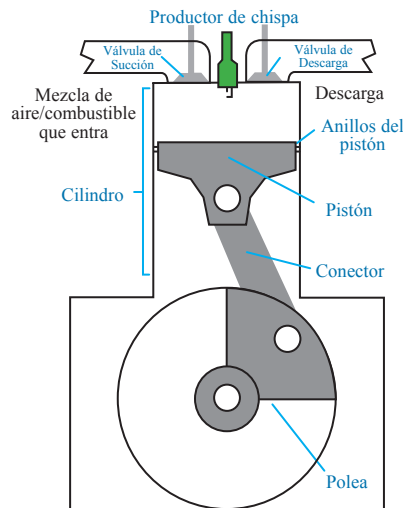


Figura 3. Esquema de un motor de gasolina.

ejemplo es original de Christopher Magee, ya que lo presenta en su página web. Pero lo hemos presentado tanto por la manera tan gráfica que la escena nos muestra el funcionamiento del motor, como por el hecho de que nos sirve para introducir otra aplicación de este compuesto que es utilizado anestésico.<sup>22</sup> Podemos ver un ejemplo de esta aplicación y sus efectos secundarios en una escena de la película “Arma letal 4” (1998).

Como anestésico se administra por vía inhalatoria, y, como todos los anestésicos inhalatorios, entra en el organismo por medio de los pulmones y es distribuido por la sangre en los diferentes tejidos. La diana de estos anestésicos es el cerebro. Actúan disminuyendo la actividad normal de las neuronas, lo que da lugar a depresión del sistema cardiovascular (disminución de la contractilidad cardíaca y disminución de la presión arterial) y depresión de la respiración. Las ventajas que presenta este compuesto como anestésico es que proporciona una rápida inducción y despertar de la anestesia, además, es casi completamente eliminado por los pulmones, con una mínima difusión a través de la piel. Se administra, generalmente mezclado con oxígeno, ya que la administración de óxido nitroso al 100% puede provocar asfisia y la muerte. Hoy en día, es un coadyuvante fundamental en la anestesia general aunque está siendo desplazado por la aparición de otros gases como el metoxifluoreno y el

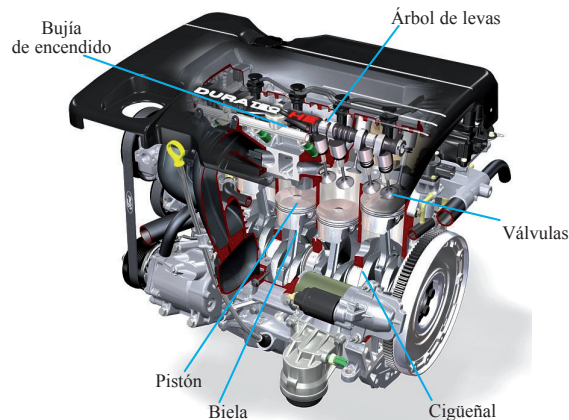


Figura 4. Motor de gasolina.

isofluoretano. La recuperación rápida de los pacientes es una de sus principales ventajas, especialmente en aquellos sometidos a cirugías ambulatorias o extracciones dentales.

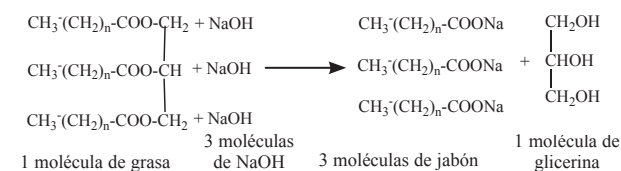
El principal efecto secundario de esta sustancia es que es capaz de dañar la médula espinal, ya que el óxido nitroso bloquea la acción de la vitamina B12. Otro de los efectos secundarios que produce este gas es que el individuo experimenta cierta embriaguez o una sensación de bienestar y alegría, que suele derivar en un ataque de risa incontrolado, de ahí que sea utilizado como droga, muy popular por ejemplo, en algunos locales de Camden Town en Londres. No hay mucha información sobre cómo la inhalación de este gas llega a provocar “la risa tonta”, pero diversos ensayos en ratas muestran que tiene que ver con la acción de la serotonina (5-HT), que es una sustancia generada por las neuronas y que tiene efectos en el humor y estado mental de los humanos. Al inhalar este gas, la liberación de serotonina aumenta, y de ahí el cambio de humor y el ataque de risa.

Otros usos de este gas se encuentran en la industria alimentaria ya que se utiliza para hacer los alimentos (natas, yogures etc.) más espumosos.

El mayor problema que presenta es que el óxido nitroso es un poderoso gas de efecto invernadero, por lo que a las emisiones de este gas se las responsabiliza parcialmente junto con el dióxido de carbono, el metano y algunos aerosoles, de provocar el calentamiento global.

### “El club de la lucha” y el jabón

El jabón se obtiene mediante un proceso llamado saponificación<sup>23</sup> (Esquema 1).



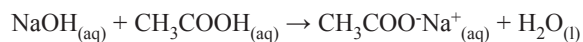
Esquema 1. Proceso de saponificación.

En la película “El club de la lucha” (1999) Brad Pitt explica con detalle el proceso de obtención de jabón y los diferentes usos que podemos dar a los subproductos que obtenemos en el proceso. Este ejemplo es original de C. Magee, pero se presenta debido a la claridad de la escena en cuanto a las explicaciones del proceso se refiere.

En la fabricación de jabón, la hidrólisis se producirá por la mezcla de grasas animales, sebo o grasas provenientes de liposucciones, que es lo que utilizan en esta película, o grasas vegetales, como el aceite de oliva, e hidróxido sódico o potásico, obteniendo los correspondientes jabones y glicerina.

“El club de la lucha” nos da también una lección sobre seguridad en el manejo de sustancias peligrosas al mostrarnos los efectos de una quemadura química. Como se muestra en la escena anterior, en el proceso de saponificación utilizamos una base, hidróxido sódico o potásico, también conocidos como sosa o potasa cáusticas. Las sustancias cáusticas son aquellas que queman los tejidos. Ahora nos dará unos consejos sobre

cómo manipular estas sustancias, con gafas de seguridad y guantes a la vez que nos muestran sus efectos en la mano de uno de sus protagonistas. Por último, nos explicará, que, en caso de que nuestra piel entre en contacto con alguno de estos compuestos, debemos neutralizar la quemadura con vinagre, es decir, con ácido acético que es un ácido débil, y actuará neutralizando la base según la reacción.



Una curiosidad es que en la película se refieren a la base como lejía y es debido a que es el nombre que se le da a estas sustancias en Estados Unidos, a diferencia de Europa que llamamos lejía a una disolución acuosa de hipoclorito sódico.

Tal y como explicaremos en el apartado referido a “Los Simpsons”, podemos obtener la nitroglicerina,  $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_9$ , a partir del proceso de fabricación de jabón. Se obtiene mezclando glicerina con ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico. En “El club de la lucha” se centrarán en su uso como explosivo y nos mostraran sus devastadores efectos.

La nitroglicerina fue sintetizada en el año 1846 por el químico italiano Ascanio Sobrero. En 1867, el célebre Alfred Nobel imaginó absorber la nitroglicerina por una materia porosa e inerte como sílice, polvos de ladrillo, arcilla seca, yeso, carbón, etc. que sería el método de obtención casera de la dinamita, del que nos habla Brad Pitt. Sin embargo, la obtención industrial de la dinamita<sup>24</sup> se lleva a cabo mezclando nitroglicerina y tierra de diatomeas, que son los fósiles de unas algas unicelulares microscópicas con un alto contenido de dióxido de silicio. Esta última actúa como una especie de esponja, absorbiendo y estabilizando la nitroglicerina, haciendo su uso como explosivo más seguro y práctico. Es una mezcla grisácea y aceitosa al tacto, considerada un explosivo potente, comparado con la pólvora, el fulminato de mercurio y otros explosivos débiles.

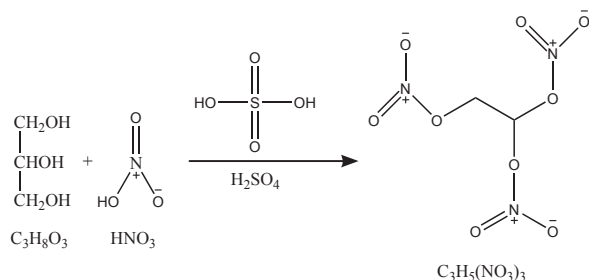
Por su alta estabilidad, la dinamita reemplazó rápidamente a la nitroglicerina en aplicaciones como las demoliciones y la minería, y como relleno explosivo en los proyectiles de artillería y cargas de demolición militares. La dinamita es además químicamente más inerte que la nitroglicerina pura, lo que hace posible su almacenamiento seguro, aunque sólo a medio plazo, ya que con el paso del tiempo y con una temperatura de más de 30 °C la nitroglicerina se escurre del dióxido de silicio y la dinamita “suda” nitroglicerina, y ya vimos lo inestable que es este compuesto.

Gracias a la fortuna que Alfred Nobel amasó con la patente de la dinamita creó el “Premio Nobel”.

### “Los Simpson” y la Nitroglicerina

“Los Simpson” es, desde su nacimiento hace ya más de 20 años, una de las series más populares a nivel mundial. Tanta popularidad no sólo es debido a su sarcástica manera de presentar los problemas cotidianos de la vida, sino que también se debe a que es un claro ejemplo de que una serie de televisión puede acercarnos al mundo de la ciencia, hasta tal punto, que la prestigiosa revista científica “Nature” ha publicado un artículo de Al Jean, matemático y productor ejecutivo de la serie, en el que nos muestra algunas de las lecciones que ha impartido la familia Simpson a lo largo de los años.<sup>25</sup> En el caso concreto de la Química, mostraremos el ejemplo de la nitroglicerina.

Tal y como hemos visto en el apartado dedicado a “El club de la lucha”, la nitroglicerina,<sup>26</sup>  $C_3H_5N_3O_9$ , se obtiene al hacer reaccionar la glicerina que se obtiene como subproducto en el proceso de obtención de jabón con ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico (Esquema 2).



**Esquema 2.** Proceso de obtención de la nitroglicerina.

La nitroglicerina es un líquido a temperatura ambiente. El hecho de que sea altamente explosivo complica mucho su manipulación. Ya se han explicado las propiedades explosivas de este compuesto, aunque esta no es su única aplicación ya que, además, es utilizado en medicina, concretamente, para el tratamiento de enfermedades coronarias, como infartos. En el capítulo 8 de la decimonovena temporada de los “Simpson” titulado “Funeral para un enemigo”, se nos presentan ambos usos de la nitroglicerina haciendo especial énfasis en el uso médico ya que es utilizado por el actor secundario Bob para tratar un efecto congénito del corazón.

### “House” y la Vicodina

Las series médicas son, junto con las forenses, las que tienen mayores índices de audiencia. Series como “Anatomía de Grey”, “House” o “Urgencias” despiertan gran interés en los jóvenes y nos sirven para introducirlos en la química orgánica, haciendo uso de los diferentes fármacos que utilizan en sus tratamientos, así como para justificar la importancia de la química para industria farmacéutica y, en consecuencia, en nuestra vida cotidiana.

De entre todas estas series puede que la más popular sea “House” debido a la peculiar personalidad de su personaje principal, el doctor Gregory House. La trama principal se basa en la vida de House, un genio médico adicto a la vicodina que dirige un equipo de diagnóstico en un hospital de Nueva Jersey.

En la mayoría de capítulos, sobre todo hasta la temporada 6 en la que se somete a un tratamiento de desintoxicación, se hace referencia a la vicodina.<sup>27</sup> Podemos utilizar cualquiera de esas escenas en que se nos presenta el fármaco sus usos y efectos secundarios para nuestro taller.

La vicodina<sup>28,29</sup> es el nombre comercial de la hidrocodona,  $C_{18}H_{21}NO_3$ , un opioide derivado de la codeína que se usa como analgésico por vía oral. La vicodina es un inhibidor de la tos y agente analgésico para el tratamiento moderado del dolor. Los estudios indican que es más efectiva que la codeína para la supresión de la tos y casi equiparable a la morfina para el alivio contra el dolor.

El principal riesgo de la vicodina es la adicción que produce, por lo que si no es controlada médicamente puede llegar a ser muy adictiva y por tanto necesitar un tratamiento de desintoxicación, tal y como le ocurre al doctor House.

### Conclusiones

Los contenidos del cine y la televisión son un buen punto de partida para introducir la Ciencia en el aula. Hay numerosos ejemplos para introducir las Matemáticas, Física y, en este caso concreto, nosotros introducimos la Química. En un artículo futuro introduciremos, del mismo modo, la Cristalografía.

### Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo económico del Ministerio de Ciencia e Innovación Español (MAT2006-01997, MAT2010-15094 y ‘Factoría de Cristalización’ Consolider Ingenio 2010) y los fondos FEDER.

### Bibliografía

1. A. C. Rowat, K. A. Hollar, H. A. Stone, D. Rosenberg, *J. Chem. Educ.* **2011**, *88*, 29–33.
2. K. A. Duncan, C. Johnson, K. McElhinny, S. Ng, K. D. Cadwell, G. M. Z. Petersen, A. Johnson, D. Horoszewski, K. Gentry, G. Lisensky, W. C. Crone, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1031–1038.
3. C. B. Frech, B. P. Coppola, H. Harris, C. M. Woodbridge, *J. Chem. Educ.* **2011**, *88*, 851–857.
4. <http://www.jce.divched.org/JCESoft/Programs/index.html>
5. D. Tiaarea, N. C. Thomas, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1056–1059.
6. M. A. Griep, M. L. Mikasen, *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1501–1503.
7. A. M. Last, *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 206–208.
8. L. Diener, *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1004–1006.
9. <http://www.yourdiscovery.com/web/mythbusters/>
10. [http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2006/Macgee/Web%20Project/main\\_page.htm](http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2006/Macgee/Web%20Project/main_page.htm)
11. [http://www.educastur.es/index.php?option=com\\_content&task=view&id=3150&Itemid=237](http://www.educastur.es/index.php?option=com_content&task=view&id=3150&Itemid=237)
12. <http://www.otri.uniovi.es/campuscientificosdeverano/quimica.htm>
13. <http://es.wikipedia.org/wiki/Tetradotoxina>
14. D. F. Hwang, T. Noguchi, *Ad. Food Nutr. Res.* **2007**, *52*, 141–236.
15. <http://es.wikipedia.org/wiki/Lobotom%C3%ADa>
16. F. López-Muñoz, C. Alamo, E. Cuenca, W. W. Shen, P. Clervoy, G. Rubio, *Ann. Clin. Psychiatry.* **2005**, *17*, 113–135.
17. <http://en.wikipedia.org/wiki/Chlorpromazine>
18. [http://www.drugs.com/mtm\\_esp/thorazine.html](http://www.drugs.com/mtm_esp/thorazine.html)
19. <http://es.wikipedia.org/wiki/Dopamina>
20. [http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%93xido\\_de\\_nitr%C3%B3geno\\_\(I\)](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%93xido_de_nitr%C3%B3geno_(I))
21. [http://www.tuningpedia.org/Oxido\\_nitroso](http://www.tuningpedia.org/Oxido_nitroso)
22. <http://www.mind-surf.net/drogas/oxidonitroso.htm>
23. <http://es.wikipedia.org/wiki/Saponificaci%C3%B3n>
24. <http://es.wikipedia.org/wiki/Dinamita>
25. M. Hopkin, *Nature* **2007**, *448*, 404–405.
26. <http://es.wikipedia.org/wiki/Nitroglicerina>
27. <http://vicodina.com/>
28. <http://espanol.narconon.org/blog/tag/hidrocodona/>
29. <http://es.wikipedia.org/wiki/Hidrocodona>



# El concepto de equilibrio químico. Historia y controversia

Rafael Andrés Alemañ Berenguer

**Resumen:** El estudio de las características y alteraciones de los estados de equilibrio químico, constituye una de las principales metas teóricas de la ciencia química. El origen y desarrollo histórico de esta línea de investigación muestran la influencia que sobre conceptos químicos hoy bien asentados tuvieron ideas de disciplinas científicas aledañas, como la mecánica o la termodinámica. En el curso de su formalización, uno de sus más célebres enunciados, el Principio de Le Châtelier, se reveló finalmente parcial e inexacto.

**Palabras clave:** Equilibrio, historia, termodinámica, química, Le Châtelier.

**Abstract:** Studying the features and modifications of chemical-equilibrium states is one of the main theoretical purposes of Chemistry. The origins and historical development of this research trend show the influence that ideas from close scientific areas, as thermodynamics and mechanics, had on chemical concepts that are presently very well-established. During the formalization process, one of its most famous statements, Le Châtelier's Principle, happened to be partial and inexact.

**Keywords:** Equilibrium, History, Thermodynamics, Chemistry, Le Châtelier.

## Introducción

El desarrollo histórico de la idea de equilibrio químico se sitúa con toda naturalidad en una tradición científica que en algunos aspectos se remonta incluso a la antigua Grecia. Esta escuela de pensamiento, empeñada en explorar el mundo material mediante categorías racionales, se hallaba presidida por tres nociones centrales: “equilibrio”, “simetría” y “dinámica”. Como toda corriente intelectual profunda y fructífera, ésta tampoco surgió repentinamente, sino configurándose por decantación de la obra de autores cuya estela traspasó los milenios e influyó a multitud de generaciones muy posteriores a las suyas.

El primer término de la tríada previamente mencionada –“equilibrio”– demostró ser crucial en los razonamientos que condujeron al matemático siracusano Arquímedes (c. 287 a.C.–c. 212 a.C.) hasta la ley de la palanca, posiblemente la primera ley mecánica enunciada en la historia en la que jugaba un papel fundamental la condición de equilibrio.

Arquímedes establece que una palanca en equilibrio horizontal permanece así mientras no se desplacen los pesos de sus posiciones respectivas.<sup>1,2</sup> En la sección correspondiente de su tratado *De aequiperantibus* sobre el equilibrio de las figuras planas, el sabio de Siracusa expone –en lenguaje moderno– que en una

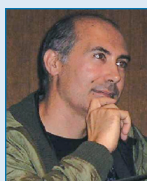
balanza dos magnitudes conmensurables,  $f_1$  y  $f_2$ , permanecen en equilibrio cuando resultan ser inversamente proporcionales a las distancias respectivas a las cuales se hallan suspendidas,  $d_1$  y  $d_2$ ; es decir,  $f_1 d_1 = f_2 d_2$ .

La importancia que para el tema que nos ocupa tiene el tratamiento arquimediano de palancas y balanzas, reside en los rasgos generales del procedimiento. El sistema mayor, la balanza, se divide imaginariamente en dos subsistemas, ambos brazos de la balanza, entre los cuales se impone un requisito de simetría (la igualdad de pesos y distancias, por ejemplo) a fin de garantizar el estado de equilibrio.

Todavía sin la noción de fuerza, la costumbre helénica de reducir los problemas mecánicos a situaciones estáticas, cambió definitivamente con la revolución newtoniana. La tercera ley de Newton, a su vez, introdujo una nueva simetría dinámica estipulando la igualdad de las fuerzas de acción y reacción entre dos cuerpos interaccionantes.<sup>3</sup> Si el objeto 1 ejercía sobre el objeto 2 una fuerza  $F_{12}$ , entonces el 2 ejercía sobre 1 una fuerza  $F_{21}$  tal que  $F_{12} = -F_{21}$ . Así pues, parecía existir una suerte de exacta compensación entre las mutuas acciones mecánicas de los cuerpos.

Es más, la propia ciencia newtoniana ofrecía una definición del estado de equilibrio en términos de anulación conjunta de las fuerzas participantes,  $\sum_i F_i = 0$ . El equilibrio estático quedaba asimilado con un caso dinámico particular, pero también se abría la puerta a la idea de un equilibrio dinámico. Las pequeñas oscilaciones de un péndulo, y el desplazamiento por planos horizontales o inclinados, ofrecían ejemplos de sistemas en los que las coordenadas de posición cambiaban con el tiempo mientras se conservaba la configuración de fuerzas presentes.

Cerrando el círculo, el siglo XVIII acudía con el principio de los trabajos virtuales del francés D'Alembert (1717-1783), mediante el cual los problemas dinámicos podían reconvertirse en situaciones estáticas.<sup>4</sup> Escribiendo las ecuaciones como un balance nulo de fuerzas,  $\sum_i F_i - ma = 0$  (con  $F_i$  = fuerza  $i$ -ésima aplicada,  $m$  = masa y  $a$  = aceleración), se añadían en ellas las restricciones, o “ligaduras”, que especificaban las circunstancias concretas de cada situación. Nuevamente una prescripción de equilibrio abría el camino hacia un tratamiento general de las cuestiones mecánicas.



R. A. Alemañ Berenguer

Departamento de Ciencia de Materiales, Óptica y Tecnología Electrónica (despacho A. Fimia).

Universidad Miguel Hernández, Avda. Universidad s/n.

Edif. Torrevalillo, 03202 Elche.

C-e: [agrupación.astroalicante@gmail.com](mailto:agrupación.astroalicante@gmail.com)

Recibido: 20/10/2010. Aceptado: 20/12/2010.

## La química en sus orígenes

La revolución científica de los siglos XVI y XVII prendió en la mecánica, la óptica y la astronomía. Este impulso tardó algo más de un siglo en transmitirse a otras áreas de la investigación: calor, electricidad, acústica o química.

La depuración de los últimos restos del alquimismo progresó gracias a la obra pionera del francés Antoine Laurent De Lavoisier (1743-1794), quien además de proponer un sistema lógico de nomenclatura para los elementos químicos, demostró experimentalmente la conservación de la materia en las reacciones químicas.<sup>5</sup> El hecho de que la cantidad total de materia se conservase, aun cuando se consumían reactivos y se formaban productos, inspiró la sospecha de que las reacciones químicas procedían mediante la reordenación de algún tipo de estructura interna en las sustancias reaccionantes.<sup>6</sup> Con ello se reavivó el interés por la teoría atómica de la materia, una doctrina que desde los tiempos del griego Demócrito había sufrido diversos altibajos en el pensamiento occidental sin desaparecer jamás del todo.<sup>7</sup>

La combinación del atomismo con el mecanicismo newtoniano condujo a la llamada filosofía corpuscular, cuya aplicación a la química tuvo su más insigne abanderado en el británico Robert Boyle (1627-1691). Su pretensión de explicar todos los procesos químicos sobre la base de fuerzas microscópicas –atractivas o repulsivas– entre los presuntos corpúsculos materiales, se encaminaba en una dirección esencialmente correcta, si bien resultó demasiado exigente para las capacidades matemáticas y experimentales de la época.<sup>8,9</sup>

La verosimilitud de la hipótesis corpuscular recibió un inesperado y poderoso respaldo, gracias a la obra del inglés Michael Faraday (1791-1867), desde las incipientes investigaciones sobre los fenómenos eléctricos. Entre sus muchas contribuciones al conocimiento de la electricidad y el magnetismo, Faraday estableció en 1834 las leyes de la electrolisis a partir de una serie de estudios experimentales sobre el fenómeno de la descomposición de sustancias químicas por la acción de una corriente eléctrica. También a Faraday corresponde el descubrimiento de la ley de inducción electromagnética,<sup>10</sup> un hallazgo compartido con Joseph Henry (1797-1878) y Heinrich Lenz (1804-1865). La inducción electromagnética consiste en que cualquier variación de flujo magnético a través de un circuito cerrado genera una corriente inducida que sólo persiste mientras se produce dicho cambio de flujo.

La capital importancia de este fenómeno para la historia que nos ocupa se debe a que la corriente inducida genera a su vez un campo magnético que se opone a la variación del flujo magnético externo. Algebraicamente,  $\varepsilon = -d\phi/dt$ , donde  $\varepsilon$  representa el voltaje de la corriente inducida y  $\phi$  el flujo magnético cuya variación temporal la produce. A diferencia del principio newtoniano de acción y reacción, la ley de Faraday-Henry-Lenz hace intervenir explícitamente el tiempo. El sistema afectado por una acción exterior (la variación del flujo magnético externo) evoluciona en el tiempo (generando una corriente inducida) para compensar la alteración de sus condiciones impuesta por la perturbación externa.

Se diría así que hay una suerte de inercia interna que opera en el caso del flujo magnético en el sentido de resistir cualquier modificación a fin de conservar las condiciones –estacionarias– previamente existentes. Estos rasgos defi-

nitorios (acción externa → reacción interna → evolución del sistema para conservar la situación previa) adquirirán una relevancia decisiva cuando, en otro contexto científico, sean aplicados al equilibrio químico.

## Camino del equilibrio

No cabría entender los antecedentes históricos de la química del equilibrio, sin dedicar una breve atención a la génesis de uno de los más fructíferos conceptos científicos, la energía, y en concreto la energía potencial.

Inicialmente, el británico Thomas Young (1773-1829) utilizó la denominación de “energía” para la *vis viva* de Leibniz, pero el nombre hizo fortuna y no tardó en extender su campo de aplicación.<sup>11-13</sup> El escocés William Rankine (1820-1872), introdujo la expresión “energía potencial”, y William Thomson –Lord Kelvin– la de “energía cinética”, cuando la distinción entre fuerza y energía aún permanecía confusa.<sup>14,15</sup> Fue también Kelvin quien acuñó la familiar expresión “conservación de la energía” en 1882, en referencia a los estudios previos de Hermann von Helmholtz (1821-1894) con respecto a la conservación de esta magnitud.<sup>16-18</sup>

Los modelos mecánicos, muy usuales en la electrodinámica, recurrían a la imagen de un éter elástico, en cuyas deformaciones se buscaba la explicación de las acciones eléctricas y magnéticas. La llamada “tensión” por Helmholtz recibió el nombre de “energía potencial” en manos de Rankine. Con un lenguaje de claras reminiscencias aristotélicas esta expresión pretendía referir una energía almacenada por el sistema, que en condiciones adecuadas se manifestaría mediante algún tipo de cambio material. La idea en sí, con otros perfiles, era ya añeja cuando Helmholtz y Rankine le dieron su forma definitiva. No es de extrañar, pues, que el propio Laplace dedicara un capítulo entero de su *Sistema del Mundo* a especular con la posible influencia mutua (cohesión, capilaridad, elasticidad, etc.) entre los supuestos constituyentes microscópicos de la materia, a través de lo que posteriormente se llamarían potenciales de interacción.<sup>19,20</sup>

La naciente ciencia química no podía permanecer ajena a estos progresos. Y así fue como el estadounidense Gibbs introdujo el concepto de potencial en la termodinámica química, simbolizado por  $\mu$ , como el incremento de energía dividido entre la cantidad de materia añadida a un sistema bajo ciertas condiciones.<sup>21,22</sup> En estrecha analogía con el caso electromagnético o gravitatorio, el potencial químico buscaba cuantificar de algún modo la tendencia al acacimiento de una transformación química en determinadas circunstancias bien especificadas.<sup>23</sup> Si bien Gibbs sólo empleó en sus escritos las palabras “potencial” y “potencial intrínseco”, el nombre actual de “potencial químico” parece haber sido acuñado en 1899 por el químico-físico de la universidad de Cornell, Wilder Dwight Bancroft.<sup>24</sup>

El francés Berthollet (Figura 1), por su parte, se ocupó de subrayar que la acción efectiva de las sustancias químicas dependía –además de la presión, de la temperatura o de su estado de agregación– también de las masas participantes. En concreto, arguyó que tal acción podía estimarse multiplicando la masa presente,  $Q$ , de una sustancia por su afinidad química,  $A$ . Dicho producto fue denominado “masa química” por Berthollet.<sup>25,26</sup>



Figura 1. Claude Louis Berthollet (1748-1822).

Entre los muchos científicos de los que se hizo acompañar durante su campaña de 1789 en Egipto, Napoleón tuvo el buen juicio de incluir a Berthollet, cuyas facultades de observación darían con una de las ideas claves de la química. Junto a un lago salado, el gran científico francés advirtió la presencia de cristales de carbonato sódico, resultado de la reacción de desplazamiento entre el cloruro sódico y el carbonato cálcico. Berthollet conocía perfectamente la reacción inversa,  $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{CaCl}_2 \rightarrow \text{CaCO}_3 + 2 \text{NaCl}$ , llevada a cabo con frecuencia en el laboratorio. Por ello coligió que existían reacciones verificables en ambos sentidos –apreciación revolucionaria para su época– y que en ese caso concreto la gran cantidad de sal presente revertía el sentido de la reacción. La concentración relativa de las especies químicas, así pues, influía en el sentido y rapidez de una reacción.

Definir la velocidad de reacción química, como el ritmo al cual los reactivos se descomponían para formar los productos, ya se le había ocurrido a Wilhelmy en 1850. Con sus trabajos comprobó que en una cierta reacción química la cantidad de azúcar transformada en cada unidad de tiempo era proporcional a la cantidad total de azúcar presente.<sup>27</sup>

Además de las consideraciones energéticas, que a la postre se revelarían decisivas, todos estos descubrimientos afluyeron al cauce que acabaría desembocando en el concepto de equilibrio químico.

### La ley de acción de masas

Gracias a Jean-Baptiste Dumas (1800-1884) era conocido que algunas transformaciones químicas podían quedar incompletas a causa de la compensación entre reacciones inversas una de otra.<sup>28</sup> Antes incluso de la obra señera de Berthollet, ya se hablaba difusamente de la noción de “afinidad química” como la tendencia de unas especies químicas a reaccionar con otras, caracterizada por coeficientes dependientes de la temperatura y de la naturaleza química de las sustancias participantes. Pero no se conocía con certeza la vinculación específica de las afinidades y de las masas con el curso real de una reacción química.

Quienes lograron hallarla fueron dos cuñados, Guldberg y Waage (Figura 2), que enseñaban Química en la Universidad noruega de Christiania, actualmente Oslo. Escritos inicialmente en noruego, sus trabajos pasaron desapercibidos durante bastantes años, incluso después de haberse publicado su traducción francesa en 1867. Sólo cuando fue vertida al alemán en 1879, la obra de Guldberg y Waage alcanzó el reconocimiento que merecía entre la comunidad internacional de los químicos.

En una serie de tres artículos publicados en 1864 relacionaban la afinidad, o tendencia a la reacción, de una sustancia no solo con su naturaleza química sino también –siguiendo a Berthollet– con la cantidad presente de la misma.<sup>30-32</sup> Para ello, Guldberg y Waage tomaron como modelo la reacción reversible de sustitución  $\text{ácido} + \text{alcohol} \rightleftharpoons \text{éster} + \text{agua}$ . Estos dos investigadores aducían con gran sagacidad que una reacción solo podía ocurrir cuando las moléculas de todos los reactivos coincidían en un mismo entorno en las proporciones indicadas por los coeficientes estequiométricos. Arguyeron también que la probabilidad de que las moléculas de un reactivo se situasen en un cierto punto, era proporcional a la “masa activa” de esa sustancia, nombre por el cual entendían la cantidad de especie química contenida en una unidad de volumen.

Que no estaba todavía clara la distinción entre masas y concentraciones en la formulación de las leyes químicas, se manifiesta en la estipulación de dos leyes de acción en su primer artículo, una para las masas y otra para los volúmenes. También llama la atención el esfuerzo de rigor formal en ese mismo escrito: “...Matemáticamente hablando, el estado de equilibrio no se alcanza por lo común hasta que la interacción ha durado un tiempo infinitamente largo. Entretanto, determi-

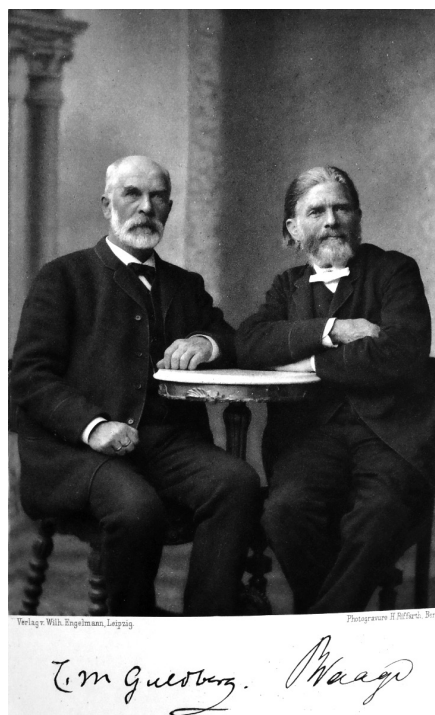


Figura 2. Cato Maximilian Guldberg (1836-1902), a la izquierda, y Peter Waage (1833-1900).

nando la variación de cantidades para las mismas sustancias en diferentes tiempos de interacción, será posible averiguar a qué valor límite se aproximan esas variaciones...". Al final de este artículo, Guldberg y Waage comparan sus ideas con las de sus predecesores, sin dejar de señalar que a diferencia de Berthollet, ellos no consideran químicamente inactivas las sustancias insolubles o volátiles.

Así pues, cuando una reacción reversible  $A + B \rightleftharpoons A' + B'$  alcanza el equilibrio, ello se debe a que las tendencias de  $A$  y  $B$  a transformarse igualan las que llevan a  $A'$  y  $B'$  a transformarse en sentido opuesto. Simbolizando las masas activas de  $A$ ,  $B$ ,  $A'$ ,  $B'$  respectivamente como  $p$ ,  $q$ ,  $p'$ ,  $q'$ , y si los coeficientes de afinidad que son  $k$  y  $k'$ , las afinidades que impulsan ambos sentidos de la reacción se escribirían  $\mathcal{F} = k p q$  y  $\mathcal{F}' = k' p' q'$ . En el equilibrio,  $\mathcal{F} = \mathcal{F}'$ , de modo que  $k p q = k' p' q'$ . Alternativamente,  $k/k' = (p' q')/(p q)$ , donde el cociente  $k/k'$  se entendía como una cierta constante de equilibrio, dependiente de la presión y la temperatura.

En sus tres artículos de 1867, estos químicos noruegos habían conjeturado que las concentraciones de las especies participantes habrían de estar elevadas a un exponente igual al valor de sus coeficientes estequiométricos.<sup>33</sup> No obstante, tres años después, Guldberg y Waage publicaron un nuevo trabajo en el cual, por simplicidad, limitaban sus razonamientos al caso en que las concentraciones de los reactivos se hallaban elevadas a la unidad. Además, suponían allí que la velocidad neta de reacción era proporcional a la diferencia entre las afinidades,  $v_R = \mathcal{F} - \mathcal{F}'$ . En 1879 retornaron al caso general (exponentes cualesquiera) basando sus argumentos sobre la velocidad de reacción en una analogía con la teoría de colisiones de los gases,<sup>34</sup> a la vez que conjeturaban la validez universal –para cualquier tipo de reacción– de la condición de equilibrio representada por el cociente de ambos coeficientes de afinidad,  $k/k'$ .

### Guldberg y Waage en perspectiva

Hoy sabemos que, si bien es universalmente cierta la relación entre la constante de equilibrio y el cociente de las concentraciones elevadas a sus coeficientes estequiométricos, la deducción de Guldberg y Waage no siempre resulta válida. Además de emplear actividades en lugar de concentraciones (el concepto de actividad química también se debe a Gibbs), la demostración rigurosa emplea potenciales químicos y no velocidades de reacción. Así sucede porque la hipótesis de proporcionalidad entre la velocidad de reacción y la concentración de los reactivos, solo se cumple en reacciones elementales, aquellas cuyo mecanismo molecular consta de una única etapa. Por fortuna, las reacciones de esterificación e hidrólisis que ambos químicos noruegos tomaron como base de su teoría, poseen una expresión cinética de segundo orden que sí obedece la igualdad  $v_R = k[A][B]$ , lo que facilitó decisivamente sus consideraciones.<sup>35,36</sup>

En todo caso fue Gibbs, de nuevo, quien proporcionó la expresión funcional correcta para la constante de equilibrio con su dependencia de la energía y la temperatura,  $K_{eq} = \exp\{-\Delta G/RT\}$ . El gran químico holandés Van't Hoff (Figura 3), que en 1877 llegó independientemente a conclusiones similares<sup>29</sup> a las de Guldberg y Waage, hubo de reconocer la prioridad de los dos noruegos en el descubrimiento.

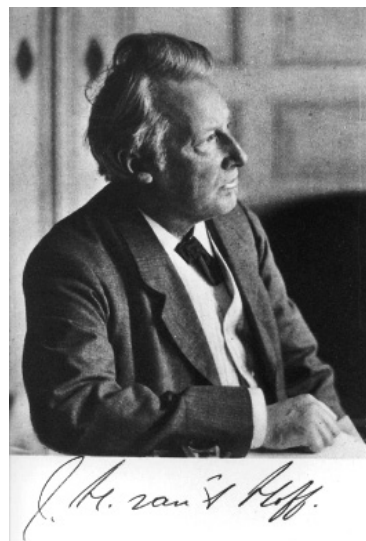


Figura 3. Jacobus Henricus Van't Hoff (1852-1911).

Hay, sin embargo, tres aspectos de la ley de acción de masas, tal como fue formulada por sus descubridores que merece la pena destacar. Tenemos primero el hecho de que el planteamiento de Guldberg y Waage fue básicamente dinámico. Llegaron a enunciar la ley del equilibrio químico investigando la cinética de las reacciones, uno de cuyos casos particulares correspondía a un estado estacionario en el que las variables macroscópicas del sistema no variaban con el tiempo. Se trata de un punto de vista enteramente opuesto al adoptado por los antiguos griegos, quienes buscaban en las situaciones de equilibrio estático los principios generales de la mecánica.

Esto nos lleva, en segundo lugar, a considerar la naturaleza microscópica del equilibrio. Aunque en términos macroscópicos las concentraciones no cambian una vez alcanzado equilibrio, en un nivel microscópico se está produciendo una constante interconversión de las especies químicas. Por ello, no solo fue dinámico el camino que desembocó en el descubrimiento de la ley del equilibrio químico; también lo es su interpretación como estado material.<sup>37,38</sup> Nuevamente, más que a la balanza arquimediana, el equilibrio químico se asemeja al régimen estacionario de un flujo hidrodinámico uniforme. Aun cuando la densidad media de partículas en un punto de la corriente se mantenga constante en el tiempo, sabemos que es el continuo reemplazamiento de micro-componentes el responsable de tal persistencia en sus propiedades.

Ahora bien, sí hay una similitud estructural entre la ley del equilibrio químico, en el enunciado de Guldberg y Waage, y el equilibrio de la balanza estudiado por Arquímedes. A éste último se llegaba por la igualdad entre dos condiciones formadas por el producto de una característica propia del sistema material (las longitudes  $d_1$  y  $d_2$  de los brazos de la balanza) y una acción externa (los pesos aplicados en cada uno de ellos), de modo que  $d_1 f_1 = d_2 f_2$ . En la formulación de los químicos noruegos, encontramos asimismo el producto de una propiedad típica del sistema (los coeficientes de afinidad  $k_1$  y  $k_2$ ) y una variable externa (las concentraciones de las especies químicas presentes), de donde  $k_1 [A][B] = k_2 [A'][B']$ .

## Perturbando el equilibrio

Las perturbaciones del estado de equilibrio químico por obra de una intervención exterior que modificase sus condiciones, reclamaron la atención preferente del insigne químico francés Le Châtelier (Figura 4). Muy influenciado por la filosofía positivista de Auguste Comte (1798-1857), y gran admirador de la organización axiomática de la física clásica, Le Châtelier pretendía estructurar la teoría química de modo análogo.



Figura 4. Henry-Louis Le Châtelier (1850-1936).

En esa misma época, el luxemburgués Lippmann (1845-1921) atribuía la reciprocidad entre los fenómenos electromagnéticos y mecánicos (como la ley de Faraday-Henry-Lenz) a la regla general por la que el sentido de uno de estos fenómenos es siempre tal que el resultado producido tiende a oponerse al fenómeno primitivo.<sup>39</sup> Y en el ámbito estrictamente químico, Van't Hoff enunció la ley de desplazamiento de los equilibrios químicos –o principio del equilibrio móvil– según la cual un equilibrio se desplaza ante una reducción de temperatura hacia un estado en el que genere calor.<sup>40</sup>

Le Châtelier se propuso generalizar este enunciado de Van't Hoff ampliando su alcance a otros factores además de la temperatura, y elevándolo a la categoría de ley fundamental para todos los equilibrios químicos en parangón con los equilibrios mecánicos. En su nota de 1884 a la Academia de Ciencias de París, así lo dice sin rodeos:<sup>41</sup> “Me ha parecido que esta ley podía generalizarse aún más extendiendo lo que dice de la temperatura a la condensación, y, más aún, podría dársele una forma idéntica a las de las leyes de todos los equilibrios que producen trabajo mecánico por su desplazamiento, las cuales dependen en consecuencia del teorema de Carnot. El enunciado que propongo establecer incluye los fenómenos químicos reversibles en la clase de fenómenos recíprocos a los cuales M. Lippmann ha añadido recientemente los fenómenos eléctricos reversibles”.

Y a continuación el químico francés expone su Principio: “Todo sistema en equilibrio químico estable sometido a una causa exterior que tiende a hacer variar su temperatura o su condensación (presión, concentración, número de moléculas por unidad de volumen) en su totalidad o solamente en alguna de sus partes, sólo puede experimentar unas modificaciones interiores que, de producirse solas, llevarían a un cambio de temperatura o de condensación de signo contrario al que resulta de la causa exterior”. El breve artículo se cierra con una larga lista de ejemplos probatorios de esta regla.

Tanta importancia otorgó a su descubrimiento –efectuado simultáneamente por el alemán Karl Ferdinand Braun<sup>42,43</sup> (1850-1918)– que buena parte del resto de su vida profesional estuvo dedicado a refinar este principio. Le Châtelier sostenía que la química, como la mecánica, debía abstraer sus postulados por generalización de experiencias particulares, hasta el punto de considerar que su principio sobre el equilibrio podía considerarse un caso especial de la ley general de oposición de la reacción a la acción.<sup>44</sup> Con todo, el mecanicismo de Le Châtelier nunca le llevó a admitir la hipótesis atómica sobre la constitución de la materia, e incluso se permitió calificar respectivamente como inventos de la física moderna la teoría cuántica y la relatividad.

## Dudas sobre el Principio de Le Châtelier

La simplicidad y la presunta universalidad del principio de Le Châtelier, junto con su aparente utilidad práctica en numerosos procesos industriales, lo hicieron tremendamente popular, hasta el punto de que su creador sobrepasó en celebridad a Van't Hoff y, mucho más aún, a Guldberg y Waage. No menor fue el apoyo recibido en este aspecto por el químico francés de la escuela energetista (antiatomista) de Ostwald y Duhem.

Con el paso del tiempo y la penetración de criterios termodinámicos en la química gracias a Gibbs (Figura 5), se acrecentó el coro de voces que clamaba contra la pretendida perfección de este principio. Se hizo evidente que la vaguedad de su expresión meramente verbal lo hacía

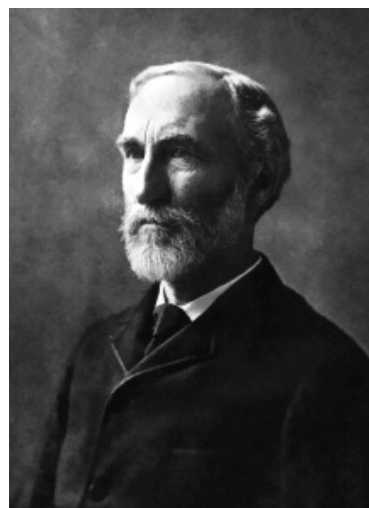


Figura 5. Josiah Willard Gibbs (1839-1903).

ambiguo, sólo cualitativo, ajeno a las particularidades de los equilibrios heterogéneos y los reactivos limitantes, e incapaz de un efectivo control de variables.<sup>45-48</sup> Únicamente cuando una variable intensiva –como la presión o la temperatura– permanece constante, la regla de Le Châtelier adquiere un significado inequívoco.<sup>49</sup>

La ley newtoniana de acción y reacción, o la ley de inducción electromagnética, que inspiraron a Le Châtelier, expresaban verbalmente el significado físico de una proposición matemática perfectamente formalizada. Pero en el caso de este pseudo-principio del equilibrio químico había ocurrido al contrario; se había intentado generalizar un enunciado riguroso –el que conducía a la ecuación isoterma de Van't Hoff– mediante un enunciado no cuantitativo y de dudosa formalización matemática.<sup>50</sup>

Pronto surgieron ejemplos de reacciones que desobedecían la regla de Le Châtelier. En el caso del equilibrio gaseoso entre  $N_2$ ,  $H_2$  y  $NH_3$  la evolución del sistema al añadir una cierta cantidad de una de las especies químicas depende críticamente de la composición inicial –antes de la perturbación– de la mezcla en el equilibrio.

Consideremos la síntesis del amoníaco como una reacción exotérmica  $N_2(g) + 3 H_2(g) \rightleftharpoons 2 NH_3(g) + Q_R$ , donde  $Q_R$  es el calor de reacción desprendido. Al preguntarnos cómo se desplazará el equilibrio ante un aumento de temperatura a volumen constante, estaríamos tentados a responder sin más que dado el carácter exotérmico se vería favorecido el sentido inverso; es decir, que la reacción se desplazará hacia la izquierda. Pero también ocurre que en ese caso se produciría un mayor número de moles (la suma de los correspondientes al  $N_2$  más los del  $H_2$ ) y en consecuencia aumenta la presión –recuérdese la condición de volumen constante– por lo cual la reacción directa (leída de izquierda a derecha) con generación de productos se ve favorecida. Por consiguiente, en este caso el principio de Le Châtelier no puede resolver la cuestión.

Si a continuación nos preguntamos qué ocurrirá al añadir al sistema, a presión y temperatura constante, una cierta cantidad de nitrógeno, la respuesta deducida de una aplicación automática del principio de Le Châtelier, es que el sistema se opondrá a esa adición, desplazando el equilibrio hacia la derecha, con formación de una mayor cantidad de amoníaco.

Ahora bien, un análisis más cuidadoso revela que el propio principio no proporciona información fiable del sentido en el cual se desplaza el equilibrio. Cuando el proceso se produce a presión constante la adición de una cierta cantidad de nitrógeno produce un aumento en su presión parcial, a la vez que disminuye la presión parcial del hidrógeno. Ocurren, así pues, dos variaciones con efectos contrapuestos, de modo que no cabe predecir con seguridad el sentido del desplazamiento del equilibrio.

Otro tanto sucede con la reacción, también exotérmica,  $2 NO_2(g) \rightleftharpoons N_2O_4(g) + Q_R$ . Suponiendo un aumento de temperatura, la aplicación irreflexiva del principio de Le Châtelier conduciría a la conclusión de que, como la reacción es exotérmica, la perturbación mencionada la desplazará hacia la izquierda, aumentando la cantidad de  $NO_2$ .

No obstante, sucede que las variables del sistema no están definidas con suficiente detalle. No se ha especificado si la

perturbación tiene lugar a volumen constante o a presión constante. Por tanto, considerando, digamos, un aumento de temperatura a volumen constante, todas las variables sí estarían bien definidas. Sin embargo, incluso en tal caso el intento de aplicar el principio de Le Châtelier desemboca en contradicciones. Ciertamente es que un incremento de la temperatura desplazaría el equilibrio en el sentido de la reacción endotérmica (aumento de la cantidad de  $NO_2$ ). Pero no debemos olvidar que además de este aumento se ha producido también un aumento de la presión total, y bajo esas condiciones el principio de Le Châtelier predice una disminución en el número de moléculas (lo que supondría un desplazamiento favorable al  $N_2O_4$ ). En definitiva, resulta imposible predecir con certeza lo que puede ocurrir perturbando esta reacción mediante el principio de Le Chatelier.

El procedimiento riguroso para predecir la evolución de un sistema químico hacia equilibrio, proviene de los criterios termodinámicos.<sup>51-53</sup> Definiendo primero el grado de avance  $d\xi$  como la variación del número de moles de una especie química entre su coeficiente estequiométrico,  $d\xi = dn_i/\nu_i$ , tendremos que  $dG = \Delta_r G d\xi$ , donde  $\Delta_r G$  es el incremento de energía libre de la reacción considerada. Como  $dG = dQ - dQ_{rev}$  y siempre  $dQ_{rev} \geq dQ$ , entonces  $dG \leq 0$  en toda reacción librada a sí misma. En consecuencia, si  $\Delta_r G < 0 \rightarrow d\xi > 0$  (los reactivos se transforman en productos); con  $\Delta_r G > 0 \rightarrow d\xi < 0$  (los productos se transforman en reactivos), y si  $\Delta_r G = 0 \rightarrow d\xi = 0$  (la reacción se halla en equilibrio termodinámico).

Pese al vigoroso movimiento pedagógico desatado en las últimas décadas del s. XX contra la enseñanza tradicional del Principio de Le Châtelier,<sup>54-58</sup> esta equívoca regla sigue dominando la mayoría de los temas sobre el equilibrio químico en los textos de bachillerato, e incluso en algunos del primer ciclo de estudios universitarios. Su enunciación engañosamente intuitiva, las evidencias selectivas que se aportan a su favor y una tradición muy arraigada, constituyen todavía poderosos obstáculos a batir en el camino hacia una correcta comprensión de las genuinas leyes del equilibrio químico.

Con todo, y aunque estrictamente hablando no es aplicable en todos los sistemas, un uso restringido del principio de Le Châtelier podría tener cierta utilidad en la comprensión de los desplazamientos de los equilibrios químicos ante un cambio externo. Así ocurre, por ejemplo, a la hora de predecir la dirección en la que se desplazará un sistema en equilibrio por la adición al mismo –a temperatura y presión constantes– de una cierta cantidad de un reactivo o de un producto. Ello sin perder de vista que el principio de Le Châtelier no es una regla infalible, ni su aplicación indiscriminada nos garantizará siempre una correcta predicción del comportamiento de los equilibrios químicos.

## Conclusiones

El concepto de equilibrio químico es una de las ideas centrales de las ciencias químicas, y por tanto no es de extrañar que ocupe buena parte de sus exposiciones tanto históricas como didácticas. El relato cronológico de los avatares que condujeron a la elaboración y posteriores aplicaciones de este concepto, ha demostrado ser una

formidable herramienta didáctica, al tiempo que aparece como piedra angular en todas las narraciones históricas sobre la Química.<sup>59-62</sup>

De indiscutible importancia para comprender la génesis de esta idea, resulta su conexión con el resto de nociones que formaron conceptos igualmente capitales en el conjunto de las ciencias físicas: simetría, conservación de la energía, acción y reacción, o evolución dinámica, entre muchos otros. En la consolidación final de las leyes del equilibrio químico cristalizan las opiniones eruditas decantadas durante siglos sobre las transformaciones de la materia. Tales conversiones se deberían a presuntas afinidades, virtudes atractivas intrínsecas, o una supuesta “fuerza química motriz”.

Por otra parte, la búsqueda de semejanzas con equilibrios verificados en otras ramas de la ciencia, como los mecánicos o los electrodinámicos, ofuscó eventualmente la caracterización de las particularidades específicas de los equilibrios químicos. Así ocurrió con el llamado “Principio de Le Châtelier”, tradicionalmente inculcado como la llave maestra de estos fenómenos y definitivamente destronado de su pedestal por las revisiones de los especialistas en el s. XX. Sin embargo, la reputación adquirida por su creador fue tan poderosa que llegó a eclipsar nombres menos ilustres pero más decisivos, como los de los químicos noruegos Guldberg y Waage, pioneros en el estudio cuantitativo del equilibrio químico.<sup>63</sup>

En cuanto a su naturaleza estrictamente material, los procesos de equilibrio siguen proporcionando un rico terreno para la investigación teórica y experimental en química. Se ha planteado la posibilidad de relacionar la ley de acción de masas con el comportamiento macroscópicamente medible de los colectivos cuánticos,<sup>64</sup> del mismo modo que se ha explorado su posible vínculo con un principio variacional de mínima acción<sup>65</sup> —a imagen de la mecánica analítica— o se procede a formalizar de manera axiomática las condiciones de acaecimiento de los equilibrios más generales teóricamente posibles.<sup>66</sup> En cualquier caso, no cabe duda de que todavía se halla muy lejos el completo agotamiento de este fascinante campo de estudio.

## Bibliografía

- Arquímedes, *Opera Archimedis Syracusani philosophi et mathematici ingeniosissimi*, Venturinum Ruffinellum, Venecia, 1543.
- Arquímedes, *Archimedes Syracusani philosophi ac geometrae excellentissimi Opera*, Ioannes Hervagius, Basel, 1544.
- I. Newton, *Naturalis Philosophiae Principia Mathematica* (Editio tertia), Regiae Societatis Typographos, Londini, 1726.
- C. Lanczos, *The variational principles of mechanics*, 4th ed., Dover Publications, New York, 1970.
- A. J. Idhe, *The Development of Modern Chemistry*, Dover Publications, New York, 1984.
- A. W. Thackray, *Atoms and powers: an essay on Newtonian matter-theory and the development of chemistry*, Cambridge University Press, Cambridge (Mass.), 1970.
- P. de la Llosa, *El espectro de Demócrito. Atomismo, disidencia y libertad de pensar en los orígenes de la ciencia moderna*, Ediciones del Serbal, Barcelona, 2000.
- R. Boyle, *Física, química y filosofía mecánica*, Alianza, Madrid, 1985.
- T. H. Levere, *Affinity and matter: elements of chemical philosophy*, 1800–1865, Oxford University Press, Oxford, 1971.
- B. J. Hunt en *The Cambridge History of Science, volume 5, The Modern Physical and Mathematical Sciences* (Ed: M. J. Nye), Cambridge University Press, Cambridge (U.K.), 2002, pp. 311–324.
- P. M. Harman, *Energía, fuerza y materia*, Alianza Universidad, Madrid, 1990.
- K. Hutchinson, *B. J. His. Sci.* 1981, 14, 1–26.
- M. Jammer, *Concepts of force*, Harvard University Press, Harvard 1957.
- D. S. L. Cardwell, *B. J. His. Sci.* 1967, 3, 209–224.
- Kelvin (W. Thomson), *Mathematical and Physical Papers*, Cambridge University Press, Cambridge, 1882.
- H. Helmholtz, *Wis. Abh.* (Leipzig) 1882, 1, 15–16.
- H. Helmholtz en *Scientific Memoirs* (Eds: J. Tyndall, W. Francis), London 1853.
- N. E. Hierbert, *Historical roots of the principle of conservation of energy*, Ayer Co. Publ., Madison (Wisconsin), 1981.
- Laplace, *El Sistema del Mundo*, Crítica, Barcelona, 2006.
- H. E. Guerlac, *His. Stud. Phys. Sci.* 1976, 7, 193–276.
- J. W. Gibbs, *The Scientific Papers of J. Willard Gibbs: Vol. I, Thermodynamics*, Ox Bow, Woodbridge (CT), 1993, pp. 56, 64–65, 93–95, 146, 332.
- R. Baierlein, *Am. J. Phys.* 2001, 69 (4), 423–434.
- G. Job, F. Herrmann, *Eu. J. Phys.* 2006, 27, 353–371.
- A. Ya. Kipnis en *Thermodynamics: History and Philosophy* (Eds: K. Martínás, L. Ropolyi y P. Szegedi), World Scientific, Singapore, 1991, p. 499.
- C. Berthollet, *Ann. Chim.* 1801, 36, 302–317; 37, 151–181, 221–252, 38, 3–29, 113–134.
- C. Berthollet, *Esai de Statique Chimique*, 2 vols., Firmin Didot, Paris, 1803.
- A. Ladenburg, *Lectures on the History of Development of Chemistry since the Time of Lavoisier* (2<sup>nd</sup> German ed. trans. by L. Dobbin), J. Thin Publ., Edinburgh, 1911, p. 315.
- J. B. Dumas, *Leçons de philosophie chimique*, Hauman, Brusseles, 1839.
- J. H. Van't Hoff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1877, 10, 669–678.
- C. M. Guldberg, P. Waage, *Forh. Vid. Sels. Chris.* 1864, 35.
- P. Waage, *Forh. Vid. Sels. Chris.* 1864, 92.
- C. M. Guldberg, *Forh. Vid. Sels. Chris.* 1864, 111.
- C. M. Guldberg, P. Waage en *Ostwald's Klassiker der Exacten Wissenschaften*, Wilhelm Engleman, Leipzig, 1899, 104, pp. 10–125.
- C. M. Guldberg, P. Waage, *Erd. J. Pract. Chem.* 1879, 127, 69–114.
- E. W. Lund, *J. Chem. Ed.* 1965, 42, 548–550.
- F. L. Holmes, *Chymia* 1962, 8, 105–145.
- J. H. Van't Hoff, *Arch. Néer. Sci. Ex. Nat.* 1885, 20, 239–302.
- S. Arrhenius, *Theories of solutions*, Oxford Univ. Press, London, 1912.
- G. Lippmann, *Ann. Chim. Phys.* 1881, 145, 172–174.
- J. H. Van't Hoff, *Etudes de dynamique chimique*, F. Müller, Ansterdam 1884.
- H. L. Le Châtelier, *Compt. Rend.* 1884, 99, 786.
- F. Braun, *Z. Phys. Chem.* 1887, 1, 259–272.
- F. Braun, *Wied. Ann. Phys. Chem.* 1888, 33, 337–353.
- H. L. Le Châtelier, *Ann. des Mines* 1888, 13, 157.

45. P. Ehrenfest, *J. Russ. Phys. Soc.* **1909**, *41*, 347–366.
46. M. C. Raveau, *J. Phys.* **1909**, *8*, 572–579.
47. P. Ehrenfest, *Z. Phys. Chem.* **1911**, *77*, 227–244.
48. J. Palacios, *Termodinámica y Mecánica Estadística*, Espasa-Calpe, Madrid, **1958**.
49. J. De Heer, *Phenomenological Thermodynamics with Applications to Chemistry*, Prentice Hall, New Jersey, **1986**.
50. R. Fernandez-Prini, *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 550.
51. A. B. Koudriavtsev, R. F. Jameson, W. Linert, *The Law of Mass Action*, Springer, New York, **2001**.
52. I. Müller, *A History of Thermodynamics. The Doctrine of Energy and Entropy*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, **2007**, pp. 153–154.
53. I. Müller, W. Weiss, *Entropy and Energy. A Universal Competition*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, **2005**.
54. J. Quilez, J. J. Solaz, M. Castelló, V. Sanjosé, *Ens. Cien.* **1993**, *11*, 281–288.
55. J. Quilez, J. J. Solaz, *J. Res. Sci. Teach.* **1995**, *32*, 939–957.
56. J. H. Van Driel, W. De Vos, N. Verloop, *J. Sci. Educ.* **1998**, *28*, 187–198.
57. J. Quilez, *J. Chem. Educ. Res. Pract.* **2004**, *5*, 281–300.
58. A. Raviolo, *Ens. Cien.* **2007**, *25*, 415–422.
59. M. W. Lindauer, *J. Chem. Educ.* **1962**, *39*, 384–390.
60. E. Farber, *The Evolution of Chemistry: A History of its Ideas, Methods, and Materials*, The Ronald Pass Company, New York, **1952**.
61. H. M. Leicester, *The Historical Background of Chemistry*, Dover Publications, New York, **1956**.
62. E. Farber, *Milestones of Modern Chemistry*, Basic Books, New York **1966**.
63. R. de Levie, *J. Chem. Educ.* **2003**, *80*, 146.
64. D. Chandler, P. G. Wolynes, *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*, 4078–4096.
65. S. Sieniutycz, *Chem. Eng. Sci.* **1987**, *42*, 2697–2711.
66. L. Adleman, M. Gopalkrishnan, M. D. Huang, P. Moisset, D. Reishus, arXiv:0810.1108v1, October 7, **2008**, consultado el 21-10-2010.

**26** International Carbohydrate Symposium

July 22<sup>nd</sup> to 27<sup>th</sup>, 2012

Madrid

ICS

2012

Technical Secretariat: VIATICS LIBERIA | Vayas Berta Congressos - Edificio ORZONA - c/ Francisco Delgado 9 - 5<sup>o</sup> - 28108 Alcobendas - Madrid - Spain - Phone +34 91 196 76 54 - Fax +34 91 196 76 64 - ic2012madrid@iqeqiberia.com



# Los elementos perdidos de la tabla periódica: sus nombres y otras curiosidades

José Antonio Bustelo Lutzardo, Javier García Martínez, Pascual Román Polo

**Resumen:** A lo largo de la historia de la química se han ido anunciando los descubrimientos de nuevos elementos que, finalmente, han resultado ser erróneos o rechazados. En este proceso, numerosos nombres han sido propuestos para los que se podrían llamar elementos perdidos. En el presente artículo, además, se exponen otras curiosidades relacionadas con la tabla periódica, incluyendo el nuevo diseño de la IUPAC en el que resalta que los pesos atómicos estándar no son una constante de la naturaleza.

**Palabras clave:** Elementos químicos, tabla periódica, nombre, peso atómico, IUPAC.

**Abstract:** In the history of chemistry, a wide range of elements have been proposed which, in the end, have been considered to be incorrect or rejected. In this process, many names have been proposed for what could be called the lost elements. This article reveals, among other curiosities, facts about the periodic table, including the redesign of the IUPAC which establishes that the standard atomic weights are not a constant of nature.

**Keywords:** Chemical elements, periodic table, name, atomic weight, IUPAC.

## Introducción

«Es cierto; la mancha negra empieza a extenderse sobre el sol. Todos parecen asustados; las vacas, los caballos, los carneros con los rabos levantados, corren por el campo mugiendo. Los perros aúllan. Las chinches creen que es de noche y salen de sus agujeros, con el objeto de picar a los que hallen a su alcance. El vicario llega en este momento con su carro de pepinos, se asusta, abandona el vehículo y se oculta debajo del puente; el caballo penetra en el patio, donde los cerdos se comen los pepinos. El empleado de las contribuciones, que había pernoctado en la casa vecina, sale en calzoncillos y grita con voz de trueno: “¡Sálvese quien pueda!”».

De esta manera relata Antón Chéjov en su cuento *Un hombre irascible* las reacciones de la gente ante el eclipse

solar total ocurrido el 7 de agosto de 1887 (según el calendario juliano). Ese día, un piloto novato de 53 años iba a tener su bautismo de aire a bordo de un enorme globo de hidrógeno, con la intención de estudiar el citado eclipse. En su residencia de verano en Klin (a unos 85 km de Moscú) todo estaba preparado.

A pesar de no tener experiencia alguna en el vuelo de aerostatos, insistió en realizar la ascensión en solitario poniendo en grave riesgo su propia vida. Temeridades de este tipo no eran extrañas en Dimitri Mendeléiev, aunque su mayor osadía vio la luz el 6 de marzo de 1869. Mendeléiev había reunido descripciones detalladas de más de 60 elementos, y ese día un amigo de Mendeléiev realizó la presentación formal de la ley periódica,<sup>1</sup> pórtico de la primera versión de la tabla periódica moderna de los elementos químicos ante la Sociedad Rusa de Química titulada *La relación entre las propiedades y el peso atómico de los elementos*. Los ocho puntos principales de la ley periódica eran:

1. Los elementos ordenados según sus pesos atómicos muestran una aparente periodicidad en sus propiedades.
2. Los elementos similares en sus propiedades químicas tienen pesos atómicos muy próximos o que aumentan regularmente.
3. El ordenamiento de los elementos, o de grupos de elementos según sus pesos atómicos, se corresponde con sus valencias y, por extensión, con sus propiedades químicas distintivas, como es evidente en varias series.
4. Los elementos más ampliamente difundidos son los de menor peso atómico.
5. La magnitud del peso atómico determina el carácter del elemento, así como el tamaño de la molécula establece el carácter de un compuesto.



J. A. Bustelo<sup>1</sup>



J. García<sup>2</sup>



P. Román<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Física y Química, IES Tegueste, Apartado 143, 38280 Tegueste. Tenerife.

C-e: [joseantonio.bustelo@gmail.com](mailto:joseantonio.bustelo@gmail.com)

<sup>2</sup> Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Alicante. Campus de San Vicente, 03690 Alicante.

C-e: [j.garcia@ua.es](mailto:j.garcia@ua.es)

<sup>3</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Apartado 644, 48080 Bilbao.

C-e: [pascual.roman@ehu.es](mailto:pascual.roman@ehu.es)

Recibido: 08/04/2011. Aceptado: 07/06/2011.

6. Es de esperar el descubrimiento de muchos elementos aún desconocidos, por ejemplo, elementos análogos al aluminio y al silicio, cuyos pesos atómicos deberían estar entre 65 y 75.
7. El peso atómico de un elemento puede corregirse conociendo los pesos atómicos de elementos contiguos. Así, el correspondiente al telurio debería estar entre 123 y 126, y no podría ser 128.
8. Determinadas propiedades de los elementos pueden ser predichas a partir de su peso atómico.

A pesar del logro de Mendeléiev se sucedieron muchos espejismos no sólo a la hora de encontrar un sistema de clasificación, sino en los descubrimientos fallidos de nuevos elementos. La lista de elementos imaginarios comienza con uno propuesto por el propio Mendeléiev. Tras el descubrimiento del helio y el argón que obligó a situar un nuevo grupo en la tabla periódica que reuniera a los gases nobles, postuló que el *éter* debía ser un gas interestelar compuesto de, al menos, dos elementos más ligeros que el hidrógeno.<sup>2</sup> Uno de ellos, asociado a una línea espectral desconocida de la corona solar fue identificado por Mendeléiev como *coronio*. Posteriores estudios parecían confirmar la existencia del coronio, como el llevado a cabo por el físico español Pedro Carrasco Garrorena.<sup>3</sup> Este astrónomo extremeño tuvo que realizar un arriesgado viaje, en plena I Guerra Mundial, desde Madrid hasta Teodosia, en la península de Crimea, para estudiar el eclipse total de sol que tuvo lugar el 21 de agosto de 1914. Carrasco consiguió fotografiar una línea en la zona roja del espectro que podría atribuirse al coronio. Finalmente, en 1939, el misterio quedaba desvelado. El hipotético elemento se trataba en realidad de átomos de hierro altamente ionizados como consecuencia de las elevadas temperaturas de la corona solar.<sup>4</sup>

### Érase una vez un elemento

Una vez establecida la tabla periódica tal y como la propuso Mendeléiev, se abrió ante los científicos un territorio bien delimitado, pero con amplias áreas aún por explorar. En muchas ocasiones, la competición por el descubrimiento de nuevos elementos tomó tintes de lucha entre países, y hasta la guerra fría tuvo como escenario esta especie de tablero de ajedrez químico. En medio de esta carrera, aparecieron nombres de elementos que no cuajaron o tuvieron vida breve, que resultaron ser mezclas o elementos impuros, o simplemente imaginarios.<sup>5</sup>

Al igual que el hipotético éter, se pensó que el helio estaba formado por la mezcla de dos gases. Este segundo gas inexistente se denominó *asterio*. Igual fortuna sufrió el argón, del que se sospechó que era la mezcla de tres gases para los que se propusieron los nombres de *anglio*, *escotio* e *hibernio* (por Inglaterra, Escocia e Irlanda). También se anunció el hallazgo del *nebulio* mediante el análisis espectral de estrellas y nebulosas, que resultó ser oxígeno ionizado. Otro de los gases nobles, descubierto por William Ramsay, estuvo a punto de ser rebautizado por el químico francés Marcellin Berthelot como *eosonio*, que le parecía más armonioso. Por lo que se

ve, Ramsay no siguió la sugerencia de su amigo y mantuvo el nombre original de kriptón. Sin embargo, Ramsay recibió otra sugerencia con motivo del hallazgo del tercer gas noble. Su hijo de 13 años le comentó que debía llamarse *novum*. A Ramsay le gustó la idea y sólo le añadió el sufijo de los gases nobles: *neón*.

El paladio es uno de los elementos que merece una mención aparte. Su rastro se encuentra en el escaparate de la tienda de minerales de Jacob Forster, en pleno Soho londinense, en abril de 1803, donde aparece publicado un anuncio que reza como sigue:

“Paladio, o nueva plata, tiene propiedades, entre otras, que lo muestran como un nuevo metal noble [...] De venta sólo en [el establecimiento del] Sr. Forster, calle Gerrard, nº 26, Soho, Londres. En muestras de cinco chelines, media guinea o una guinea.”

Su descubridor, William Hyde Wollaston, que halló el paladio al intentar desarrollar un método para procesar platino, tuvo que defenderse de la acusación de fraude, pues aquellas muestras parecían ser solamente una aleación de mercurio y platino. Cuando al año siguiente logró aislar el rodio, publicó inmediatamente el descubrimiento para evitar una segunda polémica. También estos dos metales tuvieron nombres previos dados por el propio Wollaston: *ceresium* (por el asteroide Ceres) para el paladio, y *N-nov<sup>m</sup>* (quizá *novum*) para el rodio.

El cadmio fue víctima de un exceso toponímico ya que su descubrimiento se realizó casi simultáneamente en diferentes lugares. Se pensaron, entre otros, los nombres *klaprotio* (en honor al químico Martin Heinrich Klaproth), *melinio* (del latín *melinus*, por el color amarillo de su sulfuro), *junonio* y *vestalio* (por el descubrimiento de los asteroides Juno y Vesta).

A su vez, para el circonio se propuso el nombre de *jargonio*, para el flúor el de *ftor*, o para el titanio el de *menaquio*. Humphrey Davy propuso también algunos nombres para mantener una nomenclatura homogénea. Así, los alcalinotérreos debían nombrarse bario, estroncio, calcio y *magnio*, evitando la denominación magnesio que crearía confusión con el manganeso. El nombre de magnio sólo se adoptó en Rusia, donde sigue empleándose. De igual forma, siguiendo la nomenclatura del silicio y el circonio, se propusieron los nombres del *alumio* (en lugar de aluminio) y el *glucinio* (nombre del berilio por el sabor edulcorado de sus sales). Otros nombres que tuvieron cierta pervivencia en la tabla fueron el *nitón* (propuesto para el radón) y el *columbio* (antigua denominación del niobio).

El manganeso fue denominado *alabandina*, como aparece en el artículo original de los hermanos Delhuyar donde describen el aislamiento del wolframio,<sup>6</sup> elemento que, a su vez, recibió la propuesta de Klaproth para nombrarlo *scheelio*, pero fue rechazada por Berzelius.

En la Tabla 1, se muestran la mayoría de los nombres de los elementos químicos perdidos. Hubiese sido deseable colocarlos en las posiciones que les hubieran correspondido en la tabla periódica, pero no es fácil desarrollarla en el espacio de una página.

Para completar los incluidos en la Tabla 1 deben añadirse otro buen número de nombres de los que existe constancia en la bibliografía, pero de los que se ignora a qué elemento

**Tabla 1.** Relación de los nombres propuestos y no aceptados para los elementos químicos.

Z	Nombre actual del elemento	Nombres propuestos	Z	Nombre actual del elemento	Nombres propuestos
1	hidrógeno	hidrio <sup>9</sup> , protio <sup>10</sup>	62	samario	decipio <sup>33</sup>
2	helio	arconio, <sup>11</sup> asterio <sup>12</sup>	65	terbio	incógnito, ionio, <sup>50</sup> mosandrio, <sup>33</sup> triargón <sup>7</sup>
4	berilio	agusterde, <sup>13</sup> glucinio <sup>14</sup>	66	disproσιο	demonio <sup>51</sup>
5	boro	boracio <sup>15</sup>	67	holmio	elemento X, filipio <sup>33</sup>
7	nitrógeno	alcalígeno, <sup>16</sup> ázoe, geocoronio, <sup>17</sup> septón <sup>9</sup>	70	iterbio	aldebaranio <sup>33</sup>
8	oxígeno	nebulio, protoflúor <sup>11</sup>	71	lutecio	casiopio, <sup>33</sup> o casiopeo
9	flúor	ftor <sup>18</sup>	72	hafnio	asio, <sup>52</sup> celtio, danio, euxenio, nigro, norio, norvegio, ostranio <sup>53</sup>
10	neón	novo <sup>19</sup>	73	tántalo	pelopio <sup>37</sup>
12	magnesio	austrio <sup>20</sup> , crodonio, <sup>21</sup> magnio, <sup>14</sup> talcio <sup>9</sup>	74	wolframio	scheelio, <sup>54</sup> tezc, <sup>7</sup> tungsten, <sup>9</sup> tungsteno <sup>7</sup>
13	aluminio	alumio, <sup>14</sup> apulio <sup>22</sup>	75	renio	niponio <sup>55</sup>
17	cloro	bertoletio, halogenio, <sup>9</sup> muriato <sup>22</sup>	76	osmio	ptene <sup>56</sup>
18	argón	anglio, escotio, hibernio <sup>23</sup>	77	iridio	polinio <sup>41</sup>
20	calcio	partenio <sup>24</sup>	80	mercurio	azogue <sup>57</sup>
22	titanio	menaquio, <sup>25</sup> oceanio <sup>7</sup>	81	talio	actinio-C", radio-C", radio-E", torio-C" <sup>58</sup>
23	vanadio	bauxio, <sup>7</sup> eritronio, pancromo, <sup>26</sup> vesbio <sup>27</sup>	82	plomo	actinio-B, actinio-D, radio-B, radio-D, radio-G, radioplomo, torio-B, torio-D <sup>59</sup>
25	manganeso	alabandina <sup>6</sup>	83	bismuto	actinio-C, <sup>60</sup> demogorgon, glaura, <sup>9</sup> radio-C, radio-E, torio-C <sup>60</sup>
26	hierro	aridio, <sup>28</sup> coronio, <sup>3</sup> hidrosiderio, siderio <sup>7</sup>	84	polonio	actinio-A, actinio-C', radio-A, radio-C', radio-F, radiotelurio, torio-A, torio-C' <sup>61</sup>
28	níquel	nicolano <sup>22</sup>	85	astato	alabamio, anglohelvético, <sup>62</sup> astacio, <sup>7</sup> dacinio, dor, helvético, leptinio <sup>62</sup>
30	cinc	actinio, <sup>29</sup> gahnio <sup>22</sup>	86	radón	actineón, actinón, aktón, exactinio, exradio, extorio, nitón, radeón, torón <sup>63</sup>
31	galio	austrio <sup>30</sup>	87	francio	actinio-k, alcalinio, catio, moldavio, rusio, virginio <sup>64</sup>
32	germanio	angulario <sup>31</sup>	88	radio	actinio-X, mesotorio-1, torio-X <sup>65</sup>
35	bromo	muride <sup>22</sup>	89	actinio	emanio, mesotorio-2 <sup>66</sup>
36	kriptón	eosonio <sup>32</sup>	90	torio	berzelio, carolinio, donario, <sup>67</sup> ionio, radioactinio, radiotorio, uranio-X <sub>1</sub> , uranio-Y, <sup>68</sup> torinio, <sup>7</sup> wasio <sup>67</sup>
39	ytrio	damario, <sup>33</sup> denebio, dubio, eurosamario, <sup>34</sup> monio, <sup>35</sup> neotulio, <sup>34</sup> victorio, <sup>35</sup> welsio <sup>34</sup>	91	protactinio	brevio, lisonio <sup>69</sup>
40	circonio	jacinterde, <sup>7</sup> jargonio <sup>36</sup>	92	uranio	actinouranio, <sup>70</sup> silenio, <sup>22</sup> uranio-1, uranio-2 <sup>70</sup>
41	niobio	columbio, dianio, <sup>37</sup> neptunio <sup>38</sup>	93	neptunio	ausonio <sup>71</sup> , bohemio, secuanio <sup>64</sup>
43	tecnecio	davio, ilmenio, lucio, masurio, moseleyo, <sup>39</sup> panormio <sup>40</sup>	94	plutonio	extremio, <sup>72</sup> hesperio, <sup>71</sup> plutio, <sup>7</sup> ultimio <sup>72</sup>
44	rutenio	pluranio <sup>41</sup>	98	californio	acrecio, ciclonio, ciclotronio, colonio, eneactinio, euprosio, lewisio, nonactinio, praedicio, radlabio <sup>73</sup>
45	rodio	novo <sup>42</sup>	99	einstenio	atenio <sup>74</sup>
46	paladio	ceresio <sup>42</sup>	100	fermio	centurio <sup>74</sup>
48	cadmio	ladic, <sup>7</sup> junonio, <sup>43</sup> klaprotio, <sup>44</sup> melinio, <sup>43</sup> sirio, vestalio, <sup>45</sup> wodanio <sup>46</sup>	102	nobelio	joliotio <sup>73</sup>
49	indio	masrio <sup>47</sup>	103	lawrencio	unniltio <sup>73</sup>
52	telurio	aurum paradoxium, metallum problematicum, <sup>48</sup> silván <sup>9</sup>	104	rutherfordio	dubnio, kurchatovio <sup>75</sup>
56	bario	baritio, <sup>49</sup> borbonio <sup>24</sup>	105	dubnio	hahnio, joliotio, nielsbohrio <sup>75</sup>
58	cerio	cererio <sup>33</sup>	106	seaborgio	rutherfordio <sup>75</sup>
60	neodimio	didimio <sup>33</sup>	107	bohrio	nielsbohrio <sup>75</sup>
61	prometio	ciclonio, florencio, illinio, <sup>34</sup> polimnestio, rigio <sup>7</sup>	108	hassio	hahnio <sup>75</sup>

hacen referencia. Como supuestos protoelementos figuran *andronio*, *anodio*, *catodio*, *kalidio*, *oxidio*, *pantogenio* y *thelike*, y como gases inertes se llegaron a nombrar *hipón*, *nitrón* y *satelilio*.<sup>7</sup> Los restantes son: *amarilio*, *austrario*, *austrico*,<sup>7</sup> *barcenio*,<sup>8</sup> *bitio*, *canadio*, *comesio*, *cosmio*, *didelio*, *erebodio*, *gadenio*, *galoidio*, *glaucodimio*, *gnomio*, *gourio*, *idumio*, *lavoisio*, *metacerio*, *mosandrio*, *neocosmio*, *omega*, *rogerio*, *saturnio*, *wasmio*, *terra nobilis*, *treenio*, *uralio* y *wasmio*.<sup>7</sup>

### Tierras raras, nombres extraños

Donde más elementos perdidos encontramos es en la familia de los lantanoides o *tierras raras*. Su elevada similitud química ha provocado décadas de ensayo y error donde los descubrimientos malogrados han surgido en abundancia. El *didimio* se trataba de una mezcla de neodimio y praseodimio; el *filipio*, mezcla de holmio e itrio; el *mosandrio* era mezcla de terbio y holmio; el *decipio* era en realidad samario con impurezas de neodimio y praseodimio. Como nombres propuestos que no fueron aceptados, el *aldebaranio* para el iterbio, y el *casio pio* o *casiopeo* para el lutecio. Mezclas de tántalo y niobio fueron consideradas elementos nuevos al menos en dos ocasiones. Para uno de ellos se pensó el nombre de *pelopio*, mientras que el otro (hallado en el mineral samarskita) se bautizó como *dianio*.

### La recta final

En 1913, la ley periódica cobra pleno sentido cuando Henry Moseley dota de significado físico al número atómico, al estudiar la emisión de rayos X de los diferentes elementos. Desde este momento, la posición en la tabla periódica dada por el número de protones es la que gobierna el ordenamiento de los elementos, no el peso atómico. Una vez ordenados los elementos según su número atómico del 1 (H) al 92 (U), aparecieron los espacios vacíos correspondientes al 43, 61, 72, 75, 85, 87 y 91. Era el pistoletazo de salida para hallar estos elementos aún desconocidos. Unos años antes, el primero de ellos fue detectado en 1908 por el químico japonés Masataka Ogawa, para el que propuso el nombre de *niponio*, siguiendo las sugerencias de William Ramsay. Ogawa pensó que se trataba del elemento 43, pero su obtención no pudo ser reproducida. En una reciente revisión de los trabajos de este químico japonés se ha comprobado que, en realidad, había llegado a aislar el renio (el dvi-manganeso de Mendeléiev) antes de que lo hicieran Walter e Ida Noddack en 1925.<sup>55</sup>

En 1911, casi de manera simultánea, el químico Georges Urbain y el geoquímico Vladimir Vernadsky anunciaron el hallazgo del elemento 72. El primero lo denominó *celtio*, y el segundo lo nombró *asio*. El comienzo de la Primera Guerra Mundial retrasó la confirmación de estos descubrimientos. El 11 de diciembre de 1922, en la conferencia Nobel, el premio Nobel de Física, Niels Bohr, anunció que los profesores Coster y Hevesy habían encontrado el elemento 72, para el que el propio Bohr sugirió el nombre de *danio* ya que los trabajos se realizaron en Dinamarca. Finalmente, se denominó *hafnio*, por el nombre latino de Copenhague.

Los huecos que quedaban por cubrir serían ocupados por elementos que no poseen isótopos estables. El elemento 61 fue supuestamente descubierto en dos ocasiones. En 1924, en Italia, se le bautizó como *florencio*, y en 1926, en el estado de Illinois (EE UU) como *illinio*. Posteriormente, en 1938, se originó presumiblemente en un ciclotrón donde se bombardeó neodimio y samario, por lo que se sugirió el nombre de *ciclonio*. El aislamiento e identificación del prometio se realizó definitivamente en 1945.

Mención aparte merece el apartado dedicado a las exaltaciones patrióticas y nacionalistas de algunos nombres propuestos a determinados elementos químicos. Entre los descubrimientos falaces del astato pueden contarse el *alabamio* (1931), el *helvetio* (1940), y el *anglohelvetio* (1942). Por su parte, el francio fue identificado como *rusio* en 1925, *alcalinio* en 1926, *virginio* en 1929, y *moldavio* en 1937. Su propia descubridora, Marguerite Perey propuso el de *catio* (derivado de catión) con anterioridad a su nombre definitivo.

**Tabla 2.** Nombres propuestos por distintos países para los elementos transféricos y por la IUPAC en 1994. Nombres definitivos aprobados por la IUPAC en 1997.<sup>75,76</sup>

	Número atómico	Nombre
Berkeley Laboratory EE UU	104	Rutherfordio
	105	Hahnio
	106	Seaborgio
Joint Institute for Nuclear Research, Dubna, Rusia	104	Kurchatovio
	105	Nielsbohrio
GSI, Darmstadt, Alemania	107	Nielsbohrio
	108	Hassio
	109	Meitnerio
IUPAC (1994)	104	Dubnio
	105	Joliotio
	106	Rutherfordio
	107	Bohrio
	108	Hahnio
IUPAC (nombres actuales desde 1997)	109	Meitnerio
	104	Rutherfordio
	105	Dubnio
	106	Seaborgio
	107	Bohrio
	108	Hassio
	109	Meitnerio

El eka-manganeso no se pudo hallar hasta el descubrimiento de la radiactividad artificial en 1933. Mendeléiev predijo que su peso atómico se situaría en torno a 100, pero no especificó otras propiedades. Se llegó a dudar de su existencia, pues era difícil imaginar que el elemento 43 no tuviera ningún isótopo estable. Los nombres que se barajaron en sus múltiples descubrimientos sin éxito forman legión: *ilmenio* en 1846, *davio* en 1877, *lucio* en 1896, *masurio* y *moseleyo* en 1925, y *panormio* (del nombre latino

de Palermo) en 1947. De entre todos ellos, el *masurio* (por Masuria, en Prusia oriental) ha sido el más conocido y el que más debates ha provocado después de que los esposos Noddack anunciaran su hallazgo en 1925. En palabras de Emilio Segrè, descubridor del elemento 43, cuando visitó a los Noddack para comentar las propiedades del elemento, se marchó con la impresión de que “era poco probable que tuvieran resultados claros”, y que no les fue posible mostrarle las placas fotográficas del análisis espectral porque “se habían roto accidentalmente”.<sup>39</sup>

Durante el verano de 1936, Segrè se trasladó a Estados Unidos para conocer a Ernest Lawrence y a su invento: el ciclotrón. Tras su breve estancia, Segrè regresó a Italia transportando material radiactivo del ciclotrón (en su propia maleta), y se las arregló para que Lawrence le enviara pequeños trozos de metal en el interior de cartas. Aprovechando labores de mantenimiento del ciclotrón, Lawrence hizo llegar a Segrè tiras de molibdeno del material refractario del ciclotrón.<sup>39</sup> Segrè se dio cuenta muy pronto que la radiactividad de la muestra no podía ser atribuida exclusivamente a isótopos conocidos: el elemento 43, que se bautizaría como *tecnecio*, había sido finalmente encontrado, constituyendo el primer elemento sintetizado por el hombre.

No obstante, las luchas por el honor de nombrar los elementos más pesados que el fermio (conocidas por algunos químicos como las Guerras Transféricas)<sup>76</sup> se prolongarían durante la década de los 90 del pasado siglo. Las propuestas de los diferentes países para los elementos citados aparecen en la Tabla 2. En un intento de zanjar la disputa, la IUPAC propuso en 1994 otra alternativa considerablemente distinta para unas denominaciones que ya estaban prácticamente aceptadas. Las objeciones presentadas por los grupos estadounidenses y alemán no se hicieron esperar, reivindicando el derecho del equipo descubridor a proponer el nombre del elemento. Finalmente, en 1997 fueron aprobados los actuales nombres. En este punto hay que destacar que, la IUPAC aprobó el nombre de *seaborgio* para el elemento de número atómico 106, cuando aún vivía Glenn Theodore Seaborg (1912-1999) lo que produjo grandes protestas por los científicos de otros países.

Para los elementos con número atómico superior a 103, la IUPAC recomendó en 1979 el empleo de la *denominación sistemática de elementos*,<sup>77</sup> mediante la cual se adopta un nombre temporal derivado del número atómico al concatenar las raíces de cada dígito, hasta la aprobación de su nombre definitivo.

**Tabla 3.** Nombres propuestos por Marks y Marks para algunos elementos químicos.<sup>78</sup>

Elemento	Nombre propuesto	Elemento	Nombre propuesto
tecnecio	danubio	iterbio	espectrio
praseodimio	berzelio	astato	therine
neodimio	tyrio	radón	nitón
samario	odinio	protactinio	meitnio
terbio	norio	americio	columbio
disproso	suevio	berkelio	illinio
holmio	newtonio	mendelevio	bohemo
erbio	mendelevio	nobelio	ciclonio

El acierto de esta recomendación fue doble, pues también contribuye a destacar el papel del número atómico en la clasificación de los elementos, como puso de manifiesto Moseley.

En los últimos años, se ha propuesto una gran variedad de diseños de tablas periódicas e incluso se han sugerido nombres alternativos para algunos elementos. Una propuesta que no prosperó fue realizada en 1994 por John y Gordon Marks, del Gisborne Hospital de Nueva Zelanda.<sup>78</sup> En ella sugieren sustituir nombres que consideran desafortunados, como disproso o neodimio, o que generan confusión, como erbio, terbio e iterbio (Tabla 3). En la Figura 1, se muestra una versión abreviada de la tabla periódica de los elementos y sus iones para aplicarla al estudio de las Ciencias de la Tierra que ha desarrollado el Departamento de Geología de la Universidad de Georgia, EE UU.<sup>79</sup>

**Figura 1.** Versión abreviada de la tabla periódica de los elementos y sus iones para las Ciencias de la Tierra (Departamento de Geología, Universidad de Georgia, EE UU).<sup>79</sup>

El mundo de la imprenta también ha creado su tabla periódica de tipografías (Figura 2), donde aparecen clasificadas los tipos de letra en función de la popularidad de su uso, familia, símbolo, diseñador y año de creación.<sup>80</sup>

La *Dorseyville Middle School* de la ciudad de Pittsburgh (Pennsylvania, EE UU) encargó a sus alumnos la realización de una página web<sup>81</sup> con la configuración electrónica y las características de los elementos químicos, incluyendo un nombre propuesto por ellos que reflejara una de las propiedades o aplicaciones de cada elemento. Así, siguiendo denominaciones como las del oxígeno o el nitrógeno, propusieron el nombre de *biógeno* (*lifetium*) para el carbono. El flúor quedó como *dentinio* (*teethium*), el selenio como *fotocopio* (*photo-*

**Figura 2.** Tabla periódica de las tipografías.

*copium*), y el paladio como *ortodoncio* (*orthodonium*). Otros nombres dignos de mención son *el felicio* (*happiness*), por la acción antidepresiva del litio, el *baterio* (*batterium*) para el cadmio, y el elemento 109 con una vida media de 3,4 milisegundos: el *noduramuchio* (*doesn'tlastlongium*).

## Novedades en la tabla periódica

		GRUPOS																
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV			
P E R I O D O S	1	H	He															
	2	Li	Be	B	C	N	O											
	3	Na	Mg	Al	Si	P	S											
	4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni							
	5	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se											
	6	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd							
	7	Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm			

Clave para los bloques

s	Grupo I periodo I
p	Grupo 0
d	
f	
1s <sup>1</sup>	
1s <sup>2</sup>	
p <sup>6</sup>	

**Figura 3.** Tabla periódica propuesta por Marks y Marks (2010). La clave de colores clasifica los elementos según el orbital que ocupan los electrones más externos. Las casillas con fondo negro muestran los gases nobles.<sup>83</sup>

En un intento de solucionar el problema ya anunciado por Emsley<sup>82</sup> en 1984, surge una nueva tabla (Figura 3) propuesta por E. G. Marks y J. A. Marks,<sup>83</sup> retomando la ley de las octavas de Newlands, y recuperando el nombre de nitón (Nt) para el radón. La subdivisión de los grupos como A y B de manera arbitraria, que dio lugar a nomenclaturas diferentes en Estados Unidos y Europa, y la medida de la IUPAC de numerar los grupos correlativamente del 1 al 18, que elimina la relación entre el número del grupo y la valencia de los elementos que lo forman, ha llevado a revisar el diseño de la tabla periódica.

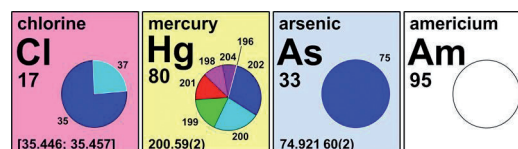
Una de las últimas actualizaciones de la tabla periódica se refiere a la decisión tomada por la *Commission On Atomic Weights and Isotopic Abundances*, en su conferencia de Viena de 2009, de sustituir el peso atómico estándar de 10 elementos por una manera de expresarlo que indique claramente que no se trata de una constante de la naturaleza. Para abarcar los valores posibles según la proporción de isótopos, se expresarán como intervalos (Tabla 4).<sup>84,85</sup>

Además de este nuevo modo de expresar los pesos atómicos, la IUPAC ha propuesto diferenciar los pesos atómicos en la nueva tabla periódica isotópica según el elemento de que se trate. En la Figura 4,<sup>85</sup> aparecen los cuatro casos que pueden presentarse: el primer caso (como el cloro) se empleará para los elementos cuyo peso atómico estándar no es una constante y se le ha asignado un intervalo; el segundo caso (como el mercurio) lo muestran aquellos elementos

**Tabla 4.** Los diez elementos que mostrarán su peso atómico en forma de intervalo en la nueva tabla periódica de la IUPAC.<sup>85</sup>

Elemento	Peso atómico 2007	Peso atómico 2009
hidrógeno	1,007 94(7)	[1,007 84; 1,008 11]
litio	6,941(2)	[6,938; 6,997]
boro	10,811(7)	[10,806; 10,821]
carbono	12,0107(8)	[12,0096; 12,0116]
nitrógeno	14,0067(2)	[14,006 43; 14,007 28]
oxígeno	15,9994(3)	[15,999 03; 15,999 77]
silicio	28,0855(3)	[28,084; 28,086]
azufre	32,065(5)	[32,059; 32,076]
cloro	35,453(2)	[35,446; 35,457]
talio	204,3833(2)	[204,382; 204,385]

con un peso atómico estándar no constante y que no tienen asignado un intervalo; el tercer caso (como el arsénico) se utilizará para los elementos cuyo peso atómico estándar es una constante porque poseen un único isótopo estable; y el caso cuarto (elementos del tipo del americio) se aplicará a los elementos que no tienen peso atómico estándar ya que no poseen isótopos estables.



**Figura 4.** Posibles ilustraciones para los elementos en la nueva tabla periódica de los isótopos de la IUPAC con fines educativos con las abundancias isotópicas estables mostradas al pie de cada gráfico circular (de izquierda a derecha). Elemento (cloro) cuyo peso atómico estándar no es una constante de la naturaleza y es un intervalo. Elemento (mercurio) cuyo peso atómico estándar no es una constante de la naturaleza y no es un intervalo. Elemento (arsénico) cuyo peso atómico estándar es una constante de la naturaleza porque tiene un solo isótopo estable. Elemento (americio) no posee isótopos estables y por lo tanto no tiene peso atómico estándar.<sup>85</sup>

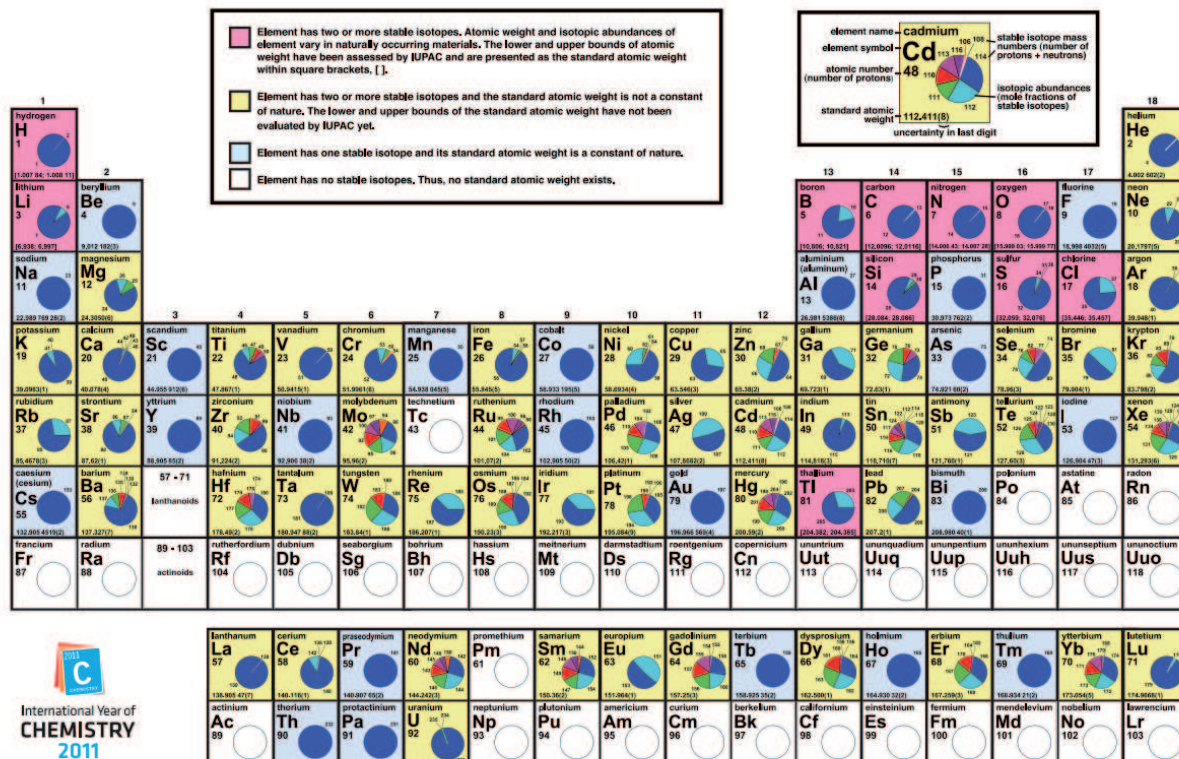
Otra novedad es el recién estrenado nombre del elemento 112, sintetizado por primera vez el 9 de febrero de 1996 en el *GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung* (Alemania). Una vez confirmado su descubrimiento, la IUPAC invitó al GSI a proponer un nombre para el ununbio, eligiendo el de *copernicio* en honor a Nicolás Copérnico. Su símbolo, inicialmente Cp, se ha sustituido por Cn para evitar la similitud con el propuesto en su día para el casioپیo (el actual lutecio).

En la Figura 5 se representa la tabla periódica de los isótopos propuesta por la IUPAC.<sup>86</sup>

## Conclusiones

Se ha realizado una revisión de los nombres de los elementos químicos que han sido propuestos en distintas épocas y que no fueron reconocidos por diversas razones. Bien por tratarse de mezclas de varios elementos, de muestras con impurezas,

IUPAC Periodic Table of the Isotopes

Figura 5. Tabla periódica de los isótopos propuesta por la IUPAC (julio-agosto de 2011).<sup>86</sup>

o por no poseer isótopos estables, los descubrimientos fallidos han sido numerosos. En el caso de los lantanoideos, además, se añade su similitud química y la dificultad para aislarlos. Se han mostrado ejemplos de tablas periódicas en otros ámbitos, como la diseñada para las Ciencias de la Tierra o la que representa las tipografías en el campo de la impresión. Se muestra la tabla periódica propuesta por la IUPAC.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Santiago Álvarez Reverter sus sugerencias y comentarios, que han contribuido a mejorar el manuscrito.

## Bibliografía

- P. Román, *Mendeliev, El profeta del orden químico*, 2ª Ed., Nivola, Tres Cantos, Madrid **2008**, pp. 91–92.
- D. Mendeliev, *An Attempt Towards A Chemical Conception Of The Ether*. G. Kamensky (translator). Longmans, Green & Co, New York **1904**, p. 30.
- J. M. Vaquero, *Hoy*, 31 de marzo de **2005**, *Vivir*, Año Mundial de la Física, p. 61.
- P. Swings, *Astrophys. J.* **1943**, *98*, 116–124.
- P. van der Krogt, *Relación de nombres de elementos químicos y su origen*, <http://bit.ly/bTFptd>, visitada el 22/03/2011.
- J. J. de Luyart, F. de Luyart, *Análisis químico del volfram, y examen de un nuevo metal, que entra en su composición*, Extractos de las Juntas Generales de la Real Sociedad Bascongada de los Amigos del País, Vitoria, septiembre **1783**, p. 88.
- C. Mans i Teixidó, *Rev. Soc. Cat. Quim.* **2010**, *9*, 66–81.
- H. Carrington Bolton, *Popular Science Monthly* **1886**, *37*, 714, <http://bit.ly/plqIQI>, visitada el 10/10/2011.
- V. Karpenko, *Ambix* **1980**, *27*, 77–102.
- T. L. Brown, B. E. Bursten, J. R. Burdige, *Química. La ciencia central*, 9ª Ed., Pearson Educación, México **2004**, p. 871.
- J. W. Nicholson, *Mon. Not. R. Astron. Soc.* **1914**, *74*, 623–628.
- C. Winkler, *Popular Sci. Mon.* **1898**, *52*, 825–831.
- J. B. Richter, *Neues Allg. J. Chem.* **1803**, *4*, 445–450.
- H. Davy, *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* **1808**, *98*, 333–370.
- H. Davy, *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* **1809**, *99*, 39–104.
- M. Fourcroy, M. Maret, M. Duhamel, *Encyclopédie Méthodique: Chimie, Pharmacie et métallurgie*, vol. 2, Paris **1792**, p. 24.
- A. Rossbach, *Polarforschung* **1970**, *40*, 4–9.
- W. Whewell, *History of the Inductives Sciences*, vol. 3, London **1837**, p. 182.
- E. Willett, *Understanding the Elements of the Periodic Table. Neon*, Rosen, New York **2007**, p. 11.
- E. Willett, *Understanding the Elements of the Periodic Table. Magnesium*, Rosen, New York **2007**, p. 9.
- J. B. Trommsdorff, *Ann. Phys.* **1820**, *66*, 290.
- J. A. Pérez-Bustamante, *Llull* **1995**, *18*, 517–544.
- W. Ramsay, *Nature* **1897**, *56*, 378–382.
- A. L. Lavoisier, *Elements of chemistry, in a new systematic order, containing all the modern discoveries*, 4th Ed., R. Kerr (translator), W. Creech (editor), Edinburgh **1799**, p. 225.

25. N. E. Holden, *History of the Origin of the Chemical Elements and Their Discoverers* **2001**, 41<sup>st</sup> IUPAC General Assembly, Brisbane, Australia.
26. D. Rehder, *Bioinorganic Vanadium Chemistry*, Wiley, Chichester **2008**, p. 4.
27. F. Zambonini, G. Carobbi, *Am. Mineral.* **1927**, *12*, 1–10.
28. R. M. Cahn, *Historische und Philosophische Aspekte des Periodensystems der Chemischen Elemente*, Hyle, Karlsruhe **2002**, p. 21.
29. T. L. Phipson, *La Nature: Revue des sciences et de leurs applications aux arts et à l'industrie* **1881**, *9*, 243.
30. E. Linnemann, *Monatsh. Chem.* **1886**, *7*, 121–123.
31. M. G. Voronkov, K. A. Abzaeva, *The Chemistry of organic germanium, tin and lead compounds*, vol. 2, Wiley, Chichester, **2002**, p. 3.
32. C. Abbe, *Mon. Weat. Rev.* **1898**, *26*, 217.
33. P. van der Krogt, The Discovery and Naming of the Rare Earths, <http://bit.ly/eKF111>, visitada el 22/03/2011.
34. D. Lundberg, *The coordination chemistry of solvated metal ions in DMPU*. Doctoral diss., Department of Chemistry, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae* **2006**, *23*.
35. W. H. Brock, *William Crookes (1832–1919) and the Commercialization of Science*, Ashgate, Hampshire **2008**, p. 323.
36. H. C. Sorby, *Proc. R. Soc. Lond.* **1869**, *17*, 511–515.
37. Wikipedia, Niobium, <http://bit.ly/b4DQAW>, visitada el 22/03/2011.
38. *Harper's New Mon. Mag.* **1877**, *55*, 151–155.
39. F. de Jonge, E. Pauwels, *Eur. J. Nucl. Med.* **1996**, *23*, 336–344.
40. P. van der Krogt, Technetium. History & Etymology, <http://bit.ly/cegsZ4>, visitada el 22/03/2011.
41. Wikipedia, Ruthenium, <http://bit.ly/9Auc4H>, visitada el 22/03/2011.
42. W. Griffith, *Platinum Metals Rev.* **2003**, *47*, 175–183.
43. K. Hermann, *Ann. Phys.* **1818**, *59*, 95–108.
44. J. Roloff, *Ann. Phys.* **1819**, *61*, 205–210.
45. M. Faraday, *Ann. Phys.* **1819**, *62*, 80–83.
46. W. Lampadius, *Ann. Phys.* **1818**, *60*, 99–101.
47. A. Tutton, *Science* **1892**, *19*, 329–330.
48. R. Cunha, I. Gouvea, L. Juliano, *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2009**, *81*, 393–407.
49. P. van der Krogt, Barium. History & Etymology, <http://bit.ly/gVzeyX>, visitada el 22/03/2011.
50. J. F. Spencer, *The Metals of the Rare Earths*, Longman Green and Co., New York **1919**, p. 7.
51. *United States Patent and Trademark Office*, <http://1.usa.gov/g5Ybro>, visitada el 03/01/2011.
52. P. van der Krogt, Hafnium. History & Etymology, <http://bit.ly/fgOZK5>, visitada el 22/03/2011.
53. A. Ede, *The Chemical Element: a historical perspective*, Greenwood Publ., Westport **2006**, p. 146.
54. W. Jensen, *J. Chem. Educ.* **2008**, *85*, 488–489.
55. H. Yoshihara, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2008**, *84*, 232–245.
56. W. Griffith, *Platinum Metals Rev.* **2004**, *48*, 182–189.
57. DRAE, Azogue, I, m. *Quím.* mercurio.
58. P. van der Krogt, Thallium. History & Etymology, <http://bit.ly/f13zLD>, visitada el 22/03/2011.
59. P. van der Krogt, Lead. History & Etymology, <http://bit.ly/fQh7KB>, visitada el 22/03/2011.
60. P. van der Krogt, Bismuth. History & Etymology, <http://bit.ly/fnu73r>, visitada el 22/03/2011.
61. P. van der Krogt, Polonium. History & Etymology, <http://bit.ly/ef3KML>, visitada el 22/03/2011.
62. P. van der Krogt, Astatine. History & Etymology, <http://bit.ly/fcixVp>, visitada el 22/03/2011.
63. P. van der Krogt, Radon. History & Etymology, <http://bit.ly/gUFaIq>, visitada el 22/03/2011.
64. M. Fontani, *The twilight of the naturally-occurring elements: Moldavium (Ml), Sequanium (Sq) and Dor (Do)*, 5<sup>th</sup> International Conference on the History of Chemistry, Estoril and Lisboa, september **2005**.
65. P. van der Krogt, Radium. History & Etymology, <http://bit.ly/dO9Vz>, visitada el 22/03/2011.
66. P. van der Krogt, Actinium. History & Etymology, <http://bit.ly/h1B7zF>, visitada el 22/03/2011.
67. K. J. Thurlow, *Chemical Nomenclature*, Kluwer Academic, Dordrecht **1998**, p. 54.
68. P. van der Krogt, Thorium. History & Etymology, <http://bit.ly/fRvwta>, visitada el 22/03/2011.
69. R. L. Sime, *Lise Meitner: a life in physics*, University of California Press **1996**, p. 71.
70. P. van der Krogt, Uranium, History & Etymology, <http://bit.ly/hCfYNZ>, visitada el 22/03/2011.
71. *Nobel Lecture of Enrico Fermi*, <http://bit.ly/hsyQ4j>, visitada el 03/03/2011.
72. D. Clark, G. Jarvinen, A. Migliori, *Nucl. Weap. J.* **2009**, *2*, 22–28.
73. M. R. Bermejo, A. M. González-Noya, M. Vázquez, *El nombre y el símbolo de los elementos químicos*, Síntesis, Madrid **2008**, pp. 123–128.
74. Wikipedia, Symbol (chemical element), <http://bit.ly/9zKyWL>, visitada el 22/03/2011.
75. Wikipedia, Element naming controversy, <http://bit.ly/83AM1f>, visitada el 22/03/2011.
76. L. Rothstein, *B. Atom. Sci.* **1995**, *51*, 5–6.
77. IUPAC, Commission on Nomenclature of Inorganic Chemistry, *Pure Appl. Chem.* **1979**, *51*, 381–384.
78. E. G. Marks, J. A. Marks, A New Display of the Periodicity of the Chemical Elements, <http://bit.ly/dWlmFL>, visitada el 22/03/2011.
79. Universidad de Georgia (EE UU), Earth Scientist's Periodic Table of the Element and their Ions, <http://bit.ly/gieEdn>, visitada el 22/03/2011.
80. C. Wilde, Tabla periódica de las tipografías, <http://bit.ly/b5p9eg>, visitada el 22/03/2011.
81. P. van der Krogt, Lista de nombres de elementos químicos propuestos por alumnos de la Dorseyville Middle School, Pittsburgh (Pennsylvania, EE UU), <http://bit.ly/epnhkW>, visitada el 22/03/2011.
82. J. Emsley, *New Scientist* **1984**, *101*, 38.
83. E. G. Marks, J. A. Marks, *Found. Chem.* **2010**, *12*, 85–93.
84. J. García Martínez, *An. Quím.* **2011**, *107*, 185–187.
85. T. B. Coplen, N. E. Holden, *Chem. Int.* **2011**, *33*(2), 10–15 y referencias allí incluidas.
86. Tabla periódica de los isótopos propuesta por la IUPAC (julio-agosto de 2011), *Chem. Int.* **2011**, *33*(4), suplemento, <http://bit.ly/rd7Eoe>, visitada el 10/10/2011.



## Renovación de la Junta de Gobierno de la RSEQ

El pasado 31 de enero de 2012, durante la celebración de la Junta General Extraordinaria, tuvo lugar el escrutinio de votos para la renovación parcial de la Junta de Gobierno de la RSEQ. La única candidatura presentada contó con 588 votos, por lo que quedó aprobada la siguiente composición de la Junta de Gobierno, que integra a los miembros de la candidatura presentada junto con los miembros cuya dedicación continúa en vigor: Jesús Jiménez Barbero (Presidente), Pilar Goya Laza (Vicepresidenta), Agustí Lledós Falcó (Vicepresidente), Pedro J. Pérez Romero (Secretario General), Paloma Yáñez-Sedeño Orive (Tesorera), Bernardo Herradón García (Editor General), Valentín García Baonza (Vocal), Pilar Gómez Sal (Vocal), Miguel Ángel Miranda Alonso (Vocal), Emilia Iglesias Jiménez (Vocal), Sonsoles Martín Santamaría (Vocal) y Mariona Sodupe i Roure (Vocal). La Junta también incluye a los Presidentes de los Grupos Especializados y Secciones Territoriales, junto con los representantes de ANQUE, Carlos Negro Álvarez, y RSEF, Bianchi Méndez Martín.

Se agradeció expresamente la dedicación y los servicios prestados por los miembros salientes de la anterior Junta de Gobierno: Nazario Martín León (Presidente), Miquel Pericás Brondo (Vicepresidente), Jesús Jiménez Barbero (Secretario General), Manuel Yáñez Montero (Editor General), Ana Carmen Albéniz Jiménez (Vocal), Miguel Ángel Sierra Rodríguez (Vocal), Ángeles Monge Bravo (Vocal) y José Manuel Pingarrón Carrazón (Vocal).



El Presidente saliente, Nazario Martín León, recoge de manos del Presidente entrante, Jesús Jiménez Barbero, el obsequio con el que la RSEQ agradece su destacada labor al frente de la misma.

Durante la celebración de la Junta General Ordinaria, que tuvo lugar a continuación, el Presidente cedió la palabra al Presidente saliente, Dr. Nazario Martín León, que hizo una amena presentación, a modo de balance, de los últimos seis años de la RSEQ (periodo 2006-2011), en la que agradeció muy efusivamente a todos los miembros de la Junta saliente, así como al personal de la RSEQ, el excelente trabajo realizado durante esta etapa. Finalizada su intervención, el Presidente le hizo entrega de un obsequio en nombre de la RSEQ, reiterando el agradecimiento de todos por la labor desarrollada en estos seis años.

Comité Editorial *Anales* de Química

---

## Acto de entrega de la primera Edición de los Premios GEPRONAT 2011 concedidos por el Grupo Especializado de Química de Productos Naturales de la RSEQ

Siguiendo las indicaciones de la Junta de Gobierno de 24 de septiembre de 2009, en abril de 2011 se convoca la Primera Edición de los Premios GEPRONAT 2011, concedidos por el Grupo Especializado de Química de Productos Naturales de la RSEQ. Estos premios nacen con el objetivo firme de apoyar y promover la investigación científica de calidad en el área de productos naturales, así como premiar la labor científica individual de sus investigadores que por su trayectoria científica de excelencia hayan destacado en la investigación en algunas de las facetas de la química y de la transferencia de tecnología al sector industrial en química de productos naturales. Asimismo se consideró la oportunidad de premiar a jóvenes investigadores que destacasen por su labor científica en España o en estancias en centros internacionales de investigación.

El pasado noviembre la comisión encargada de evaluar a los candidatos hacía pública la concesión de los premios, en sus tres categorías, y el día 3 de febrero de 2012, en Madrid, en el Instituto de Ciencias Agrarias

del CSIC, tuvo lugar el acto de entrega de premios a los galardonados.

El acto contó con la presencia del Excmo. Magfco. Sr. Rector de la Universidad de la Laguna, D. Eduardo Doménech Martínez; el director del Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" de Tenerife, D. Manuel Norte Martín; el director del departamento de química farmacéutica de la Universidad de Salamanca; D. Arturo San Feliciano Martín; la directora del Instituto de Ciencias Agrarias (ICA, CSIC, Madrid), Dña. M. Teresa García González y el secretario y presidente del grupo especializado D. Javier Fernández Castro y D. Isidro González Collado, respectivamente.

Tras la apertura del acto por parte del Sr. Presidente del grupo especializado, el secretario del grupo hizo una semblanza de los premios GEPRONAT 2011, resaltando que en esta primera edición, además de los galardonados en las respectivas áreas, se rendía homenaje a dos de los profesores e investigadores que pusieron las bases de la química de productos naturales en España, pasan-



Medalla del Premio de Investigación 2011 del Grupo Especializado de Química de Productos Naturales de la RSEQ.

do a continuación a dar lectura al acta de los premios y anunciar los galardonados en esta primera edición GEPRONAT 2011.

Los premios honoríficos en reconocimiento a sus aportaciones al desarrollo de la investigación científica en el área de productos naturales en España, a título póstumo, se entregaron a los familiares de los Profs. Drs. D. Antonio González González, Universidad de La Laguna y D. Joaquín de Pascual Teresa, Universidad de Salamanca, presentando sus respectivas ilustres trayectorias científicas y académicas los Profesores Gutiérrez Ravelo, Universidad de La Laguna y San Feliciano Martín de la Universidad de Salamanca.

La directora del Instituto de investigaciones Agrarias hizo la entrega del galardón al investigador novel que en esta primera edición recayó en el Dr. D. Jesús Fernández Arteaga de la Universidad de Huelva, siendo presentado por el Dr. José María Miguel del Corral de la Universidad de Salamanca.

El **Dr. D. Jesús Fernández Arteaga**, Profesor Contratado Doctor, en la Universidad de Huelva es licenciado en Ciencias Químicas por la Universidad de Granada (1997-2002) y premio Extraordinario de Licenciatura con reconocimiento oficial al expediente número uno de su promoción. En julio de 2006 alcanzó el grado de Doctor, bajo la dirección del Profesor D. Alejandro Fernández Barrero en el Departamento de Química Orgánica, Universidad de Granada, con mención de doctorado europeo y la máxima calificación de sobresaliente cum laude por unanimidad. Ha realizado estancias predoctorales en la Universidad de Salamanca, y en el Instituto de Química de los Productos Naturales (ICSN, CNRS, Francia).

Durante su etapa postdoctoral fue contratado como ingeniero de investigación, desarrollando la síntesis total de diversos productos naturales con potente actividad biológica como derivados de ácido galbánico e iridal, en el Instituto de Química de los Productos Naturales (ICSN, CNRS, Francia). En marzo de 2008 realizó una segunda etapa postdoctoral en la Universidad de Huelva centrándose en el campo de la biotecnología de hongos y bacterias para la obtención de Productos Naturales de interés en la industria agroalimentaria y el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas basadas en el empleo de compuestos de Ti y otros metales de transición.

Como consecuencia de su carrera investigadora, desarrollada en los últimos 12 años, el Dr. Fernández ha participado en 7 Proyectos de Investigación, lo que se ha traducido en de más de 25 publicaciones en revistas internacionales de reconocido prestigio. Ha dirigido una Tesis Doctoral y ha publicado un total de 4 libros, tres de ellos de carácter docente, y 5 capítulos de libro.

A continuación el Dr. D. Andrés Parra de la Universidad de Granada hizo un resumen de los méritos y trayectoria científica del galardonado con el premio a la transferencia tecnológica al sector industrial, Prof. Dr. D. Andrés García Granados y López del Hierro de la Universidad de Granada.

El **Prof. Dr. D. Andrés García-Granados**, catedrático de la Universidad de Granada desde 1993, tiene una dilatada trayectoria académica y científica fruto de la cual son los más de 120 artículos en revistas científicas internacionales de gran prestigio, así como más de 18 patentes, la mitad de ellas licenciadas a empresas. La investigación del Dr. García Granados se ha centrado en los últimos 10 años en la investigación aplicada, orientada al aprovechamiento de productos de alto valor añadido contenidos en subproductos agrícolas e industriales del sector olivareño, y por otro, a diversas iniciativas técnico-empresariales en un sector emergente de edulcorantes naturales de alta intensidad y cero calorías. En el año 1994 se solicitaron dos patentes denominadas: “*Aprovechamiento de las ramas y hojas de olivo y pedúnculos y alpechín de aceituna para la obtención de manitol y productos derivados*” (P-9300490), y “*Procedimiento de obtención de manitol y productos derivados a partir del alpeorujo procedente del procesado de aceituna según el procedimiento en dos fases*” (P-9300945). Estas dos patentes fueron el origen de la creación de una empresa (MANINVEST S.L.) destinada a la explotación de las mismas. Dos años después, tras la extensión de otras patentes del grupo al ámbito mundial (PCT W09804331, US006037492A, HEI-10-508532 y otras), funda la Empresa de Base Tecnológica BIOMASLINIC S.L., que absorbió a la anteriormente mencionada MANINVEST S.L. En la actualidad BIOMASLINIC S.L. ha instalado una factoría capaz de producir un máximo de 15.000 kg/año de ácido maslínico y 2.500 kg/año de hidroxitirosol.

En el año 2010 el profesor Andrés García-Granados ha sido también el promotor de otra Empresa de Base



Fotografía de algunos de los participantes en el Acto de entrega de la primera Edición de los Premios GEPRONAT del Grupo Especializado de Química de Productos Naturales de la RSEQ. En la primera fila, de izquierda a derecha los galardonados: Andrés García-Granados, Joan Bosch Cartes y Jesús Fernández Arteaga.

Tecnológica (EBT) denominada STEVIGRAN S.L., destinada a la explotación industrial integral de edulcorantes naturales de alta intensidad y cero calorías procedentes de la Stevia rebaudiana Bertoni. En esta EBT están también implicados grupos de investigación en el campo de la Fisiología Vegetal. El profesor Andrés García-Granados es el responsable del desarrollo de los procesos químicos industriales, y ha puesto a punto un procedimiento de extracción selectiva de steviósidos, patentado también por la Universidad de Granada, y todo un proceso de depuración industrial de extractos.

Por último, el premio a la excelencia en investigación recayó en Prof. Dr. D. Joan Bosch Cartes de la Universidad de Barcelona, haciendo la presentación de su méritos científicos y académicos la Dra. Mercedes Amat.

El **Prof. Dr. D. Joan Bosch Cartes** inició su carrera académica en 1975, como Profesor Agregado de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. En 1981 accedió a Catedrático y se trasladó a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, volviendo un año más tarde a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, en la que ha permanecido hasta la actualidad. Ha sido Vicedecano de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona desde 1983 a 1986, Decano de la misma Facultad desde 1986 a 1992, director del Departamento de Farmacología y Química Terapéutica desde 1992 a 1998, y desde entonces es Coordinador de la Sección Departamental de Química Orgánica de este Departamento.

En reconocimiento a su trayectoria científica, en el año 2002 el Dr. Joan Bosch fue galardonado por la Generalitat de Catalunya con la prestigiosa “*Distinción*

para la Promoción de la Investigación Universitaria”. En el año 2007 la revista ARKIVOC le dedicó un número conmemorativo con motivo de su 60 cumpleaños en reconocimiento de su contribución a la ciencia a través de sus logros en síntesis orgánica.

La actividad investigadora de Joan Bosch se ha centrado en la síntesis orgánica, en particular en la síntesis de alcaloides y otros compuestos nitrogenados bioactivos. Su trayectoria científica se inició con estudios acerca de la síntesis de analgésicos relacionados con los benzomorfanos, prestando especial atención al desarrollo de síntesis biomiméticas, basadas en estrategias que reproducen las etapas clave de la biosíntesis de alcaloides. Recientemente ha explorado el potencial de las lactamas bicíclicas con estructura de oxazolopiperidona como sintones quirales para la síntesis enantioselectiva de alcaloides y compuestos bioactivos que contienen una unidad de piperidina. Estos estudios han permitido establecer una metodología general y extraordinariamente versátil para la síntesis de compuestos piperidínicos enantiopuros con prácticamente cualquier tipo de sustitución.

Su trayectoria científica se puede resumir en sus más de 280 artículos científicos, la mayoría de los cuales en las más prestigiosas revistas del campo de la química, con un índice *h* de 30. Joan Bosch ha dirigido 36 Tesis Doctorales y tiene en su haber más de 80 patentes, fruto de su extensa colaboración con empresas del ámbito químico-farmacéutico.

El acto se cerró con la intervención del Rector de la Universidad de La Laguna y del Presidente del grupo especializado.

Remitido por: **Isidro González Collado**  
Presidente del Grupo Especializado Química de Productos Naturales

## Acto de entrega de la II Edición de los Premios Julián Sanz del Río

El pasado 1 de diciembre tuvo lugar en la sede del Instituto Cervantes de Berlín la entrega de la “II Edición de los Premios Julián Sanz del Río para jóvenes investigadores españoles y alemanes”. Se trata de un premio convocado por la Fundación Universidad.es, conjuntamente con el Servicio Alemán de Intercambio Académico (DAAD).

El premio Julián Sanz del Río tiene como objetivo principal incentivar la cooperación científica, humanística y cultural entre España y Alemania, y pretende reconocer la labor de jóvenes talentos que se hayan dedicado profesionalmente al otro país, contribuyendo de esta forma al entendimiento mutuo.

La primera convocatoria de este premio estuvo dedicada a las Ciencias Sociales y Jurídicas. En esta ocasión, ha estado dedicada a temas relacionados con el área de conocimiento de las Ciencias Naturales y los premiados han sido Israel Fernández, de la Universidad Complutense de Madrid, y André Eckardt, del Instituto Max Planck, en Dresde.

**Israel Fernández López** nació en Madrid en 1977. Realizó su tesis doctoral en la Universidad Complutense de Madrid bajo la supervisión del Profesor Miguel Ángel Sierra, obteniendo el título de Doctor en Ciencias Químicas con Premio Extraordinario en el año 2005, año en el que también recibió el Premio a la Mejor Tesis Doctoral en Química que otorga la Sección Territorial de la RSEQ de Madrid y el Premio de Investigación Básica Lilly para alumnos de doctorado, por su trabajo basado en el estudio de nuevos procesos térmicos y fotoquímicos de complejos metal-carbeno de tipo Fischer, tanto desde un punto de vista experimental como computacional. En abril de 2005 se incorporó al grupo del Profesor Gernot Frenking en la Philipps-Universität Marburg en Alemania, donde desarrolló nuevos métodos computacionales para el estudio de la conjugación y aromaticidad en sistemas orgánicos y organometálicos. Desde enero de 2008 trabaja como investigador Ramón y Cajal en la Universidad



El Dr. Israel Fernández López en el Acto de entrega de la II Edición de los Premios Julián Sanz del Río.

Complutense de Madrid. Sus líneas de investigación actuales se centran en el estudio computacional de la situación de enlace y mecanismos de reacción de compuestos orgánicos y organometálicos. El Dr. Fernández López recibió en 2009 el Premio a Investigadores Noveles de la RSEQ.

En la ceremonia de entrega del premio Julián Sanz del Río, que tiene una dotación de 5.000 euros y concede una beca de investigación para una estancia de un mes en España para el premiado alemán y la misma dotación y una estancia de investigación en Alemania para el premiado español, la Fundación Universidad.es estuvo representada por Juan José Moreno Navarro, Director General de Política Universitaria y miembro del patronato de la Fundación.

Fuente original: **Fundación Universidad.es**

## Fallo del Premio Especial “Marie Curie” al mejor trabajo de investigación nacional en Química dentro del X Certamen Nacional Arquímedes de Introducción a la Investigación Científica

El Certamen Nacional Arquímedes se celebra todos los años y tiene como objetivo fomentar el espíritu investigador de los jóvenes estudiantes universitarios mediante la concesión de premios a sus trabajos de investigación. En la fase final de este certamen, que se ha celebrado este año en el campus de Palencia de la Universidad de Valladolid entre los días 21 y 24 de noviembre, se han entregado 25 premios con una dotación económica de 164.000 euros en total. La Universidad Complutense ha recibido el mayor número de premios Arquímedes de investigación científica joven: el Primer Premio en Ciencias Experimentales, Exactas y Ambientales concedido a Juan Margalef Bentabol por su tra-

bajo “*Problemas inversos de ciclos límite en sistemas polinómicos planos*”, otros 3 accésit de 2.000 euros y la propia universidad ha recibido el Premio Especial de 30.000 euros por ser la institución con mayor número de trabajos seleccionados para la fase final de este certamen.

Sergio Sánchez Muñoz, alumno de la Universidad Rey Juan Carlos (URJC) que presentó el trabajo de investigación “*Aplicaciones antitumorales de nuevos materiales mesoestructurados funcionalizados con ácido betulínico*” tutelado por los doctores Santiago Gómez Ruiz y Damián Pérez Quintanilla del Departamento de Química Inorgánica y Analítica de la Escuela Superior de Ciencias Experimentales y



Sergio Sánchez con sus tutores, Santiago Gómez y Damián Pérez, e Isabel Sierra, Directora del Departamento de Química Inorgánica y Analítica de la Universidad Rey Juan Carlos.

Tecnología, ha resultado ganador del Premio especial “*Marie Curie*” al mejor trabajo de investigación nacional realizado en la especialidad de Química o Tecnologías Químicas dentro

del X Certamen Universitario Arquímedes de Introducción a la Investigación Científica.

En la fase final de selección, Sergio Sánchez presentó su trabajo de investigación, realizado en el Departamento de Química Inorgánica y Analítica de la URJC, que describe la preparación de nuevos materiales mesoestructurados funcionalizados con ácido betulínico, producto natural con propiedades anticancerosas que podrían ser útiles para el tratamiento in situ de tumores óseos tras la extirpación quirúrgica de los mismos.

Este trabajo fue valorado muy positivamente por el jurado del certamen concediéndole el Premio Especial “*Marie Curie*”, el cual tiene un alto valor simbólico al ser el 2011 el Año Internacional de la Química, además de una importante dotación económica de 6.000 euros para Sergio Sánchez y otros 3.000 euros para sus tutores.

Remitido por: **Santiago Gómez Ruiz**  
Delegado español de la *European Young Chemists' Network*

### XVIII Conferencia Félix Serratosa (Tarragona, 16-17 de enero de 2012)

Los pasados 16 y 17 de enero de 2012 tuvo lugar la XVIII conferencia Félix Serratosa. Este evento, una de las pocas series de conferencias que se celebran en España con periodicidad anual, honra la memoria del Profesor Félix Serratosa, introductor en España de los principios del diseño racional en síntesis orgánica y maestro de generaciones de químicos españoles entre las décadas de los sesenta y los noventa en el pasado siglo. Félix Serratosa desarrolló su actividad investigadora en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas e impartió docencia en las Universidades de Barcelona y Autónoma de Barcelona. Estas instituciones, a las que se ha sumado desde 2012 el Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ), vienen organizando de forma rotatoria la Conferencia Serratosa.

Este año, el evento central tuvo lugar en el ICIQ y el evento satélite en la Universidad de Barcelona. El conferenciante principal fue el Profesor Stephen L. Buchwald, del Massachusetts Institute of Technology, que impartió las conferencias “*Palladium-Catalyzed Carbon-Nitrogen Coupling Reactions*” y “*Palladium-Catalyzed Carbon-Halogen Bond Forming Reactions*”. El conferenciante invitado fue el Prof. Josep Bonjoch, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, que impartió una conferencia



El Profesor Bonjoch durante su conferencia en el ICIQ.

sobre “*Total Synthesis of Natural Products Using Target-Oriented Organocatalysis*”.

Ambos eventos contaron con la nutrida asistencia de un muy participativo público. La conferencia ha contado con el patrocinio de la RSEQ y la Sociedad Catalana de Química, y con el apoyo económico de Laboratorios Esteve, Laboratorios Almirall y el Institut d'Estudis Catalans.

Remitido por: **Miquel A. Pericàs**  
Instituto Catalán de Investigación Química



<http://www.geqo.es/>

## Webs de uso docente

La enseñanza de contenidos relacionados con la estructura química plantea algunas dificultades que todo profesor de Química habrá podido constatar.

Jmol es un visor de estructuras compatible con cualquier tipo de plataforma. Para su utilización no es preciso instalar ningún programa, tan solo descargar los Applets de Java disponibles en la red de forma gratuita. Jmol permite la representación, con gran fidelidad, de cualquier tipo de estructura partiendo de los datos estructurales de la misma disponibles en las bases de datos correspondientes.

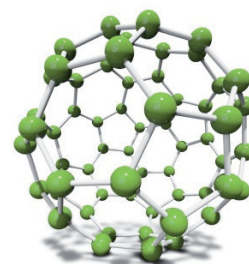
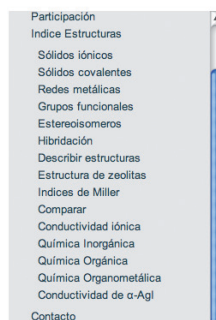
El proyecto Química en 3D iniciado en la Universidad de Valencia ha llevado a cabo la creación de una página web, [www.uv.es/quimicajmol/quimica3D/index.html](http://www.uv.es/quimicajmol/quimica3D/index.html). En ella se incorporan estructuras de diversos tipos que se visualizan usando Jmol. Estos materiales están accesibles en la web y pueden utilizarse por los profesores en clases presenciales o como material de trabajo por los alumnos.

Los contenidos se han orientado fundamentalmente a las necesidades de los primeros cursos, en los que los alumnos tienen mayor dificultad para visualizar estructuras. Igualmente se han utilizado diferentes formas de presentación para explorar la efectividad de las mismas. Algunas de las estructuras se describen partiendo de los fragmentos más elementales de las mismas, celda unidad, cadenas, acoplamiento de las cadenas etc. Se pueden representar de forma simultánea dos o más estructuras, que podrán ser reorientadas de manera independiente. En el caso de estructuras complejas se ha ensayado una presentación detallada de las mismas partiendo de elementos sencillos.

La página pretende ser un germen para la incorporación de otros materiales de manera que cubran de forma más efectiva las necesidades docentes en esta materia. Como todo primer trabajo, esta web es claramente mejorable. Por ello



### Visualización de estructuras en Jmol



Proyecto Química en 3D iniciado en la Universidad de Valencia con el visor de estructuras Jmol.

está abierta a la participación de otros docentes, participación que agradecemos de antemano, y que ayudará a completarla haciéndola de este modo más útil.

Queremos anunciar igualmente una nueva web, actualmente en desarrollo, realizada en colaboración con el Prof. Gabino Carriedo de la Universidad de Oviedo, y dedicada específicamente a Mecanismos de Reacción en Química Inorgánica.

<https://www.uv.es/quimicajmol/visualizaciones/index.html>

Para cualquier comentario sobre los contenidos de estas dos páginas web, contactar vía [quimicajmol@uv.es](mailto:quimicajmol@uv.es).

Remitido por: **Pascual Lahuerta Peña**  
Departamento de Química Inorgánica, Universitat de Valencia

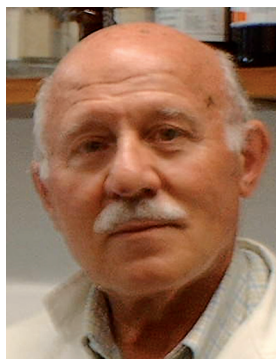
**MECANISMOS DE REACCIÓN EN QUÍMICA INORGÁNICA**

	PRESENTACIÓN	REACCIONES	CONTACTO
Reacciones de adición		<b>Mecanismo disociativo</b>	<b>Ejemplos</b>
Reacciones de sustitución		Este mecanismo se caracteriza por la formación de un intermedio de reacción donde el centro E tiene un enlace menos (menor índice de coordinación). Ello supone que el paso que controla la velocidad del proceso es la rotura de un enlace. Por ello, la velocidad de reacción será de primer orden $v = k[E]X$ y la entropía de activación positiva. Es frecuente en centros octaédricos, poco frecuente en tetraédricos y apenas hay ejemplos en plano-cuadrados.	$E \cdot X + Y \leftrightarrow E \cdot Y + X$ $BF_3 \cdot PR_3 + NH_3 \leftrightarrow BF_3 \cdot NH_3 + PR_3$ $T-4 \cdot EXABC + Y \leftrightarrow EYABC + X$ $Oc-6 \cdot EXA_5 + Y \leftrightarrow EYXA_4 + X$
Mecanismo disociativo			
Mecanismo asociativo			
Mecanismo de intercambio			
Reacciones de doble sustitución o intercambio			
Reacciones de reagrupamiento o isomerización			
Reacciones de transferencia de protones			
Reacciones de transferencia de electrones			

Web dedicada a Mecanismos de Reacción en Química Inorgánica.

## In Memoriam

### Francisco Amat Guerri (1939-2011)



Francisco Amat Guerri.

El 18 de noviembre del 2011 falleció en Madrid, a los 72 años, el Dr. Amat Guerri, Profesor de Investigación “*ad Honorem*” del CSIC, dos meses después del diagnóstico de un implacable proceso tumoral. El Dr. Amat había nacido en Almería y se licenció en Ciencias Químicas con Premio Extraordinario en 1962, en la Universidad Complutense de Madrid. En 1965 obtuvo el título de doctor en dicha universidad, también con Premio Extraordinario, bajo la dirección del Prof. M. Lora Tamayo. Ese mismo año se incorporó al Instituto de Lipoquímica y Productos Lácteos del CSIC en Madrid, en el que realizó importantes estudios sobre reacciones de transesterificación. Pocos años más tarde se trasladó al Instituto de Química Orgánica General del CSIC, en el que ha discurrido su fructífera vida profesional. Su incorporación al IQOG marca el inicio de su investigación en Fotoquímica, en estrecha colaboración con el Dr. R. Martínez Utrilla, otro de los pioneros españoles de la especialidad. En esta primera etapa ambos inves-

tigadores estudiaron problemas típicamente fotoquímicos, como la fotooxidación de indoles y reacciones de fotiosomerización y fotosensibilización, en este último caso en colaboración con el Dr. R. Sastre. A partir de la prematura desaparición del Dr. Utrilla, el Dr. Amat orientó su investigación al diseño y síntesis de nuevos tipos de materiales luminiscentes, en estrecha colaboración con varios grupos de investigadores interesados en espectroscopía y fotofísica fundamental, desarrollo de láseres y materiales fotónicos, sondas moleculares, fármacos anticancerosos y antiparasitarios, etc. Además, mantuvo siempre su interés inicial por la fotoquímica mecanística, a través de una dilatada y productiva colaboración con el Prof. N. A. García, de la Universidad de Río Cuarto (Argentina), sobre la fotodegradación de contaminantes ambientales. Su extenso y profundo conocimiento de la fotoquímica se reflejó también en la formación de un numeroso grupo de doctorandos y en una fecunda actividad docente, asociado a las universidades Complutense de Madrid y de Alcalá de Henares. Los fines de semana el Dr. Amat se transmutaba en el montañero Paco y, con la misma generosidad y entrega que caracterizaban su trabajo en el laboratorio, guiaba infatigable a sus colaboradores y amigos por los más hermosos y recónditos parajes de la cercana sierra del Guadarrama. Incluso en los días más crudos del invierno estaba siempre dispuesto a la excursión ya que, como él decía, “La Pedriza nunca te defrauda”. El investigador nos ha dejado, pero sus contribuciones ya forman parte importante de numerosas áreas de la Química. El amigo, desgraciadamente, no podrá ser reemplazado.

Remitido por: **A. Ulises Acuña**  
Instituto de Química-Física “Rocasolano”, CSIC

**XXIV  
REUNIÓN BIENAL  
DE QUÍMICA ORGÁNICA**

San Sebastián, 11-13 de julio de 2012

<http://www.ehu.es/bienalQO/>

### Francisco Colom Polo (1939-2011)



Francisco Colom Polo

Francisco Colom Polo, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), y Presidente del Grupo de Electroquímica de la RSEQ desde 1990 hasta 1995, murió inesperadamente el 29 de Diciembre de 2011, a los 84 años de edad. Era muy apreciado, tanto por su nivel científico como por su carácter entrañable, por todos los que lo conocimos. Obtuvo el grado de Licenciado en Ciencias Químicas en la Universidad de Valencia en 1951, y el grado de Doctor en la Universidad Complutense de Madrid en 1954. Realizó su trabajo de tesis en el Instituto de Química Física "Rocasolano" (Madrid), del CSIC, bajo la dirección de uno de los electroquímicos españoles más brillantes, el Prof. Juan Francisco Llopis Marí. Sus trabajos sobre los metales del grupo del platino alcanzaron un reconocimiento mundial. Prueba de ello es que los Profs. Llopis y Colom fueron los elegidos para escribir los capítulos de platino, iridio, osmio y paladio en la "*Encyclopedia of Electrochemistry of the Elements*" (Dekker, 1976), editada por el Prof. Allen J. Bard. Más tarde, Colom escribió los capítulos de todos los metales del grupo del platino en el libro "*Standard potentials in aqueous solution*" (Dekker, 1985), editado por A. J. Bard, R. Parsons y J. Jordan.

De los trabajos de Colom con los metales nobles cabría destacar el del anión perclorato. Tradicionalmente se consideraba que este anión era el de elección para un electrolito soporte inerte, por dos razones: su estabilidad electroquímica, y su casi nula tendencia a adsorberse, debido a su gran tamaño. Sin embargo, Colom descubrió que sobre rutenio el perclorato se reducía a cloruro a potenciales en la zona de adsorción de hidrógeno, lo que es de crucial importancia en los estudios modernos en condiciones de limpieza extrema. El mecanismo de la reducción era singular, porque ésta tenía lugar durante el barrido positivo.

Colom estudió también la electrodeposición de antimonio, bismuto y germanio desde sales fundidas, y la corrosión del hierro y de aceros en sales fundidas.

Su proyección internacional fue considerable. Fue Presidente del Comité Organizador del 36 Congreso de la *International Society of Electrochemistry* (ISE), que tuvo lugar en Salamanca en 1985. Fue el representante español en la ISE de 1982 a 1988, y en el Panel "*Selective Activation of Molecules*" de la División de Asuntos Científicos de la NATO de 1985 a 1988.

Colom desarrolló toda su vida profesional en el Instituto "Rocasolano", del que fue Director durante un largo período, desde 1979 a 1992, y del que era su historia viviente. Nunca dejó enfriar su relación con el Instituto: ya jubilado, se acercaba todos los días a hacernos una visita.

Era un "*uomo universale*", un lector insaciable, siempre al corriente de las últimas novedades editoriales, aficionado tanto al arte como a la Historia, y en particular a la de la Ciencia. Su afición por las diferentes ramas artísticas, y en especial por la ópera, le proporcionaba el placer que sólo está al alcance de un buen conocedor. Su alegría de vivir era contagiosa, y hasta hace poco tenía la vitalidad necesaria para viajar con su familia hasta Petra y el Nilo. La muerte lo sorprendió lleno de proyectos para el futuro.

Remitido por: **Claudio Gutierrez**  
Instituto de Química-Física "Rocasolano", CSIC



<http://www.euchems-prague2012.cz/>



### Balbino Mancheño Magán (1959-2012)

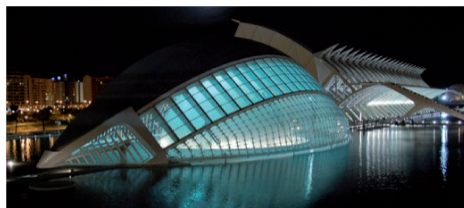


Balbino Mancheño Magán

En la madrugada del 20 de enero de 2012 fallecía repentinamente en su domicilio de San Vicente del Raspeig, muy cerca del campus de la Universidad de Alicante, el Profesor Balbino Mancheño Magán a la edad de 53 años. En el año 1975 se había incorporado a una Facultad de Ciencias dependiente de la Universidad de Valencia, como estudiante de Química, y a partir de ese instante, toda su vida profesional estuvo ligada a la evolución de dicha Facultad. El profesor Manuel Grande fue su director de Tesis Doctoral titulada “Diterpenos Tetracíclicos de las Raíces de *Elaeoselinum Teunifolium* y *Elaoeselinum asclepium*”, la cual leyó en 1986. En marzo de 1982 obtuvo una plaza de Profesor Ayudante. Durante esta época desarrolló una gran experiencia en la determinación estructural de compuestos orgánicos, siendo el responsable de la instalación y manejo de los primeros aparatos de RMN en la Universidad de Alicante. A partir de 1988, con la llegada a Alicante de los profesores Miguel Yus y Carmen Nájera, de la Universidad de Oviedo, participó en la organización de los nuevos laboratorios, siendo elegido en julio de 1990 Secretario del Departamento de Química Orgánica. En el ámbito de la investigación, se integró en el grupo de Síntesis con Compuestos Organometálicos, trabajando en la síntesis regioselectiva de ésteres y amidas  $\alpha$ -metilénicas a partir de intermedios tosilados por reacción con reactivos carbaniónicos, y en la preparación de compuestos organolíticos usando litio metal y cantidades catalíticas de arenos. En marzo de 1991 obtuvo una plaza de Profesor Titular de Universidad y a partir de Julio de 1992 realizó una estancia de un año, como investigador invitado, en el grupo de investigación

del profesor Alan R. Katritzky, en el Departamento de Química de la Universidad de Florida, en Gainesville. Durante la estancia en Florida trabajó sobre la síntesis de derivados de benzotriazol y coordinó el Servicio de RMN del grupo. Tras su retorno de Estados Unidos, se reincorporó a su cargo de Secretario del Departamento de Química Orgánica, puesto que desempeñó hasta finales de 1997. Durante esta época fue también Secretario de la Sección Territorial de Alicante de la RSEQ. Entre los años 1997 y 1999 colaboró en el diseño y equipamiento de las áreas de Química Orgánica del Centro de Tecnología Química y de la Planta Piloto de la Universidad de Alicante. En 2003 tuvo lugar la creación, por la Generalitat Valenciana, del Instituto de Síntesis Orgánica de la Universidad de Alicante, del que fue miembro fundador y encargado de la elaboración de la memoria de creación. El mismo año se constituyó la empresa MEDALCHEMY, una compañía de transferencia de tecnología en el campo de la síntesis química y farmacéutica, de la que fue asesor científico, socio fundador y miembro del consejo de administración. Desde junio de 2010 era Catedrático de Universidad. Dentro de las múltiples tareas de gestión realizadas a lo largo de su vida habría que destacar que fue Decano de la Facultad de Ciencias entre los años 2002 y 2010. También fue miembro de la Redes Nacionales de Químicas y Biología de las Universidades Españolas, así como de la Conferencia Española de Decanos de Química y de la Comisión Permanente de la misma y de las Conferencias Españolas de Decanos de Biología, Ciencias del Mar y Matemáticas. También fue miembro del Consejo Valenciano de Universidades y Formación Superior, órgano asesor de la Administración Educativa de la Comunidad Autónoma Valenciana. En la actualidad era el director del Parque Científico de la Universidad de Alicante. Finalmente, indicar que Balbino fue siempre un hombre de acción, lleno de ideas y proyectos. De carácter impulsivo, pero siempre respetuoso, dispuesto al diálogo y la colaboración, a ayudar a todo el que acudía a él. Con su muerte, deja muchas cosas inacabadas, y a los que estuvimos a su lado, un gran vacío. Especialmente dolorosa es su pérdida para su mujer María Dolores y su hija Mónica. No lo olvidaremos.

Remitido por: **Francisco Foubelo**  
Instituto Universitario de síntesis Orgánica  
Universidad de Alicante



3rd International Symposium on Organofluorine Compounds in Biomedical, Materials and Agricultural Sciences

<http://www.valenciafluorinedays.com/>

### Sagrario Martínez Carrera (1925-2011)



Sagrario Martínez Carrera

La Dra. Sagrario Martínez Carrera nos dejó el pasado 18 de diciembre de 2011, y lo hizo tan silenciosa y reservadamente como callada y ejemplar fueron su vida y actividad científica. Nacida en Madrid (10 de mayo de 1925), se licenció y doctoró en Química, en 1948 y 1955, respectivamente, en la Universidad Complutense de Madrid. Durante su vida científica desempeñó los puestos de Colaborador Científico, Investigador Científico y Profesor de Investigación del CSIC, en el Departamento de Cristalografía del Instituto de Química-Física “Rocasolano”.

No es fácil escribir sobre Sagrario Martínez Carrera (tía Sarito para sus queridos sobrinos y hermanos), diferenciando entre su grandeza y valentía científica y el afecto que sembró entre sus compañeros de trabajo, y especialmente entre todos aquellos que aprendimos de ella. Inquieta, siempre joven de carácter, valiente hasta lo insospechado, llamativamente inteligente, inconformista, pero prudente, Sagrario Martínez Carrera fue una de las científicas que puede considerarse como uno de los exponentes extraordinarios de la ciencia española de mediados del siglo XX y heredera, en segunda generación, de aquella primigenia Sección de Rayos X que, en 1948, formó Julio Palacios en el Instituto Alonso de Santa Cruz, como continuación de la Junta de Ampliación de Estudios. Ingresó en el “Rockefeller” a principios de la década de 1950, implicándose en múltiples acciones, como preludio de la automatización de la cristalografía moderna. En aquella década, la intrépida Sagrario (con “mamá a cuestras”, tal como ella relataba, con todo el cariño y respeto hacia su madre), se incorporó a la Universidad de Ámsterdam, apuntando hacia lo que sería la meta de su vida científica, la incorporación de nuevas tecnologías cristalográficas al CSIC y al resto de la comunidad científica española. En 1962 hizo de nuevo las maletas, con destino a la Universidad de Pittsburg (USA), para introducirse en el incipiente “cálculo electrónico”. Y tras su regreso a Madrid, puso a punto una serie de programas de cálculo, imprescindibles para abordar la

resolución de la estructura de los cristales. En 1966 regresó a Holanda, y desde allí, como autora única, publicó lo que sería su artículo más querido, el que hasta hoy ha recibido 258 citas, la estructura tridimensional a baja temperatura de una molécula orgánica, el imidazol (*The crystal structure of imidazole at -150 °C*).

Sagrario formó parte activa de lo que hoy se denomina Grupo Español de Cristalografía y Crecimiento Cristalino, del Comité Español de Cristalografía, del Comité Científico Asesor del CSIC, y se involucró en tareas de la Unión Internacional de Cristalografía (IUCr). En 1956 coorganizó en Madrid la primera reunión intercongresos de la IUCr, y en abril de 1974 se implicó directamente en otra conferencia internacional, de nuevo en Madrid, sobre el tema de dispersión anómala, acogiendo a personajes tan importantes como Dorothy Hodgkin (Nobel de Química, 1964), Johannes M. Bijvoet, Ralph W. G. Wyckoff, Paul P. Ewald, Rudolf L. Mössbauer, además de un nutrido número de científicos que pasaron, por la puerta grande, a la historia de la cristalografía. Por último, en 1987, organizó y desarrolló, por encargo de la Comisión de Aparatos de la IUCr, el proyecto denominado *Accuracy in Lattice Parameter Measurement*. Hasta su jubilación (1990), Sagrario dirigió decenas de Tesis Doctorales, aunque anónimamente formó a otros muchos. Publicó más de un centenar de artículos en revistas internacionales que recibieron muy por encima del millar de citas, cosechando lo que hoy denominamos un “índice *h*” próximo a 20, que hoy parece fácil de alcanzar, pero que en absoluto lo fue para nuestra heroína.

Sagrario, que pasará a la historia como persona honesta e investigadora ejemplar, introductora en España de la programación informática en cristalografía, perteneció a la generación de mujeres extraordinarias del CSIC, de la ciencia española y universal, que tuvieron que ganar a pulso su valía, sin estridencias, para no ser ignoradas en el marco de la dominancia del género masculino, típico de algunos de aquellos años. En el marco de su humildad, Sagrario nunca dio a conocer sus contribuciones a (o protagonismo en) varios libros publicados allende nuestras fronteras, tales como *Women of Science, Righting the Record*, editado por G. Kass-Simon y Patricia Farnes, y *Notable Women Scientists*, editado por Pamela Proffitt.

En 1990 Sagrario desapareció como los ojos del Guadiana, de un modo que sólo pocos han sabido hacer, dejando un sinfín de trabajo bien hecho y silencioso, de cariño hacia todos aquellos que pasaron por su lado, entre los que se cuenta el autor de estas palabras, y el que, arrojándose la representación de muchos, levanta una copa simbólica y le dedica, con todo el cariño y respeto, un ¡hasta siempre, querida Sagrario!

Remitido por: **Martín Martínez-Ripoll**,  
en nombre de todos sus compañeros y amigos  
Departamento de Cristalografía y Biología Estructural  
Instituto de Química-Física “Rocasolano”, CSIC

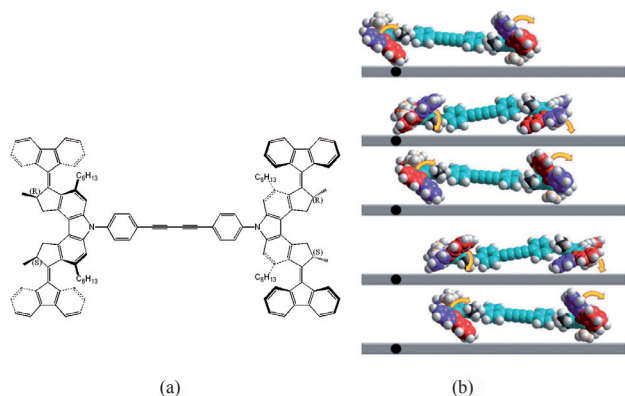
#### 4x4 molecular

Seleccionando la quiralidad de sus cuatro subunidades funcionales, científicos de los Países Bajos y Suiza consiguen controlar y seguir, mediante microscopía de efecto túnel, el movimiento de un rotor molecular sobre una superficie de Cu(111) a través de excitaciones electrónicas y vibracionales (*Nature* **2011**, 479, 208-211).

Para la consecución del movimiento traslacional unidireccional a través de la superficie metálica, los autores parten del isómero *meso*-(*R,S-R,S*) de la Figura 1a. Este movimiento combina procesos de isomerización de dobles enlaces y de inversión de hélice, inducidos mediante excitaciones electrónicas y vibracionales de los dobles enlaces C=C, Figura 1b. A pesar de no observar el movimiento marcha atrás, los autores destacan que la molécula no sigue una trayectoria completamente rectilínea debido a la dificultad que supone excitar los cuatro motores simultáneamente.

Estudios adicionales acerca del impacto de la quiralidad de los estereocentros en el movimiento del rotor revelan que la orientación relativa de las subunidades del isómero. *meso* sobre la superficie tiene un efecto crucial en el mismo. Así, una orientación incorrecta de estas subunidades cancela el movimiento de las mismas impidiendo el desplazamiento de la molécula. Por su parte, la excitación de los enantiómeros (*R,R-R,R*) y (*S,S-S,S*) conduce al giro del rotor o alternatively a un movimiento traslacional aleatorio.

Según los autores, este estudio supone el punto de partida para el diseño de otros sistemas moleculares más sofisticados capaces de convertir energía externa en movimiento unidireccional a través de una superficie.



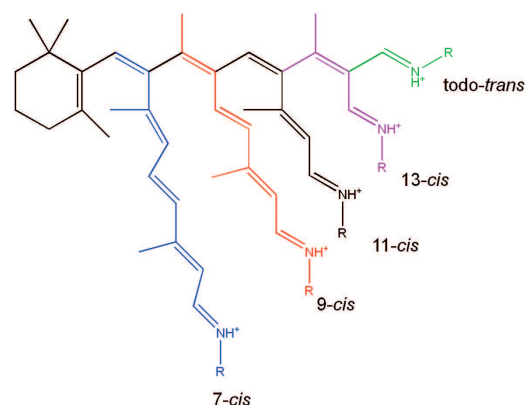
**Figura 1.** Intercalando diez excitaciones electrónicas y vibracionales sobre los enlaces dobles C=C de sus cuatro subunidades funcionales, un equipo internacional de científicos logra desplazar 6 nm un rotor a través de una superficie de Cu(111).

#### Rodopsina, un pigmento muy selectivo

A través de un estudio computacional, científicos de la Universidad de Emory (EE UU) y la Universidad de Kioto (Japón) arrojan luz a una de las cuestiones aún no resueltas en lo que respecta a la química de la visión: la selección natural del 11-*cis*-retinal como cromóforo en el pigmento visual de rodopsina (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19052-19055).

Mediante la utilización de métodos híbridos de mecánica cuántica y mecánica molecular (QM/MM), que combinan la modelización cuántica del fragmento donde tiene lugar la reacción fotoquímica y el tratamiento mecánico molecular del resto del sistema a través de campos de fuerza, los autores comparan la estructura y estabilidad relativa de los distintos isómeros del retinal (7-*cis*, 9-*cis*, 11-*cis* y 13-*cis*) en pigmentos de rodopsina de vertebrados e invertebrados, Figura 2. Los resultados de estos cálculos señalan la interacción electrostática entre el cromóforo y la opsina como responsable última de la mayor estabilidad de las rodopsinas con el isómero 11-*cis* del retinal en todos los casos examinados.

Por otra parte, los autores destacan que la pequeña diferencia energética de 0,8-2,1 kcal/mol que separa la 9-*cis*-rodopsina de la 11-*cis*-rodopsina no permite descartar la presencia de la primera en la naturaleza.



**Figura 2.** Un estudio computacional acerca de la estabilidad y estructura de los cromóforos 7-*cis*-, 9-*cis*-, 11-*cis*- y 13-*cis*-retinal, imbuidos en un entorno proteico de la apoproteína opsina, revela el complejo formado por el 11-*cis*-retinal como el más estable.

#### Catalizadores de wolframio para la síntesis estereoselectiva de macrociclos insaturados

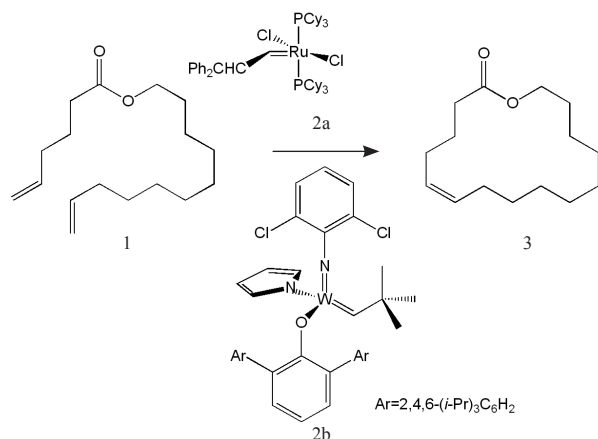
La falta de estereoselectividad de las reacciones catalíticas de metátesis con cierre de anillo, (*ring-closing metathesis*, RCM) supone uno de los principales inconvenientes para la síntesis de productos naturales basados en ciclos insaturados de gran tamaño, al resultar crítica la identidad estereoquímica del alqueno para la actividad biológica de estas moléculas.

Tratando de salvar este inconveniente, un equipo internacional de científicos de la Universidad de Oxford, el Boston College y el Instituto de Tecnología de Massachusetts ha presentado un nuevo método altamente eficiente y estereoselectivo para la síntesis de alquenos macrocíclicos por RCM, utilizando como catalizadores alquilidenos de wolframio (*Nature* **2011**, 479, 88-93).

De esta manera, los autores registran un aumento en la estereoselectividad superior a un 70% para el isómero *Z* del macrociclo de lactona de 16 miembros, Figura 3, en la reacción RCM a partir del dieno **1**, al reemplazar el catalizador carbeno de rutenio **2a** por el dicloroimido alquilideno de W **2b** de la Figura 3.

Los autores demuestran la utilidad de su nuevo método en la preparación de los compuestos naturales Epotilona C

y Nakadomarin A, utilizados como fármacos antitumorales, para los que alcanzan estereoselectividades próximas al 97% para el isómero *Z* con el catalizador **2b**.



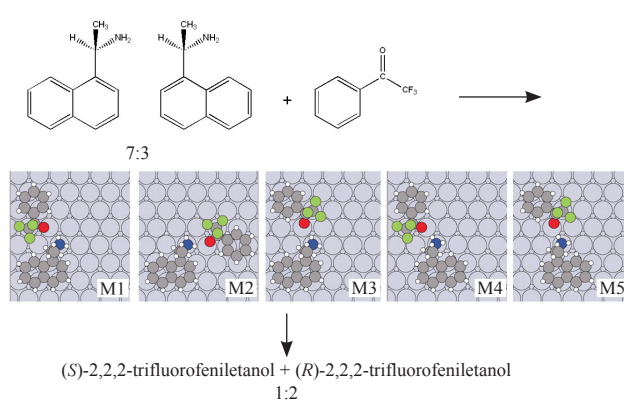
**Figura 3.** Un nuevo método basado en la utilización de alquilidenos de wolframio permite conseguir estereoselectividades excepcionales en la síntesis de macrociclos insaturados por metátesis con cierre de anillo.

### Desentrañan los detalles de la enantioselectividad sobre superficies

Aprovechando la sinergia entre resultados experimentales, obtenidos mediante microscopía de efecto túnel, STM por sus siglas en inglés, y cálculos teóricos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT), científicos canadienses y daneses de las Universidades Laval y Aarhus aportan nuevos detalles acerca de la transferencia de quiralidad en reacciones enantioselectivas sobre superficies (*Science* **2011**, 334, 776-780).

En concreto, los autores estudian la hidrogenación del sustrato 2,2,2-trifluoroacetofenona sobre la superficie de Pd(111), utilizando como modificador (*R*)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, Figura 4.

Del análisis de las imágenes de STM y de los resultados de los cálculos DFT, los autores distinguen sobre la superficie metálica los dos enantiómeros del modificador en una proporción 7:3, que se diferencian en la disposición del grupo amino, apuntando hacia el extremo o el centro del anillo aromático, respectivamente. Asimismo, de la comparación de los resultados



**Figura 4.** Resultados basados en cálculos DFT e imágenes STM permiten esclarecer los detalles acerca de la hidrogenación enantioselectiva de la 2,2,2-trifluoroacetofenona sobre Pd(111).

teóricos y experimentales, los autores determinan los 5 complejos sustrato-modificador (M1-M5, Figura 4) más estables y por tanto más abundantes en las imágenes STM, que inducen la transferencia de quiralidad del modificador al sustrato.

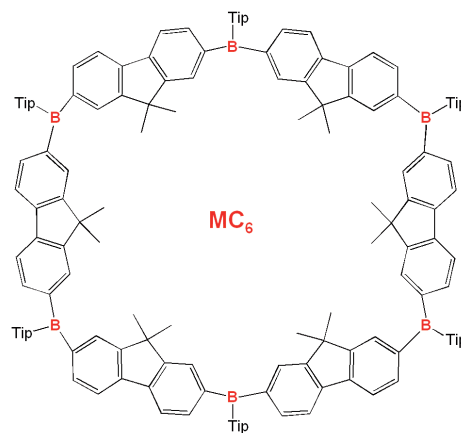
Estos nuevos resultados sugieren el bloqueo de la posición de ataque superior del sustrato o el favorecer la quimisorción de una de las dos conformaciones del modificador como posibles estrategias para conseguir un exceso enantiomérico superior al 34% a favor del alcohol (*R*).

### Un bora-ciclofano muy afin a sustratos ricos en electrones

Investigadores de la Universidad estadounidense de Rutgers han presentado el primer ejemplo de macrociclo organoborado caracterizado por seis centros de boro deficientes en electrones y de propiedades electrónicas muy distintas a las de su análogo lineal (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20142-20145).

Para la síntesis del bora-ciclofano, Figura 5, los autores parten del oligómero conjugado de fluorenoborano, Me<sub>3</sub>Si-[Fl-B(Tip)]<sub>4</sub>-Fl-SiMe<sub>3</sub>, donde Tip=(2,4,6-triisopropilfenil) y Fl= 9,9-dimetilfluoreno-2,7-diilo, recientemente sintetizado por el mismo grupo (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8802-8805), que convierten en Br<sub>2</sub>B-[Fl-B(Tip)]<sub>4</sub>-Fl-BBr<sub>2</sub> por reacción con BBr<sub>3</sub>. A continuación, los autores reemplazan los sustituyentes Br de esta última especie por grupos voluminosos que estabilizan los centros de boro, al tratarla con 2,7-diestanil-9,9-dimetilfluoreno, seguido de una reacción con TipCu. El análisis espectrométrico MALDI-TOF de los productos obtenidos revela la presencia de varias especies lineales y cíclicas, entre las que se incluye el macrociclo MC<sub>6</sub> de la Figura 5 con un rendimiento superior al 80%.

Curiosamente, estos macrociclos absorben a longitudes de onda ligeramente inferiores a sus análogos lineales, efecto que los autores atribuyen a diferencias en la forma de los orbitales LUMO de las especies lineal y cíclica, así como a cambios en la fuerza osciladora de determinadas absorciones de baja energía al pasar del oligómero lineal al cíclico. De manera similar, los autores del trabajo observan un ligero desplazamiento hacia el rojo del máximo de emisión de la especie cíclica en comparación con la especie lineal.



**Figura 5.** La deslocalización a través de la estructura cíclica conjugada confiere a la especie macrocíclica MC<sub>6</sub> propiedades electrónicas muy distintas a las de su análogo lineal.

Los autores destacan la gran afinidad de estos macrociclos por substratos ricos en electrones como posible estrategia para convertir fácilmente estos ciclofanos electrodeficientes en especies ricas en electrones, unión que también favorece la desactivación o *quenching* de la fluorescencia de estos compuestos.

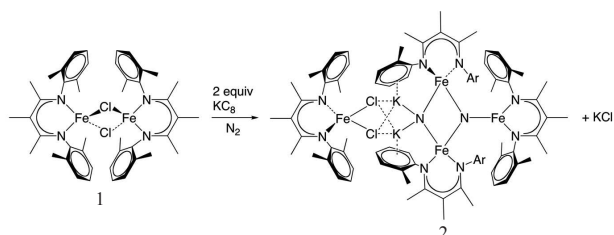
### Un complejo de hierro y potasio para producir amoníaco

Aún portando cargas formales positivas sobre sus átomos metálicos y tratarse de pobres agentes reductores de  $N_2$ , los compuestos de coordinación de hierro han sido frecuentemente utilizados para el estudio de la interacción Fe- $N_2$  en el proceso de Haber-Bosch, para la producción de  $NH_3$  a partir de la reducción e hidrogenación de  $N_2$ .

En esta línea se enmarca el trabajo de investigadores de la Universidad estadounidense de Rochester y el Instituto Max-Planck de química bioinorgánica, donde se presentan las características estructurales de un complejo formado por dos nitruros que enlazan a cationes hierro y potasio y para el cual registran rendimientos significativos de  $NH_3$  al reaccionar con  $H_2$  y ácidos (*Science* **2011**, 334, 780-783).

Para la síntesis de dicho complejo, los autores mezclan el complejo de Fe(II) **1** con dos equivalentes de  $KC_8$ , compuesto de intercalación de grafito donde los átomos de potasio se sitúan entre las láminas de carbono, en tetrahidrofurano en atmósfera de  $N_2$ , ver Figura 6. Un estudio de rayos X del complejo final **2** revela un distancia de 2,799 Å entre los átomos de N, indicando la disociación del enlace N-N, a partir de la reducción del  $N_2$  y la formación por tanto de los nitruros.

Extrapolando estos resultados al catalizador de hierro de Mittasch utilizado en el proceso de Haber-Bosch, los autores no descartan para este último la posibilidad de que el potasio reduzca el  $Fe^{2+}$  en el complejo **1**, generando un intermedio de alto spin  $Fe^+$ . Asimismo, destacan el papel de los iones potasio en la disociación del enlace N-N, así como el de los átomos de hierro tricoordinados en la ruptura del enlace  $H_2$  y posterior formación de los enlaces N-H.



**Figura 6.** Un nuevo complejo de hierro y potasio revela nuevas pistas acerca del mecanismo de formación de  $NH_3$  a partir de la reducción e hidrogenación de  $N_2$ .

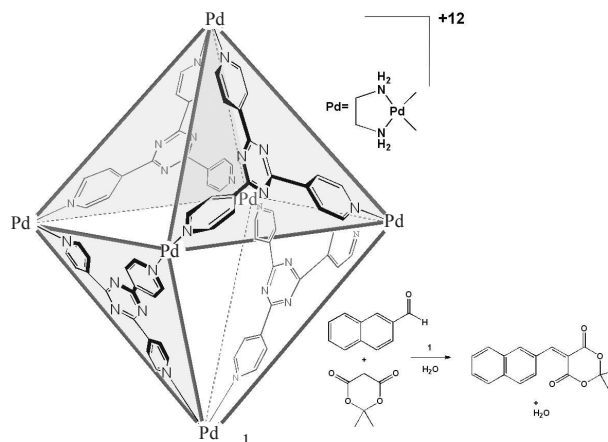
### Una caja hidrofóbica para condensaciones por deshidratación

Inspirándose en enzimas naturales, capaces de llevar a cabo reacciones de condensación por deshidratación en agua bajo condiciones de reacción suaves (neutras y a temperatura ambiente), investigadores de la Universidad de Tokio han diseñado una caja de coordinación catiónica que acelera

enormemente la condensación de Knoevenagel de aldehídos aromáticos en agua (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 162-164).

El nuevo catalizador a base de Pd, Figura 7, proporciona un entorno hidrofóbico capaz de estabilizar, gracias a los centros de  $Pd^{2+}$ , el intermedio oxianiónico resultante de la adición nucleófila del carbanión procedente de un compuesto 1,3-dicarbonílico sobre un aldehído o una cetona. Además, en el caso de aldehídos de gran tamaño, los productos son fácilmente liberados debido a que su volumen imposibilita su encapsulación en el interior de la caja. La combinación de las anteriores características supone la obtención de rendimientos superiores al 90% entre los reactivos 2-naftaldehído y el ácido de Meldrum, Figura 7, cuando en ausencia del catalizador el rendimiento correspondiente al producto de condensación sólo asciende al 2%.

En la actualidad, los autores estudian el desarrollo de nuevas reacciones catalíticas donde el catalizador de Pd es utilizado como sustituto de enzimas naturales.



**Figura 7.** Un nueva caja de coordinación catiónica a base de paladio facilita la condensación de aldehídos aromáticos en agua.

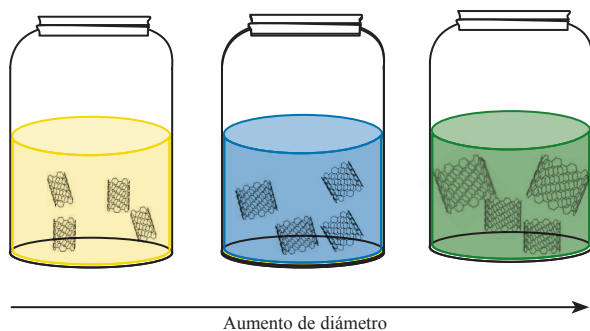
### El color de los nanotubos

Factores como la frecuencia colectiva con la que oscilan los electrones libres, también conocida como *frecuencia de resonancia de plasma*, o el gap de energía comprendido entre los orbitales HOMO y LUMO controlan el mecanismo de coloración de nanopartículas coloidales suspendidas de carácter metálico y semiconductor, respectivamente.

Los nanotubos de pared simple tipo *armchair* despuntan como claras excepciones a este comportamiento según revela el trabajo conjunto de científicos de la Universidades de Rice en EE UU y Sungkyunkwan en Corea, (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, DOI:10.1021/ja209333m), ya que a pesar de su carácter metálico su coloración depende de la forma en la que los excitones, o pares hueco-electrón ligados mediante una interacción coulombiana, absorben la luz.

Para estudiar las propiedades ópticas de estas nanopartículas, los autores parten de suspensiones enriquecidas en nanotubos de diámetros específicos, obtenidas por ultracentrifugación por gradiente de densidad de materiales sintetizados a partir de distintos procedimientos, entre los que destacan HiPCo, CoMoCAT, la ablación láser o la descarga de arco.

A continuación, ajustando el espectro de absorción de estas muestras a una función suma de lorentzianas, establecen el origen del color en la serie de nanotubos *armchair*. De esta manera, los nanotubos (5,5) y (6,6) absorben fuertemente en el azul, dando lugar a suspensiones amarillas. Por su parte, los nanotubos (9,9) y (10,10) absorben en el rojo generando suspensiones color cian. Por último, las suspensiones verdosas ricas en nanotubos (10,10), (11,11) y (12,12) tienen su origen en la absorción en el rojo de los nanotubos (10,10) y (11,11) y en la región del azul por parte de los nanotubos (11,11) y (12,12), Figura 8.

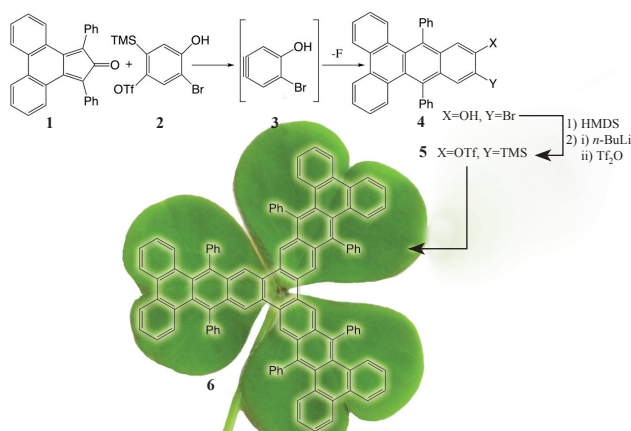


**Figura 8.** A partir de muestras enriquecidas en nanotubos tipo *armchair* de diámetros específicos, científicos estadounidenses y coreanos han determinado las propiedades ópticas de estas nanoestructuras.

### Un nuevo nanografeno con forma de trébol

La síntesis de nanografenos mediante técnicas ascendentes o *bottom-up* supone una interesante alternativa a las técnicas actuales para la preparación de grafenos, al eliminar la falta de homogeneidad implícita a estas últimas, permitiendo al mismo tiempo acceder a nanografenos de distintas topologías.

Siguiendo esta aproximación, científicos españoles del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Santiago de Compostela presentan la síntesis del poliareno de mayor tamaño hasta la fecha sintetizado, caracterizado por una simetría  $C_{3v}$  y formado por 16 anillos de benceno cata-condensados, (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 173-177). Se trata del derivado hexafenilsubstituido del compuesto que han bautizado con el nombre de [16]*trebolfeno*(5.5.5) por la similitud de la estructura central a la planta herbácea.



**Figura 9.** A partir de dos cicloadiciones consecutivas de arinos, científicos españoles sintetizan un nuevo nanografeno en forma de trébol.

Para la síntesis del *trebolfeno*, Figura 9, los autores parten del triflato **2** que hacen reaccionar en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio para generar el intermedio de tipo bencino **3**. A continuación, la reacción Diels-Alder entre el intermedio **3** y la ciclopentadienona **1**, presente en el medio de reacción desde el principio, resulta en la formación del compuesto **4**, al que adicionan hexametildisilazano y más tarde *n*BuLi y Tf<sub>2</sub>O (Tf=trifluorometanosulfonilo), para generar el compuesto **5**. Finalmente, el tratamiento de **5** con CsF en presencia de [PdPPh<sub>3</sub>]<sub>4</sub> genera el *trebolfeno* **6** con un rendimiento del 22%.

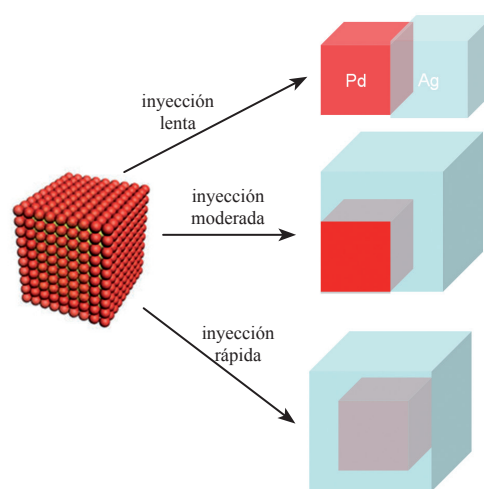
Los esfuerzos de los autores del trabajo se centran en estos momentos en la exploración de las posibilidades de esta técnica para la síntesis de nuevos nanografenos, así como en las aplicaciones de estos nuevos hidrocarburos aromáticos policíclicos.

### La velocidad de inyección: factor clave para el crecimiento de nanocristales bimetalicos

Investigadores de la Academia de las ciencias chinas, la Universidad de Washington y el Laboratorio nacional de Brookhaven han demostrado cómo la velocidad con la que se generan, a partir de un precursor, los átomos que van a ser depositados determina el tipo de crecimiento en nanocristales bimetalicos (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2354-2358).

Así, los autores observan la formación de tres estructuras distintas para nanocristales Pd-Ag en función de la velocidad con la que añaden AgNO<sub>3</sub> sobre semillas de Pd, que sintetizan a partir de la reducción de Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> con ácido L-ascórbico: (i) dímeros en los que la plata sólo crece en una de las seis caras de la semilla de paladio, (ii) barras híbridas excéntricas generadas a partir del crecimiento de plata sobre tres caras adyacentes de la estructura de partida de paladio y (iii) nanocristales en los que la plata se deposita sobre las seis caras de la estructura de Pd, Figura 10.

En contacto con la disolución de ácido ascórbico, los iones plata se reducen inmediatamente hasta formar Ag atómica. Si la velocidad de inyección de Ag es lenta, la concentración de Ag alrededor de la semilla de paladio será baja y por tanto el número de sitios de nucleación será reducido, ocurriendo ésta únicamente sobre una de las seis caras de Pd. Por el contrario,



**Figura 10.** La velocidad con la que se generan los átomos que van a ser depositados determina el tipo de crecimiento en nanocristales bimetalicos.

cuando la velocidad de inyección es moderada o muy rápida, la concentración de átomos de Ag alrededor de la semilla de paladio será suficiente como para que se puedan generar sitios de nucleación sobre más de una cara de la estructura inicial de paladio.

La distinta composición, así como la peculiar estructura de los nanocristales bimetalicos confiere a estos compuestos nuevas propiedades respecto a sus metales constituyentes, de especial relevancia en el campo de la fotónica.

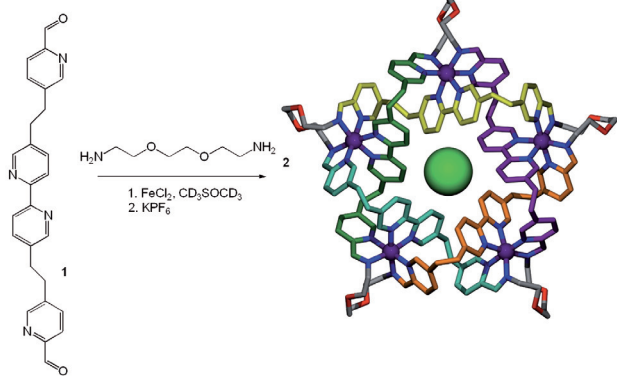
### Sintetizado el primer nudo molecular con cinco puntos de cruce

A partir de la combinación de helcatos metálicos para crear puntos de cruce, aniones para ensamblar los ligandos orgánicos de manera cíclica, y enlaces imino que permiten la unión de distintos complejos metálicos, científicos de las Universidades de Edinburgo y Finlandia han sintetizado el primer nudo molecular más complejo hasta la fecha, basado en unidades estructurales distintas a las del ADN (*Nature Chem.* **2012**, *4*, 15-20). Estas peculiares estructuras, muy frecuentes en macromoléculas naturales como proteínas y ADN y sintéticas como polímeros, han supuesto desde el punto de vista sintético objetivos topológicos fundamentales en los últimos años.

Para la síntesis del nudo, los autores hacen reaccionar el bisaldehído **1** y la bisamina **2** en presencia de  $\text{FeCl}_2$  en  $\text{DMSO}-d_6$ . A continuación, añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de  $\text{KPF}_6$ , lo que produce el intercambio aniónico y genera el nudo molecular con un rendimiento del 44%, Figura 11.

Un análisis de rayos X revela los detalles de la estructura de este nudo molecular donde los ligandos orgánicos rodean los 5 átomos metálicos de hierro, que comparten un mismo plano. El átomo central de cloro, desplazado 1,30 Å del plano definido por los centros metálicos, se encuentra estabilizado por 10 enlaces de hidrógeno  $\text{CH}\cdots\text{Cl}$  lo que explicaría que no se produzca su intercambio tras el tratamiento con  $\text{KPF}_6$ .

De acuerdo con los autores, la síntesis de sistemas complejos como el anterior supone el punto de partida para la elucidación y explotación del papel de estas estructuras en materiales moleculares.



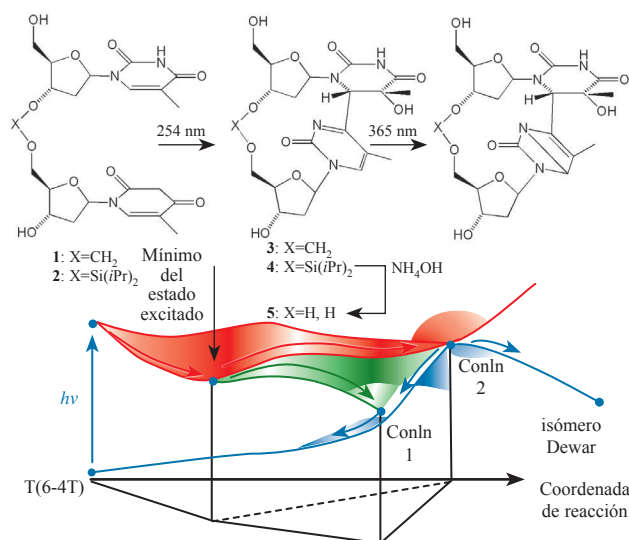
**Figura 11.** Científicos escoceses y finlandeses diseñan una síntesis de un solo paso del nudo molecular complejo formado por 5 unidades de bisaldehído y bisamina y un átomo central de cloro.

### El espaciador responsable de las lesiones Dewar en el ADN

A través de un estudio espectroscópico conjunto, que combina técnicas experimentales como la espectroscopía de bombeo(UV)-sonda(IR) con resolución temporal y cálculos *ab initio* híbridos QM/MM, químicos y físicos de la Universidad Ludwig Maximilians en Munich han clarificado el mecanismo responsable de la formación de lesiones tipo Dewar, inducidas por la absorción de luz UV por parte de las bases de ADN (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 408-411).

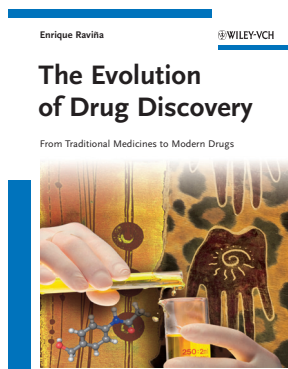
Para ello, los autores sintetizan los dinucleótidos de timina **1** y **2** de la Figura 12, donde la unión entre nucleósidos se produce a través de formacetales o espaciadores de sililo. A continuación, irradian estas especies con una longitud de onda de 254 nm bajo condiciones anaerobias para producir las lesiones T(6-4)T **3** y **4**. Una vez purificados estos compuestos, los autores tratan la especie **4** con  $\text{NH}_4\text{OH}$  rompiendo el enlace silil y generando la especie **5** que carece de espaciador. Tras la posterior irradiación de los compuestos **3** y **5**, sólo se observa la formación del isómero Dewar **6** para el primer nucleótido. A partir de experimentos con resolución temporal, los autores registran un tiempo de vida de 130 ps para el estado excitado de las lesiones T(6-4) T y estiman una elevada eficiencia del 8% para la formación de isómero Dewar.

Los resultados teóricos revelan la existencia de dos intersecciones cónicas que permiten explicar el mecanismo de relajación al estado fundamental de las especies **3** y **5**. La primera de ellas, ConIn1, accesible desde el dinucleótido **5**, permite volver al estado fundamental, Figura 12, evitando la formación del isómero Dewar. El acceso a esta intersección cónica, sin embargo, se encuentra bloqueado en el caso de la lesión T(6-4)T **3**, de manera que la molécula permanece sobre la superficie excitada hasta llegar a la intersección cónica ConIn2 a través de la cual decae al estado fundamental formando el isómero Dewar.



**Figura 12.** Cálculos *ab initio* de alto nivel permiten profundizar en el mecanismo molecular de la formación de lesiones tipo Dewar en el ADN.

## The Evolution of Drug Discovery: From Traditional Medicines to Modern Drugs



El libro *“The Evolution of Drug Discovery: from Traditional Medicines to Modern Drugs”* de Enrique Raviña es una versión complementaria de *“Medicamentos: Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos”*. Lo primero que hay que señalar es que no se trata de una mera traducción ya que esta nueva versión está actualizada y tiene entidad por sí sola como un texto general de química médica. La obra anterior, editada en dos volúmenes, contenía, además, una historia importante de los medicamentos y de la industria farmacéutica españoles.

El texto que nos ocupa corresponde perfectamente a su título, ya que trata certeramente de la evolución del descubrimiento de fármacos, abordando desde los remedios tradicionales hasta los medicamentos modernos. El libro comienza con un interesante prólogo del Profesor Hugo Kubinyi, una de las personalidades más relevantes de la química médica actual, quien destaca precisamente que la singularidad de este texto, frente a otros sobre el mismo tema, es esta fusión entre la riqueza empírica que representa la medicina tradicional y las modernas aproximaciones más “racionales”. El libro está dividido en ocho capítulos empezando el primero en la antigüedad y terminando el último con la era postgenómica, lo que confirma que el lector se va a encontrar exactamente con lo que adelanta el título.

En el primer capítulo se hace un recorrido por las civilizaciones antiguas, incluyendo referencias a los textos y sabios griegos, romanos y árabes para seguir con el papel que jugaron el descubrimiento de América y el renacimiento en la medicina tradicional y se termina con una descripción de los grandes periodos del descubrimiento de fármacos. El segundo capítulo está dedicado a los primeros fármacos sintéticos y al nacimiento de la quimioterapia y su relación con el desarrollo de la industria química y farmacéutica alemanas. En el capítulo tercero se habla de la importancia que ha tenido la *“serendipia”* y las observaciones casuales en el descubrimiento de muchos fármacos y como de ahí se pasó a la búsqueda sistemática.

El capítulo cuarto es, con mucho, el más extenso como no podía ser de otra manera ya que se aborda el tema de la naturaleza como fuente de fármacos. Aquí se da un repaso completo a muchos de los medicamentos derivados de plantas, de animales, de microbios y de origen marino con las correspondientes historias, en muchos casos, curiosas e interesantes de sus descubrimientos. En los capítulos quinto y sexto vamos avanzando en esta evolución de los fármacos y ya se empieza a hablar del diseño racional utilizando para ello el conocimiento

de las correspondientes dianas biológicas, receptores, especialmente los acoplados a proteínas G y las enzimas.

El capítulo séptimo está dedicado a los fármacos de origen biotecnológico como las proteínas recombinantes y los anticuerpos monoclonales, y finalmente el último capítulo nos ofrece una panorámica general del futuro.

La publicación de un volumen como este y de su antecesor en castellano ha supuesto un esfuerzo notable para su autor y pone de manifiesto su vasta cultura y extensos conocimientos en este campo en el que lleva trabajando muchos años. En la introducción comenta el Profesor Raviña que, a lo largo de su experiencia como docente, ha podido constatar que los estudiantes prestan más atención cuando en la explicación de un nuevo fármaco se introducen referencias históricas, científicas y humanas del citado descubrimiento. Pues bien, en mi opinión no es solo un problema de despertar mayor interés en el alumno, creo que saber situar medicamentos bien conocidos como la morfina, las sulfamidas o las benzodiazepinas en su contexto histórico es fundamental para tener una sólida cultura en el campo de la química farmacéutica, y de ahí, que estemos ante una obra imprescindible.

Un libro como el que aquí nos ocupa, en algunos aspectos en línea con el de K. C. Nicolau y T. Montagnon: *“Molecules that changed the world”* nos hace reflexionar precisamente sobre ese tema, sobre “las moléculas que cambiaron el mundo” y despierta la curiosidad y el interés de aquellos que quieren adentrarse en el mundo del medicamento. En un acto celebrado en la Real Academia Nacional de Farmacia, con motivo de la presentación del libro comentó su autor que no había pretendido que esta obra fuera ni de divulgación ni de un altísimo nivel reservado a los muy expertos en el tema, si no que fuera un texto ameno, con mucha información y curiosidades para todos aquellos interesados en el maravilloso mundo del fármaco. Pues bien, creo que ha conseguido ese equilibrio entre un texto científico, serio y un libro fácil y divertido de leer.

En cuanto a la forma, el volumen está muy bien presentado, el texto en inglés es impecable, y está lleno de fotografías e ilustraciones curiosas, algunas de indudable valor histórico. Junto a ellas, mucha estructura química, esquemas de síntesis y variaciones estructurales de gran utilidad para los químicos. Hay también un número considerable de esquemas de tiempos y diagramas cronológicos que permiten al lector, a simple vista, situar los fármacos y los descubrimientos más importantes en el tiempo en el que tuvieron lugar.

En resumen, una obra de referencia para investigadores del mundo académico y de la industria, y muy recomendable para estudiantes, que ya sea desde la química, o la farmacia se interesen por el descubrimiento de fármacos. Y sin duda, un texto a tener muy a mano y de consulta frecuente para los que imparten cursos o conferencias de esta disciplina. Para los lectores españoles, es muy aconsejable, además, que lo completen con el texto *“Medicamentos I y II”* al que ya se ha hecho referencia.

(Nota del autor. Se utilizan los términos química médica, química terapéutica o química farmacéutica indistintamente sin ánimo de controversia).

**Pilar Goya Laza**  
Instituto de Química Médica, CSIC



## Normas de publicación de la revista *Anales de Química de la RSEQ*

### Definición de la revista

La revista *Anales de Química* –en lo sucesivo *Anales*– de la Real Sociedad Española de Química (incluida en LATINDEX, ICYT y DIALNET) publica trabajos científicos originales, especializados o de revisión, de divulgación en el campo de la química que sean de calidad, actualidad e interés para la mayoría de los profesionales de la docencia, investigación y de la industria química. Nuestra revista presta una atención especial a la “Química y Medio Ambiente”, por lo que los trabajos científicos divulgativos en este campo serán bienvenidos, así como los trabajos sobre historia y didáctica de nuestra disciplina, y los dedicados a la docencia teórica y práctica de la química en cualquiera de sus niveles educativos.

### Ética Profesional

Los autores, censores y editor de artículos en *Anales* están sujetos a las guías éticas de publicación en revistas de la Asociación Europea para Ciencias Químicas y Moleculares (EuCheMS) que se encuentran en: [www.euchems.org/Publications/index.asp](http://www.euchems.org/Publications/index.asp). Se recuerda a los autores que deben informar al editor sobre sus artículos de similar contenido al enviado que se encuentren en proceso de revisión o en prensa. El empleo de parte de otro artículo, sin referencia expresa, constituye un plagio; la reproducción total o parcial de trabajos previamente publicados por el propio autor, sin mención expresa de la fuente original, constituye un auto-plagio.

### Instrucciones a los autores

(<http://www.rseq.org/pdfs/anales/NormasdePublicacion.pdf>)

La revista *Anales* se edita trimestralmente. Los artículos se publican en español y deben presentar una extensión máxima de 8 páginas en la edición impresa de la revista. Las contribuciones a *Anales* deben ser remitidas empleando el servicio de envío telemático disponible a través de la página web de nuestra sociedad (<http://www.rseq.org/manuscritos.php>). Tras la recepción del artículo, los editores enviarán el manuscrito a dos censores externos a la revista, cuyas observaciones se trasladarán al autor así como las decisiones tomadas sobre la publicación del artículo.

Los manuscritos se enviarán en un solo archivo que contenga las figuras, tablas, esquemas y gráficos integrados en el texto. El formato recomendado es pdf, aunque también se aceptan archivos en formato tipo doc o rtf. Para la preparación de los manuscritos se recomienda el empleo de la plantilla de MSWord disponible en la web: [www.rseq.org/pdfs/anales/PlantillaManuscritosAnales.rtf](http://www.rseq.org/pdfs/anales/PlantillaManuscritosAnales.rtf). En nuestra web también existe a disposición de los autores un artículo que puede ser empleado como modelo para la preparación de manuscritos: <http://www.rseq.org/pdfs/anales/ArticuloModelo.pdf>.

En el proceso de envío telemático de los manuscritos es conveniente adjuntar una carta al editor (en formato doc, rtf o pdf) en la que se incluya la información de con-

tacto del autor principal y el tipo de contribución a *Anales* (Investigación Química, Química y Medio Ambiente, Aula y Laboratorio de Química o Historia de la Química). Adicionalmente, se pueden sugerir los nombres de cuatro evaluadores competentes en la materia. Es responsabilidad del autor principal el informar al resto de los autores del estado de recepción, revisión o publicación del manuscrito. El autor principal de un artículo en *Anales* recibirá tres copias de la edición impresa del número de la revista donde aparece su artículo y la versión electrónica final del mismo en formato pdf. Se recomienda encarecidamente a los autores que envíen propuestas atractivas para la portada de la revista (con una calidad mínima de 600 dpi y formato original o EPS).

Tras el proceso de revisión, se requerirá a los autores que remitan la versión definitiva del texto, tablas y leyendas de esquemas y figuras en formato doc o rtf para la confección final del artículo. Las figuras, tablas, esquemas, gráficos y fotografía/s del/de los autor/es deberán remitirse en el formato original, de forma que permita su manipulación en caso de que sean necesarias modificaciones para mejorar su presentación, y cada una como un archivo independiente dentro de una carpeta tipo zip. El empleo del servicio telemático agiliza considerablemente el proceso de publicación en *Anales*, pero si por algún motivo no se pudiera utilizar, los manuscritos también pueden enviarse vía correo electrónico ([patricia.yanez@quim.ucm.es](mailto:patricia.yanez@quim.ucm.es)) o a la dirección postal de la Real Sociedad Española de Química.

### Preparación del manuscrito

Se recomienda la preparación de manuscritos empleando la correspondiente plantilla. Los manuscritos deben respetar las siguientes secciones: título, filiación de los autores, fotografía de los autores, resumen (español e inglés), palabras clave (español e inglés), introducción, exposición del trabajo, conclusiones, agradecimientos y bibliografía.

**Primera Página.** En esta página debe aparecer el título del manuscrito, los nombres de los autores, sus fotografías, filiación, dirección postal completa, y dirección de correo electrónico del autor principal o de contacto, que se puede identificar mediante un asterisco. También se incluirán en esta primera página cinco palabras clave y un resumen de un máximo de 100 palabras, ambos en español e inglés.

**Texto.** Deberá incluir referencias relevantes al tema que se presenta y su exposición se hará de modo que resulte atractivo y divulgativo. En la mayoría de los artículos se sugiere a los autores comenzar con una visión global del tema tratado para finalizar considerando los aspectos más particulares de la investigación presentada.

**Tablas.** Deben numerarse consecutivamente y situarse a continuación del texto donde se mencionan. En la parte superior de cada tabla, debe aparecer un título que describa su contenido, sin necesidad de recurrir al texto. Si se necesita especificar algún detalle se puede indicar como nota al pie.

**Figuras.** Todas las figuras o esquemas deben mencionarse en el texto en orden consecutivo y numerarse en concordancia. Deben situarse detrás del párrafo de texto en el que se mencionan. Cada figura debe presentar, al pie una leyenda que indique el número de figura correspondiente y una pequeña descripción, preferiblemente menor de cuatro líneas. Las figuras se deben preparar para un formato de una columna (8,5 cm de anchura) y considerar, que el ancho máximo, en formato de dos columnas, es de 17,5 cm.

**Bibliografía.** En el texto, los números deben aparecer como superíndices (por ejemplo, Wittig<sup>1</sup>) y si procede, después de las marcas de puntuación (por ejemplo, García-Martínez.<sup>2</sup>). Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo al Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI) [en caso de duda, consúltese: [www.cas.org/expertise/cas-content/capplus/corejournals.html](http://www.cas.org/expertise/cas-content/capplus/corejournals.html)] y seguir el estilo general de las revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química. Las referencias en y a la revista *Anales* se escriben como se muestra en los siguientes ejemplos:

## Artículos de revistas

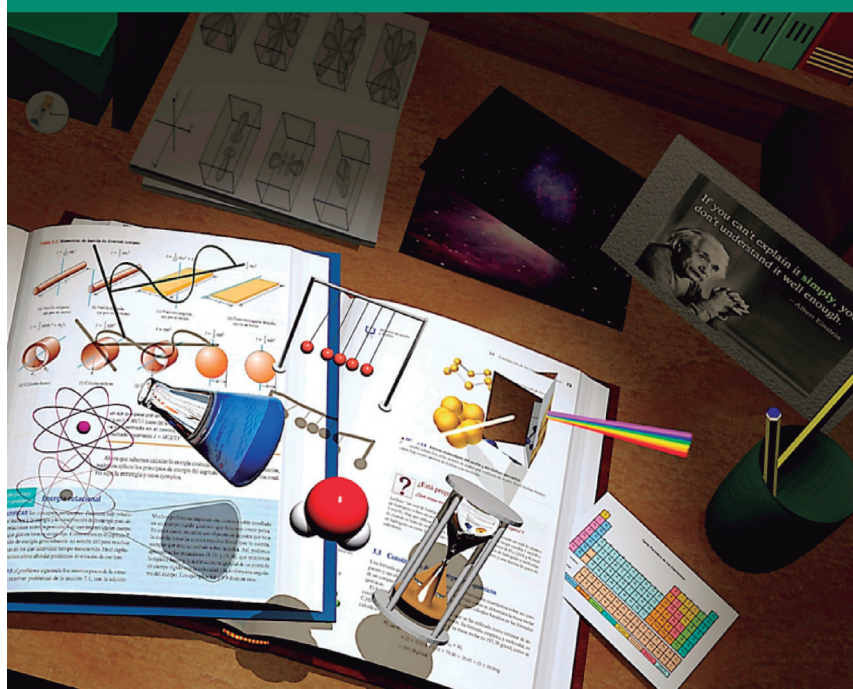
1. a) B. M. Trost, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2405–2412; b) S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4460–4464.
2. J. García-Martínez, *An. Quím.* **2006**, *102(1)*, 11–18.

## Libros

3. D. Tullius en *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 5 (Eds.: J. L. Atwood, J. E. D. Davies, D. D. MacNicol, F. Vögtle, K. S. Suslick), Pergamon, Oxford, **1996**, pp. 317–343.

Para aspectos más específicos relacionados con la presentación de parámetros físicos o ecuaciones, nomenclatura, análisis de estructuras cristalinas, o cálculos teóricos, se recomienda a los autores seguir las normas generales de publicación de la revista *Chemistry—A European Journal* (<http://tinyurl.com/2w9t8n>).

Jornada sobre:  
**Enseñanza y Divulgación de la Química y la Física**  
V Foro Bienal de Profesores de Física y Química en  
la Universidad Politécnica de Madrid



Madrid, 12 de julio de 2012  
Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales U.P.M.  
<http://quim.igi.etsii.upm.es/didacticaquimica/inicio.htm>





Nosotros comprometidos  
Tu hogar protegido  
Tú satisfecho

3h  
Urgencias

LLEGAMOS

24h

EVALUAMOS

48h

PLANIFICAMOS

72h

ARREGLAMOS

94%  
de satisfacción\*

Queremos  
ser tu banco



Santander

SEGUROS

EL VALOR  
DE LAS IDEAS

Los plazos indicados quedan sujetos a las condiciones del producto contratado.  
\*Encuesta realizada por la empresa Siga a todos los clientes que han tenido una prestación de un Seguro de Hogar Santander entre el 1/01/10 y el 31/12/10.



# Need a Molarity Calculator for your Acid/Base solutions?

Add  Aldrich

## Normality & Molarity Calculator

### Acid and Base Solution Preparation

Select acid or base:

Density:  g/mL

Formula weight:  g/mol

Weight percentage:  % w/w

Desired final volume:  mL

Desired concentration:  Molar



#### Results based on your selection:

Your stock solution of **Hydrochloric Acid** is calculated to be **12.2 M** based on a density of **1.20 g/mL**, a formula weight of **36.46 g/mol**, and a concentration of **37.0% w/w**.

To make a **3 M** solution, slowly add **491.8 mL** of your stock solution to **500 mL** deionized water. Adjust the final volume of solution to **2000 mL** with deionized water.

[View Hydrochloric Acid \(CAS# 7647-01-0\) Products](#)

[Acid & Base Molarity Calculator](#) | [Mass Molarity Calculator](#) | [Solution Dilution Calculator](#)

The molarity calculator tool provides lab-ready directions describing how to prepare an acid or base solution of specified Molarity (M) or Normality (N) from a concentrated acid or base solution. To prepare a solution from a solid reagent, please use the Mass Molarity Calculator. To dilute a solution of known molarity, please use the Solution Dilution Calculator.

## Aldrich Normality and Molarity Calculator

### Features

- Calculates molarity for known acids and bases
- Calculates solutions of a solid reagent
- Dilutes a solution of known molarity
- Gets results at the click of a button
- Runs on your iPhone® and iPad® mobile digital devices

### Benefits

- Saves time over hand calculations
- Increases accuracy of calculations

### Easy-to-Use

1. Select Acid or Base from drop down menu
2. Density, FW, and Wt. % will auto-populate
3. Input desired volume and concentration
4. Click on "Calculate"

Add Aldrich to save time and access the Normality and Molarity Calculator at [Aldrich.com/calculator](http://Aldrich.com/calculator)

iPhone and iPad are trademarks of Apple Inc., registered in the US and other countries.