

ANALES DE QUÍMICA

Revista de la Real Sociedad Española de Química

Segunda época

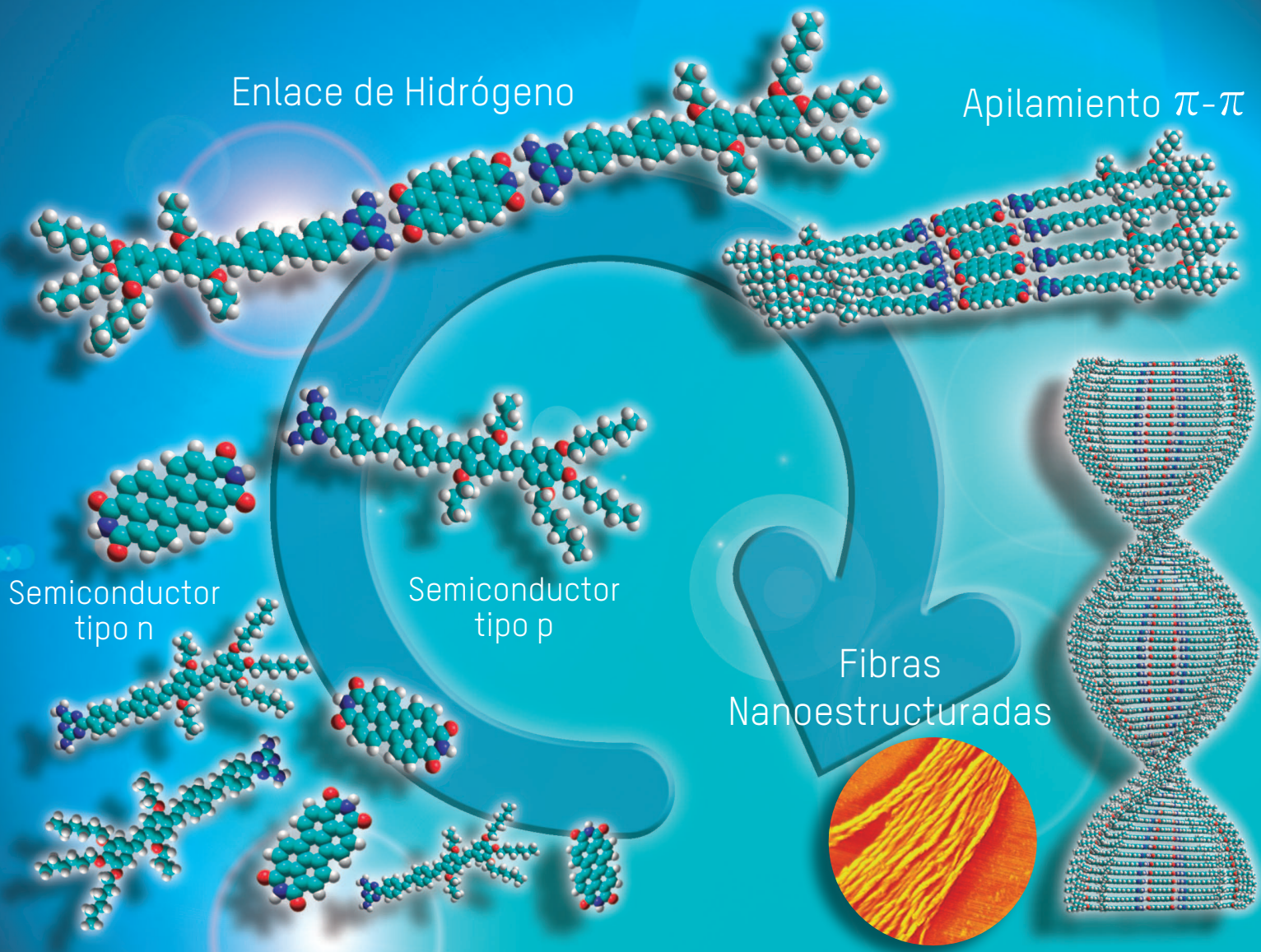
www.rseq.org/anales

Volumen 107

Número 4

Octubre-Diciembre 2011

Páginas 293-420



ISSN 1575-3417



ARTÍCULO DE PORTADA

David González Rodríguez
Nanoestructuración fibrilar de materiales moleculares con aplicaciones optoelectrónicas: el papel de las interacciones de enlace de hidrógeno

INVESTIGACIÓN

Eva Hevia
Nuevas estrategias sinérgicas en química organometálica de Zinc: diseño racional de reactivos bimetálicos y sus aplicaciones en síntesis

QUÍMICA y MEDIO AMBIENTE

Salvador Ordoñez García
Procesos químicos en la lucha contra el cambio climático: desde la escala del material hasta la escala del proceso



Año Internacional de la
QUÍMICA
2011

Entidades colaboradoras



Socios Corporativos

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

Real Sociedad Española de Química ♦ Junta de Gobierno

Presidente

Nazario Martín León

Vicepresidentes

Miquel A. Pericàs Brondo

Pilar Goya Laza

Secretario General

Jesús Jiménez Barbero

Tesorera

Paloma Yáñez-Sedeño Orive

Editor General

Manuel Yáñez Montero

Vocales

Ana Carmen Albéniz Jiménez

Bernardo Herradón García

Miguel Ángel Miranda Alonso

M^a Ángeles Monge Bravo

Pedro J. Pérez Romero

José Manuel Pingarrón Carrazón

Miguel Ángel Sierra Rodríguez

Ex-Presidente

Luis Antonio Oro Giral

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

Navarra

Vacante

País Vasco

M^a Dolores Badía Urrestarazu

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 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^a Álvarez Pez

Hidratos de Carbono Francisco Santoyo González

Historia de la Ciencia Pascual Román Polo

Jóvenes Investigadores Químicos Begoña Milián Medina

Nanociencia y Materiales Moleculares Fernando Langa de la Puente

Polímeros Julio San Román Del Barrio

Química Agrícola M^a Luisa González San José

Química Biológica José Luis Mascareñas Cid

Química del Estado Sólido Regino Sáez Puche

Química Inorgánica Jaime Casabó Gisbert

Química Orgánica Joan Bosch Cartes

Química Organometálica Pedro J. Pérez Romero

Química Productos Naturales Isidro González Collado

Reología Antonio Santa María Ibarburu

Resonancia Magnética Nuclear Marta Bruix Bayés

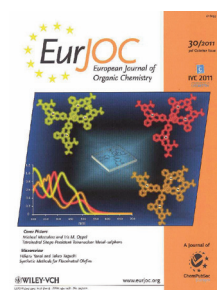
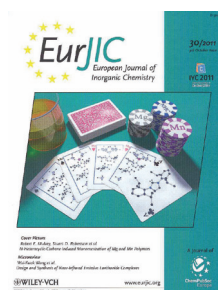
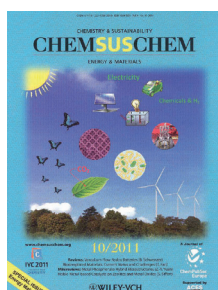
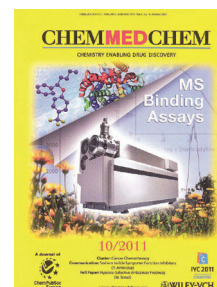
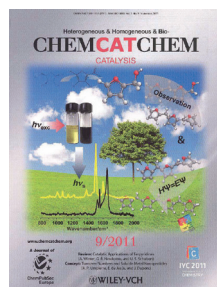
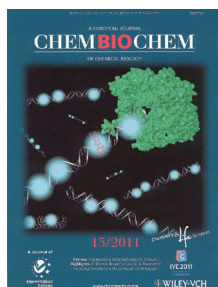
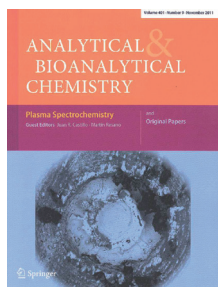
Termodinámica Jaime Amorós Arnau

Representantes

ANQUE Carlos Negro Álvarez

RSEF M^a Victoria Fonseca González

Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química





El enlace de hidrógeno es una interacción no covalente que permite obtener materiales orgánicos nanoestructurados que ofrecen nuevas e interesantes propiedades.

ANALES de la Real Sociedad Española de Química

Editor General
Manuel Yáñez

Universidad Autónoma de Madrid
manuel.yanez@uam.es

Editora Adjunta
M^a Angeles Herranz

Universidad Complutense de Madrid
maherranz@quim.ucm.es

Comité Editorial

Luis Bañares
Universidad Complutense de Madrid

M^a 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 107 ♦ Número 4 ♦ Segunda época
Octubre-Diciembre 2011

Sumario

Editorial	296
<i>M^a Angeles Herranz</i>	
Investigación Química	
La Química como herramienta interdisciplinar	297
<i>David Garayalde, Teresa de Haro, Karine Lafleur, Cristina Nevado</i>	
Química y vida en ambientes de salinidad extrema	304
<i>Oscar Millet</i>	
Nanoestructuración fibrilar de materiales moleculares con aplicaciones optoelectrónicas: el papel de las interacciones de enlace de hidrógeno	310
<i>David González Rodríguez</i>	
Materiales funcionales híbridos: control de la morfología y química de nanoestructuras ...	318
<i>Noemí Linares, Adela I. Carrillo, Elena Serrano, Javier García-Martínez</i>	
Ingeniería cristalina de complejos polinucleares: construcción de nuevos materiales moleculares	327
<i>Jorge Pasán</i>	
Nuevas estrategias sinérgicas en química organometálica de zinc: diseño racional de reactivos bimetalicos y sus aplicaciones en síntesis.	335
<i>Eva Hevia</i>	
El uso de modelos teóricos en catálisis heterogénea: por qué usamos ordenadores.	343
<i>Núria López</i>	
Presente y futuro de los biosensores microbianos electroquímicos	350
<i>Susana Campuzano</i>	
Espectroscopía RMN de Diferencia de Transferencia de Saturación (STD NMR). Aplicaciones en Química del Reconocimiento Molecular	358
<i>Jesús Angulo, Pedro M. Nieto</i>	
Divide y vencerás: reconocimiento molecular en agregados supramoleculares aislados, estudio mediante espectroscopía láser y espectrometría de masas	367
<i>Bruno Martínez Haya</i>	
Química y Medio Ambiente	
Procesos químicos en la lucha contra el cambio climático: desde la escala del material hasta la escala del proceso	375
<i>Salvador Ordóñez García</i>	
Biocombustibles líquidos: procesos y tecnologías	383
<i>Juan Carlos Serrano-Ruiz, Rafael Luque</i>	
Aula y Laboratorio de Química	
Científicos célebres en el aula. Madame Curie en primera persona	390
<i>M^a Araceli Calvo Pascual</i>	
Historia de la Química	
De Paracelso a la medicina moderna: donde la química y la física van de la mano	398
<i>Juan José Serrano-Pérez</i>	
Noticias de la RSEQ	
Acto de clausura del Año Internacional de la Química 2011 • María Vallet Regí nombrada Académica de Número de la Real Academia de Farmacia • Acto de entrega de los Premios CIDETEC 2010. Enrique Herrero, Premio CIDETEC 2010 de Investigación Científica en Electroquímica. Claudio Gutiérrez, Premio CIDETEC 2010 de Trayectoria Científica en Electroquímica • Acto de entrega del XIX Premio San Alberto Magno 2010/2011 concedido por la Sección Territorial de Alicante • XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (Madrid, 22-30/08/2011) • VIII Simposio de Investigadores Jóvenes RSEQ Sigma-Aldrich (Torremolinos, 24-28/10/2011) • Inauguración de un mural de Homenaje a los Elementos • FisQuiWeb obtiene el Primer Premio Internacional Educared ...	404
Noticias Científicas Relevantes	411
Índice de Autores	417

Editorial

Es para mí todo un honor asomarme a esta página para presentaros el número de *Anales* que cierra el Año Internacional de la Química. Si empezábamos el año con una magnífica selección de artículos de algunos de nuestros más reputados científicos, en esta ocasión quisiéramos mirar hacia el futuro, y precisamente dedicar este número de la revista a una serie de contribuciones que corresponden a investigadores en el inicio de su carrera investigadora independiente y/o cuyo trabajo pudiera resultar especialmente relevante para definir nuevas direcciones en Química.

En la selección de artículos que componen este número, hemos querido comenzar por un artículo que claramente ejemplifica la multidisciplinaridad de la Química y su capacidad para la resolución de problemas de interés general (C. Nevado). A continuación se recogen una serie de contribuciones que en conexión con la Biología (O. Millet) o los Materiales Moleculares (D. González-Rodríguez, J. García-Martínez y J. Pasán) muestran la versatilidad que ofrece la Química para, cada vez con más facilidad y conocimiento, emular los mecanismos que la naturaleza emplea de manera tan eficiente. En este número no podían faltar tampoco la Química Organometálica (E. Hevia) o los Modelos Teóricos (N. López), que han avanzado de manera espectacular en los últimos años. La sección de investigación se cierra con tres contribuciones que abren nuevas perspectivas en Electroquímica (S. Campuzano), Resonancia Magnética Nuclear (P. Nieto) y, Espectroscopias Láser y de Masas (B. Martínez Haya). Dentro de los retos actuales de la Química se encuentran áreas fundamentales como son el Medio Ambiente (S. Ordóñez) y la Energía (J. C. Serrano-Ruiz y R. Luque) que también hemos querido recoger en este número especial. Por otro lado, la enseñanza de la Química debe fomentar el espíritu crítico e investigador, y en este Año Internacional de la Química no podíamos disponer de mejor modelo en el aula que el de Marie Curie (M. A. Calvo Pascual). Finalmente, para mirar hacia adelante conviene no olvidar de dónde venimos y, en ese sentido, en la sección de Historia de la Química se incluye una interesante reflexión sobre la interrelación existente entre Física, Química y Medicina (J. J. Serrano-Pérez).

En el marco de este número dedicado a jóvenes investigadores, merece la pena destacar el altísimo nivel de la ciencia producida por muchos de ellos. Buena prueba de ello son los resultados obtenidos por los investigadores españoles dentro de las últimas convocatorias de los *Starting Grants* del *European Research Council* (<http://erc.europa.eu/starting-grants>). En este año 2011, los proyectos concedidos a químicos que desarrollan su actividad en nuestro país se han duplicado con respecto al año anterior y se acercan ya al 10% del total de los concedidos en el área. Sin duda alguna, la obtención de uno de estos proyectos supone un importante impulso en

la trayectoria científica del investigador, pero también lo es para las instituciones a las que se encuentran adscritos. Sin embargo, en la época de recesión económica en la que nos hayamos inmersos, sería muy de lamentar que los recortes a

los que se ven obligadas algunas de estas instituciones repercutieran especialmente en los más jóvenes. Es cierto que los sistemas de selección siempre están sujetos a mejora y que una vía puramente administrativa obviamente no garantiza la selección de los mejores, pero los investigadores incorporados a muchos centros de investigación, como por ejemplo investigadores pertenecientes al Programa Ramón y Cajal, que habían cumplido con los objetivos que se les exigían dentro de las circunstancias con las que se habían encontrado, ven ahora seriamente amenazado su futuro. La solución al problema de la incorporación de jóvenes científicos a nuestro sistema público de investigación probablemente no es trivial, pero si queremos basar nuestro progreso en una sociedad del conocimiento en la que la investigación y la innovación jueguen un papel clave en la competitividad de nuestras universidades y empresas, deberíamos fomentar de alguna manera la integración de los jóvenes más brillantes en el sistema.

Desde *Anales de Química*, con este número especial dedicado a jóvenes investigadores queríamos dar las gracias a todos aquellos que han contribuido a lo largo de estos años al crecimiento de la revista. Desde la celebración del primer Simposio de Investigadores Jóvenes RSEQ-Sigma-Aldrich en 2004 (recientemente se ha celebrado la octava edición como se recoge en la sección de Noticias RSEQ) se empezaron a incorporar a la revista artículos invitados recogiendo las contribuciones más destacadas dentro del simposio, y ya en los últimos años esto se ha traducido en un flujo natural de artículos de gran calidad, que han sido el núcleo fundamental de las contribuciones a la revista. Así que ¡gracias a todos! y esperamos que con ello siga cundiendo el ejemplo entre los jóvenes y también entre los no tan jóvenes.

Como empezaba diciendo, con este número clausuramos desde la revista el Año Internacional de la Química, pero esperamos que esto implique el comienzo de una mayor evolución, visibilidad y conocimiento de nuestra ciencia, que confiamos se vea fielmente reflejado en las páginas de esta publicación.



M^a Ángeles Herranz
Editora Adjunta

La Química como herramienta interdisciplinar

David Garayalde, Teresa de Haro, Karine Lafleur, Cristina Nevado

Resumen: Este artículo recoge las principales líneas de trabajo que nuestro grupo de investigación ha puesto en marcha en la Universidad de Zürich. Durante estos cuatro últimos años nuestro objetivo ha sido explorar las sinergias entre el desarrollo de nuevas metodologías catalizadas por metales de transición y su posible aplicación a la síntesis de moléculas orgánicas complejas con potencial actividad biológica.

Palabras clave: Síntesis Orgánica, Catálisis Homogénea, Oro, Productos naturales, Química Médica.

Abstract: This work summarizes the main research lines of our group at the University of Zürich. Over the past four years we have aimed to exploit the synergy between new methodology developments based on late transition metals and their application into the synthesis of complex organic molecules with potential biological activities.

Keywords: Organic Synthesis, Homogeneous Catalysis, Gold, Natural Products, Medicinal Chemistry.

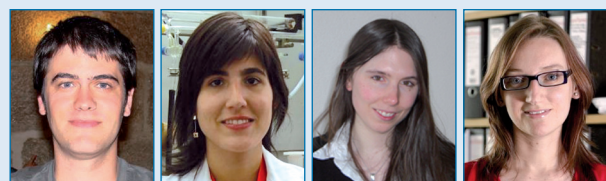
Introducción

La química, y más concretamente la síntesis orgánica, está íntimamente ligada al desarrollo de otras disciplinas tan distintas como puedan ser la biología, la medicina, la farmacología o la ingeniería de materiales. Los químicos orgánicos son llamados a ser los arquitectos moleculares, es decir, aquellos con la capacidad de generar artificialmente moléculas complejas de vital importancia para el progreso de las ciencias anteriormente mencionadas. Sin embargo, el hecho de ser capaces de sintetizar compuestos de extrema complejidad estructural no oculta la gran ineficacia que la mayoría de dichos procesos presentan en el laboratorio en comparación con sus análogos en la naturaleza. Es esta dicotomía, entre la potencialidad y las limitaciones de la química de síntesis, la que estimula el desarrollo de métodos nuevos y más eficaces para la creación de enlaces C-C y C-heteroátomo. Durante los últimos cuatro años, el objetivo de nuestro grupo de investigación en la Universidad de Zürich ha sido explorar las sinergias entre el desarrollo de nuevas metodologías catalizadas por metales de transición y su aplicación a la síntesis de moléculas orgánicas complejas con potencial actividad biológica.

A continuación pasamos a resumir las tres principales líneas de trabajo del grupo que incluyen: el desarrollo de nuevas reacciones catalizadas por oro, la síntesis de productos naturales y las aportaciones de la química computacional al diseño de nuevos inhibidores de quinasas con potencial actividad anticancerígena.

Uso de complejos de oro como ácidos de Lewis

El carácter ácido de Lewis de los complejos de oro les permite activar de una manera eficiente carboxilatos propargílicos (**I**) para dar lugar a migraciones 1,2 del grupo acilo y/o transposiciones [3,3]-sigmatrópicas de tipo Claisen. El trabajo de muchos grupos de investigación en este contexto (Malacria, Ue, Oemura, Nolan, Toste, etc...) ha permitido entender mejor los principales mecanismos que operan en este tipo de transformaciones.^{1,2} Así, alquinos terminales o sustituidos con grupos electroceptores dan lugar a intermedios de tipo carbeno (**III**) via migración 1,2 del grupo acilo. Por el contrario, alquinos internos dan lugar a alenilacetatos (**V**) por la migración del grupo carboxilato al carbono terminal del triple enlace. Una segunda migración de dicho grupo en **III** también podría dar lugar a intermedios de tipo **V** conectando ambos mecanismos (Esquema 1). Sin embargo, también se han encontrado excepciones a este comportamiento, tal y como describimos a continuación.³



D. Garayalde

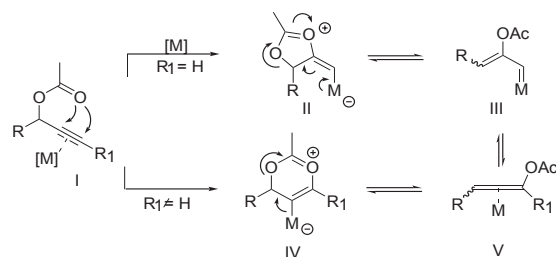
T. de Haro

K. Lafleur

C. Nevado

University of Zürich.
Organic Chemistry Department.
Winterthurerstrasse 190; CH-8057 Zürich, Suiza.
C-e: nevado@oci.uzh.ch

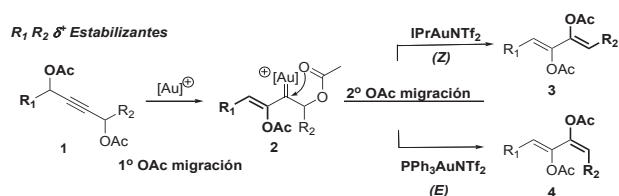
Recibido: 19/07/2011. Aceptado: 02/09/2011.



Esquema 1. Reactividad de carboxilatos propargílicos en presencia de metales de transición.

Síntesis de 2,3-bis-acetoxi-1,3-dienos catalizada por oro

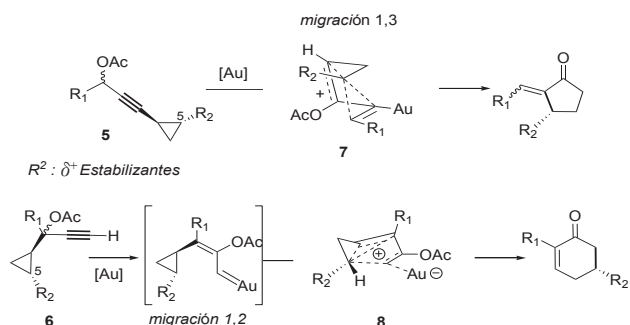
En este contexto decidimos explorar la reactividad de 1,4-bisacetatos propargílicos (**1**) en presencia de cantidades catalíticas de oro. Estos sustratos reaccionan por una doble migración de los grupos carboxilo para dar 2,3-bis-acetoxi-1,3-dienos de manera estereocontrolada. A través de una cuidadosa selección de las características electrónicas y estéricas del ligando es posible obtener (1*Z*, 3*Z*)-**3** ó (1*Z*, 3*E* y 1*E*, 3*Z*)-1,3-dienos (**4**) utilizando IPrAuNTf₂ ó Ph₃PAuNTf₂ como catalizadores respectivamente (Esquema 2).⁴ En estas transformaciones, aún tratándose de alquinos terminales, los intermedios de tipo carbeno (**2**) son los responsables de la formación de los productos observados en contraste con el comportamiento general recogido en el Esquema 1.



Esquema 2. Síntesis de 2,3-bis-acetoxi-1,3-dienos.

Reacciones de cicloisomerización de ciclopropil alquil acetatos catalizadas por oro

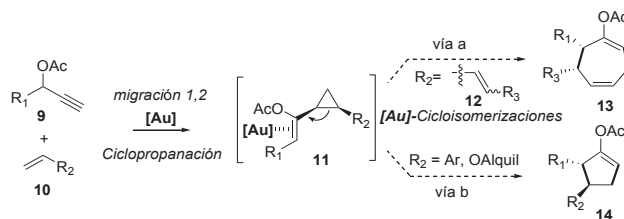
El potencial sintético de los acetatos propargílicos nos llevó a estudiar en detalle la reactividad de sustratos que incorporaban además un sustituyente ciclopropilo en las posiciones 1- y 3-respectivamente (**5** y **6**, Esquema 3).⁵ Estos productos de partida nos permitieron obtener ciclos de cinco y seis miembros respectivamente en presencia de cantidades catalíticas de oro. Experimentalmente se ha podido demostrar que la transposición [3,3]-sigmatrópica del grupo carboxilo es un proceso reversible. Asimismo, estudios computacionales revelaron que estas transformaciones son intrínsecamente estereoespecíficas en base a la estabilización del carbocatión generado por la apertura del ciclo de tres miembros por parte del oro en los intermedios **7** y **8**. Sin embargo, la transferencia de la información estereoquímica del C-5 en el producto de partida al producto final a veces no es total, debido a que existe una etapa de epimerización en el anillo de ciclopropilo competitiva con la ciclación.



Esquema 3. Cicloisomerizaciones de 3- y 1-ciclopropilpropargil acetatos.

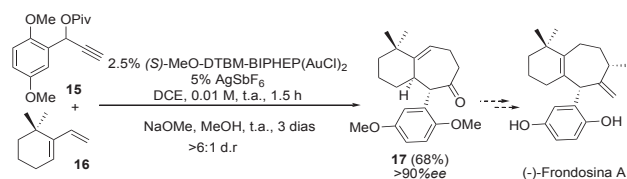
Reacciones en cascada de ciclopenta- y cicloheptanulación catalizadas por oro⁶

En base a los resultados expuestos anteriormente, decidimos intentar utilizar los carbocationes *no clásicos* estabilizados por oro (**7** y **8** en el Esquema 3) para la síntesis de moléculas más complejas. Recientemente otros grupos de investigación han demostrado que se puede ciclopropanar alquenos (**10**) en presencia de carbenos de oro generados a partir de acetatos propargílicos (**9**, Esquema 4).⁷ A partir de esta idea diseñamos una secuencia de reacción en la que el oro no solo catalizara la migración 1,2 del grupo acetilo y la ciclopropanación posterior sino que además, pudiese reactivar *in situ* el acetato vinílico, para de este modo inducir una reacción de transposición homo-Cope dando lugar a anillos de siete miembros (**13**) en una sola operación sintética en el caso de dienos (Esquema 4, vía a). Asimismo, los correspondientes ciclopentenilacetatos sustituidos **14** se pudieron obtener con excelentes rendimientos utilizando los correspondientes alquenos (Esquema 4, vía b).



Esquema 4. Diseño de reacción de migración 1,2 de acilo/ciclopropanación/cicloisomerización en cascada.

La complejidad estructural generada en estas anulaciones inspiró la aplicación de esta metodología en la síntesis de la Frondosina A, un sesquiterpeno de origen marino con actividad anti-inflamatoria. El esquema sintético que seguimos implicaba la reacción entre el pivalato **15** y el 6,6-dimetil-1-vinil ciclohexeno (**16**) en presencia de un catalizador quiral de oro dando lugar, tras hidrólisis y una equilibración del grupo aromático en posición α a la cetona formada, al compuesto **17**. Este precursor inmediato del producto final pudo ser aislado con un rendimiento del 68% y un exceso enantiomérico superior al 90% (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis formal de la Frondosina A.

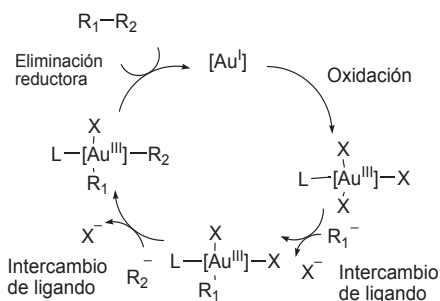
Uso de complejos de oro en reacciones redox

La formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo mediante reacciones catalizadas por metales de transición es una de las principales herramientas para la síntesis de moléculas complejas altamente funcionalizadas a partir

de productos de partida relativamente sencillos. En particular, las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio (Heck, Stille, Negishi, Suzuki, Sonogashira, etc...) han revolucionado la química orgánica y el pasado año fueron reconocidas con la concesión del premio Nobel de Química a tres de los pioneros en su desarrollo (los Profesores Richard Heck, Akira Suzuki y Ei-ichi Negishi).⁸ Estas reacciones transcurren a través de ciclos catalíticos M^n/M^{n+2} , en los que el metal de transición se oxida y se reduce en las condiciones de reacción. Aunque el paladio es el metal más versátil en este tipo de transformaciones, otros metales de transición como el níquel, el hierro y el cobre, han demostrado poseer en algunos casos, una reactividad similar o complementaria a la del paladio.^{8a} Sin embargo, el uso de complejos de oro en este tipo de transformaciones todavía no se ha estudiado en profundidad.

En condiciones de catálisis homogénea, el oro puede existir en los estados de oxidación +1 y +3, aunque es raro que su estado de oxidación cambie durante el transcurso de una reacción. Esto puede ser debido al alto potencial de oxidación del par Au(I)/Au(III) ($E_0 = +1,41$ V).⁹

Aunque los acoplamientos de Suzuki-Miyaura y Sonogashira también han sido descritos utilizando complejos de oro como catalizadores,¹⁰ la etapa de adición oxidante del complejo de Au(I) en el haluro para formar una especie de Au(III) no parece ser favorable.¹¹ Una estrategia alternativa para obtener ciclos redox de Au(I)/Au(III) catalíticos en condiciones de catálisis homogénea es utilizar un fuerte oxidante que dé lugar a la etapa de oxidación del metal seguida de la coordinación de los fragmentos por intercambio de ligandos y por último, la etapa de eliminación reductora que daría lugar al acoplamiento carbono-carbono o carbono-heteroátomo (Esquema 6).¹²



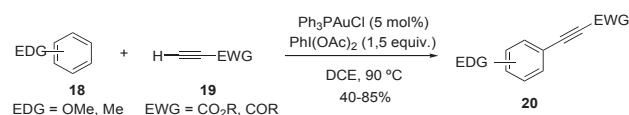
Esquema 6. Propuesta mecanística aplicable a las reacciones de acoplamiento catalizadas por oro.

Reacciones de etinilación de arenos catalizadas por oro

En este contexto, decidimos explorar las reacciones de formación de enlaces $Csp-Csp^2$. La reacción de Sonogashira, si bien es considerada un clásico en este tipo de acoplamientos, presenta limitaciones en algunos casos: anillos aromáticos ricos en electrones así como alquinos electrónicamente deficientes suelen ser problemáticos y reaccionan con malos rendimientos para dar los correspondientes aductos. Basándonos en la idea expuesta en el Esquema 6, hemos desarrollado un nuevo método de acoplamiento entre

compuestos aromáticos (**18**) y alquinos (**19**) cuyo mecanismo procede a través de la funcionalización directa de los enlaces Csp^2-H y $Csp-H$ en presencia de Au(+1) como pre-catalizador y diacetato de iodobenceno como oxidante para conseguir el deseado ciclo catalítico (Esquema 7).¹³

La reacción es compatible con anillos aromáticos y heteroaromáticos ricos en electrones y con alquinos terminales deficientes en electrones dando lugar a los correspondientes productos de acoplamiento (**20**) con buenos rendimientos.

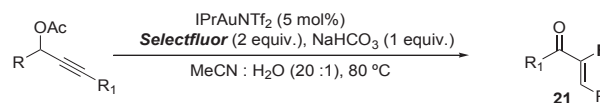


Esquema 7. Acoplamientos de compuestos aromáticos y alquinos terminales catalizados por oro. (EDG=electrodador y EDW=electroceptor, en sus siglas inglesas).

Formación de enlaces C-F a través de procesos dominó catalizados por oro

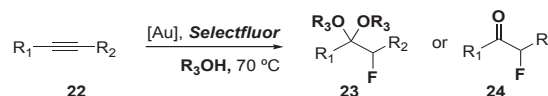
La formación de enlaces carbono-heteroátomo y más concretamente de enlaces carbono-flúor tiene un gran interés en la química orgánica moderna debido a las propiedades únicas que presentan los compuestos fluorados.¹⁴ Durante los últimos años, las estrategias para la construcción de enlaces Csp^2-F basadas en reacciones catalizadas por metales de transición han cobrado especial importancia.¹⁵

En base a la experiencia adquirida con la química de transposiciones en acetatos propargílicos, decidimos explorar la reactividad de estos compuestos en presencia de catalizadores de oro y distintos agentes fluorantes en cantidad estequiométrica. En presencia de $IPrAuNTf_2$, tras la migración del grupo acilo y en presencia de *Selectfluor* se observó la formación de α -fluoroenonas **21** en excelentes rendimientos (Esquema 8).¹⁶



Esquema 8. Esquema de síntesis de α -fluoroenonas.

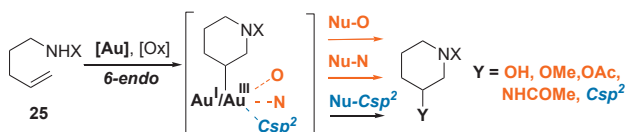
Análogamente, las reacciones de alquinos (**22**) en presencia de oro y *Selectfluor* con alcoholes como disolvente dieron lugar a α -fluoroacetales (**23**) y α -fluorocetonas (**24**) (Esquema 9).¹⁷ Esta reacción se pudo aplicar tanto a alquinos internos como terminales mostrando un alto grado de regioselectividad.



Esquema 9. Esquema de síntesis de α -fluoroacetales y α -fluorocetonas.

Difuncionalización regioselectiva de alquenos

Por último, decidimos aplicar los ciclos redox catalíticos de Au(I)/Au(III) anteriormente descritos en la difuncionalización de alquenos no activados. Con 4-penten-1-aminas (**25**) como productos de partida, ensayamos la reacción en presencia de cantidades catalíticas de Au(I) y un oxidante en cantidad estequiométrica. Se pensó que se podrían incorporar nucleófilos externos como agua, alcoholes o incluso acetonitrilo en los correspondientes productos de ciclación para dar lugar a amino-alcoholes, -éteres, -ésteres o incluso -amidas (Esquema 10).¹⁸ Estas transformaciones resultaron ser altamente 6-*endo*-regioselectivas. Actualmente estamos investigando aspectos mecanísticos de estas transformaciones para intentar determinar si la formación de los enlaces carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno ocurre a través de un proceso de eliminación reductora sobre el centro de Au(III) ó a través de dos reacciones de sustitución nucleófila consecutivas a través de un intermedio tipo aziridina.



Esquema 10. Ciclación regioselectiva de alquenos.

Síntesis total de productos naturales

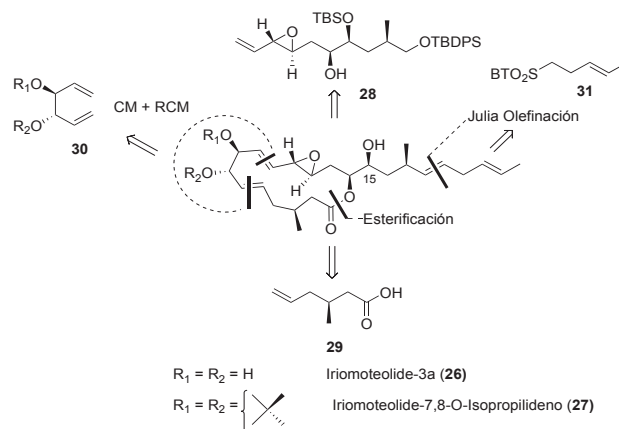
Algunos metabolitos primarios como péptidos u oligonucleótidos pueden ser sintetizados en el laboratorio de manera “rutinaria”. No ocurre lo mismo en la preparación de metabolitos secundarios, aquellos más comúnmente conocidos como productos naturales. La razón está directamente relacionada con la inmensa complejidad y diversidad estructural que la naturaleza ha sido capaz de introducir en estos compuestos.

Hay muchos factores que explican por qué el campo de la síntesis de productos naturales continúa activo después de tantos años.¹⁹ Más del 70% de los medicamentos que actualmente están en el mercado están basados en productos naturales o en derivados de estos. Por otro lado, estas moléculas se obtienen en pequeñas cantidades a partir de las fuentes naturales de las que proceden, por lo que su síntesis en el laboratorio es necesaria para su posterior aplicación biológica en la mayoría de los casos. La química también juega un papel importante en la optimización de estos compuestos para lograr un perfil farmacológico adecuado para su posterior utilización como medicamentos.²⁰

El mar es una fuente muy prolífica de metabolitos secundarios. Recientemente, se encontró que la cepa HAY024 de una especie llamada *Amphidinium* producía un macrólido de 15 miembros bautizado como Iriomoteolide-3a (**26**).²¹ Esta molécula presenta una estructura novedosa con ocho centros quirales, donde cuatro de ellos están situados en posiciones alílicas y seis de ellos dentro de la estructura carbocíclica. Además de sus características estructurales, las propiedades fisiológicas preliminares de **26** y de su acetónido derivado **27** son muy prometedoras como agentes anticancerígenos (Esquema 11). Para confirmar la estructura asignada y poder evaluar en detalle su actividad biológica decidimos emprender la síntesis de ambas moléculas.

Síntesis total de Iriomoteolide-3a

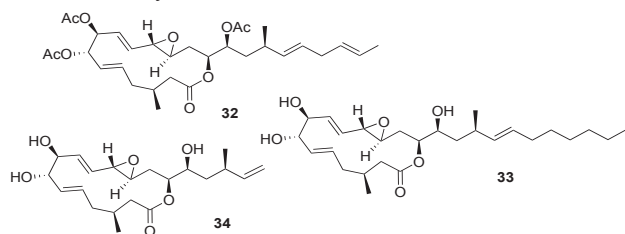
Nuestra retrosíntesis de **26** implica cuatro desconexiones que dan lugar a los fragmentos clave **28-31** mostrados en el Esquema 11. La incorporación del fragmento **31** mediante una reacción de olefinación tipo Julia-Kocienski se planteó en las últimas etapas de la ruta sintética para evitar la conjugación del 1,4-dieno. De este modo se garantizó también la posible diversificación de la molécula mediante la introducción de distintas cadenas laterales. Para la unión de los fragmentos **28** y **29** se pensó en una reacción de esterificación intermolecular. Finalmente, la naturaleza C₂-simétrica del diol en el fragmento **30** inspiró un estrategia para la construcción del 1,5-dieno a través de una secuencia de metátesis cruzada con metátesis de formación de olefinas cíclicas (*cross-metathesis*, *CM/ring-closing metathesis RCM*) en un solo paso para dar lugar al macrólido (Esquema 11).



Esquema 11. Análisis retrosintético del Iriomoteolide-3a (**26**).

Una vez establecida la ruta para la síntesis de **26**, nuestro siguiente objetivo fue la evaluación de la influencia de los grupos polares presentes en la estructura en su actividad biológica. De este modo, se protegió el 1,2-diol como un acetal (**27**) y se acetilaron todos los grupos hidroxilo en **26** para dar lugar al compuesto **32**. Como estaba planeado, la cadena lateral se utilizó para diversificar el compuesto: cadenas laterales más lipofílicas (**33**) y cadenas más cortas (**34**) se pudieron introducir vía reacción de Julia y Wittig respectivamente.

La actividad inhibitoria del crecimiento celular de los compuestos **26**, **27**, **32**, **33** y **34** fue evaluada en dos tipos diferentes de células cancerígenas: DAUDI (linfoma) y HL-60 (leucemia) (Tabla 1). Los compuestos sintéticos **26** y **27** mostraron una alta actividad contra las células de linfoma (GI₅₀ = 0,05 y 0,03 μg/ml respectivamente) confirmando los resultados preliminares publicados en el trabajo original de aislamiento de las moléculas. A partir de la observación de un descenso dramático en la actividad del compuesto peracetilado **32**, asumimos que la función hidroxilo en el C-15 juega un papel destacado en la bioactividad de esas moléculas. El truncamiento de la cadena lateral en el compuesto **34** provoca la pérdida total de la actividad anti-proliferativa, poniendo de relieve la importancia de esta en la actividad biológica de este tipo de compuestos.²²

Tabla 1. Actividad inhibitoria de los Irio-derivados sintetizados en células DAUDI y HL-60.

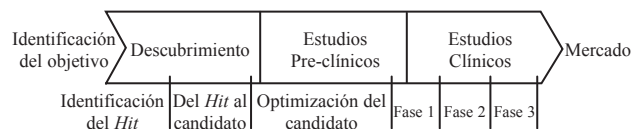
Líneas Celulares	26	27	32	33	34
DAUDI	0,05	0,03	0,9	0,04	n.d.
HL-60	1,6	1,4	n.d.	2,0	n.d.

^[a] valores IG_{50} en rango $\mu\text{g/ml}$. ^[b] n.d. = no determinado; no se observó actividad por encima de $10 \mu\text{M}$.

En resumen, hemos logrado la primera síntesis total del iriomoteolide-3a (**26**), confirmando su estructura. La reacción clave para la formación del ciclo de 15 miembros implica una secuencia altamente estereoselectiva de metátesis cruzada con metátesis de formación de olefinas cíclicas (CM)/RCM). Asimismo, se ha conseguido preparar una pequeña colección de análogos sintéticos y se ha comprobado su actividad anti-proliferativa, revelando cuales son los mejores puntos para modificaciones estructurales en la molécula original.

Diseño de inhibidores de quinasas con potencial actividad anticancerígena

Descubrir un medicamento es un proceso largo y costoso donde las decisiones tomadas al principio del proceso son cruciales para minimizar el fracaso en las etapas posteriores. Uno de los primeros pasos que se requieren es la identificación de la molécula objetivo tomando como punto de partida, en la mayoría de los casos, bibliotecas de compuestos. Si la diana es conocida, por ejemplo una proteína, se intentará encontrar ya sea de forma experimental o computacional, compuestos que interactúen con la diana en cuestión. Los compuestos obtenidos en esta parte del ensayo se denominan *hits* y a lo largo del proceso serán sintetizados y modificados para mejorar propiedades tales como su afinidad con la diana, su selectividad o su permeabilidad celular entre otros. Estos compuestos mejorados se denominan *leads*: moléculas líderes capaces de demostrar su actividad en sucesivos ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo* antes de llegar a la evaluación en humanos (Figura 1).

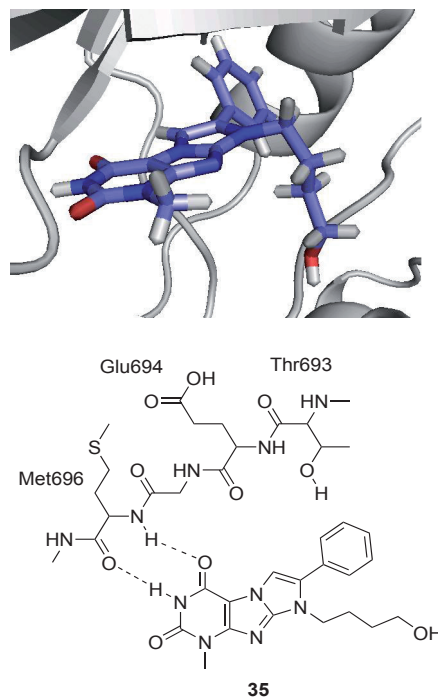
**Figura 1**

En colaboración con el grupo de investigación del Profesor Amedeo Caffisch, en el departamento de Bioquímica de la Universidad de Zürich, fijamos nuestro interés en procesos de angiogénesis, que son parte importante del crecimiento y la metástasis en tumores sólidos.²³ De hecho, la formación

de nuevos vasos sanguíneos es vital para permitir la expansión del tumor en busca de nuevos nutrientes y excretar los residuos generados durante los procesos de división celular descontrolada. En concreto nuestra diana es un receptor con actividad quinasa llamado EphB4. Investigaciones recientes han demostrado que este receptor y sus ligandos (ephrin-B2) desempeñan un papel esencial en la maduración de vasos sanguíneos de las células tumorales.²⁴ Nuestro objetivo consiste en la inhibición de este receptor para mermar la actividad angiogénica de las células cancerígenas al ser EphB4 una diana ampliamente reconocida para frenar los procesos de metástasis en tumores sólidos.

Identificación de *Hits* mediante *screening* virtual

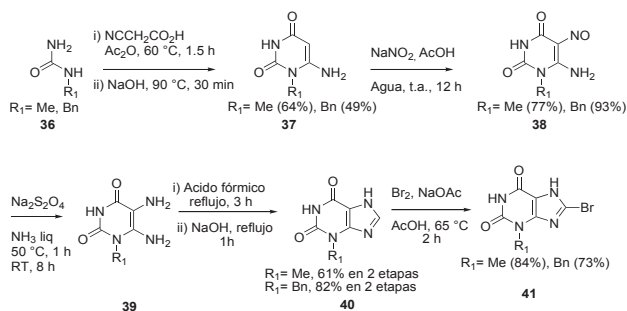
El grupo del Profesor Caffisch tiene una amplia experiencia en la identificación de *hits* utilizando procesos *docking* virtual (*in silico screening*). Recientemente su grupo ha desarrollado un método computacional (denominado ALTA, *Anchor-Based Library Tailoring*) que consigue focalizar librerías químicas mediante la priorización de fragmentos moleculares en base a su energía de enlace. Utilizando una librería de compuestos relativamente pequeña (ZINC: 10^6 moléculas), el compuesto **35** (Figura 2, parte inferior) pudo ser identificado como un potencial inhibidor del receptor EphB4 (Figura 2).²⁵

**Figura 2**

Optimización del candidato

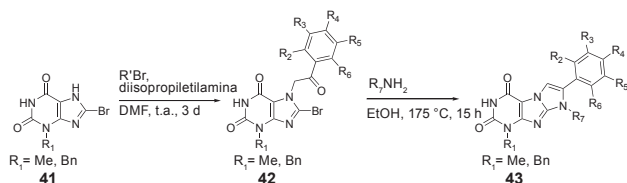
Nuestro grupo comienza entonces a desarrollar una síntesis flexible de dicha molécula. La ruta comienza mediante una condensación entre el ácido cianoacético y metil- o benzilurea (**36**) para dar lugar al correspondiente intermedio cianoacetilurea, el cual después del tratamiento con base da lugar a los correspondientes 1-alkil-6-aminouracilos (**37**).²⁶ Tras la introducción del grupo nitroso en la posición 5 del anillo de pirimidina utilizando nitrito sódico en ácido acé-

tico, la reducción utilizando ditionito sódico da lugar a los correspondientes 1-alkil-5,6-diaminouracilos **39**.²⁷ Estos diamino-derivados, tras tratamiento con ácido fórmico a alta temperatura dan lugar a intermedios tipo amida, que tras ciclación en medio básico, forman las correspondientes xantinas **40**. La bromación con Br₂ y acetato sódico en la posición 8 del imidazol permite la formación de las 8-bromoxantinas (**41**) con buen rendimiento global (Esquema 12).²⁸



Esquema 12. Esquema de síntesis de los intermedios 8-bromoxantinas.

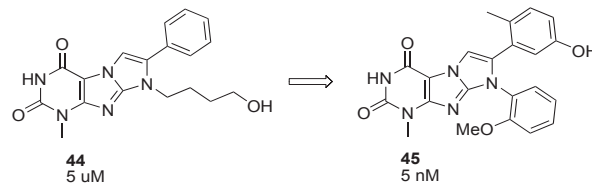
La alquilación de la posición N₇ del anillo de xantina con la α -haloacetona apropiada se llevó a cabo utilizando *N,N*-diisopropiletilamina en dimetilformamida. El tratamiento de estas 8-bromo-3-alkil-7-(2-oxo-2-fenil-etil)-xantinas (**42**) con aminas alquílicas primarias o aminas aromáticas en un tubo cerrado a 180 °C en etanol dio lugar a las imidazo[1,2-*f*]xantinas tipo **43** (Esquema 13).



Esquema 13. Esquema de síntesis de imidazo[1,2-*f*]xantinas tipo **43**.

La actividad inhibidora del derivado **44** (Esquema 14) en el correspondiente ensayo enzimático con la proteína EphB4 recombinada resultó estar comprendida en el rango μ M, demostrando así el buen funcionamiento de la aproximación virtual utilizada en las primeras etapas del proyecto.

De acuerdo con el diseño de la ruta sintética, de manera sencilla pueden ser llevadas a cabo modificaciones estructurales en el anillo aromático. Estudiando el modo de interacción del compuesto **44** con la proteína, se diseñaron y posteriormente se sintetizaron, usando la ruta anteriormente descrita, una pequeña librería de aproximadamente 50 derivados utilizando distintos agentes alquilantes (transformación **41-42**) y aminas primarias (transformación **42-43**). Tras evaluar la inhibición de la actividad fosforilante de la proteína EphB4 mediante los ensayos enzimáticos mencionados anteriormente, pudimos comprobar que la combinación de un grupo metilo y un grupo hidroxilo en las posiciones R₂ y R₅ del anillo aromático respectivamente, incrementaba la afinidad del inhibidor con la quinasa hasta niveles nM (Esquema 14, derecha).²⁹



Esquema 14. Modificaciones en el anillo de benceno.

La selectividad del compuesto **45** ha sido ensayada en un panel que contiene un total de 143 quinasas (de un total de más de 600 conocidas), evidenciando una alta especificidad. De hecho, el compuesto mostró una inhibición significativa para solamente un 5% de quinasas del quinoma humano. Así pues, **45** es comparable, o más específico, que muchos de los inhibidores de quinasas de tipo I actualmente en uso clínico como pueden ser Dasatinib³⁰ y Sunitinib.³¹

La combinación de métodos computacionales y síntesis orgánica ha resultado un procedimiento eficiente para desarrollar una serie de nuevos inhibidores de la quinasa EphB4 con un rango de actividad nM. Sin embargo, otras propiedades como la solubilidad en agua y la permeabilidad celular tienen que mejorar si queremos convertir nuestro compuesto en un candidato clínico. De este modo, estamos intentando sintetizar otros compuestos con mejores propiedades farmacológicas que esperamos poder publicar en un futuro.

Conclusiones

La combinación de nuevas metodologías sintéticas y computacionales con herramientas clásicas de la síntesis orgánica ofrece una plataforma inmejorable para el diseño y la elaboración de moléculas complejas con interesante actividad biológica. Nuestro grupo de investigación pretende continuar aplicando una aproximación multidisciplinar para hacer de la química una herramienta fundamental en el estudio de procesos biológicos relevantes.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer el continuo apoyo que el Instituto de Química Orgánica de la universidad de Zürich nos ha proporcionado para el desarrollo de nuestra investigación así como a las distintas fuentes de financiación que incluyen la Swiss National Science Foundation, el Forschungskredit y el Forderung des Akademisches Nachwuchses de la Universidad de Zürich, Givaudan AG y Novartis.

Bibliografía

1. Para revisiones generales, véase: a) A Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; b) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
2. Para revisiones de la química de acetatos propargílicos: a) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2750–2752; b) J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350–1357.
3. C. Nevado, *Chimia* **2010**, *64*, 247–251.
4. X. Huang, T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5904–5908.

5. a) Y. Zou, D. Garayalde, Q. Wang, C. Nevado, A. Goeke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10110–10113; b) D. Garayalde, E. Gómez-Bengoia, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730.
6. D. Garayalde, K. Krüger, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 911–915.
7. M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.
8. a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions 2nd ed* (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Transition Metals for Organic Synthesis, 2nd ed.* (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules, 2nd ed.*, University Science Books, Sausalito, **1999**; d) A. Echavarren, *An. Quím.* **2010**, *106*, 293–295.
9. S. G. Bratsch, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, *18*, 1–21.
10. a) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *J. Catal.* **2006**, *238*, 497–501; b) A. Corma, E. Gutiérrez-Puebla, M. Iglesias, A. Monge, S. Pérez-Ferreras, F. Sánchez, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1899–1907; c) C. González-Arellano, A. Abad, A. Corma, H. García, M. Iglesias, F. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1536–1538; d) P. Li, L. Wang, M. Wang, F. You, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5946–5951; e) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 1107–1115.
11. a) T. Lauterbach, M. Livendahl, A. Rosell, P. Espinet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3006–3009; b) A. Corma, R. Juárez, M. Boronat, F. Sánchez, M. Iglesias, H. García, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1446–1448.
12. Algunas revisiones recientes: a) H. A. Wegner, *Chimia* **2009**, *63*, 44–48; b) P. García, M. Malacria, C. Aubert, V. Gandon, L. Fensterbank, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 493–497; c) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 675–690. d) M. N. Hopkinson, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8248–8262.
13. T. de Haro, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1512–1513.
14. P. Kirsch en *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity Applications* (Ed.: P. Kirsch), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
15. K. M. Engle, T. S. Mei, X. Wang, J. Q. Yu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1478–1491.
16. T. de Haro, C. Nevado, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 248–249.
17. T. de Haro, C. Nevado, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2767–2772.
18. T. de Haro, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 906–910.
19. a) K. C. Nicolau, E. J. Sorensen en *Classics in Total Synthesis*, Weinheim, Wiley-VCH, **1996**; b) K. C. Nicolau, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Weinheim, Wiley-VCH, **2003**.
20. W. R. Strohl, *Drug Discovery Today* **2000**, *5*, 39–41.
21. a) J. Kobayashi, M. Tsuda, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 77–93; b) J. Kobayashi, T. Kubota, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 451–460.
22. a) R. Cribiú, C. Jäger, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8780–8783; b) Para la síntesis del esqueleto de Iriomoteolide-3a, ver: C. R. Reddy, G. Dharmapuri, N. N. Rao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5730–5733.
23. A. Quesada, R. Muñoz-Chapulí, M. Medina, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 483–530.
24. R. H. Adams, *Semin. Cell Dev. Biol.* **2002**, *13*, 55–60.
25. P. Kolb, C. B. Kipouros, D. Z. Huang, A. Caflisch, *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* **2008**, *73*, 11–18.
26. V. Papesch, E. F. Schroeder, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1879–1890.
27. M. Merlos, L. Gomez, M. L. Vericat, J. Bartoli, J. Garciaarafanell, J. Forn, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 653–658.
28. P. G. Baraldi, D. Preti, M. A. Tabrizi, F. Fruttarolo, R. Romagnoli, N. A. Zaid, A. R. Moorman, S. Merighi, K. Varani, P. A. Borea, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4697–4701.
29. K. Lafleur, D. Z. Huang, T. Zhou, A. Caflisch, C. Nevado, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6433–6446.
30. L. J. Lombardo, F. Y. Lee, P. Chen, D. Norris, J. C. Barrish, K. Behnia, S. Castaneda, L. A. M. Cornelius, J. Das, A. M. Doweiko, C. Fairchild, J. T. Hunt, I. Inigo, K. Johnston, A. Kamath, D. Kan, H. Klei, P. Marathe, S. H. Pang, R. Peterson, S. Pitt, G. L. Schieven, R. J. Schmidt, J. Tokarski, M. L. Wen, J. Wityak, R. M. Borzilleri, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6658–6661.
31. L. Sun, C. Liang, S. Shirazian, Y. Zhou, T. Miller, J. Cui, J. Y. Fukuda, J. Y. Chu, A. Nematalla, X. Y. Wang, H. Chen, A. Sista, T. C. Luu, F. Tang, J. Wei, C. Tang, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1116–1119.



Química y vida en ambientes de salinidad extrema

Oscar Millet

Resumen: Las arqueas halófilas del género de halobacteriales afloran en ambientes de alta salinidad, evitando el choque osmótico al aumentar la concentración de sal en el citoplasma celular (hasta 3-6 M). Con el fin de permanecer plegadas y funcionales a una fuerza iónica tan elevada, las proteínas constitutivas de las arqueas halófilas han evolucionado hacia una composición de aminoácidos atípica. Este es un rasgo universal y las halófilas contienen las proteínas con carácter más ácido de todos los seres vivos.

Palabras clave: Extremófilos, arqueas halófilas, estabilidad de proteínas, actividad enzimática, efecto de Hofmeister.

Abstract: Halophilic archaea (halobacteria) thrive in hypersaline environments, avoiding osmotic shock by increasing the ion concentration of their cytoplasm by up to 3-6 M. To remain folded and active at this high intracellular ionic strength, their constitutive proteins have evolved towards a biased amino acid composition compared to their mesophilic counterparts. This is a universal evolutionary trait and halophilic proteins are amongst the most acidic proteins naturally found.

Keywords: Extremophiles, Halophilic archaea, Protein stability, Enzyme activity, Hofmeister effect.

Vida extrema

La vida se abre camino. Esta afirmación no ha perdido vigencia a pesar de quedar inmortalizada en una famosa película de Hollywood. La experiencia nos demuestra que siempre que se han dado las mínimas condiciones necesarias para que la vida exista, ésta acaba apareciendo. La enorme capacidad de adaptación de la vida a su entorno natural queda especialmente reflejada en los organismos extremófilos, que se definen como el conjunto de microorganismos que habitan en condiciones extremas. Estos seres unicelulares se caracterizan por vivir en entornos muy diferentes a los que pueblan la mayoría de los seres vivos, como ambientes de elevada temperatura o alta acidez.

Los microorganismos halófilos (del griego *halos*-sal y *filos*-amante de) son aquellos que habitan en ambientes de muy elevada salinidad, distinguiéndose entre aquellos que toleran la sal pero que pueden sobrevivir en entornos no salinos (halotolerantes) y los que requieren de sal para vivir (halófilos estrictos).¹ Benjamin Elazari Volcani describió por primera vez la presencia de arqueobacterias en muestras de agua del Mar Muerto en 1936,² en una época en que se consideraba un dogma la ausencia de vida en ambientes de tan elevada fuerza iónica. Desde entonces se ha visto que no sólo las arqueas halófilas sino también bacterias e incluso algunos



Figura 1. Las arqueas halófilas sobreviven en ambientes de salinidad extrema como el de la figura (salar de Uyuni, Bolivia). Foto: Luca Galuzzi.

organismos eucariotas (p. ej. el alga *Dunaliella salina*) pueden sobrevivir en este ambiente tan hostil.

Una célula “convencional” (donde aquí “convencional” se refiere a mesófila) no puede sobrevivir en un entorno salino porque sufriría un choque osmótico debido a la gran diferencia de concentraciones de iones entre el citoplasma y el exterior. Este es el principio biofísico que explica el éxito del uso de la sal en la conservación de algunos alimentos. Así pues, ¿como es posible que los organismos halófilos se hayan adaptado al entorno? Esencialmente se han descrito dos mecanismos. Por una parte muchos halófilos consumen energía para mantener la sal fuera del citoplasma y evitar que sus proteínas constituyentes se desnaturalicen y/o agreguen.³ Para conseguirlo acumulan sustancias osmoprotectoras en el citoplasma, típicamente osmolitos neutros o zwitteriónicos como la betaína, todo tipo de oligosacáridos, algunos aminoácidos y sus derivados. Este es un costoso mecanismo que los organismos más sencillos no han podido desarrollar. El segundo mecanismo es el que han conseguido las arqueas halófilas del género de halobacteriales, que eliminan el gradiente con el entorno de una manera mucho más sencilla, dejando entrar iones para igualar la osmolaridad citoplasmática con la del medio extracelular.⁴ Los halobacteriales prefieren aumentar la fuerza iónica del citoplasma con potasio porque coordina menos moléculas de agua que el sodio.⁵ El mecanismo mediante el cual las proteínas cons-



Oscar Millet

Unidad de Biología Estructural. CICbioGUNE
Parque Tecnológico de Vizcaya, Ed. 800.
C-e: omillet@cicbiogune.es

Recibido: 26/06/2011. Aceptado: 28/07/2011.

tituyentes de los organismos halobacteriales consiguen estar correctamente plegadas y funcionales en condiciones de tan elevada osmolaridad constituye una cuestión fascinante a la vez que no del todo conocida. Los últimos avances en este campo se discuten a continuación.

Química después de todo...

La determinación de la secuencia completa de los genomas de diferentes organismos halófilos y su posterior comparación con los homólogos mesófilos ha permitido establecer las bases moleculares de la adaptación halofílica.⁶ A nivel de genoma, las arqueas halófilas se caracterizan por un gran contenido en bases guanina y citosina (en promedio más del 65%). Esto puede estar relacionado con el elevado contenido de residuos ácidos, si bien también se ha asociado a una falta de secuencias de inserción, que son ricas en adenina y timina. Más interesante es el análisis a nivel de proteoma, que ha revelado una huella característica en la composición aminoacídica de las proteínas pertenecientes a los organismos haloarqueales (Figura 2).⁷ En concreto se han observado las siguientes características: i) un enorme incremento en residuos con carga negativa (glutamato y, muy especialmente, aspartato). Esto hace que las proteínas pertenecientes a estos organismos se sitúen entre las más ácidas de todo el proteoma. Este aumento va acompañado de una baja frecuencia de aminoácidos cargados positivamente, en particular del residuo lisina; ii) una prevalencia de residuos de cadena corta frente a residuos muy hidrofóbicos. Esta estrategia ha sido usada por la hidrofolato reductasa de *Haloferax volcanii*, que requiere grandes cantidades de sal para su correcto plegamiento;⁸ iii) una mayor flexibilidad asociada a las proteínas halófilas probablemente derivada del hecho de que tengan un menor contenido de aminoácidos de cadena larga.

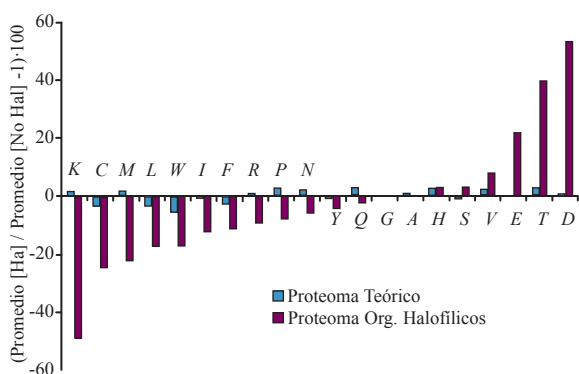


Figura 2. Frecuencia de los aminoácidos (D, en porcentaje) para un proteoma perteneciente a los organismos halófilos (azul) frente a su equivalente en los organismos mesófilos (morado). $D < 0$ implica una menor frecuencia que en una distribución aleatoria de los aminoácidos.

En los últimos años se han clonado y caracterizado un número creciente de proteínas pertenecientes a organismos halófilos.^{9,10} La determinación de la estructura tridimensional de un número reducido de proteínas halófilas ha permitido constatar la elevada similitud estructural con sus homólogos mesófilos, observándose cambios exclusivamente en la superficie de la proteína.¹¹⁻¹⁴ Este resultado no es sorprendente y

pone de manifiesto la especial importancia que tiene la interfase proteína-solvente en el mecanismo de adaptación halofílica.

Así, el mecanismo de adaptación se traslada a una composición química característica de sus proteínas constituyentes. Entender las bases termodinámicas y la química subyacente en el mecanismo de la interacción entre estos aminoácidos y el medio salino sin duda constituye un interesante problema en biología moderna.

Hacia el mecanismo de adaptación halofílica

Existen varias teorías para explicar el mecanismo de adaptación de las arqueas halófilas a nivel molecular. Una teoría primigenia atribuyó al catión un efecto estabilizante para contrarrestar la repulsión electrostática debida a la presencia de tantas cargas negativas en la secuencia.¹ Si bien la racionalización es irrefutable, esta teoría es muy incompleta, siendo totalmente incapaz de explicar la estabilización adicional que se produce a concentraciones molares de sal, cuando el efecto electrostático del contra-ión ya está completamente compensado.

Una segunda teoría se basa en el autodenominado “modelo halofílico” y postula la existencia de una serie de interacciones específicas (si bien débiles) entre los iones de potasio y los grupos carboxilo.¹⁵⁻¹⁷ La estequiometría de dicha interacción sería de aproximadamente 1:3-4; tres o cuatro grupos carboxilo forman un cálize que acogería a un ión potasio. Este modelo permite explicar una gran cantidad de resultados experimentales incluyendo la prevalencia natural por el ión potasio. Sin embargo, las estructuras de alta resolución obtenidas no han mostrado una presencia adicional de iones en la superficie de la proteína.

En nuestro laboratorio hemos investigado las bases termodinámicas de la adaptación hipersalina.¹⁸ Para ello se han escogido tres proteínas que presentan desplegamiento reversible tanto térmico como frente a agentes químicos reversibles y que se ajustan a un modelo de dos estados: el dominio 1A de la Ligasa N de *Haloferax volcanii* (*Hv* 1ALigN), su homólogo de *E. coli* (*Ec* 1ALigN) y el dominio de interacción a IgG de la proteína L de *Peptostreptococcus magnus* (ProtL). La proteína *Hv* 1ALigN muestra la composición de aminoácidos característica de las proteínas halófilas y es estructuralmente homóloga a *Ec* 1ALigN. ProtL es mesófila y tiene la particularidad de que su estabilidad termodinámica no se ve afectada por la presencia de sal (NaCl o KCl) en el medio.

La estrategia diseñada ha consistido en modificar la superficie de las tres proteínas mediante mutagénesis dirigida para posteriormente medir los efectos de la sal en la estabilidad de las proteínas mutantes. Fundamentalmente, se ha considerado evaluar dos hipótesis diferentes: i) las mutaciones Asp → Asn y Glu → Gln y viceversa, que alteran la carga de la proteína sin provocar cambios significativos en la longitud de la cadena y ii) las mutaciones Asp → Glu y Asn → Gln y viceversa, que modifican la fracción hidrofóbica de la cadena (en un metileno cada vez) sin alterar la carga total de la proteína. En la Figura 3 se muestran los valores de la energía libre de la proteína en presencia de elevadas concentraciones de sal (3,2 M de NaCl o KCl), para los mutantes introducidos y para los tres sistemas bajo consideración. En el rango del experimento, una alteración del número de cargas no parece introducir efectos

importantes en la estabilidad de la proteína. Sin embargo, la composición hidrofóbica de las cadenas laterales parece ser un parámetro crítico a la hora de entender el fenómeno de haloadaptación, tal y como se aprecia en la Figura 3.

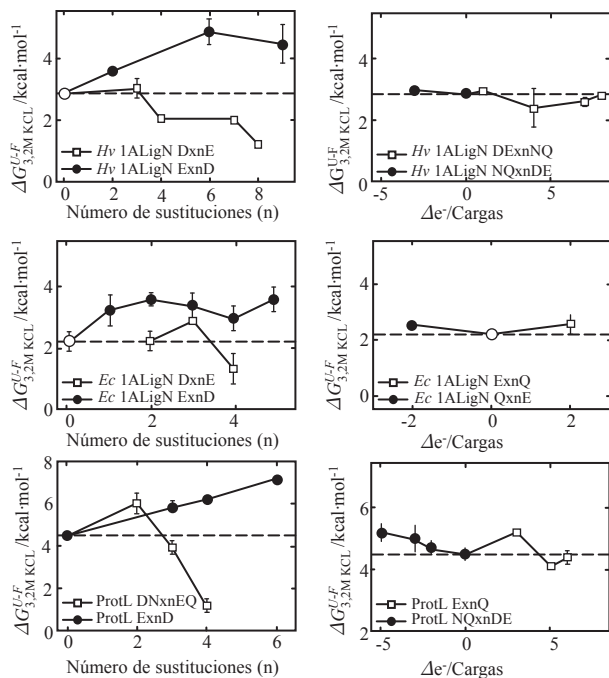


Figura 3. Contribución de la hidrofobicidad de la cadena lateral (paneles de la izquierda) y de la carga electrostática (paneles de la derecha) a la estabilidad proteica. Cada efecto se ha amplificado mediante la progresiva introducción de mutaciones (hasta un número total igual a n).

El análisis termodinámico se ha completado con una caracterización estructural de algunos de los mutantes. La elucidación estructural por RMN en solución de los mutantes Kx6E y Kx5Q de la ProtL (que tienen mutadas seis y cinco lisinas a glutamato y glutamina respectivamente) ha permitido determinar el cambio en el área accesible al disolvente introducido para cada mutación en esta proteína. En la Figura 4 se observa cómo los datos de área solvatable obtenidos a partir de las estructuras (abscisas) muestran una magnífica correlación con las energías libres de desplegamiento (ordenadas). Así, los mutantes más halofílicos son aquellos que reducen más su área expuesta al disolvente y viceversa. Las medidas de estabilidad de los diferentes mutantes *en ausencia de sal* (valores en gris en la Figura 4) proporcionan una valiosa información complementaria. A la izquierda del gráfico se encuentran las proteínas mesófilas o aquellas que presentan una gran estabilidad en ausencia de sal y muy poca estabilización inducida por el cosoluto. En el otro extremo se encuentran los halófilos estrictos: aquellas proteínas que se encuentran en estado desplegado en ausencia de sal ($\Delta G_{U-F} < 0$) pero que a su vez son las que presentan una mayor estabilización inducida por el ión. El gráfico demuestra que no hay solución de continuidad entre las dos situaciones extremas.

Un modelo para una mejor comprensión del mecanismo de adaptación de las proteínas a medios ricos en sal emerge del conjunto de datos recabados.¹⁸ La reducción del

número total de contactos entre la superficie de la proteína y el disolvente es beneficioso para la estabilización de la misma. Esto puede entenderse fácilmente en el contexto de que los iones presentes en la solución compiten con la proteína para hidratarse. Dicho de otra manera, la concentración del agua disminuye y, por consiguiente, su actividad química también. Resta por establecer si esta reducción de contactos va acompañada de una optimización de las interacciones ya existentes. En este sentido, es evidente que el proceso adaptativo se produce en la capa de hidratación de la proteína y una caracterización detallada de la misma permitirá entender mejor el mecanismo de haloadaptación.

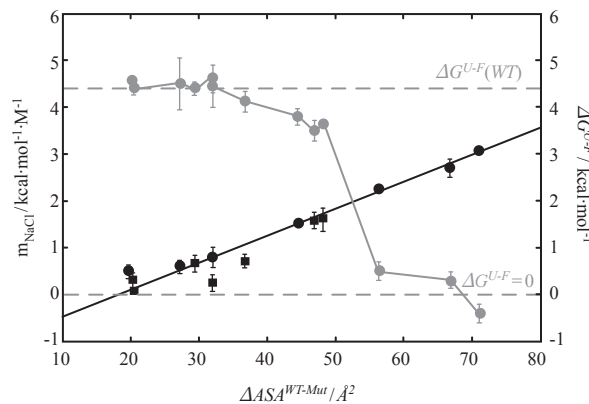


Figura 4. Cambio de área accesible al disolvente frente a estabilidad termodinámica en ausencia de sal (gris) e inducida por NaCl (negro). Cada punto corresponde a una mutación en ProtL, del tipo K→Q (cuadrados) o K→E (círculos)

¿Activas y estables o activas porque son estables?

Estudios biofísicos basados en una gran cantidad de ejemplos han demostrado que la sal (NaCl o KCl) siempre incrementa la estabilidad de las proteínas que presentan la composición de aminoácidos característica de los organismos halobacteriales.⁴ Esta variación monotónica de la estabilidad termodinámica contrasta con el complejo efecto que los cationes sodio o potasio tienen en la actividad catalítica de los enzimas halofílicos. Algunos de estos enzimas como la β -galactosidasa de *Haloferox alicantei* se activan con la sal.¹⁹ Sin embargo, otros disminuyen su actividad enzimática a concentraciones crecientes de sal. Quizás el caso más espectacular lo constituye la catalasa de *Halobacterium salinarium* que cataliza dos reacciones enzimáticas (reacción catalasa y reacción peroxidasa) con actividades catalíticas que presentan comportamientos dispares frente a la concentración de KCl.²⁰ Se ha descrito que la actividad de los enzimas halófilos se puede modular con otros iones además de los encontrados en la naturaleza,¹⁴ pero el mecanismo mediante el cual estos cosolutos afectan a la actividad catalítica no está bien entendido.

En nuestro laboratorio del CICbioGUNE hemos investigado este efecto utilizando la ligasa N de *Haloferox volcanii* (*Hv* LigN) como modelo de estudio. *Hv* LigN es un paradigma para estudiar el efecto de las sales en la actividad enzimática puesto que requiere KCl para ser activo y su acti-

vidad se incrementa con la concentración de esta sal hasta una concentración de 3,2 M.²¹ Por el contrario, en presencia de NaCl el enzima es prácticamente inactivo a cualquier concentración. *Hv LigN* es una ligasa dependiente de NAD⁺ que une fragmentos de ADN durante los procesos celulares de replicamiento y reparación. Estudios estructurales por cristalografía de rayos X²² han revelado que la proteína sufre un importante cambio conformacional en el transcurso de la reacción: la adenilación (unión covalente al cofactor NAD⁺) implica un cierre de dos dominios, con una reducción de la superficie accesible al disolvente de más de 300 Å².

Para intentar comprender el efecto de las diferentes sales, se han obtenido muestras purificadas de la forma apo (también denominada aquí forma deadenilada) y de la forma adenilada del enzima. Seguidamente se ha caracterizado su estabilidad termodinámica mediante desnaturalización química en ausencia de sal. Dicho proceso es reversible si bien no se puede ajustar a un modelo de dos estados. Ajustando los datos a un modelo que invoca a un intermedio de reacción, se puede estimar el cambio total de energía libre entre las formas plegada y desplegada, que se ha usado como descriptor de la estabilidad del sistema. Tal y como se aprecia en la Figura 5, la forma deadenilada es más estable que la forma adenilada proporcionando una explicación de porqué la reacción no ocurre en ausencia de sal. En los enzimas mesófilos como la Ligasa N de *Thermus stocoductus*, el proceso de adenilación estabiliza a la proteína y la reacción ocurre espontáneamente.²³

En presencia de KCl, ambas isoformas se ven estabilizadas proporcionalmente a la concentración molar de sal introducida (ver Figura 5). Sin embargo, la forma adenilada presenta una mayor pendiente de estabilización que la forma deadenilada. Para explicarlo se invoca al modelo estructural:

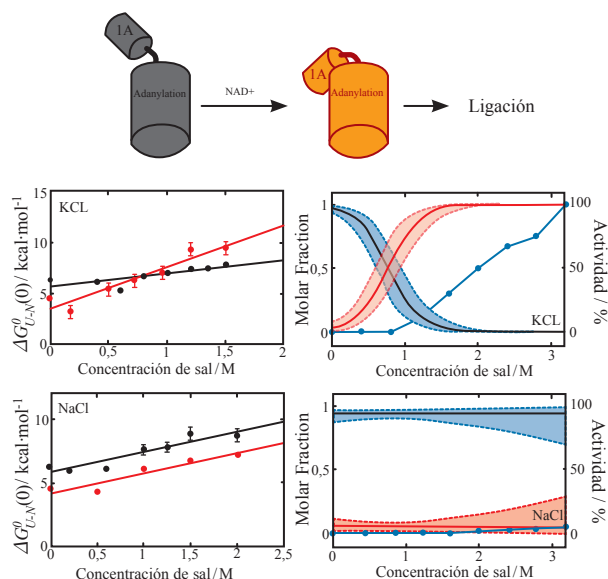


Figura 5. La reacción de ligación requiere de un paso previo de adenilación que conlleva un cambio conformacional. Los paneles de la izquierda muestran la estabilidad de las formas adenilada (rojo) y deadenilada (negro) en función de la concentración de sal (KCl o NaCl). Las poblaciones del equilibrio entre las dos isoformas se representan en el panel de la derecha en función de la concentración de cosoluto. Los valores en azul corresponden a la actividad ligasa del enzima.

la forma adenilada es más estable en presencia de KCl porque presenta una menor superficie accesible al disolvente, asimismo consistente con el modelo de adaptación halofílica propuesto en nuestro laboratorio.¹⁸ La diferente respuesta de las dos isoformas permite que, a una determinada concentración de sal las rectas se crucen y la forma adenilada pase a ser más estable que la forma apo. A juzgar por los datos de actividad (círculos azules en la Figura 5), la estabilización termodinámica coincide bien con el proceso de activación inducido por la sal: a una concentración superior a 0,8 M KCl la forma adenilada pasa a ser la más estable a la vez que el enzima empieza a ser activo.

El mismo diseño experimental se ha probado en presencia de cloruro sódico (Figura 5, paneles inferiores). Este cosoluto presenta unas pendientes de estabilización menores y con valores para las dos isoformas (adenilada y deadenilada) mucho más similares. Así, en presencia de NaCl, la forma apo siempre es más estable que la forma deadenilada y la reacción no ocurre espontáneamente a ninguna concentración, consistente con los datos de actividad catalítica.

En conclusión, el estudio con *Hv LigN* demuestra que los mecanismos de actuación de la sal en la estabilidad de la conformación plegada de la proteína y en la actividad enzimática son equivalentes. La atípica composición de aminoácidos que conforma los genomas de las arqueas halófilas está evolutivamente diseñada para estabilizar la conformación plegada de las proteínas. En aquellos mecanismos enzimáticos en los que se produzcan cambios conformacionales en la coordenada de reacción, es esperable que haya un efecto indirecto de la sal, según el mecanismo descrito anteriormente.

A grandes dosis de sal... ¡siempre Hofmeister!

En 1888 el químico alemán Franz Hofmeister ordenó una serie de sales inorgánicas en función de su capacidad para precipitar la clara de huevo de gallina.²⁴ “Desde entonces una gran cantidad de procesos de todo tipo, desde la influencia de las sales en la medida del pH hasta la cantidad de espuma del agua del mar, siguen las series de Hofmeister.”²⁵ Existen toda una serie de indicios experimentales que sugieren una íntima relación entre el mecanismo de adaptación halofílica y el efecto de Hofmeister. Más concretamente: i) los efectos de estabilización se producen a concentraciones muy elevadas de sal, lejos de los efectos de interacción carga-dipolo del tipo Debye-Hückel; ii) la estabilidad termodinámica tiene una dependencia lineal con la concentración *molar* (y no *molal*) de sal; iii) tanto el catión como el anión contribuyen activamente al fenómeno de estabilización.

En nuestro laboratorio hemos investigado esta putativa relación, utilizando dos sistemas de estudio: *Hv LigN* (una proteína halófila natural) y ProtL Kx7E (una proteína halófila estricta de diseño).²⁶ En ambos casos hemos encontrado que la estabilización inducida por la sal es dependiente del ión, siguiendo la serie de Hofmeister y con una contribución cuantitativa mayor por parte del anión que del catión. Así pues, cabe concluir que la adaptación de las proteínas a medios hipersalinos está íntimamente relacionada con el efecto de Hofmeister, consistente con un mecanismo *no específico* de interacción proteína-cosoluto.

De un extremo al otro

Es interesante ver hasta que punto existe un paralelismo (o tal vez un antagonismo) entre las proteínas pertenecientes a organismos termófilos y halófilos. En ambos casos sus secuencias han estado moduladas por la evolución para adaptarse a sus respectivos entornos. Al contrario que las proteínas pertenecientes a organismos halófilos, las proteínas hipertermófilas tienden a contener residuos con carga positiva (típicamente argininas) y tienden a tener una mayor rigidez conformacional que sus homólogas mesófilas. Sin embargo, no parece que exista un mecanismo unificado de adaptación hipertermófila. Cierto es que es necesario que se produzca una disminución en ΔC_p (la capacidad calorífica asociada al proceso de desplegamiento) para que se produzca un aumento de la temperatura de fusión de la proteína. Sin embargo, para conseguirlo existen numerosos mecanismos como la formación de puentes salinos en la superficie de la proteína, la rigidificación del núcleo hidrofóbico o sutiles cambios en el empaquetamiento del mismo. Esta diversidad de mecanismos en las proteínas termófilas contrasta con la homogeneidad mecánica que todas las proteínas halófilas parecen compartir en su adaptación a los medios salinos.

Y todo esto, ¿para qué?

El interés por los organismos halófilos transgrede la mera curiosidad científica y, si bien no está tan desarrollado como otros grupos de extremófilos, existe un cierto número de aplicaciones industriales.²⁷ Quizás el mayor éxito de la biotecnología con halófilas corresponde a la producción de β -caroteno a partir del alga *Dunaliella*.²⁸ El β -caroteno está muy valorado como antioxidante y el alga produce grandes cantidades de 9-*cis*- β -caroteno, considerado como un mejor extintor del oxígeno singulete que la forma pura *trans*, la única que se puede obtener industrialmente por la vía sintética.

Aunque fuéramos ignorantes de ello, durante siglos los organismos halófilos han estado indirectamente involucrados en el proceso industrial de producción de sal en las salinas.²⁹ Los β -carotenoides que segrega la bacteria halófila *Salinibacter ruber* son los responsables últimos del color rojizo que adopta la salmuera justo antes de cristalizar. La presencia de este extremófilo es beneficiosa puesto que los pigmentos carotenoides que segrega absorben luz, calientan el agua y aceleran el proceso de evaporación. Se ha especulado incluso que las arqueas halófilas pueden estar directamente relacionadas con el proceso de cristalización en sí. Al margen de la producción industrial, la composición de microorganismos de la sal afecta al sabor y a la calidad de la comida. En los países asiáticos es muy común fermentar alimentos con salmuera durante largos períodos de tiempo (por ejemplo en la preparación de *jeotgal* en Corea o el *fugunoko nukazuke* en Japón). Las proteasas de las arqueas halófilas presentes en la sal toman parte en este proceso de fermentación, contribuyendo al aroma de la salsa.³⁰

Otras aplicaciones a destacar serían la producción de membrana púrpura altamente rica en bacteriorodopsina,³¹ que se obtiene de *Halobacterium salinarium*. Recientemente se ha descrito una aplicación de dicha membrana como medio orientador para reintroducir las constantes dipolares en medios acuosos.

A nivel de proteínas, la aplicación industrial de enzimas en la industria biotecnológica es más bien limitada. Esto se debe en parte a la baja solubilidad del oxígeno en medios salinos, que ralentiza el crecimiento del microorganismo. Además, la elevada corrosión del medio que obliga a la construcción de reactores hechos de aleaciones especiales, con el consiguiente aumento del coste del mismo. Sin embargo, algunos enzimas como la amilasa de *Haloarcula sp.*, que funciona óptimamente a 4,3 M de sal y a 50 °C, también son estables en benceno, tolueno y cloroformo³² siendo muy atractiva para su uso industrial como biocatalizador.

Finalmente cabe destacar que existen muchas aplicaciones patentadas que hacen uso de sistemas halofílicos (tanto a nivel de organismo como de sus proteínas constituyentes). Muchas de ellas son ideas viables que tan sólo requieren de iniciativas emprendedoras para poderse materializar.

Conclusiones

La naturaleza ha encontrado un mecanismo sencillo (e inespecífico) para dar solución a un problema aparentemente complejo como es la colonización de los entornos hipersalinos. Pocas veces una aproximación reduccionista del método científico permite extraer tanta información a nivel del mecanismo de un problema biológico. Sin embargo, aún quedan muchas incógnitas por resolver como son la caracterización de la capa de hidratación de las proteínas halofílicas, el estudio de las interacciones proteína-ácido nucleico a tan elevada fuerza iónica o la comprensión de las particularidades del metabolismo de estos organismos.

Agradecimientos

Quisiera agradecer a todas las personas que han tomado parte en este proyecto de investigación: Xavier Tadeo, Gabriel Ortega, Blanca López-Méndez y Ana Laín. Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación proporcionada por el MICINN (CTQ2009-10353).

Bibliografía

1. J. K. Lanyi, *Bacteriol. Rev.* **1974**, *38*, 272–290.
2. B. Elazari-Volcani, *Nature* **1936**, *138*, 467–467.
3. J. A. Leigh, S. V. Albers, H. Atomi, T. Allers, *FEMS Microbiol. Rev.* **2011**, *35*, 577–608.
4. D. Madern, C. Ebel y G. Zaccari, *Extremophiles* **2000**, *4*, 91–98.
5. T. Arakawa, S. N. Timasheff, *Biochemistry* **1984**, *23*, 5912–5923.
6. S. Paul, S. K. Bag, S. Das, E. T. Harvill, C. Dutta, *Genome Biol.* **2008**, *9*, R70.
7. M. Mevarech, F. Frolow, L. M. Gloss, *Biophys. Chem.* **2000**, *86*, 155–164.
8. D. B. Wright, D. D. Banks, J. R. Lohman, J. L. Hilsenbeck, L. M. Gloss, *J. Mol. Biol.* **2002**, *323*, 327–344.
9. M. Lenassi, A. Plemenitas, *Curr. Genet.* **2007**, *51*, 393–405.
10. J. Esclapez, C. Pire, V. Bautista, R. M. Martínez-Espinosa, J. Ferrer, M. J. Bonete, *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 837–842.
11. K. L. Britton, P. J. Baker, M. Fisher, S. Ruzhnikov, D. J. Gilmour, M. J. Bonete, J. Ferrer, C. Pire, J. Esclapez, D. W. Rice, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2006**, *103*, 4846–4851.
12. B. Bieger, L. O. Essen, D. Oesterhelt, *Structure* **2003**, *11*, 375–385.

13. O. Dym, M. Mevarech, J. L. Sussman, *Science* **1995**, 267, 1344–1346.
14. S. B. Richard, D. Madern, E. Garcin, G. Zaccai, *Biochemistry* **2000**, 39, 992–1000.
15. C. Ebel, L. Costenaro, M. Pascu, P. Faou, B. Kernel, F. Proust-De Martin, G. Zaccai, *Biochemistry* **2002**, 41, 13234–13244.
16. M. Tehei, G. Zaccai, *Biochim. Biophys. Acta* **2005**, 1724, 404–410.
17. G. Zaccai, F. Cendrin, Y. Haik, N. Borochoy, N., H. Eisenberg, *J. Mol. Biol.* **1989**, 208, 491–500.
18. X. Tadeo, B. Lopez-Mendez, T. Trigueros, A. Lain, D. Castano, O. Millet, *PLoS Biol.* **2009**, 7, e1000257.
19. M. L. Holmes, R. K. Scopes, R. L. Moritz, R. J. Simpson, C. Englert, F. Pfeifer, M. L. Dyll-Smith, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, 1337, 276–286.
20. N. J. Brown-Peterson, M. L. Salin, *J. Bacteriol.* **1993**, 175, 4197–4202.
21. A. Zhao, F. C. Gray, S. A. MacNeill, *Mol. Microbiol.* **2006**, 59, 743–752.
22. K. S. Gajiwala y C. Pinko, *Structure* **2004**, 12, 1449–1459.
23. D. Georlette, V. Blaise, F. Bouillenne, B. Damien, S. H. Thorbjarnardottir, E. Depiereux, C. Gerday, V. N. Uversky, G. Feller, *Biophys. J.* **2004**, 86, 1089–1104.
24. F. Hofmeister, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, 24, 247–260.
25. M. G. Cacace, E. M. Landau, J. J. Ramsden, *Q. Rev. Biophys.* **1997**, 30, 241–277.
26. X. Tadeo, B. Lopez-Mendez, D. Castano, T. Trigueros, O. Millet, *Biophys. J.* **2009**, 97, 2595–2603.
27. A. Oren, *Environ. Technol.* **2011**, 31, 825–834.
28. R. Raja, S. Hemaiswarya, R. Rengasamy, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 74, 517–523.
29. B. J. Javor, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, 28, 42–47.
30. S. Namwong, S. Tanasupawat, W. Visessanguan, T. Kudo, T. Itoh, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **2007**, 57, 2199–2203.
31. D. Oesterhelt, C. Brauchle, N. Q. Hampp, *Rev. Biophys.* **1991**, 24, 425–478.
32. J. Eichler, *Biotechnol. Adv.* **2001**, 19, 261–278.

ChemPubSoc Europe

● 16 societies ● 11 journals ● 1 network



Impact Factor: 5.476



Impact Factor: 2.909



Impact Factor: 3.206



Impact Factor: 3.345



Impact Factor: 3.945



Impact Factor: 3.306



Impact Factor: 3.339



Impact Factor: 6.325



New!



New!

E-magazine for chemists



- High Impact Factor journals
- Short publication times
- Excellent authors
- Top editorial services
- Supported by 73,000 society members

Closely associated with



www.ChemistryViews.org
www.chempubsoc.eu




PS111-36067_EU

Nanoestructuración fibrilar de materiales moleculares con aplicaciones optoelectrónicas: el papel de las interacciones de enlace de hidrógeno

David González Rodríguez

Resumen: Este artículo resume, a través de unos pocos trabajos seleccionados, la formación de materiales fibrilares supramoleculares en los que el enlace de hidrógeno ejerce un papel fundamental en el correcto posicionamiento de moléculas π -conjugadas. En combinación con interacciones π - π , esta interacción no covalente puede actuar en dirección paralela o perpendicular al eje de apilamiento molecular para producir materiales orgánicos que ofrecen nuevas e interesantes propiedades con un mínimo esfuerzo sintético.

Palabras clave: Nanoestructuración, química supramolecular, enlace de hidrógeno, optoelectrónica orgánica, materiales moleculares.

Abstract: This article gathers a few selected examples focused on the formation of supramolecular fibrillar materials in which hydrogen-bonding plays a determinant role in the correct positioning of π -conjugated molecules. In combination with π - π stacking, this non-covalent interaction can operate in the parallel or perpendicular direction with respect to the stacking axis affording organic materials with novel and interesting properties and low synthetic effort.

Keywords: Nanostructuring, supramolecular chemistry, hydrogen bond, organic optoelectronics, molecular materials.

Introducción

El desarrollo de sistemas funcionales cuyos componentes operen en la escala del nanómetro (nm) tiene cada vez más importancia en la sociedad actual, que demanda tecnologías más rápidas, eficientes, baratas, y respetuosas con el medio ambiente. El éxito de la nanotecnología dependerá por tanto de la habilidad de los investigadores de fabricar objetos de unos pocos nanómetros con una estructura y función perfectamente definidas. Estos materiales pueden encontrar aplicación en áreas muy diversas, desde dispositivos optoelectrónicos capaces de transformar ciertas fuentes de energía en otras, hasta el desarrollo de toda una nueva generación de catalizadores, medicinas o membranas selectivas.

Los métodos tradicionales de nanoestructuración usados en la industria de semiconductores moderna han experimentado un desarrollo espectacular en los últimos años.¹ La mayor parte de ellos se basan en técnicas litográficas muy potentes que moldean un determinado material generando patrones micro- y nanométricos (aproximación *Top-Down*). Sin embar-

go estas técnicas poseen una serie de limitaciones que deberán ser cubiertas por procedimientos complementarios. En primer lugar, se trata de técnicas poco prácticas para generar patrones menores de 100 nm, puesto que su resolución se ve limitada por la longitud de onda de la fuente de radiación empleada. Si se requieren patrones menores, se precisa utilizar equipos muy costosos y fuentes de radiación electrónica de alta energía, lo que limita a su vez el tipo de material empleado, que debe ser lo suficientemente robusto. Esto excluye, en la mayoría de los casos, a los materiales orgánicos o plásticos. Este tipo de materiales presenta no obstante una serie de ventajas tales como biocompatibilidad, bajo coste, facilidad de procesado, versatilidad, ligereza, o flexibilidad, que los hacen enormemente atractivos para su aplicación en nanotecnologías.

Existe por tanto la necesidad de desarrollar técnicas precisas de nanoestructuración que permitan alcanzar un alto grado de control sobre la composición, estructura interna y función en la escala nanométrica de materiales orgánicos. En este sentido, los sistemas naturales representan una continua inspiración. La naturaleza ha escogido aprovechar las posibilidades ilimitadas de las moléculas orgánicas para construir toda una plétora de nanoobjetos con funciones perfectamente definidas. La estructura de las cápsidas virales, la organización de cromóforos en el centro de reacción fotosintético, la formación y dinámica de los microtúbulos que componen el citoesqueleto celular, o el polimorfismo del ADN, son algunos ejemplos de gran importancia y complejidad. El modo en el que las moléculas se organizan en estas nanoestructuras complejas es mediante reconocimiento molecular o *autoensamblaje*, el cual emplea interacciones no covalentes entre determinados grupos funcionales. Éstas son, entre otras, interacciones de tipo dipolo-dipolo, electrostáticas, de enlace de hidrógeno, o solvofóbicas.

El esfuerzo realizado por los químicos por tratar de racionalizar los conceptos básicos, e incluso imitar algunos procesos de autoensamblaje biológicos, ha dado lugar a una rama de la química conocida como *química supramolecular*.



D. González Rodríguez

Universidad Autónoma de Madrid, Departamento de Química Orgánica.
28049, Cantoblanco, Madrid.

C-e: david.gonzalez.rodriguez@uam.es

Recibido: 04/08/2011. Aceptado: 06/09/2011.

Esta ciencia, como define el Premio Nobel J. M. Lehn, “ha evolucionado considerablemente y está alimentando numerosos avances en las interfaces con la física y la biología”.² Estamos, en efecto, entrando en un periodo científico donde los conceptos, herramientas y posibilidades de la química supramolecular se están fundiendo con las necesidades de la nanotecnología. La producción de materiales nanoestructurados compuestos por moléculas funcionales autoensambladas (aproximación *Bottom-Up*) es considerada por muchos científicos como la vía más potente y versátil hacia muchos de los materiales que la sociedad moderna demanda.

Entre estos materiales se encuentran los semiconductores orgánicos, fundamentalmente moléculas, oligómeros o polímeros que presentan conjugación π extendida en su estructura, lo que se traduce en tránsitos electrónicos de baja energía. Estos materiales π -conjugados han sido utilizados por ejemplo como componentes de sensores, transistores, diodos emisores de luz, o células solares plásticas,³ y ya existen numerosas empresas que han lanzado dispositivos comerciales al mercado. La forma en la que se estructuran las moléculas a escala nanométrica en el material presenta una importancia drástica en las propiedades de éste. Una correcta nanoestructuración resulta decisiva no sólo para mejorar la eficiencia de materiales ya existentes, sino también para crear nuevas propiedades que surgen de la acción cooperativa entre las moléculas preorganizadas. En este sentido, se han producido importantes avances hacia la modificación de la estructura de estos semiconductores orgánicos, con el fin de programar las moléculas con la información necesaria para guiar su proceso de autoensamblaje de forma racional. Estos estudios han originado multitud de nuevos materiales y sistemas autoensamblados que presentan propiedades intrigantes y no convencionales desde el punto de la ciencia fundamental.⁴

Sin embargo, conseguir un control preciso sobre la forma, el tamaño y la estructura interna de sistemas autoensamblados no siempre es sencillo. Para ello, se han de modular de forma simultánea múltiples interacciones no covalentes de forma que trabajen concertadamente para impartir la estabilidad necesaria al sistema y, al mismo tiempo, organizar los distintos componentes moleculares según la estructura y función prediseñada. En este sentido, los enlaces de hidrógeno constituyen una potente herramienta para controlar la disposición relativa de las moléculas, puesto que aportan una elevada selectividad y direccionalidad. De forma general, un enlace de hidrógeno se forma mediante la interacción de un grupo dador (D), que porta un átomo de hidrógeno relativamente ácido, y un grupo aceptor (A), con un par de electrones no enlazante.⁵ La fuerza de esta interacción dependerá fundamentalmente del disolvente empleado (en función de su capacidad para competir en la formación de puentes de hidrógeno), de la naturaleza de estos grupos dadores y aceptores, así como de su número y secuencia en un determinado fragmento molecular.⁶ Este último parámetro se ha explotado con el fin de construir ensamblajes moleculares estables y definidos, puesto que la formación de varios enlaces de hidrógeno de forma simultánea eleva considerablemente las constantes de asociación y aumenta la selectividad en el reconocimiento intermolecular. No obstante, como se describe más adelante, en otros casos se han utilizado enlaces de hidrógeno relativamente débiles que

cooperan con otras interacciones supramoleculares (como las interacciones π - π) para guiar el proceso de autoensamblaje hacia una determinada nanoestructura.

Este artículo pretende ofrecer una visión general sobre el papel del enlace de hidrógeno en la estructuración de materiales moleculares π -conjugados a escala nanométrica. Nos centraremos en ejemplos recientes seleccionados donde esta interacción no covalente aporta una propiedad o función determinada en el proceso de autoensamblaje hacia agregados fibrilares. Ésta función puede ser muy diversa. Como se detalla más adelante, la formación de enlaces de hidrógeno puede dar lugar a un aumento de las fuerzas de asociación entre moléculas, a un incremento del orden intermolecular en el material, o al preciso posicionamiento de distintas moléculas semiconductoras en una determinada nanoestructura. El artículo está por tanto dividido en función del propósito del enlace de hidrógeno y de la dirección en la que éste actúa (Figura 1), bien en la dirección paralela o perpendicular al eje de apilamiento o polimerización molecular. Se dará un énfasis especial a las propiedades particulares que surgen de la acción de estas interacciones supramoleculares en el material, así como de las potenciales aplicaciones en el campo de la optoelectrónica orgánica.

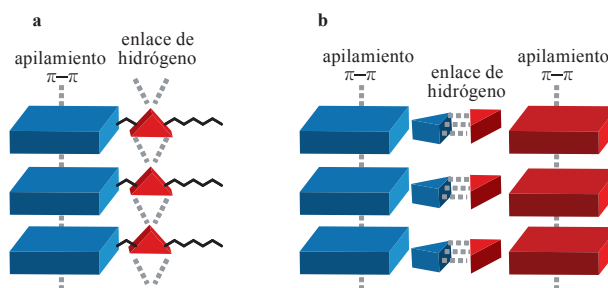


Figura 1. Modelos de ensamblaje de moléculas π -conjugadas por interacciones de enlace de hidrógeno: a) en dirección paralela o, b) en dirección perpendicular al eje de apilamiento π - π .

Interacciones de enlace de hidrógeno en la dirección paralela al eje de apilamiento molecular

El apilamiento π - π entre superficies aromáticas planas es una interacción no covalente que promueve la formación de arquitecturas ordenadas en materiales cristalinos y pequeños oligómeros o fibras poliméricas en disolución.⁴ La interacción entre las superficies π -conjugadas de moléculas semiconductoras en este tipo de apilamientos se considera muy conveniente para favorecer procesos de transporte de carga o excitación, por lo que los denominados “hilos conductores moleculares” son, sin duda, una de las arquitecturas más explotadas en el diseño de sistemas optoelectrónicos orgánicos.⁷ Sin embargo, el modo exacto y disposición relativa en el que las moléculas π -conjugadas se ensamblan en materiales micro- y nanoscópicos es a veces difícil de predecir debido a que las interacciones π - π no poseen una direccionalidad muy específica. El empleo adicional de interacciones de enlace de hidrógeno que actúen en la dirección del eje de apilamiento puede resultar muy interesante si éstas cooperan con las interacciones entre las nubes π y con

fuerzas solvofóbicas en la formación de agregados fibrilares poliméricos (Figura 1a). El papel fundamental del enlace de hidrógeno es en este caso el de incrementar la estabilidad cinética y termodinámica de los apilamientos, así como el de aumentar su grado de orden interno y reducir los movimientos relativos entre moléculas. Todos estos parámetros son evidentemente de gran importancia en el control de las interacciones moleculares y, por ende, en el funcionamiento óptimo de dispositivos orgánicos.

Los grupos funcionales más utilizados en este sentido han sido las amidas, bien aisladas o como parte de fragmentos peptídicos, y las ureas. Ambos son grupos que poseen un átomo de oxígeno aceptor de enlace de hidrógeno y protones relativamente ácidos orientados de forma antiparalela. Si se excluye la posibilidad de formación de interacciones de enlace de hidrógeno intramoleculares, estos grupos tienden a promover polymerizaciones supramoleculares eficientemente. Este proceso tiene su inspiración en la formación de láminas β entre fragmentos peptídicos de determinadas proteínas. Ahora bien, las distancias medias de enlace de hidrógeno entre amidas/ureas (4,6-5,1 Å) son bastante mayores que las distancias típicas de las interacciones π - π (3,2-3,6 Å). Cuando el centro π -conjugado es lo suficiente extenso como para que esta última interacción sea relevante y si la molécula no presenta características geométricas que impidan lo contrario, estos grupos de amida o urea tienden a inclinarse para adaptar la distancia de enlace de hidrógeno a la del apilamiento π - π , de forma que la energía del conjunto de interacciones supramoleculares se optimice. Esto, por otro lado, tiene como frecuente consecuencia la formación de apilamientos helicoidales donde cada molécula presenta un leve giro relativo a sus vecinas.⁸

Influencia en la (foto)conductividad

Desde el primer ejemplo estudiado en el grupo de B. L. Feringa,⁹ se ha demostrado que la estabilización de apilamientos ordenados de moléculas π -conjugadas mediante estos motivos supramoleculares de enlace de hidrógeno favorece la migración de huecos y electrones a lo largo del eje de la fibra.¹⁰ Como se ha comentado anteriormente, el transporte óptimo de cargas a lo largo de nanoestructuras ordenadas resulta decisivo en el funcionamiento de transistores de efecto campo, diodos emisores de luz, y células fotovoltaicas.

Además, es interesante destacar que la información presente en los grupos laterales portadores de funciones que forman enlaces de hidrógeno a lo largo del eje de apilamiento puede, en principio, ser utilizada además para promover fenómenos de auto-organización independiente de dos o más moléculas funcionales diferentes (*self-sorting*). Por tanto, se podría "programar" distintos semiconductores orgánicos de tipo *p* y de tipo *n* de forma que se organicen en fibras separadas que conduzcan, respectiva e independientemente, huecos o electrones. Esta idea tan prometedora desde el punto de las aplicaciones optoelectrónicas ha sido explotada, entre otros, por el grupo de S. Shinkai.¹¹ La estrategia que han usado estos investigadores es la de introducir espaciadores de distinta longitud entre el centro π -conjugado (oligotiofeno (**1**) como conductor de huecos y perileno diimida (**2**) como conductor de electrones) y las funciones amida colocadas a ambos extremos (Figura 2). De esta manera, cada tipo de

molécula tenderá a agregarse únicamente consigo misma, puesto que sólo en ese caso los grupos amida se alinean adecuadamente y se maximiza la energía de las interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno. Según los autores, esta estrategia es suficiente para evitar la formación de apilamientos π - π mixtos de tipo dador-aceptor, que sólo se forman cuando los grupos amida no están presentes. Los estudios realizados en películas delgadas de mezclas de ambas fibras demuestran un proceso de transferencia electrónica desde los apilamientos de oligotiofeno **1** a los de perileno diimida **2**, probablemente a través de contactos donde ambas fibras solapan (Figura 2). Por otro lado, cuando se irradia la película se puede observar la generación de fotocorriente en el material, lo que demuestra la eficacia de esta estrategia.

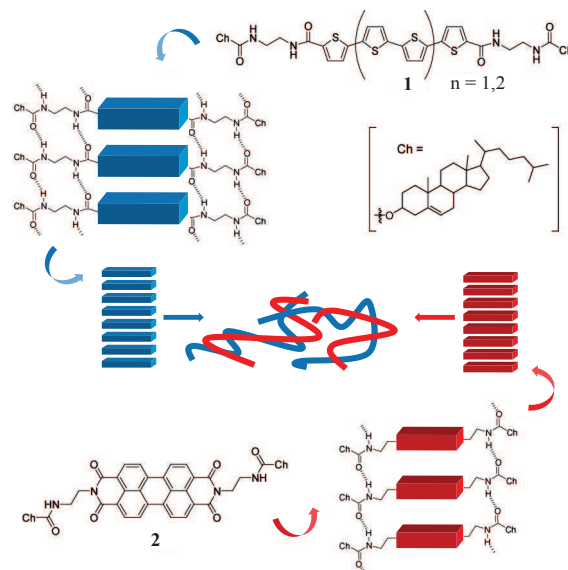


Figura 2. Autoorganización independiente del oligotiofeno **1** y la perileno diimida **2** en fibras fotoconductoras de tipo *p* (en azul) y *n* (en rojo), respectivamente.

Influencia en la absorción/emisión de luz

Una consecuencia general de introducir interacciones secundarias de enlace de hidrógeno es la formación o estabilización de geles de naturaleza fibrilar en una variedad amplia de disolventes. Los geles compuestos por moléculas de bajo peso molecular han atraído un gran interés durante los últimos años como materiales supramoleculares con aplicaciones muy diversas: hidrogeles para cultivo celular, plantillas para mineralización, membranas selectivas, e interruptores o sensores termomecánicos o fluorescentes.¹² Con respecto a esta última aplicación, la presencia de grupos amida o urea alrededor de grupos fluoróforos apilados es capaz de controlar hasta cierto punto su disposición geométrica relativa y su grado de interacción. Esto puede traducirse, a su vez, en una variación significativa tanto en la intensidad como en la longitud de onda de absorción y/o emisión de luz en el gel o en la fibra con respecto a las moléculas disueltas.

El grupo de F. Würthner ha preparado una serie de geles a partir de cromóforos de perileno diimida que pueden agregarse dando lugar a apilamientos cuya geometría solamente

depende de la naturaleza de los sustituyentes de los grupos amida periféricos (**3a** o **3b**; Figura 3).¹³ En general, como se muestra para el compuesto **3a** en la Figura 3, estos derivados dan lugar a apilamientos paralelos de tipo *H* que muestran un desplazamiento hacia el azul de la banda de absorción. En cambio, cuando los sustituyentes periféricos presentan cierto volumen estérico, las moléculas se ven obligadas a apilarse formando un ángulo entre la perpendicular al plano de la superficie aromática y el eje de apilamiento, dando lugar a agregados de tipo *J* que presentan bandas de absorción desplazadas hacia el rojo (Figura 3b).

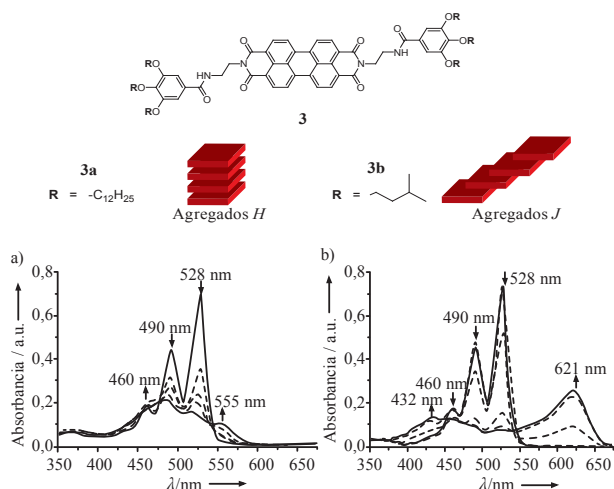


Figura 3. Estructura y cambios en el espectro de absorción de las moléculas de perileno diimida **3a** y **3b** según se aumenta la relación metilciclohexano:cloroformo utilizado como disolvente. En el caso de **3a** se observa un ligero desplazamiento hacia el azul debido a la formación de agregados de tipo *H*. Para **3b**, en cambio, el espectro de absorción de la especie agregada muestra un claro desplazamiento hacia el rojo como consecuencia de la formación de agregados inclinados de tipo *J*. Para más detalles, véase la referencia 13.

De manera similar, algunas moléculas que muestran solamente una débil luminiscencia en disolución pueden exhibir rendimientos cuánticos de fluorescencia muy elevados en el estado agregado, lo que se conoce como “*aggregation-induced enhanced emission*”.¹⁴ Este efecto se debe normalmente a la formación de apilamientos con unas características geométricas determinadas (normalmente agregados de tipo *J*) y a la planarización y menor flexibilidad conformacional de las moléculas en el estado agregado. La formación de enlaces de hidrógeno entre moléculas es muy eficiente en proporcionar apilamientos rígidos que muestran este fenómeno.

Alineación de fibras y polimerización covalente

Otras funciones destacables de los grupos amida o urea que se enlazan por enlace de hidrógeno en la dirección del eje de apilamiento son la de asistir en la alineación de las fibras en presencia de campos eléctricos,¹⁵ debido a su naturaleza dipolar, y la de preorganizar grupos (foto)polimerizables con el fin de estabilizar covalentemente las nanoestructuras supramoleculares una vez autoensambladas. Un ejemplo de este último caso lo constituyen las moléculas de porfirina **4a** y **4b** diseñadas en el grupo de S. Shinkai (Figura 4).¹⁶ Ambas

poseen grupos amida y urea que orientan correctamente los grupos de diacetileno o trietoxisilano para su posterior polimerización mediante irradiación ultravioleta o mediante un proceso de policondensación “sol-gel”, respectivamente. La Figura 4a muestra imágenes de AFM del gel formado por **4a** en decalina. Las largas fibras obtenidas fueron irradiadas sobre el mismo sustrato y posteriormente éste se sometió a un lavado con cloroformo, disolvente que es capaz de desagregar estos ensamblajes supramoleculares. Únicamente las zonas que fueron irradiadas mantienen la estructura fibrilar debido a la fotopolimerización de las cadenas laterales y a la estabilización covalente de las nanoestructuras (Figura 4b).^{16a} De la misma forma, a través del correspondiente proceso de policondensación, las nanofibras híbridas formadas por **4b** demostraron una elevada estabilidad térmica y mecánica, lo que representa un importante requisito para su aplicación como materiales.^{16b}

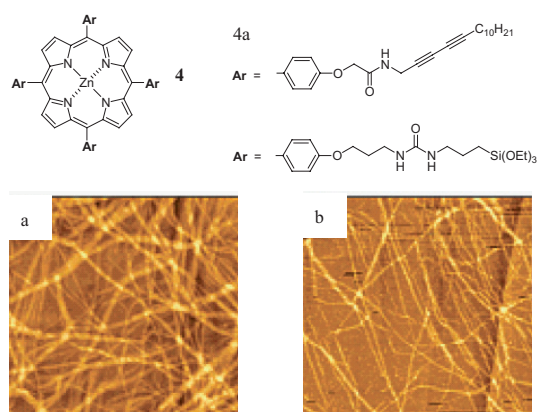


Figura 4. Estructura de las moléculas de porfirina **4a** y **4b** cuyos apilamientos columnares pueden ser estabilizados por reacciones de fotopolimerización o policondensación, respectivamente. (a y b) Imágenes de AFM del gel de **4a** en decalina antes (a) y, después (b) de ser irradiado con luz ultravioleta y lavado con cloroformo.

Interacciones de enlace de hidrógeno en la dirección perpendicular al eje de apilamiento molecular

En el anterior apartado se han descrito algunos ejemplos donde se emplean interacciones de enlace de hidrógeno para reforzar la estabilidad o dirigir la estructura interna de apilamientos π - π con distintos fines. Sin embargo, estas estrategias no aprovechan totalmente los extraordinarios atributos de esta interacción no covalente, como son su selectividad, direccionalidad y la posibilidad de regular su energía de asociación. Algunos fragmentos orgánicos poseen una secuencia de grupos funcionales dadores y aceptores de enlace de hidrógeno que pueden diseñarse para modular la fuerza y especificidad con la que reconocen fragmentos con un patrón de enlace complementario.⁶ En general, la energía de asociación entre dos de estos fragmentos aumenta con el número de enlaces de hidrógeno formados, siempre y cuando se mantenga la complementariedad requerida. Un ejemplo bien conocido es el de las bases nucleicas del ADN: la guanina reconoce selectivamente a la citosina por medio de tres enlaces de hidrógeno, y la adenina a la timina por medio de dos.

Mediante esta estrategia se puede conseguir la asociación homo- o heteromolecular de dos o más unidades funcionales en disolución o en el estado sólido. En este sentido, en la bibliografía existen numerosos estudios de asociación de moléculas π -conjugadas funcionales que generan ensamblajes supramoleculares discretos, tales como dímeros, trímeros, u oligómeros cíclicos (tetrámeros, rosetas, etc.).¹⁷ Estos sistemas autoensamblados han servido como modelo de algunos procesos fotofísicos fundamentales que ocurren en las primeras etapas de la fotosíntesis, tales como la transferencia energética o electrónica fotoinducida. También se ha dedicado un gran esfuerzo en el estudio de la formación de estos sistemas enlazados por puentes de hidrógeno sobre determinadas superficies.¹⁸ En este apartado nos centraremos únicamente en unos pocos ejemplos en los que estos ensamblajes discretos polimerizan en una segunda etapa mediante interacciones π - π (Figura 1b). Este proceso jerárquico da lugar a materiales fibrilares donde el propósito del enlace de hidrógeno es el de seleccionar y definir los bloques π -conjugados funcionales que forman parte de la unidad monomérica, que posteriormente se apila en la dirección perpendicular al enlace de hidrógeno.

La extraordinaria versatilidad de los enlaces de hidrógeno para conectar distintas unidades moleculares queda reflejada en el hecho de que un pequeño cambio en la estructura del grupo promotor del enlace de hidrógeno puede generar arquitecturas autoensambladas muy diversas. A su vez, esto se traduce en un reajuste de la disposición relativa de las moléculas funcionales en la nanoestructura o en la posibilidad de incluir otras unidades de características ópticas o electrónicas diferentes, lo que puede dar lugar a nuevas propiedades muy interesantes. En este apartado se mostrarán algunos ejemplos seleccionados del grupo de E. W. Meijer en los que, manteniendo la misma unidad π -conjugada funcional (oligofenileno-vinileno), un cambio en el grupo promotor de enlace de hidrógeno en uno de los extremos o la adición de otras moléculas con patrones de enlace complementarios da lugar a nanoestructuras autoorganizadas muy diferentes. Estos trabajos se han dividido a su vez en función de la naturaleza de la unidad monomérica asociada por enlace de hidrógeno: bien homomolecular, o bien heteromolecular.

Asociación homomolecular

Uno de los sistemas más estudiados en la bibliografía es el del autoensamblaje en disolventes apolares de derivados de oligofenileno-vinileno portadores de grupos de ureidotriazina en uno de los extremos de la molécula (**5**, Figura 5). Este grupo genera homodímeros muy estables por formación de 4 enlaces de hidrógeno complementarios con una constante de asociación de 2×10^4 L/mol en cloroformo.¹⁹ En disolventes apolares, como metilciclohexano, se evidencia un segundo proceso de autoensamblaje: la interacción entre las superficies π -conjugadas de los dímeros de **5** da lugar a apilamientos columnares helicoidales de unos 100 nm de longitud.²⁰ La estabilidad de estos apilamientos aumenta con la longitud del oligómero de oligofenileno-vinileno (desde el trimero hasta el pentámero) como resultado de la mayor extensión de la superficie π -conjugada.^{20b} El grupo ha publicado considerables trabajos relacionados con el

estudio del mecanismo de agregación de los derivados de **5** y con la generación de apilamientos homquirales (es decir, fibras con la misma helicidad) mediante distintos procesos de inducción quirale.⁸ Además, este sistema ordenado de forma jerárquica ha servido como arquetipo para evaluar las posibilidades de este tipo de fibras autoensambladas como conductores de estados excitados (excitones) o de cargas. Las medidas de absorción de estados transitorios realizadas han demostrado que la migración de excitones es muy rápida a lo largo de los apilamientos y se pueden observar procesos eficientes de transferencia de energía entre distintos segmentos de la misma fibra.²¹ Por otro lado, la movilidad de electrones y huecos a lo largo de las fibras²² se estudió mediante distintas técnicas, tanto en disolución^{22a} como depositadas sobre electrodos.^{22b}

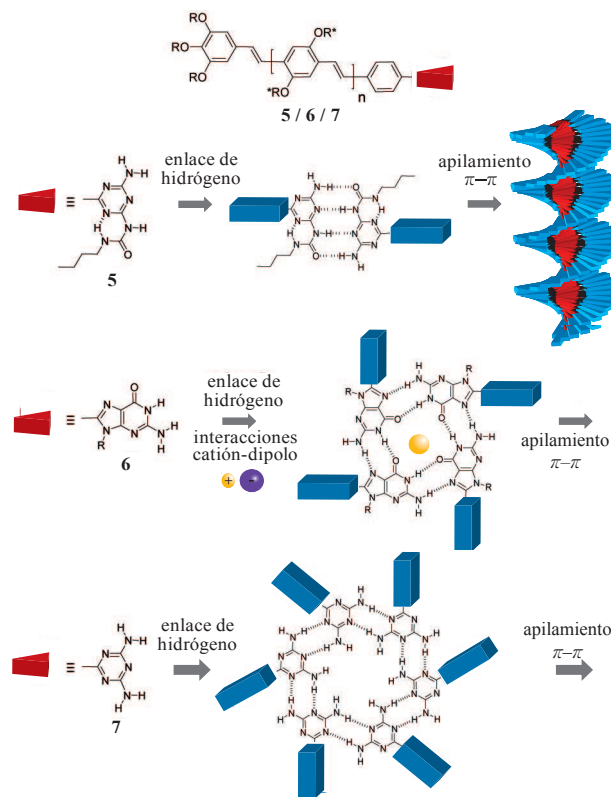


Figura 5. Asociación homomolecular mediante enlace de hidrógeno de moléculas de oligofenileno-vinileno sustituidas en un extremo por una unidad de ureidotriazina (**5**), guanina (**6**), o diaminotriazina (**7**). En cada caso, los oligómeros discretos formados (dímeros, tetrámeros o hexámeros) se apilan formando nanoestructuras más complejas, tal y como se muestra para **5**.

Cuando se utiliza guanina en lugar de ureidotriazina como unidad promotora de enlace de hidrógeno, como en **6** (Figura 5), se observa en cambio la formación de estructuras asociadas muy diferentes. Las unidades de guanina o guanósina, sobre todo en presencia de metales alcalinos que actúan como plantilla, se asocian en tetrámeros cíclicos conocidos como “*G-quartets*”.²³ Si este metal es potasio, los tetrámeros poseen una gran tendencia a apilarse en estructuras de tipo sándwich para coordinar más eficazmente el catión con 8 grupos carbonilo orientados hacia el interior,

dando lugar a complejos octaméricos. En un trabajo reciente,²⁴ se demostró que estos complejos discretos de **6** exhiben rendimientos cuánticos de fluorescencia hasta tres veces mayores que los del monómero y poseen una estabilidad excepcional, lo que permitió a los investigadores transferirlos sobre superficies de mica o grafito y estudiar sus dimensiones mediante AFM.

Si, por el contrario, se modifica la unidad promotora de enlace de hidrógeno a diaminotriazina, como en el compuesto **7** (Figura 5), el mismo grupo ha demostrado la generación de estructuras hexaméricas de tipo roseta, formadas por la asociación de enlace de hidrógeno entre los fragmentos de tipo aminopiridina.²⁵ A pesar de que la energía de asociación de cada molécula de **7** en el hexámero es menor que en el caso del dímero de **5**, las rosetas de **7** muestran también una gran tendencia a agregarse por interacciones $\pi-\pi$, dando lugar a fibras poliméricas que se han estudiado por medio de distintas técnicas.²⁵

Asociación heteromolecular

Los ejemplos previos demuestran que el enlace de hidrógeno constituye una potente herramienta para preorganizar un determinado número discreto de oligómeros π -conjugados que posteriormente se agregan en apilamientos columnares. Dentro de esta misma línea, la heteroasociación de moléculas funcionales de distintas características estructurales o electrónicas (cromóforos que absorben en distintas regiones del espectro, moléculas dadoras o aceptoras de electrones, etc.) representa un paso adicional en complejidad, que se logra aprovechando la unión selectiva entre fragmentos de enlace de hidrógeno complementarios. En este sentido, se han seleccionado algunos ejemplos en los que la molécula de oligofenileno-vinileno-diaminotriazina **7** se combina con otros sistemas portadores de grupos funcionales complementarios, tales como la imida de perileno, de derivados del ácido cianúrico, o de la timina de oligómeros de ADN.

Uno de los sistemas más estudiados dentro de este contexto ha sido la unión complementaria de moléculas funcionales sustituidas con diaminotriazina y perileno diimidas mediante triple enlace de hidrógeno.²⁶ En el caso concreto de **7** y **8** (Figura 6), dos unidades de oligofenileno-vinileno (semiconductor tipo *p*) flanquean una unidad central de perileno diimida (semiconductor tipo *n*).^{26a-c} El objetivo es la formación de unidades monoméricas de tipo *p-n-p* que, tras su apilamiento columnar, puedan actuar como hilos para la conducción antiparalela de huecos (a través de los canales *p*) y electrones (a lo largo de las columnas *n*) (ver Figura 6b). Esta estrategia de “doble cable” ha sido también explotada por otros autores, tanto en sistemas supramoleculares como en polímeros covalentes, con el fin de aumentar la fotoconductividad de materiales orgánicos. Las fibras helicoidales de **7-8-7** fueron estudiadas por distintas técnicas. Las imágenes de AFM (Figura 6c) demostraron que las fibras formadas tienen un diámetro de unos 7 nm, lo que es compatible con la sección de triada propuesta. Por otro lado las medidas de absorción de estados transitorios confirmaron que, tras excitación de las fibras, se produce rápidamente un fenómeno de transferencia electrónica desde el dador **7** al aceptor **8**. Sin embargo, estudios complemen-

tarios demostraron que esta transferencia de carga ocurre fundamentalmente entre moléculas apiladas de distintos monómeros, y no dentro de la misma unidad monomérica unida por enlace de hidrógeno. Esto parece indicar que en el material no se forman estrictamente canales *p* y *n* como en la Figura 6b sino que, durante el proceso de apilamiento, las unidades de perileno prefieren situarse sobre las moléculas de oligofenileno-vinileno, dando lugar a agregados de tipo *J* que no favorecen un aumento en la fotoconductividad.^{26c} Esta observación es, no obstante, esperable para un sistema como éste, puesto que las interacciones $\pi-\pi$ entre moléculas ricas y pobres en electrones, donde se pueden dar fenómenos de transferencia parcial de carga, gozan de una mayor estabilización. Éste y otros trabajos llevados a cabo con esta pareja de dadores y aceptores han puesto de manifiesto la importancia de la nanoestructuración molecular en materiales que buscan aplicación como transistores o dispositivos fotovoltaicos.

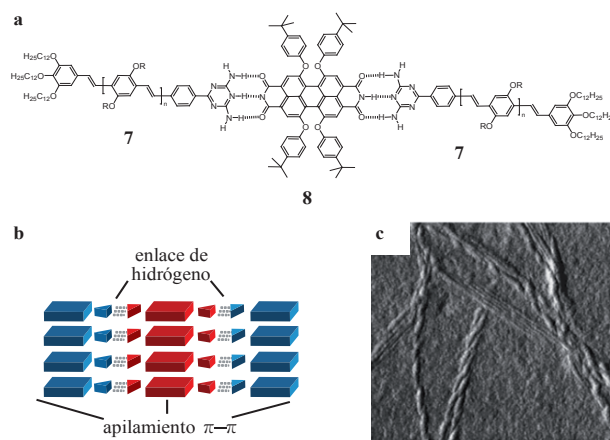


Figura 6. (a) Estructura de la triada asociada por enlace de hidrógeno **7-8-7**. (b) Representación esquemática del ensamblaje objetivo de tipo *p-n-p* **7-8-7** formado mediante interacciones de enlace de hidrógeno y apilamiento $\pi-\pi$. (c) Imagen de AFM de las fibras helicoidales formadas al mezclar dos equivalentes de **7** y un equivalente de **8**.

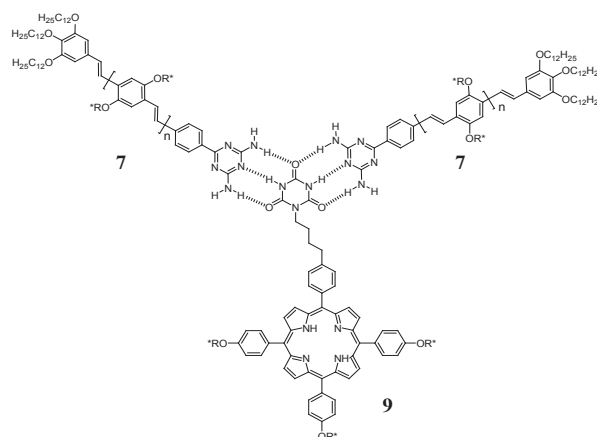


Figura 7. Estructura de la triada supramolecular **7-9-7**.

Otra unidad promotora de enlace de hidrógeno complementaria al fragmento de diaminotriazina son los derivados de ácido cianúrico, que pueden poseer uno, dos, o tres grupos imida disponibles. El grupo de E. W. Meijer sintetizó el derivado de porfirina **9**, portador de un derivado de ácido cianúrico con dos grupos imida disponibles. Su asociación con dos equivalentes del oligofenileno-vinileno **7** generó una triada supramolecular de geometría triangular como la mostrada en la Figura 7. Estos ensamblajes polimerizan en disolventes apolares por interacciones π - π para dar lugar a agregados columnares helicoidales ordenados. Tras irradiación de los componentes de oligofenileno-vinileno, se observó un proceso eficiente de transferencia de energía intracolumnar a las unidades de porfirina.²⁷

Uno de los principales objetivos dentro del campo de los nanomateriales autoensamblados, como en otras muchas áreas de la química, es el de correlacionar estructura y propiedad. Para ello, no sólo se debe lograr un control preciso sobre la estructura interna de estos materiales (y en este sentido ya se han mostrado varios ejemplos), sino también sobre su tamaño y uniformidad. La mayoría de los trabajos descritos en la literatura dan lugar a ensamblajes poliméricos polidispersos donde la propiedad observada en el material es en realidad una media de las propiedades de cada nanoestructura por separado. El concepto de controlar el grado de polimerización en estos sistemas supramoleculares constituye sin duda un atractivo e interesante reto. Con este objetivo se han utilizado distintas estrategias, entre las cuales el empleo de plantillas de tamaño definido es probablemente la más recurrida y eficaz.

En este contexto se ofrece un ejemplo en el que la molécula de oligofenileno-vinileno-diaminotriazina **7** se combina con oligómeros de timidina, preparados mediante métodos de síntesis en fase sólida, de una longitud perfectamente controlada. El oligonucleótido en este caso actúa como plantilla para la asociación de un número definido de moléculas de **7**, a través de uniones de enlace de hidrógeno diaminotriazina-timina (Figura 8).²⁸ El proceso de autoensamblaje puede ser llevado a cabo en agua,^{28a} si se utiliza

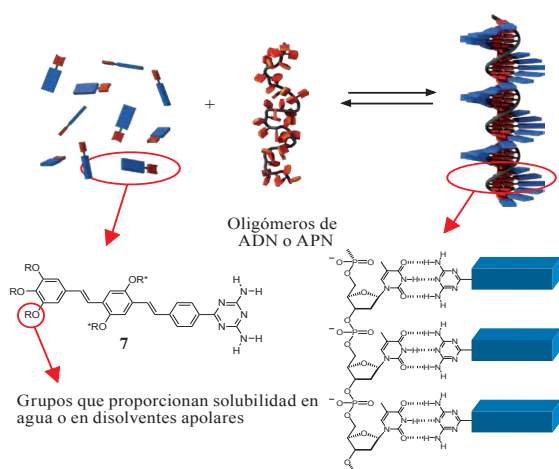


Figura 8. Representación esquemática del proceso de autoensamblaje de moléculas de oligofenileno-vinileno diaminotriazina (**7**) utilizando oligotimidina como plantilla.

ADN como plantilla, o en disolventes orgánicos,^{28b} si se emplea APN (donde el esqueleto de ribosa-fosfato se modifica por un esqueleto peptídico). Este proceso fue estudiado en detalle mediante distintas técnicas: resonancia magnética nuclear de protón, espectrometría de masas de electrospray, espectroscopia de absorción, emisión o dicroísmo circular, o microscopía de AFM o TEM, entre otras. Todos los datos obtenidos confirmaron la asociación por enlace de hidrógeno de las moléculas huésped de **7** a la plantilla de oligotimidina. Estos ensamblajes se estabilizan por interacciones π - π entre los fragmentos de oligofenileno-vinileno y su tamaño, estimado por distintas técnicas, mantiene la longitud de la plantilla de ADN/APN.

Conclusiones

El enlace de hidrógeno juega un papel fundamental en la organización de moléculas orgánicas, tanto en sistemas naturales como en sistemas artificiales orientados hacia la producción de nuevos materiales. En este trabajo hemos pretendido dar una visión global sobre el rol de esta interacción no covalente en la preparación de nanomateriales fibrilares autoensamblados compuestos por moléculas π -conjugadas que presentan interés en aplicaciones optoelectrónicas. Se han excluido, no obstante, multitud de trabajos recientemente publicados en los que el enlace de hidrógeno es la única o principal interacción no covalente que mantiene unidos a los monómeros funcionales a lo largo de la cadena polimérica principal (*main-chain hydrogen-bonded polymers*), así como ejemplos en los que las moléculas π -conjugadas se organizan y estudian en dos dimensiones sobre superficies (*hydrogen-bonded monolayers*).²⁹

Debido a su elevada selectividad y direccionalidad, el enlace de hidrógeno es la herramienta ideal para dirigir el posicionamiento molecular con precisión y alcanzar cierto grado de control sobre las interacciones intermoleculares dentro de una nanoestructura determinada. Además, el empleo racional de interacciones supramoleculares en la fabricación de nanomateriales constituye un ejemplo de cómo combinar la sencilla procesabilidad de los polímeros covalentes, ampliamente empleados en dispositivos optoelectrónicos, con la uniformidad, modularidad, y conveniencia sintética propia de las moléculas discretas.

Existe sin embargo la necesidad de aumentar el grado de complejidad de la estructura interna de estos materiales autoensamblados con el fin de optimizar y combinar distintas propiedades elementales y preparar dispositivos más eficientes y útiles. Para ello, es preciso modular múltiples interacciones no covalentes de forma que trabajen en armonía en direcciones ortogonales para organizar los distintos componentes moleculares según la estructura y función requerida. Una estrategia alternativa o complementaria, muy común en sistemas biológicos, que puede producir nanoestructuras hasta ahora inalcanzables, es la de estudiar sistemas supramoleculares alejados de su posición de equilibrio termodinámico, pero con una cinética lo suficientemente lenta como para persistir en unas condiciones determinadas. No cabe duda que este campo tan prometedor acaparará una atención científica muy relevante en los próximos años.

Agradecimientos

El autor agradece la financiación recibida de la Unión Europea a través de una *Marie Curie Reintegration Grant* (230964-SOAFNPCM) y una *ERC-Starting Grant* (279548-PROGRAM-NANO), de la Comunidad de Madrid y la Universidad Autónoma de Madrid (CCG10-UAM/PPQ-5443), y del Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2011-23659). De forma especial, DGR desea agradecer la formación y apoyo recibido en los grupos de T. Torres y E. W. Meijer a lo largo de su carrera investigadora.

Bibliografía

- M. Köhler, W. Fritzsche en *Nanotechnology: An Introduction to Nanostructuring Techniques*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- Véase el número especial sobre el estado de la química supramolecular a comienzos del siglo XXI: *Science* **2002**, 295.
- Véanse los números especiales en: a) *Chem. Rev.* **2004**, 104; b) *Chem. Mater.* **2011**, 23; c) *Handbook of Organic Electronics and Photonics* (Ed.: H. S. Nalwa), American Scientific Publishers, **2008**.
- F. J. M. Hoeben, P. Jonkheijm, E. W. Meijer, A. P. H. J. Schenning, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1491–1546.
- a) T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48–76; b) L. J. Prins, D. N. Reinhoudt, P. Timmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2382–2426.
- R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Commun.* **2003**, 5–16.
- a) L. Schmidt-Mende, A. Fechtenkötter, K. Müllen, E. Moons, R. H. Friend, J. D. MacKenzie, *Science* **2001**, 293, 1119–1122; b) F. C. Grozema, L. D. A. Siebbeles, *Int. Rev. Phys. Chem.* **2008**, 27, 87–138.
- A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8948–8968.
- F. S. Schoonbeek, J. H. van Esch, B. Wegewijs, D. Rep, M. de Hass, T. M. Klapwijk, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1393–1397.
- a) I. Paraschiv, M. Giesbers, B. van Lagen, F. C. Grozema, R. D. Abellon, L. D. A. Siebbeles, A. T. M. Marcelis, H. Zuilhof, E. J. R. Sudhölter, *Chem. Mater.* **2006**, 18, 968–974; b) J. Puigmartí-Luis, V. Laukhina, A. Pérez del Pino, J. Vidal-Gancedo, C. Rovira, E. Laukhina, D. B. Amabilino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 238–241.
- K. Sugiyasu, S. I. Kawano, N. Fujita, S. Shinkai, *Chem. Mater.* **2008**, 20, 2863–2865.
- a) I. i. Tsutomu, S. Shinkai, *S. Top. Curr. Chem.* **2005**, 258, 119–160; b) A. Ajayaghosh, V. K. Praveen, C. Vijayakumar, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 109–122.
- S. Ghosh, X. Q. Li, V. Stepanenko, F. Würthner, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 11343–11357.
- Y. Hong, J. W. Y. Lam, B. Z. Tang, *Chem. Commun.* **2009**, 4332–4353.
- Y. Shoji, M. Yoshio, T. Yashuda, M. Funahashi, T. Kato, *J. Mater. Chem.* **2010**, 20, 173–179.
- a) M. Shirakawa, N. Fujita, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4164–4165; b) T. Kishida, N. Fujita, K. Sada, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7298–7299.
- S. Yagai, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **2006**, 7, 164–182.
- a) S. De Feyter, F. De Schryver, *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 4290–4302; b) A. Ciesielski, C. A. Palma, M. Bonini, P. Samori, *Adv. Mater.* **2010**, 22, 3506–3520.
- A. P. H. J. Schenning, P. Jonkheijm, E. Peeters, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 409–416.
- a) A. El-ghayoury, A. P. H. J. Schenning, P. A. van Hal, J. K. J. van Duren, R. A. J. Janssen, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3660–3663; b) P. Jonkheijm, F. J. M. Hoeben, R. Kleppinger, J. van Herrikhuizen, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15941–15949.
- L. M. Herz, C. Daniel, C. Silva, F. J. M. Hoeben, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, R. H. Friend, R. T. Phillips, *Phys. Rev. B* **2003**, 68, 045201–(1–7); b) C. Daniel, L. M. Herz, C. Silva, F. J. M. Hoeben, P. Jonkheijm, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Phys. Rev. B* **2003**, 68, 235212–(1–9); c) F. J. M. Hoeben, L. M. Herz, C. Daniel, P. Jonkheijm, A. P. H. J. Schenning, C. Silva, S. C. J. Meskers, D. Beljonne, R. T. Phillips, R. H. Friend, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1976–1979.
- a) P. Prins, K. Senthilkumar, F. C. Grozema, P. Jonkheijm, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, L. D. A. Siebbeles, *J. Phys. Chem. B* **2005**, 109, 18267–18274; b) M. Durkut, M. Más-Torrent, P. Hadley, P. Jonkheijm, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, S. J. George, A. Ajayaghosh, *J. Chem. Phys.* **2006**, 124, 154704–(1–6).
- a) J. T. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 668–698; b) D. González-Rodríguez, J. L. J. van Dongen, M. Lutz, A. L. Spek, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Nature Chem.* **2009**, 1, 151–155.
- D. González-Rodríguez, P. G. A. Janssen, R. Martín-Rapún, I. De Cat, S. De Feyter, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4710–4719.
- P. Jonkheijm, A. Miura, M. Zdanowska, F. J. M. Hoeben, S. De Feyter, A. P. H. J. Schenning, F. C. De Schryver, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 74–78.
- a) A. P. H. J. Schenning, J. van Herrikhuizen, P. Jonkheijm, Z. Chen, F. Würthner, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10252–10253; b) F. Würthner, Z. Chen, F. J. M. Hoeben, P. Osswald, C. C. You, P. Jonkheijm, J. van Herrikhuizen, A. P. H. J. Schenning, P. P. A. M. van der Schoot, E. W. Meijer, E. H. A. Beckers, S. C. J. Meskers, R. A. J. Janssen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10611–10618; c) E. H. A. Beckers, Z. Chen, S. C. J. Meskers, P. Jonkheijm, A. P. H. J. Schenning, X. Q. Li, P. Osswald, F. Würthner, R. A. J. Janssen, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 16967–16978; d) W. Seitz, A. J. Jiménez, E. Carbonell, B. Grimm, M. S. Rodríguez-Morgade, D. M. Guldi, T. Torres, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 127–129.
- F. J. M. Hoeben, M. J. Pouderoijen, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 4460–4462.
- a) P. G. A. Janssen, J. Vandenbergh, J. L. J. van Dongen, E. W. Meijer, A. P. H. J. Schenning, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6078–6079; b) P. G. A. Janssen, N. Meeuwenoord, G. van der Marel, S. Jabbari-Farouji, P. van der Schoot, M. Surin, Z. Tomovic, E. W. Meijer, A. P. H. J. Schenning, *Chem. Commun.* **2010**, 109–111.
- D. González-Rodríguez, A. P. H. J. Schenning, *Chem. Mater.* **2011**, 23, 310–325.

Materiales funcionales híbridos: control de la morfología y química de nanoestructuras

Noemí Linares, Adela I. Carrillo, Elena Serrano, Javier García-Martínez

Resumen: Una de las estrategias más interesantes para controlar la morfología y la química de nanoestructuras es la incorporación de funcionalidad en sólidos nanoestructurados mediante la co-precipitación de un alcóxido metálico con un compuesto químico que posea grupos trialkoxisilano terminales. En este artículo se describe la extensión de este método, conocido como co-condensación o incorporación *in situ*, a un amplio abanico de materiales, tales como nanopartículas metálicas, complejos de coordinación o clústeres metálicos, entre otros. El efecto sobre la morfología de los sólidos producidos mediante esta metodología se describe mediante algunos ejemplos específicos.

Palabras clave: Nanomateriales, sílices mesoporosas, mesoestructuras, catálisis, inmovilización.

Abstract: One of the most interesting strategies to control both the morphology and the chemistry of nanostructures is the incorporation of chemical functionality into nanostructured solids by co-precipitation of a metal alkoxide with chemical compounds containing terminal trialkoxysilane groups. This article describes the extension of this method, known as co-condensation or *in situ* incorporation, to a wide range of materials such as metal nanoparticles, coordination complexes or metal clusters, among others. The effect on the morphology caused by this methodology is also described here with specific examples.

Keywords: Nanomaterials, mesoporous silica, mesostructures, catalysis, immobilization.

Introducción

En los últimos años, las exigencias impuestas por el alto nivel de desarrollo tecnológico en el que se encuentra inmersa la sociedad han llevado a que muchos de los materiales utilizados hasta el momento (metales, plásticos, cerámicas...) no alcancen para satisfacer las nuevas demandas. La nanociencia molecular ha puesto a nuestra disposición herramientas que nos permiten sintetizar, modificar y controlar algunas de las propiedades de los sólidos a escala nanométrica. Gracias a este control preciso en la fabricación de materiales, se ha conseguido preparar sólidos 'a la carta' en función de la aplicación a la cual vayan dirigidos.

Una de las aportaciones más recientes de la nanociencia molecular, que está generando una extensa actividad científica, es la síntesis de materiales híbridos. A lo largo de estas páginas se describen nuevas técnicas sintéticas para la preparación de materiales funcionales nanoestructurados híbridos, basados en sílices mesoporosas que incorporan distintas funcionalidades a su red silícea. En este trabajo de revisión se describe también su aplicación en reacciones de interés

industrial destacando sus principales ventajas sobre métodos más tradicionales de preparación de materiales híbridos.

En el caso concreto de las sílices mesoporosas, el desarrollo de rutas sintéticas que permiten preparar materiales con morfologías determinadas, estrechas distribuciones de tamaño de poro y elevadas áreas superficiales, las ha hecho indispensables en un gran número de procesos químicos como son la separación de gases, la liberación controlada de medicamentos, adsorción, catálisis, técnicas de separación o sensores, entre otros. Tal y como Atluri describe, 'una buena taza de café no puede ser preparada sin utilizar un papel de filtro adecuado'.^{1a} Efectivamente, el filtro necesita unas características determinadas en cuanto a forma, tamaño o porosidad. Además, en el caso de aplicaciones catalíticas, a estas características físicas se le deben unir determinadas características químicas que hagan de nuestro 'filtro' un catalizador óptimo que aúne en su estructura las características físicas y las funcionalidades químicas necesarias para llevar a cabo una determinada reacción catalítica.

La utilización de sílices mesoporosas como catalizadores heterogéneos es, probablemente, la más importante en la actualidad, ya que el 90% de los productos químicos se obtiene mediante procesos que requieren el empleo de, al menos, una etapa en la que se utiliza un catalizador. Gracias al uso de catalizadores, industrias tan importantes como la petroquímica o la farmacéutica, según los datos remitidos por el 'Basic Energy Sciences Advisory Committee', suponen una cuarta parte del PIB de EEUU.^{1b} Por estas razones, existe un gran interés en el desarrollo de nuevos catalizadores heterogéneos más selectivos para procesos químicos industriales reduciendo el impacto sobre el medioambiente y mejorando la rentabilidad de los procesos.

Uno de los aspectos más importantes de cara al futuro es la aplicación de la nanociencia a procesos químicos que resulten en la mejora del medio ambiente y la producción de energía limpia. En este sentido, uno de los objetivos centrales del Año



N. Linares

A. I. Carrillo

E. Serrano

J. García-Martínez

Laboratorio de Nanotecnología Molecular.
Universidad de Alicante, Dpto. Química Inorgánica.
Carretera Alicante-S. Vicente s/n, 03690 Alicante.
C-e: j.garcia@ua.es, www.nanomol.es

Recibido: 13/10/2011. Aceptado: 19/10/2011.

Internacional de la Química que ahora termina, es la contribución de esta ciencia a los Objetivos de Desarrollo del Milenio de Naciones Unidas.^{2,3} Este trabajo recoge algunos ejemplos concretos de cómo la preparación de materiales con mejores propiedades permiten avanzar en estos objetivos tan ambiciosos.

Materiales silíceos nanoestructurados: aspectos generales

La flexibilidad estructural de la sílice ha permitido en los últimos años la preparación de una gran variedad de materiales silíceos nanoestructurados con propiedades muy interesantes tales como, alta superficie específica, desarrollo de porosidad controlable y excelente estabilidad química y térmica. Estos materiales pueden, además, modificarse con facilidad mediante la funcionalización de su superficie con alcóxidos metálicos.

La síntesis de nanomateriales se lleva a cabo, principalmente, mediante dos estrategias en el rango de la nanoescala: técnicas descendentes (llamadas *top-down*) y técnicas ascendentes (llamadas *bottom-up*). La primera de ellas se basa en la reducción del tamaño de una o más de las dimensiones físicas de los materiales máscicos hasta límites nanométricos, mientras que la segunda permite la síntesis de nanomateriales mediante unidades de construcción más pequeñas, como moléculas o agregados de moléculas.³

Las técnicas ascendentes permiten la preparación de sólidos organizados a varias escalas con gran precisión. Como ejemplo de estas técnicas sintéticas destacan la de zeolitas (basada en el uso de plantillas), la de materiales mesoporosos (basada en el autoensamblaje molecular) y determinadas síntesis de nanopartículas y nanohilos (basadas en el uso de moldes).³

Sílices mesoporosas: control de la morfología

La aplicación del proceso sol-gel por los investigadores de la compañía Mobil en 1992 a la preparación de sólidos inorgánicos alrededor de estructuras micelares de surfactantes dio lugar a una nueva familia de materiales nanoestructurados porosos denominada M41S.⁴ La formación de la estructura hexagonal tipo MCM-41 está basada en el mecanismo de síntesis conocido como S⁺I (surfactante cargado positivamente y especies inorgánicas cargadas negativamente). El surfactante empleado en la síntesis de estos materiales es bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB), el cual se elimina normalmente mediante calcinación, siendo el precursor de sílice más utilizado el tetraetoxisilano (TEOS). A día de hoy se han desarrollado mecanismos alternativos para la síntesis de materiales mesoporosos, que han conducido a una gran variedad sintética. Ejemplo de esta variedad sintética son las distintas familias de sílices mesoporosas.⁵⁻⁸

En los últimos años, se han desarrollado rutas sintéticas para controlar la morfología de estos materiales, tales como, nanopartículas de sílice mesoporosa,⁹ esferas huecas,¹⁰ hélices mesoporosas¹¹ o incluso fibras de sílice mesoporosa.¹²

Entre las diferentes morfologías obtenidas, la esférica ha sido especialmente estudiada, debido a su potencial aplicación como materiales de empaquetamiento en columnas cromatográficas o en la liberación controlada de medicamentos. Típicamente, las esferas de sílice mesoporosa se han preparado utilizando el método de Stöber,¹³ el cual

está basado en la utilización de algún tipo de co-solvente, normalmente alcoholes, que puedan actuar, además, como surfactante. La concentración de alcohol en el gel de síntesis determina si éste actuará como co-solvente, co-surfactante o tendrá ambas funciones.

La obtención de esferas de sílice con mesoporosidad ordenada, tal como la presentada por los materiales tipo MCM-41 requiere, típicamente, la utilización de altas cantidades de surfactante y, en muchos casos, el uso de etanol o copolímeros como co-solventes/co-surfactantes. La síntesis de las primeras partículas esféricas de sílice con estructura tipo MCM-41 se atribuye al grupo del Prof. M. K. Grun.^{14a} Para ello utilizaron una relación molar 1 TEOS: 0,3 C₁₆TAB y etanol como co-surfactante. Desde entonces, numerosos grupos de investigación han orientado sus esfuerzos hacia la obtención de dicha morfología. En todos los casos, la relación molar CTAB/TEOS varía entre 0,12 y 0,30.^{9b,14,15}

Recientemente, se ha propuesto un proceso nuevo y eficiente para la obtención de esferas de sílice con mesoporosidad ordenada de tipo MCM-41, utilizando relaciones molares CTAB/TEOS de hasta diez veces menores de las encontradas en la bibliografía,^{9b,14,15} esto es, entre 0,015 y 0,03.¹⁶ Además de reducir significativamente la cantidad de surfactante empleado, no se requiere del empleo de co-solventes. Esta nueva vía de obtención de esferas de sílice con mesoporosidad ordenada, permite además obtener materiales con isothermas de adsorción tipo IV, y volúmenes de poro y superficies específicas de alrededor de 0,5 cm³/g y 500 m²/g, respectivamente, lo que posibilita su empleo como soporte catalítico, tal y como se verá más adelante. Dicha morfología se ha denominado ISS, del inglés '*Interconnected Silica Spheres*', y consiste en esferas encadenadas con un núcleo que presenta una estructura tipo MCM-41, poros ordenados en geometría hexagonal, y una delgada corteza con porosidad desordenada (Figura 1a).

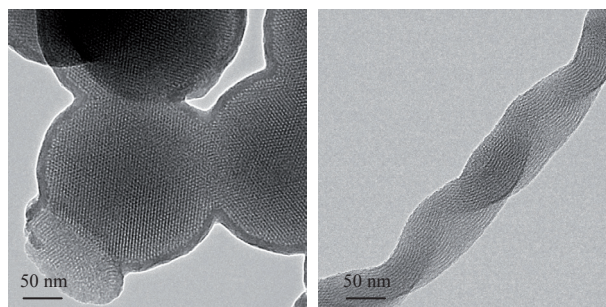


Figura 1. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de los materiales: a) ISS, esferas de sílice mesoestructurada (composición molar del gel de síntesis de 1 SiO₂: 0,03 C₁₈TAB: 60 NH₄OH: 490 H₂O) y b) HMM, sílices helicoidales mesoestructuradas (composición molar del gel de síntesis 1 SiO₂: 0,12 C₁₆TAB: 90 NH₄OH: 490 H₂O).^{16,17a}

Otra de las morfologías ampliamente estudiada es la helicoidal. La conformación helicoidal que presentan algunas moléculas y materiales en la naturaleza, constituye una de las estructuras arquitectónicas más singulares, a nivel microscópico, de las que se conocen en la actualidad. Algunos ejemplos de este tipo de estructuras naturales son la doble hélice de ADN y algunos tipos de proteínas y polímeros.

Con el objetivo de crear artificialmente estas estructuras naturales, se han utilizado surfactantes quirales en presencia de precursores de sílice, obteniendo de esta forma, materiales mesoporosos quirales. Este tipo de materiales se pueden utilizar en reacciones para la producción de compuestos enantioméricamente puros o en procesos de separación. En los últimos años, la investigación en este campo se ha ampliado a la utilización de surfactantes aquirales.^{17b} La ventaja de utilizar surfactantes de este tipo radica fundamentalmente en su menor coste; sin embargo, presentan la desventaja de obtener materiales helicoidales sin una dirección de giro preferencial (véase Figura 1b). Tanto el ordenamiento hexagonal de los mesoporos como las propiedades texturales de la sílice tipo MCM-41 (volumen de poro entorno a 1 cm³/g y superficie específica alrededor de 900 m²/g) se mantienen en estos materiales.^{17a} Por lo tanto, el campo de aplicación de estos materiales se enfoca, fundamentalmente, a su empleo como plantillas para la obtención de nanopartículas o nanohilos metálicos y nanotubos de carbono que presenten magnetismo.^{17a,18}

Materiales funcionales híbridos: técnicas de incorporación *in situ*

Independientemente de la morfología obtenida, el empleo de sílices mesoporosas en procesos catalíticos hace necesaria la presencia de centros activos, los cuales pueden incorporarse durante la síntesis del sólido mesoporoso (técnicas de incorporación *in situ*) o mediante tratamientos post-síntesis (véase Figura 2). Tradicionalmente, la preparación de catalizadores basados en materiales mesoporosos se ha realizado mediante tratamientos post-síntesis, que consisten en la modificación de sólidos previamente preparados. El reto actual es la preparación de catalizadores heterogéneos que presenten actividad catalítica, al menos similar a los catalizadores homogéneos correspondientes, de manera que, además, se prevenga la aglomeración de los centros activos y pérdida del catalizador tras varios ciclos de reacción.

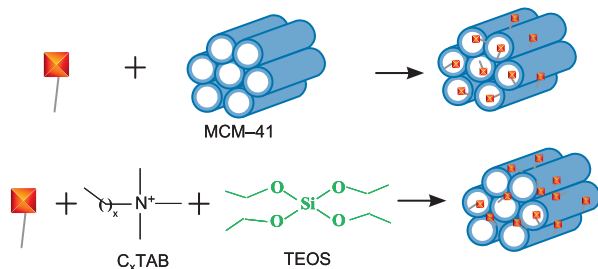


Figura 2. Representación esquemática del proceso de incorporación de los centros activos, en amarillo, mediante tratamientos post-síntesis del sólido mesoporoso final, en la superficie del sólido (arriba) o durante la síntesis del sólido mesofásico (técnicas de incorporación *in situ*), en la estructura del mismo (abajo).

El desarrollo de un método de síntesis cooperativo y en un solo paso, específico para incorporar a la estructura del material mesoporoso cada una de las unidades activas durante la síntesis del sólido, permite solventar la problemática actual. El método desarrollado, además, debe ser lo

suficientemente suave para que la estructura de los materiales no se vea afectada por la incorporación de sitios activos (Figura 2, abajo).

En la Figura 3 se muestran algunos ejemplos de funcionalidades químicas que se han incorporado en la estructura de sílices mesoporosas mediante la optimización de esta metodología.¹⁹ En esta sección se analizarán algunos de estos ejemplos.

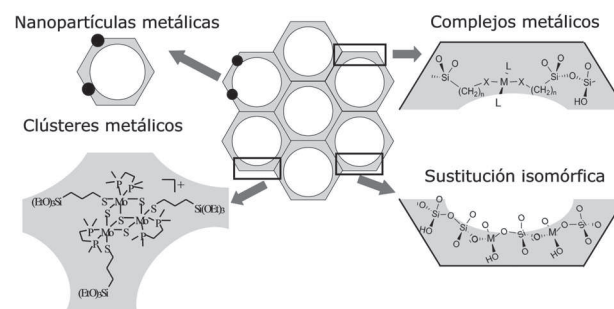


Figura 3. Inmovilización de distintas funcionalidades químicas en las paredes de sílices mesoestructuradas mediante la metodología de incorporación *in situ*.

Inmovilización de complejos en la estructura de sílices mesoporosas

Una de las principales aplicaciones catalíticas de los materiales mesoporosos consiste en la heterogeneización de catalizadores homogéneos. La mayoría de los estudios en este sentido, se centran en la preparación de complejos de metales con diversos tipos de ligandos que permitan su incorporación en la superficie del material mesoporoso.

El método más utilizado hoy en día, es la funcionalización post-síntesis del material mesoporoso con especies orgánicas conteniendo trialcoxisilanos terminales. Se han inmovilizado multitud de complejos en materiales mesoporosos mediante la funcionalización superficial del soporte con uno o más ligandos del complejo, y la reacción posterior entre esos ligandos y el metal para, finalmente, obtener el catalizador deseado,²⁰ (véase Figura 4). Las principales limitaciones de este método son una baja dispersión de los complejos en el soporte y la dificultad para preparar y controlar ciertas estructuras así como para caracterizar el complejo final obtenido.

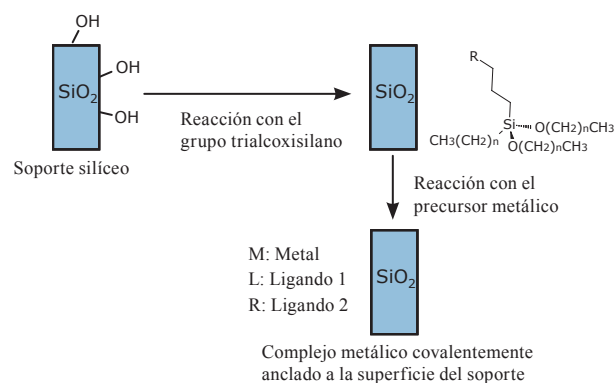


Figura 4. Representación esquemática del proceso de funcionalización superficial post-síntesis para el caso de la inmovilización de complejos metálicos en sílices.

Algo menos utilizado, y también más reciente, es el método de co-condensación en el que los ligandos con grupos trialcoxisilanos terminales se unen al material sílice nanoestructurado mediante reacción con el precursor de sílice durante la síntesis del material.²¹ Este método resuelve el problema de la dispersión del complejo en el material dando lugar a materiales con los ligandos más homogéneamente dispersos, además de evitar el uso de las grandes cantidades de disolvente orgánico necesarias durante la funcionalización superficial de la sílice. Sin embargo, el último paso en la preparación del catalizador es similar al método post-sintético, la reacción del precursor metálico con los ligandos anclados en el soporte y, por lo tanto, el problema del control de la estructura del complejo seguiría sin resolverse.

Para solventar este problema, se ha propuesto una metodología basada, en un primer paso, en la síntesis de los complejos metálicos deseados utilizando ligandos con grupos trialcoxisilanos terminales.^{22,23} Una vez totalmente caracterizados, la posterior co-condensación de estos complejos con el precursor de sílice durante la formación del material mesoporoso daría lugar a un material en el que el compuesto catalítico formaría parte de la red de sílice de manera similar a la familia de materiales periódicos organosilíceos (PMOs) (véase Figura 5).

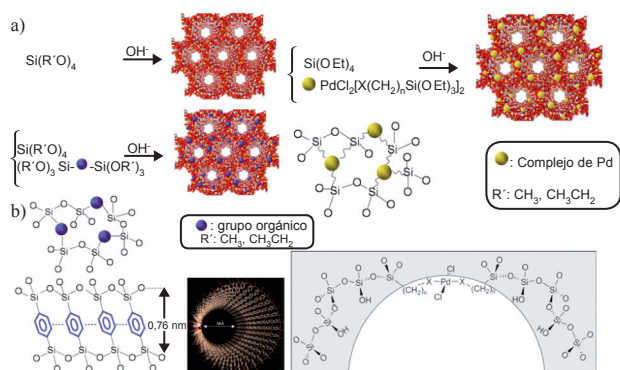


Figura 5. Incorporación de diferentes entidades en la red de una sílice mesoporosa. a) Incorporación de grupos orgánicos usando precursores organosilano puente (arriba) y esquema de la estructura de un organosilíce en concreto sintetizada con un puente benzénico (abajo). b) Incorporación de complejos de Pd(II) usando ligandos trialcoxisilano terminales (arriba) y esquema de un material poroso con un complejo de Pd(II) incorporado en su estructura (abajo).

Utilizando esta aproximación, se han incorporado complejos metálicos de Ru(II), Rh(I) y Pd(II) soportados en materiales mesoporosos de sílice y de organosilíce, usando un ligando de tipo difenilfosfina con grupos trietoxisilano terminales y un copolímero de bloque de tipo poli(óxido de etileno)-*b*-poli(óxido de propileno) como surfactante.²³ En los tres casos la síntesis se llevó a cabo utilizando un disolvente orgánico, como por ejemplo el THF. Los materiales así sintetizados exhiben similares actividades y selectividades que el catalizador homogéneo organometálico y mucho mayores en comparación con el correspondiente catalizador inmovilizado mediante funcionalización superficial.

El desarrollo de sistemas catalíticos que puedan operar en ausencia de disolventes orgánicos haciendo los procesos

más económicos y respetuosos con el medio ambiente es un campo especialmente deseable en catálisis heterogénea. La aportación de nuestro grupo de trabajo en este campo es la incorporación de complejos de Pd(II) con diferentes ligandos en la estructura de sílices mesoporosas preparadas a pH neutro y en ausencia de disolventes orgánicos (véase Figura 5b). Los ligandos seleccionados para la formación de los complejos son del tipo: (i) amina primaria, 3-aminopropiltriethoxisilano (APTS); (ii) piridina, 2-(4-piridil)triethoxisilano (PETS) y (iii) difenilfosfina, 2-(difenilfosfina)etiltriethoxisilano (PPETS), todos ellos conteniendo grupos trietoxisilano terminales. La síntesis aislada de los complejos, y su caracterización, se ha realizado en colaboración con el grupo de Materiales Moleculares Organometálicos de la Universidad de La Rioja. Ésta también se lleva a cabo en ausencia de disolventes orgánicos, reduciéndose así tanto el impacto medioambiental como el coste de los catalizadores.

La preparación del material híbrido se realiza en un solo paso, teniendo lugar la formación y co-condensación del complejo durante la formación del material mesoporoso. Cabe destacar que las condiciones de síntesis suaves en las que se prepara el material mesoporoso (temperatura ambiente, pH neutro, extracción del surfactante con EtOH) permiten que se preserve la integridad de los complejos de Pd(II) en la red de sílice, incluso en caso de usar ligandos débiles para el Pd(II) como pueden ser aminas primarias, tal y como se deduce de la comparación de los espectros de UV-Vis de los complejos antes y después de su incorporación en la sílice (Figura 6). En todos los materiales, además, se mantienen tanto la elevada superficie específica como el volumen de poro de la sílice control.²²

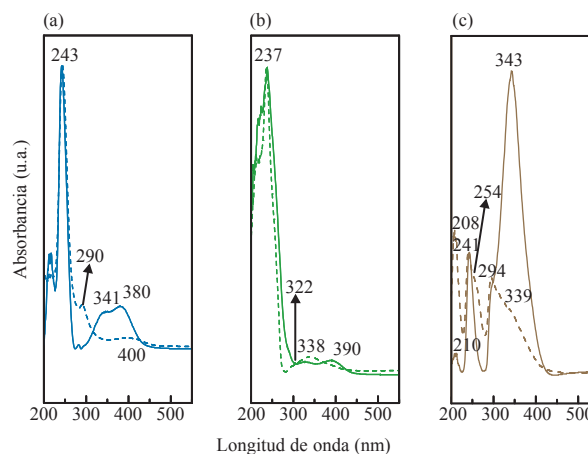


Figura 6. Espectros de UV-vis de reflectancia difusa de los materiales mesoporosos con complejos de Pd(II) incorporados en su estructura (1% masa nominal de Pd:SiO₂) (línea discontinua) en comparación con los espectros de los monómeros de los complejos (línea continua) para los complejos: a) [PdCl₂(APTS)₂] (azul), b) [PdCl₂(PETS)₂] (verde) y c) [PdCl₂(PPETS)₂] (rojo).

La evaluación de la actividad catalítica de estos materiales se ha realizado en colaboración con la Prof. C. Nájera.²² Se ha escogido la reacción de Suzuki-Miyaura de acoplamiento del ácido fenilborónico con varios bromuros de arilo, usando sustratos líquidos y sólidos en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente. Estos catalizadores presentan elevadas

conversiones y buena reproducibilidad, especialmente con el ligando fosfina, tanto con reactivos líquidos como sólidos. En catálisis heterogénea, cuando la reacción se lleva a cabo con reactivos líquidos o gases, resulta relativamente sencillo llevarla a cabo sin la adición de un disolvente que facilite el mezclado, pero cuando los sustratos son sólidos la accesibilidad de estos al catalizador puede limitar la velocidad y el rendimiento de la reacción, es en estos casos cuando las condiciones de reacción suelen ser más agresivas y se necesitan catalizadores más estables y accesibles a los reactivos.

La evaluación de estos materiales cuando se procede a la reacción de acoplamiento del reactivo sólido, 4'-bromoacetofenona, con ácido fenilborónico requiere necesariamente el uso de agitación en molino de bolas para obtener conversiones elevadas en ausencia de disolvente, habiéndose obtenido valores de conversión alrededor del 65% y 78% para el caso de los materiales silíceos basados en $[\text{PdCl}_2(\text{PETS})_2]$ y $[\text{PdCl}_2(\text{PPETS})_2]$, respectivamente. Así, incluso con los problemas difusionales asociados a catalizadores silíceos nanoestructurados en reacciones con reactivos sólidos, el uso conjunto de agitación mecanoquímica y los complejos de Pd(II) incorporados en este tipo de sílices ofrece buenos niveles de conversión para el producto de acoplamiento de la reacción Suzuki-Miyaura. Además, se ha comprobado la reproducibilidad en los resultados, que es uno de los puntos débiles de los catalizadores heterogéneos cuando se llevan a cabo reacciones en estado sólido.²²

Inmovilización de nanopartículas metálicas en sílices mesoporosas

Entre los principales problemas que presenta el uso de nanopartículas metálicas cabe destacar su tendencia a la aglomeración y la dificultad que supone su recuperación del medio de reacción. Para eliminar estos inconvenientes, las partículas metálicas suelen soportarse en materiales porosos que limitan su aglomeración facilitando, además, su manejabilidad y posterior recuperación.²⁴

Se han soportado una gran variedad de nanopartículas metálicas sobre sílices nanoestructuradas mediante técnicas muy diversas, entre las que destacan el intercambio iónico, funcionalización química y posterior anclaje, por depósito químico en fase vapor e impregnación.²⁵ En todas ellas es necesaria la descomposición o reducción del precursor metálico sobre un soporte preexistente lo que, en ocasiones, puede causar poca homogeneidad en la dispersión de las nanopartículas, sobre todo si el tamaño de éstas es similar o mayor que el tamaño del poro. En estos casos, incluso si la dispersión es adecuada, las nanopartículas podrían aglomerarse ya que éstas se encuentran, principalmente, localizadas sobre la superficie del soporte (véase Figura 7, parte superior).

Como alternativa, las técnicas de incorporación *in-situ* permiten embeber las nanopartículas en la estructura interna del soporte, atrápanlas (al menos parcialmente) en las paredes de los poros, tal y como se esquematiza en la Figura 5. De esta manera, se evita, en gran medida, la aglomeración de las nanopartículas sin reducir la accesibilidad de los reactivos a la superficie de éstas (véase Figura 7, parte inferior).

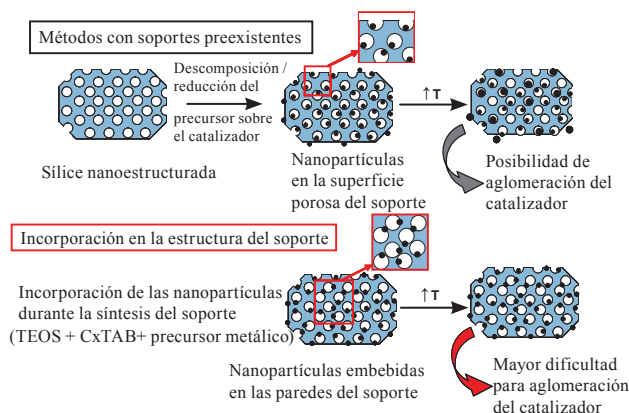


Figura 7. Esquema comparativo del método propuesto de incorporación de nanopartículas en soportes nanoestructurados (parte de abajo) en comparación con los métodos tradicionales en la preparación de catalizadores (parte de arriba).

Basándose en esta idea, en 2005 Corma y colaboradores²⁶ desarrollaron una nueva estrategia de síntesis para incorporar nanopartículas en materiales mesoporosos utilizando como ligando estabilizador *N*-(3-propiltrietoxisilano)-*O*-(2-dicetilmetilamonio) etiluretano. Esta molécula interactúa con las nanopartículas de oro a través de la amina cuaternaria, además de condensar conjuntamente con el precursor silíceo mediante los grupos trietoxisilano terminales, mientras las largas cadenas alquílicas muestran afinidad por el surfactante usado en la síntesis (CTAB).

Siguiendo esta metodología, se han incorporado nanopartículas de Pd en sílices de tipo MCM-41 previa funcionalización de las mismas.²⁷ La estrategia de síntesis empleada se ha llevado a cabo por dos vías:

(i) funcionalización de las nanopartículas con grupos catiónicos como réplicas metálicas de micelas de surfactantes que induzcan la formación del soporte silíceo a su alrededor, mediante un mecanismo similar al propuesto en la síntesis de materiales nanoestructurados con surfactantes catiónicos (S^+I) (Figura 8a).

(ii) funcionalización de las nanopartículas metálicas con trietoxisilanos terminales enlazados covalentemente al metal por una parte y capaces de co-condensar con el precursor silíceo durante la síntesis del soporte, por otra (Figura 8b).

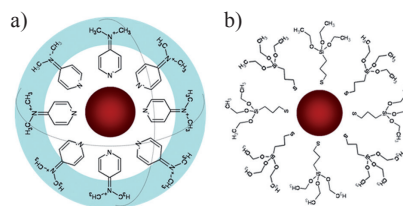


Figura 8. a) Funcionalización de nanopartículas como réplicas metálicas de surfactantes catiónicos y b) funcionalización de nanopartículas como precursores silíceos.

Ambas vías de funcionalización conducen a la obtención de sílices mesoporosas de tipo MCM-41 con una elevada dispersión de las nanopartículas y ordenamiento hexagonal de los

mesoporos (véase Figura 9). Las nanopartículas presentan diámetros de entre 3 y 5 nm, en función de la concentración inicial de precursor metálico. Las excelentes propiedades texturales de estos catalizadores, similares a la muestra control, corroboran la incorporación de dichas nanopartículas en la estructura del soporte, evitándose así el bloqueo de los poros.^{27a}

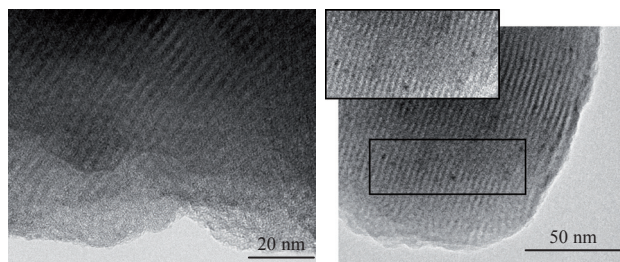


Figura 9. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de sílices tipo MCM-41 preparadas mediante incorporación de nanopartículas de Pd funcionalizadas con dimetilaminopiridina (3% masa Pd:SiO₂) antes (izquierda) y después (derecha) de la calcinación de los sólidos.

Inmovilización de clústeres metálicos en sílices mesoporosas

En la pasada década, se han inmovilizado una amplia variedad de complejos metálicos en sílices mesoporosas. Entre ellos, destaca la gran variedad de complejos de molibdeno mononucleares que se han soportado sobre MCM-41. Los materiales resultantes se han utilizado como catalizadores heterogéneos en varios procesos de síntesis orgánica, incluyendo epoxidación de olefinas, oxidación de sulfuros a sulfóxidos o sulfonas, apertura de anillos, deshidrogenación de metanol o hidroxilación de benceno. Sin embargo, la inmovilización de complejos de molibdeno polinucleares con enlaces metal-metal en estructuras de sílices mesoporosas, es todavía un campo prácticamente inexplorado. Se han descrito algunos ejemplos de incorporación de clústeres di-,^{28,29} tri- y polimetálicos³⁰ en sílices en el caso de sílices mesoporosas. En cuanto a los clústeres de molibdeno, existen algunos ejemplos de compuestos tipo cubano Mo₃S₄M' (M' = Ru, Rh, Ir, Pd y Pt) soportados sobre sílice amorfa o alúmina, los cuales se han usado como precursores de MoS₂, microcristalino o amorfo, después de sufrir una descomposición térmica.³¹

En contraste con la investigación realizada hasta ahora, la estrategia propuesta por nuestro grupo es la incorporación de clústeres metálicos, previa funcionalización del mismo con grupos trietoxisilano terminales que sirvan para heterogeneizar el compuesto, sobre la estructura de las sílices mesoporosas. Así, en colaboración con el grupo liderado por la Prof. R. Llúsar, se han incorporado clústeres de tipo cubano incompletos, Mo₃S₄, en sílices mesoporosas mediante dos vías: tratamiento post-síntesis y co-condensación durante la formación del sólido mesoporoso.³² El interés de estos materiales radica en la estructura incompleta del clúster, que puede actuar como un ligando metálico tridentado, de manera que se puede producir una segunda transición del compuesto, captando por ejemplo iones metálicos en aguas residuales o, mediante reacción, para generar las especies Mo₃M'S₄ heterobimetálicas.³³

El procedimiento de incorporación *in situ* consiste en la condensación del clúster, previamente funcionalizado, con el precursor silíceo, TEOS, durante la síntesis del material. Así, se obtienen sólidos mesoporosos con poros desordenados, debido a la utilización de metanol como co-solvente durante la síntesis de la sílice (véase Figura 10a). La incorporación del clúster en las paredes del sólido permite preservar las elevadas áreas específicas y volúmenes de poro de la muestra control (Figura 10b).³²

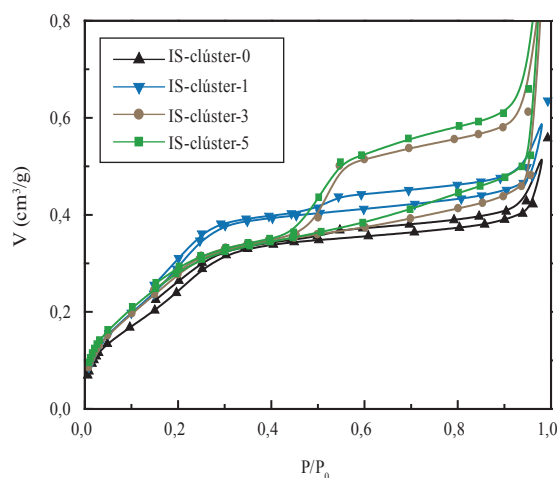
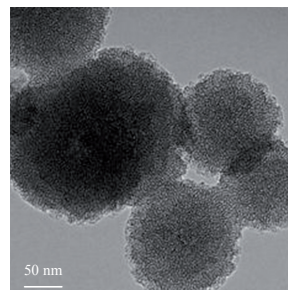


Figura 10. a) Imágenes de microscopía electrónica de transmisión (1% masa Mo:SiO₂, barra de escala de 50 nm) y b) isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K de sílices preparadas mediante incorporación del clúster de molibdeno en su estructura. El número de la leyenda de b indica el % masa de molibdeno respecto de sílice.

El procedimiento post-síntesis, por el contrario, se realiza mediante la funcionalización de una sílice tipo MCM-41 previamente preparada. Con esta metodología, los materiales mantienen el orden hexagonal de los poros del material original (Figura 11a). Sin embargo, el clúster se incorpora en/sobre la superficie de los sólidos, bloqueando parcialmente los mesoporos, tal y como revela la disminución de las propiedades porosas con el aumento de la cantidad de clúster incorporado (Figura 11b).³²

En ambos casos la estructura del clúster se preserva tras su incorporación en los materiales silíceos, independientemente de la técnica de incorporación empleada. Estos resultados ponen de manifiesto la idoneidad de estos materiales como catalizadores heterogéneos debido a la alta dispersión de la fase activa y su elevada área superficial.

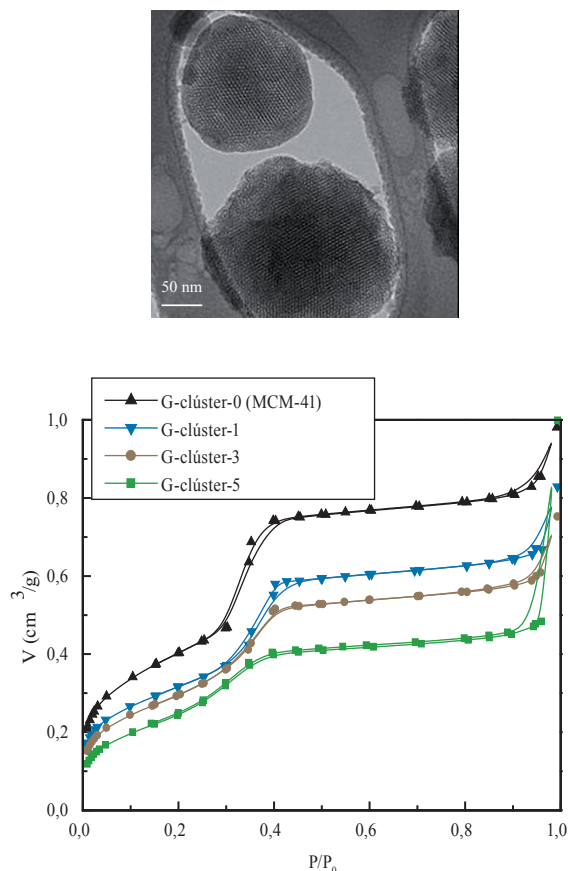


Figura 11. a) Imágenes de microscopía electrónica de transmisión (5% masa Mo:SiO₂, barra de escala de 50 nm) y b) isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77K de los sólidos preparados mediante funcionalización post-síntesis de la sílice MCM-41 con el clúster de molibdeno tipo cubano. El número de la leyenda indica el % masa de molibdeno respecto de sílice.

Sustitución isomórfica en nuevas morfologías de sílice mesoporosa

La sustitución de Si(IV) por otros iones metálicos en la estructura de sólidos mesoporosos permite la modificación de sus propiedades químicas y la utilización de estos materiales en procesos catalíticos de interés industrial. El primer elemento distinto al silicio incorporado en materiales MCM-41 fue el aluminio.³⁴ Su incorporación permite introducir propiedades ácidas al material, por lo que éstos resultan activos en reacciones de interés en petroquímica o de química fina y en la síntesis de compuestos farmacéuticos.³⁵ Las principales desventajas de los catalizadores tipo Al-MCM-41 son su moderada acidez y menor estabilidad térmica e hidrotérmica en comparación con las zeolitas, lo que limita su empleo en procesos de craqueo catalítico. Por el contrario, los catalizadores mesoporosos ácidos encuentran su aplicación en procesos en los que los reactivos o productos sufran serias limitaciones difusionales en catalizadores convencionalmente zeolíticos. Este es el caso de muchas reacciones de interés en química fina, donde se trabaja con moléculas de alto peso molecular, necesiéndose elevadas conversiones y, sobre todo,

selectividades. La incorporación de otros iones de diferentes metales de transición (titanio, vanadio, manganeso, cromo, cobalto, etc.) ha permitido la aplicación de estos sólidos en reacciones de oxidación. De todos ellos el primero en incorporarse y el que, finalmente, ha resultado más prometedor es el titanio.³⁶ La sustitución isomórfica de iones silicio por aluminio depende tanto del precursor de aluminio como del método de preparación. En general, la incorporación de aluminio en las estructuras mesoporosas tipo MCM-41 conlleva la disminución del ordenamiento de la estructura del material, siendo este efecto tanto más acusado cuanto mayor es el contenido en aluminio.³⁷

En los últimos años se han preparado nuevas morfologías de sílice mesoporosa. Con el fin de dotarlas de propiedades que las hagan útiles como catalizadores heterogéneos, recientemente se han incorporado iones Al(III) en sílices helicoidales mesoporosas con ordenamiento hexagonal (Al-HMM).³⁸ Este es el primer ejemplo de incorporación de iones diferentes al silicio en sílices helicoidales encontrado en la bibliografía. Debido a la diferencia en la relación carga/radio entre el Si(IV) y el Al(III), la morfología helicoidal se pierde para contenidos de Al(III) mayor del 2% masa (véase Figura 12).

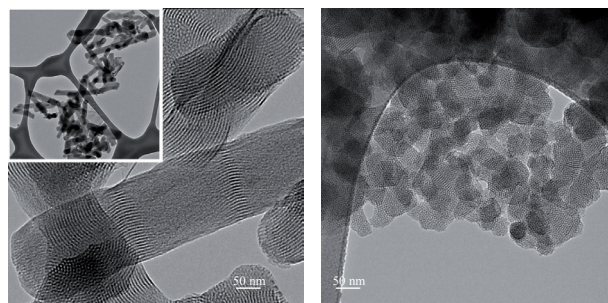


Figura 12. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión de los materiales Al-HMM conteniendo: a) 1% masa, escala del cuadro insertado 0,2 μm y b) 2% masa de aluminio respecto de silicio.

Estos materiales, Al-HMM, a pesar de su bajo contenido en Al(III), han resultado ser catalizadores altamente eficientes en la reacción de oxoacetilación de ciclohexanona asistida por microondas, realizada en colaboración de la Universidad de Córdoba. La actividad catalítica, en términos de conversión y selectividad, se ha comparado con otros catalizadores ácidos. Los resultados indican una actividad similar al ácido sulfúrico, como catalizador homogéneo, y superior a otros catalizadores heterogéneos comerciales (zeolitas y sílices mesoporosas dopadas con aluminio) pese a la menor cantidad de aluminio del material Al-HMM. Dicha actividad, además, se mantiene tras varios ciclos de reacción, lo cual supone un ahorro económico con respecto a los catalizadores homogéneos que, aunque son los que presentan, normalmente, la mayor actividad catalítica, son muy difíciles de recuperar tras la reacción.³⁸

Conclusiones

La combinación de técnicas tradicionales como sol-gel con otras novedosas, fundamentalmente provenientes de la nanociencia molecular, como el autoensamblaje molecular

con surfactantes ha permitido extender notablemente el arsenal de materiales con porosidad controlada. La funcionalización de estos sólidos mediante técnicas convencionales como la funcionalización de superficies presenta algunas limitaciones que pueden eliminarse, al menos en parte, gracias al uso de técnicas de síntesis *in situ* en las que la formación del sólido ocurre al mismo tiempo que la incorporación de la funcionalidad química a su estructura. En este trabajo de revisión se han descrito algunos ejemplos concretos de esta nueva estrategia y de las ventajas que presenta, fundamentalmente en catálisis heterogénea. Con el objetivo de mostrar la versatilidad de la metodología propuesta se han incorporado una gran variedad de funcionalidades químicas a la estructura de distintos materiales mesoporosos. En todos los casos, los materiales preparados mediante técnicas *in situ* han mostrado mejores resultados catalíticos, fundamentalmente en la reutilización y actividad de los materiales, observación que se ha relacionado con la mejor dispersión y anclaje de la fase activa en el sólido. Entre las líneas de investigación futuras destaca el uso de estos materiales en reacciones de interés comercial, tales como la valorización de biomasa y la incorporación de compuestos con actividad biológica en materiales de porosidad controlada.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos aquellos que han colaborado en el desarrollo de las líneas de investigación aquí descritas, especialmente a A. Sepúlveda y los Prof. J. Berenguer y E. Lalinde (Univ. La Rioja), I. Sorribes y la Prof. R. Llúsar (Univ. Jaume I), M. C. Pacheco y la Prof. C. Nájera (Univ. de Alicante), los Prof. A. Ribera y E. Coronado (ICMol, Univ. de Valencia), así como del Dr. R. Luque (Univ. de Córdoba). Este trabajo ha sido financiado por los proyectos ref. CTQ2005-09385-C03-02 (MEC), JCI-2008-2165 (MICINN), CTQ2011-28954-C02-01 (MICINN) y BEST2011/223 (GV). Nuestro agradecimiento, asimismo, a los SSTTI de la UA y al Prof. C. Untiedt (Univ. Alicante).

Bibliografía

- a) R. Atluri, Tesis Doctoral, Universidad de Uppsala, **2010**;
- b) J. M. White, J. Bercaw, *Opportunities for Catalysis in The 21st Century*, Basic Energy Sciences Advisory Committee Reports, Dpt. Energy USA, **2000**.
- J. García-Martínez, E. Serrano-Torregrosa Eds. *The Chemical Element. Chemistry's Contribution to Our Global Future*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**;
- b) E. Serrano, G. Rus, J. García-Martínez, *Renew. Sust. Energy Ren.* **2009**, *13*, 2373–2384.
- a) J. García-Martínez, *An. Quím.* **2006**, *102(1)*, 11–18;
- b) J. García-Martínez Ed. *Nuevas tecnologías para un desarrollo sostenible*, Pub. Univ. Alicante, Alicante, **2007**;
- c) J. García-Martínez Ed. *Materiales zeolíticos: síntesis, propiedades y aplicaciones*, Pub. Univ. Alicante, Alicante, **2002**.
- C. Kresge, M. E. Leonowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, J. S. Beck, *Nature* **1992**, *359*, 710–712.
- P. T. Tanev, T. J. Pinnavaia, *Science* **1995**, *267*, 865–867.
- S. A. Bagshaw, E. Prouzet, T. J. Pinnavaia, *Science* **1995**, *269*, 1242–1244.
- Q. Huo, D. I. Margolese, G. D. Stucky, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1147–1160.
- S. Che, A. E. Garcia-Bennett, T. Yokoi, K. Sakamoto, H. Kunieda, O. Terasaki, T. Tatsumi, *Nature Materials* **2003**, *2*, 801–805.
- a) C. E. Fowler, D. Khushalani, B. Lebeau, S. Mann, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 649–652;
- b) Q. Cai, Z. S. Luo, W. Q. Pang, Y. W. Fan, X. H. Chen, F. Z. Cui, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 258–263.
- J. García-Martínez, P. Brugarolas, S. Domínguez-Domínguez, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2007**, *100* 63–69.
- a) P. Yuan, L. Zhao, N. Liu, G. Wei, Y. Wang, G. J. Auchterlonie, J. Drennan, G. Q. Lu, J. Zou, C. Yu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1629–1637;
- b) T. Yokoi, K. Ogawa, D. Lu, J. N. Kondo, Y. Kubota, T. Tatsumi, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 2014–2016.
- F. Kleitz, U. Wilczok, F. Schüth and F. Marlow, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 3486–3489.
- W. Stöber, A. Fink, E. Bohn, *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26*, 62–69.
- a) M. K. Grun, I. Lauer, K. K. Unger, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 254–257;
- b) H. B. S. Chan, P. M. Budd, T. V. Naylor, *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 951–957;
- c) S. Liu, L. Lu, Z. Yang, P. Cool, E. F. Vansant, *Mater. Chem. Phys.* **2006**, *97*, 203–206.
- a) K. Suzuki, K. Ijari, H. Imai, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 462–463;
- b) Y. T. Shia, H. Y. Cheng, H. M. Nan, W. Chen, Q. Cai, B. H. Chen, X. D. Suna, Y. W. Yao, H. D. Li, *Mater. Chem. Phys.* **2010**, *120*, 193–198.
- A. I. Carrillo, N. Linares, E. Serrano, J. García-Martínez, *Mat. Chem. Phys.* **2011**, *129*, 261–269.
- a) A. I. Carrillo, Tesis Doctoral, Universidad de Alicante, **2011**;
- b) Y. Han, L. Zhao, J. Y. Ying, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2454–2459.
- a) Y. Battie, N. Destouches, L. Bois, F. Chassagneux, N. Moncoffre, N. Toulhoat, D. Jamon, Y. Ouerdane, S. Parola, A. Boukenter, *J. Nanopart. Res.* **2010**, *12*, 1073–1082;
- b) R. Sayah, L. Nadar, F. Vocanson, Y. Battie, S. Reynaud, R. Vera, A. Boukenter, N. Destouches, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2011**, *139*, 45–51;
- c) Y. Horiuchi, Y. Shimizu, T. Kamegawa, K. Mori, H. Yamashita, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6309–6314.
- N. Linares, E. Serrano, M. Rico, A. M. Balu, E. Losada, R. Luque, J. García-Martínez, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 9024–9035.
- a) K. Sarkar, M. Nandi, M. Islam, M. Mubarak, A. Bhaumik, *Appl. Catal. A* **2009**, *352*, 81–86;
- b) J. M. Richardson, C. W. Jones, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *297*, 125–134;
- c) M. Lagasi, P. Moggi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*–183.
- (a) T. Asefa, M. J. McLacchlan, N. Coombs, G. A. Ozin, *Nature* **1999**, *402*, 867–871;
- (b) S. Inagaki, S. Guan, T. Ohsuna, O. Terasaki, *Nature* **2002**, *416*, 304–307;
- (c) S. Inagaki, S. Guan, Y. Fukushima, T. Ohsuna, O. Terasaki *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9611–9614.
- N. Linares, A. E. Sepúlveda, M. C. Pacheco, J. R. Berenguer, E. Lalinde, C. Nájera, J. García-Martínez *New J. Chem.* **2011**, *35*, 225–234.
- a) X. Yang, F. Zhu, J. Huang, F. Zhang, H. Li, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 4925–4933;
- b) J. Huang, F. Zhu, W. He, F. Zhang, W. Wang, H. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1492–1493.
- G. Ozin, A. Arsenault, *Nanochemistry: A Chemical Approach to Nanomaterials*, Royal Society of Chemistry, London, **2005**.
- a) L. Barrio, J. M. Campos-Martín, M. P. Frutos-Escrig, J. L. G. Fierro, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2008**, *113*, 542–553;
- b) H. Y. Chen, W. M. H. Sachtler, *Catal. Today* **1998**, *42*, 73–83;
- c) Y. Wu, L. Zhang, G. Li, C. Liang, X. Huang, Y. Zhang, G. Song, J. Jia, C. Z. Hixiang, *Mater. Resear. Bull.* **2001**, *36*, 853–859.

26. C. Aprile, A. Abad, H. García, A. Corma, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4408–4413.
27. a) J. García-Martínez, N. Linares, S. Sinibaldi, E. Coronado, A. Ribera, *Microp. Mesop. Mat.* **2009**, *117*, 170–177; b) E. Coronado, A. Ribera, J. García-Martínez, N. Linares, L. M. Liz-Marzán, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 5682–5688.
28. M. Pillinger, I. S. Gonçalves, A. D. Lopes, P. Ferreira, J. Rocha, G. Zhang, M. Schafer, O. Nuyken, F. E. Kuhn, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 696–702.
29. K. Zama, Y. Imada, A. Fukuoka, M. Ichikawa, *Appl. Catal. A: Gen.* **2000**, *194–195*, 285–296.
30. a) K. Inumaru, T. Ishihara, Y. Kamiya, T. Okuhara, S. Yamanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7625–7628; b) A. C. Estrada, I. Santos, M. M. Q. Simoes, M. Neves, J. A. S. Cavaleiro, A. M. V. Cavaleiro, *Appl. Catal. A: Gen.* **2011**, *392*, 28–35.
31. a) V. P. Fedin, J. Czyniewska, R. Prins, T. Weber, *Appl. Catal. A: Gen.* **2001**, *213*, 123–132; b) K. Herbst, M. Brorson, A. Carlsson, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *325*, 1–7; b) M. Hidai, S. Kuwata, Y. Mizobe, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 46–52.
32. A. I. Carrillo, J. García-Martínez, R. Llusar, E. Serrano, I. Sorribes, C. Vicent, J. Alejandro Vidal-Moya, *Microp. Mesop. Mat.* **2011** (aceptado, DOI: 10.1016/j.micromeso.2011.10.005).
33. a) R. Llusar, S. Uriel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1271–1290; b) R. Hernandez-Molina, I. V. Kalinina, P. A. Abramov, M. N. Sokolov, A. V. Virovets, J. G. Platas, R. Llusar, V. Polo, C. Vicent, V. P. Fedin, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 306–314; c) A. G. Algarra, M. G. Basallote, M. J. Fernandez-Trujillo, R. Llusar, J. A. Pino-Chamorro, I. Sorribes, C. Vicent, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 3725–3735; d) M. Feliz, E. Guillamon, R. Llusar, C. Vicent, S. E. Stiriba, J. Perez-Prieto, M. Barberis, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1486–1492.
34. J. C. Beck, C. Chu, I. D. Jhonson, C. T. Kresge, M. E. Leonovicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, WO, 9111390.
35. J. P. Lourenço, A. Fernandes, C. Henriques, M. F. Ribeiro, *Micropor. Mesopor. Mater.* **2006**, *94*, 56–65.
36. J. García-Martínez en *Highlights of Chemistry. Nanostructured Porous Materials. Building matter from the bottom-up* (Ed. Bruno Pignataro) Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, pp. 47–72.
37. a) R. Ryoo, C. H. Ko, R. F. Howe, *Chem. Mater.* **1997**, *9*, 1607–1613; b) A. Corma, M. T. Navarro, J. Perez-Pariente, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 147–148; c) K. M. Reddy, I. Moudrakovski, A. Sayari, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1059–1060; d) P. T. Tanev, M. Chibwe, T. J. Pinnavaia, *Nature* **1994**, *368*, 317–321; e) A. Sayari, C. Danumah, I. L. Moudrakovski, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 813–815.
38. A. I. Carrillo, E. Serrano, R. Luque, J. García-Martínez, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5163–5165.



4º CONCURSO DE QUÍMICA

Curso Académico 2011-2012

LA QUÍMICA EN MI CIUDAD

Dirigido a grupos de alumnos y profesores de ESO y Bachillerato de la provincia de Málaga

Tres categorías de premios

- para grupos de ESO
- para grupos de Bachillerato

En cada una de ellas los galardones serán

- Un primer premio de 600 €
- Un segundo premio de 400 €
- Un tercer premio de 200 €

Información y bases:

<http://www.rseqmalaga.uma.es>
rseqmalaga@uma.es

Dr. Juan T López Navarrete

Presidente de la Sección Territorial de Málaga de la RSEQ
 Dpto. de Química Física. Facultad de Ciencias.

Universidad de Málaga

Tif: 952-132018; teodomiro@uma.es
 29071-MÁLAGA

Dr. Francisco Nájera

Secretario de la Sección Territorial de Málaga de la RSEQ
 Dpto. de Química Orgánica. Facultad de Ciencias.

Universidad de Málaga

Tif: 952-132023; najera@uma.es
 29071-MÁLAGA

PATROCINA



COLABORAN



facultad de ciencias



Ingeniería cristalina de complejos polinucleares: construcción de nuevos materiales moleculares

Jorge Pasán

Resumen: En este artículo utilizaremos la ingeniería cristalina de polímeros de coordinación como base para la síntesis de materiales moleculares. El diseño de estos materiales puede realizarse mediante el conocimiento adquirido por la cristalografía sobre las interacciones débiles que dirigen la formación de los cristales. Concretamente veremos como la utilización de ciertos ligandos nos permitirá construir estructuras robustas a partir de compuestos de coordinación bidimensionales.

Palabras clave: Ingeniería cristalina, complejos polinucleares, cristalografía, redes metal-orgánicas, magnetismo.

Abstract: In this article we show how the crystal engineering of polynuclear compounds can be considered a tool for the synthesis of molecular materials. The design of these materials relies on the acquired knowledge of the intermolecular interactions driving the formation of crystals through crystallography. In particular, the construction of robust three-dimensional structures based on layered coordination compounds will be discussed.

Keywords: Crystal Engineering, Polynuclear compounds, Crystallography, Metal-Organic Frameworks, Magnetism.

Introducción

La ingeniería de cristales consiste en el diseño y síntesis de materiales cristalinos mediante el auto-ensamblaje de unidades moleculares más pequeñas con el objetivo de fabricar materiales multifuncionales.¹ Está considerada una parte de la química supramolecular en la que se aprovecha el conocimiento de las interacciones entre moléculas para obtener un material con la estructura deseada, al fin y al cabo, “el cristal es la supermolécula por excelencia”.² Hay que aclarar, sin embargo, que el diseño de materiales es diferente de la predicción estructural. Aunque se han realizado grandes avances en este terreno, la predicción sistemática de las estructuras cristalinas (incluyendo parámetros de celda y grupo espacial) es todavía un sueño. El diseño consiste en ejercer cierto control sobre la tipología estructural y la topología de la red, y se basa en el conocimiento previo de las interacciones intermoleculares que pueden tener lugar en el sistema en cuestión. Por tanto, la pregunta a plantearse es ¿cómo se organizan las

moléculas para formar un cristal, y qué fuerzas intervienen? La respuesta nos permitirá pensar en la forma o los grupos funcionales que debe tener una molécula para dar lugar a una estructura determinada, es decir, nos facilitará el diseño de un determinado material.

Entre las interacciones involucradas en la formación de cristales, se encuentran fuerzas isotropas como las iónicas y las de dispersión, y otras direccionales como los enlaces covalentes, de hidrógeno y las interacciones $\pi \cdots \pi$ y de Van der Waals. El hecho de que las energías de las interacciones intermoleculares que gobiernan el empaquetamiento sean de un orden de magnitud similar y de que se puedan presentar simultáneamente en los cristales, impide realizar una predicción exacta de la estructura cristalina. Sin embargo, ello no excluye cierto diseño y control sobre la estructura que se obtiene.

Entonces, si las interacciones que dirigen el empaquetamiento de las moléculas en el cristal son energéticamente similares, ¿cómo podemos plantear controlar alguno? La respuesta está en la existencia de ciertos patrones de repetición en el empaquetamiento cristalino. Para observar estos patrones se requiere información sobre un gran número de estructuras cristalinas de compuestos moleculares. La cristalografía es la ciencia que versa sobre el estudio de los cristales,³ y su desarrollo junto con el avance técnico de los difractómetros en las últimas décadas ha permitido la resolución de las estructuras cristalinas de gran cantidad de sustancias. Toda esta información se ha ido incorporando a las bases de datos cristalográficas, en particular a la *Cambridge Structural Database* (CSD).⁴ Estas bases de datos poseen herramientas para el análisis de la geometría de coordinación, de enlaces, moléculas y, en particular, para el análisis de las interacciones intermoleculares. De esta forma se ha encontrado que no sólo los enlaces de hidrógeno (aquéllos formados por dadores electrón atrayentes y aceptores electronegativos, como O-H \cdots O, N-H \cdots O, etc), sino que interacciones más débiles del tipo C-H \cdots O tienen una



J. Pasán

Laboratorio de Rayos X y Materiales Moleculares.
Dpto. Física Fundamental II. Universidad de La Laguna.
Avda. Astrofísico Francisco Sánchez s/n. 38204. La Laguna.
Santa Cruz de Tenerife.
C-e: jpasang@ull.es

Recibido: 26/07/2011. Aceptado: 01/09/2011.

direccionalidad muy marcada.⁵ Del mismo modo, M. Etter concretó una serie de reglas para el empaquetamiento de moléculas mediante enlaces de hidrógeno:⁶

1. Todos los buenos dadores y aceptores formarán enlaces de hidrógeno.
2. Enlaces de hidrógeno intramoleculares formando anillos de seis miembros prevalecen sobre la formación de enlaces intermoleculares.
3. Una vez formados los enlaces intramoleculares, los mejores dadores y aceptores formarán enlaces de hidrógeno intermoleculares.

G. R. Desiraju también encuentra patrones fijos de asociaciones por interacciones débiles entre grupos funcionales, a los que denomina ‘sintones supramoleculares’.⁷ Los sintones consisten en fragmentos moleculares que incluyen las asociaciones supramoleculares entre ellos (algunos de ellos pueden verse en la Figura 1).

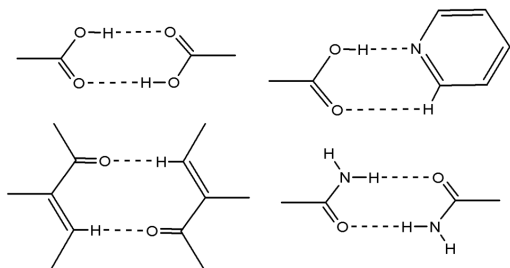


Figura 1. Ejemplos de sintones supramoleculares.

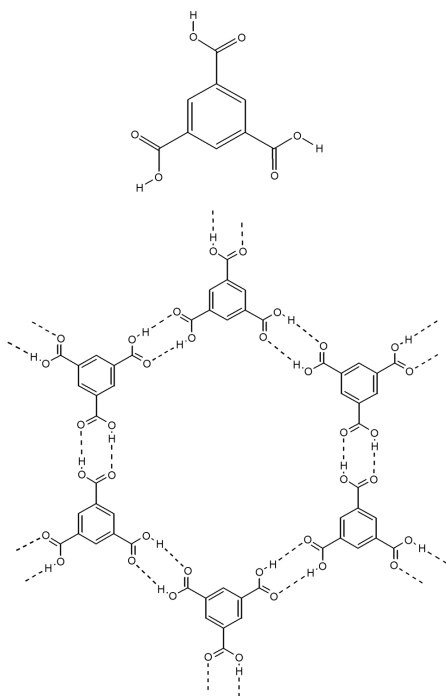


Figura 2. El ácido trimésico (arriba) y el esquema de la estructura en panal de abeja que forma en el estado sólido (abajo).

Este marco conceptual está en el origen de la moderna ingeniería cristalina, en la que los sólidos moleculares se diseñan basándose en la rigidez y fiabilidad de estos sintones supramoleculares. Como ejemplo, podemos observar la estructura en panal de abeja que se forma al cristalizar el ácido trimésico (ácido 1,3,5-benzenotricarboxílico, Figura 2).⁸ Al estar los grupos carboxílicos orientados con un ángulo de 120° entre ellos y establecer conexiones lineales con las moléculas vecinas, se forma una red con topología 6³ “en la que seis sintones unen 6 moléculas de ácido trimésico” para formar cada uno de los anillos de la red. Por tanto, se puede establecer cierto control sobre la estructura resultante si existe un número limitado de grupos funcionales capaces de interactuar.

Las interacciones débiles dirigen el empaquetamiento de las moléculas para formar el cristal y teniendo en cuenta que la mayoría de las propiedades químicas y físicas que presentan los materiales son macroscópicas, existe un gran interés en conocer estas interacciones para poder diseñar racionalmente un material. No sólo los sistemas orgánicos que comprenden moléculas aisladas están sujetos a este paradigma, también los compuestos polinucleares mono- o bidimensionales siguen estas reglas complejas a la hora de empaquetarse para formar el cristal. Veremos cómo podemos tratar de controlar el empaquetamiento de compuestos polinucleares mediante la ingeniería cristalina.

Compuestos polinucleares

Los compuestos polinucleares homometálicos se obtienen mediante la reacción de un ión metálico con un ligando puente (Figura 3). Dependiendo del número de posiciones vacantes en el entorno del ión metálico, la estructura resultante puede extenderse en una, dos o tres dimensiones. Cuando el sistema se extiende en las tres direcciones del espacio, se le suele denominar red metal-orgánica (MOF, *metal-organic framework*).⁹ El ligando debe ser una molécula

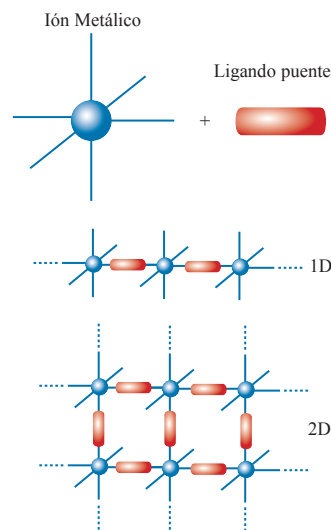


Figura 3. Esquema del diseño de compuestos polinucleares mono(1D) y bidimensionales (2D). El ión metálico presenta posiciones vacantes que pueden ser ocupadas por los ligandos puente.

la orgánica y debe tener al menos dos átomos dadores para que pueda actuar como puente. Entre ellos, los rígidos son especialmente importantes, pues permiten cierto diseño en el proceso de ensamblaje. La elección del ligando nos permitirá variar las propiedades químicas y físicas que presente el compuesto polinuclear.

Los ligandos más utilizados son los que poseen N- u O-dadores (Figura 4). El ligando 4,4'-bipiridina es uno de los más destacados en la construcción de redes metal-orgánicas. Conecta iones metálicos de manera lineal, de tal forma que las redes que forma son muy predecibles. Por ejemplo, utilizando un ión con coordinación octaédrica y ocupando todas las posiciones de coordinación obtendremos una estructura cúbica. S. Kitagawa ha sintetizado un buen número de sistemas basados en este ligando con aplicaciones en materiales porosos.¹⁰

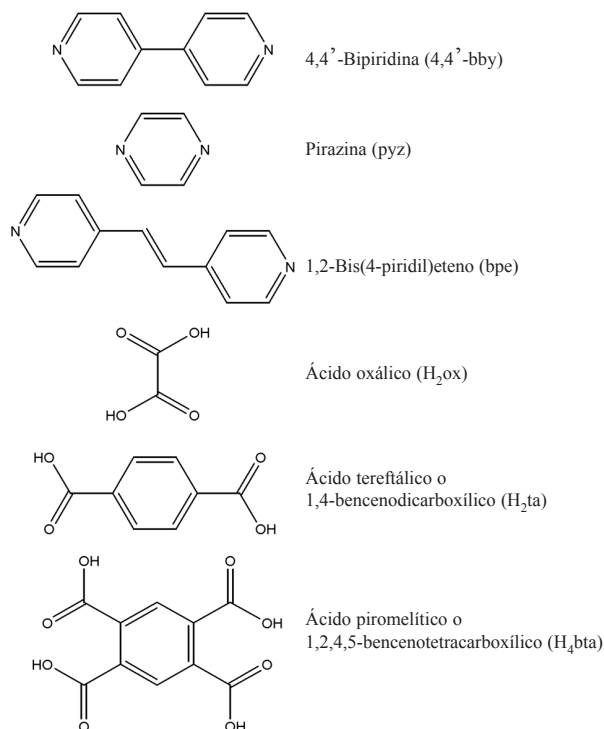


Figura 4. Algunos ligandos orgánicos usados en la construcción de redes metal-orgánicas.

Los ligandos orgánicos se pueden combinar para dar lugar a sistemas multifuncionales, en los que cada componente orgánico aporta una propiedad. También se seleccionan en función de la geometría que presentan para sistemas en los que se requieren cavidades con una topología particular. En ocasiones, es conveniente limitar el número de posiciones vacantes en el entorno de coordinación del ión metálico. Esto se realiza mediante la utilización de ligandos de bloqueo, los cuales saturan posiciones en el poliedro de coordinación del ión metálico evitando así un incremento no deseado de la nuclearidad. Esta idea fue introducida con éxito en redes basadas en el puente -CN- por M. Julve para el diseño de cadenas imán.¹¹

Nuestra estrategia para el diseño de materiales moleculares consistirá en la preparación de redes metal-orgánicas con ligandos orgánicos flexibles que puedan ser modificadas *a posteriori* mediante ingeniería cristalina.

El ácido malónico: un ligando flexible

Desde hace más de una década, nuestro grupo de investigación comenzó a trabajar en las redes que se podían construir con el ligando malonato (dianión del ácido propanodioico, Figura 5). Este estudio tiene como punto de partida la gran cantidad de redes y estructuras que forma el ligando oxalato (dianión del ácido etanodioico, Figura 4).¹² Ambos son ácidos dicarboxílicos pero el grupo metileno central en el ácido malónico confiere una mayor flexibilidad a los grupos COO⁻ y por tanto la topología del compuesto polinuclear resultante no podrá ser diseñada *a priori* como sucede con el oxalato. La estrategia para diseñar materiales cuando utilizamos un ligando flexible y poco predecible es diferente a la seguida cuando tratamos con componentes orgánicos rígidos. Antes de poder ejercer cierto control sobre las estructuras generadas por nuestro ligando flexible necesitamos conocer cuales son las estructuras que resultan cuando interacciona con los diferentes iones metálicos. Este conocimiento nos permitirá realizar modificaciones de la red utilizando coligandos o variaciones de nuestro ligando de partida (Figura 5).

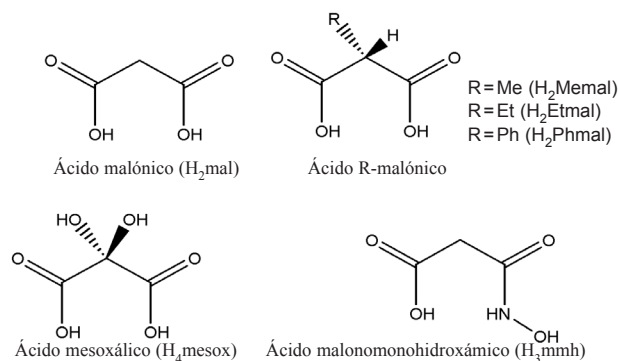


Figura 5. El ácido malónico y algunos de sus derivados.

Complejos de cobre(II)

En el caso del ligando malonato y con el cobre(II) como ión metálico se han obtenido hasta cinco estructuras diferentes.¹³ Tres de ellas son compuestos moleculares, otra es una cadena de iones Cu(II) a puente carboxilato y la última es un compuesto tridimensional. En la Figura 6 se puede observar

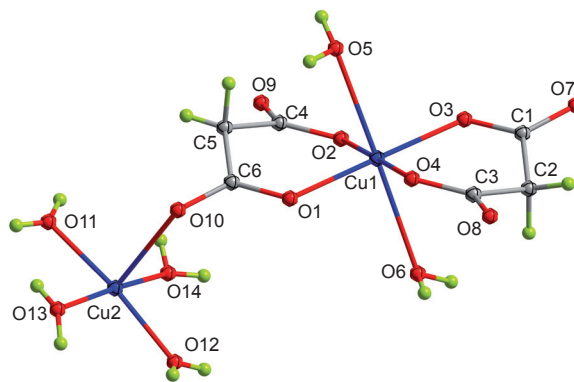


Figura 6. Estructura del complejo dinuclear [Cu₂(H₂O)₄][Cu(mal)₂(H₂O)₂] (H₂mal=ácido malónico).

el modo de coordinación del ligando malonato en un complejo dinuclear.

Esta coordinación, en la que el malonato actúa como ligando bidentado hacia un átomo de cobre es la más usual. Los dos átomos de oxígeno que permanecen sin enlazarse, pueden coordinarse a otros metales de forma que el carboxilato hace de puente entre ellos. Dado que se sabe que el puente carboxilato es un buen transmisor de interacciones magnéticas entre los centros paramagnéticos que conecta, este tipo de materiales tiene su principal aplicación en el campo del magnetismo molecular.¹⁴

La formación de diferentes estructuras en el sistema malonato/Cu(II) da idea de la dificultad para diseñar materiales cuando se trabaja con ligandos flexibles. Ya que las interacciones débiles juegan un papel importante en la formación de una u otra especie, la mejor estrategia es introducir algún sustituyente que permita controlar el empaquetamiento. Para ello se modificó el ácido malónico con la inserción de grupos funcionales mediante la sustitución de uno de los hidrógenos del metileno central (Figura 5). Así, el complejo formado por la reacción entre el ácido fenilmalónico y el ión Cu(II) resulta ser una estructura en capas tipo bocadillo en la que todos los grupos fenilo del ligando se orientan para formar una capa hidrofóbica (Figura 7).¹⁵

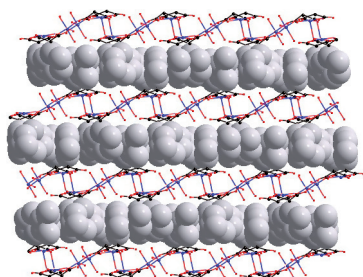


Figura 7. Empaquetamiento cristalino del complejo $[[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_3][\text{Cu}(\text{Phmal})_2]]_n$ visto a lo largo del eje b (H_2Phmal =ácido fenilmalónico).

Este resultado es muy interesante puesto que hemos logrado modificar el empaquetamiento cristalino de un sistema añadiendo un grupo funcional que sólo establece interacciones ‘débiles’ con su entorno. Los grupos fenilo establecen interacciones $\pi \cdots \pi$ cara a cara con cierto desplazamiento, con distancias entre centros de los anillos de 3,954(3) Å. Este valor se sitúa en el intervalo de los que figuran en la bibliografía para este tipo de interacción.¹⁶

Nuestros resultados muestran que la presencia de un grupo tan voluminoso como el fenilo no es necesaria para agrupar el sistema en capas, ya que esto también ocurre cuando las interacciones débiles las generan grupos tan pequeños como el metilo.

Derivados del ácido malónico

La reacción del ácido metilmalónico con una sal de cobre(II) en condiciones de pH neutro da lugar al compuesto de fórmula $[\text{Cu}(\text{Memal})(\text{H}_2\text{O})]_n$ (H_2Memal =ácido metilmalónico).¹⁷ Esta red metal-orgánica (MOF) está formada por láminas de iones cobre(II) unidos por puentes carboxilato

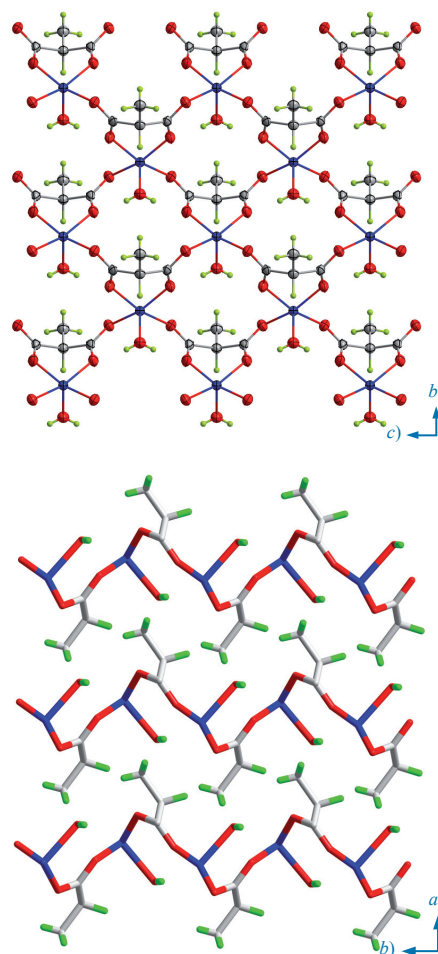


Figura 8. Estructura cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{Memal})(\text{H}_2\text{O})]_n$ visto desde el eje cristalográfico a (arriba) y c (abajo).

con el ligando metilmalonato situado de tal forma que los grupos metilo están orientados perpendicularmente a estas capas (Figura 8). Si observamos la ubicación de los átomos de cobre dentro de la lámina, podemos observar que forman una red cuadrada [una red (4,4)], cuyos lados los definen los grupos carboxilato. Esta topología es muy habitual cuando intervienen centros metálicos con un entorno cuadrado y ligandos lineales. En nuestro caso, los grupos COO^- ocupan posiciones ecuatoriales del entorno del ión Cu(II), mientras que en la posición apical está situada una molécula de agua [Figura 8 (arriba)]. Las capas están plegadas (como vemos en la parte inferior de la Figura 8) de tal forma que los metilos del ligando van ocupando alternativamente posiciones por encima y por debajo de la lámina, que además se van intercalando con los metilos de las capas adyacentes. Esto se traduce en una distancia interlamina entre átomos de cobre bastante corta [6,203(3) Å].

El análisis de las propiedades magnéticas de este compuesto reveló que existe una interacción ferromagnética dominante intralamina. Podría entonces ser una buena estrategia unir estos planos ferromagnéticos para conseguir una ordenación tridimensional ferromagnética. La respuesta reside de nuevo en la ingeniería cristalina como veremos a continuación.

Ejemplos de ingeniería cristalina

Para interconectar las láminas de metilmalonato de cobre(II) tendremos que utilizar un coligando. Este coligando debe ser lineal y poder enlazarse simultáneamente a iones cobre(II) de capas adyacentes. Además, y puesto que la reacción de síntesis ocurre en agua, debemos usar un coligando que sea capaz de desplazar la molécula de agua que ocupa la posición apical del Cu(II) en $[\text{Cu}(\text{Memal})(\text{H}_2\text{O})]_n$. Los ligandos elegidos serán del tipo diazina (los tres primeros representados en la Figura 4), rígidos y como tienen diferente longitud podremos variar la separación entre capas a voluntad.

En el caso de la pirazina (pyz), se obtiene el complejo $[\text{Cu}_2(\text{Memal})_2(\text{pyz})]_n$ cuya estructura cristalina está representada en la Figura 9, en la que los planos son idénticos a los obtenidos para $[\text{Cu}(\text{Memal})(\text{H}_2\text{O})]_n$ [Figura 8 (arriba)]. La pirazina conecta láminas adyacentes dando lugar a una estructura tridimensional. Las capas no están apiladas regularmente como en el caso anterior [Figura 8 (abajo)] sino que forman una estructura *ABABAB* de tal forma que la pirazina pueda ocupar la posición apical del entorno de coordinación de iones Cu(II) de láminas adyacentes. En este caso, la separación interlaminar más corta entre iones Cu(II) es de 6,6546(5) Å, un valor un poco más pequeño que la separación a través de la pirazina [7,3716(5) Å]. Esto es debido al plegado de los planos y a que la pirazina no se sitúa perpendicularmente a las láminas.

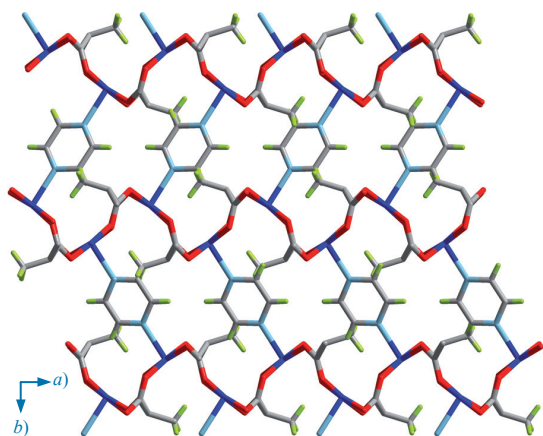


Figura 9. Estructura cristalina del compuesto $[\text{Cu}_2(\text{Memal})_2(\text{pyz})]_n$ vista desde el eje cristalográfico *c*.

Podemos variar la separación interlaminar cambiando el coligando por otro de mayor longitud, por ejemplo, la 4,4'-bipiridina (4,4'-bpy). Así, en la estructura cristalina del compuesto $[\text{Cu}_2(\text{Memal})_2(4,4'\text{-bpy})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ que se puede observar en la Figura 10, la separación más corta entre iones Cu(II) de planos adyacentes es 8,2709(10) Å, aunque a través de la 4,4'-bpy, la distancia entre átomos de cobre es de 11,1261(11) Å.

Los planos están plegados y apilados según la secuencia *ABABAB* al igual que sucede en el caso del complejo con pirazina. La diferencia más importante es que en el caso del complejo con 4,4'-bpy el ión cobre(II) tiene entorno octaédrico elongado, en lugar de pirámide de base cuadrada como en

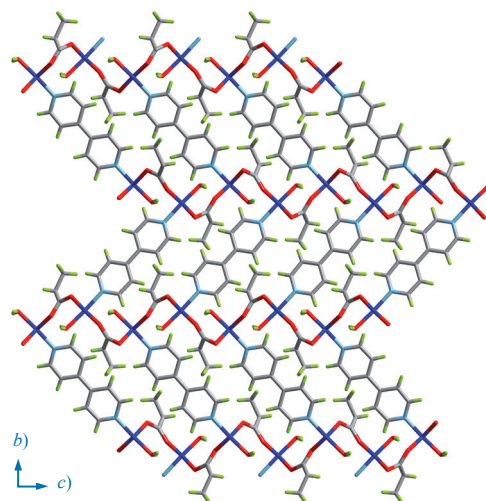


Figura 10. Estructura cristalina del compuesto $[\text{Cu}_2(\text{Memal})_2(4,4'\text{-bpy})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ vista desde el eje cristalográfico *a*.

los casos anteriores. El hecho de que las láminas estén más separadas puede ser la causa de que una molécula de agua haya pasado a integrar la esfera de coordinación del Cu(II).

La pirazina y la 4,4'-bipiridina son conectores que actúan como vías de canje antiferromagnéticas¹⁸ que al competir con el ferromagnetismo intralaminar, da lugar a sistemas metamagnéticos (sistemas que presentarán una transición ferro-antiferromagnética en función del campo aplicado).¹⁹

La conexión entre planos puede realizarse mediante interacciones supramoleculares, utilizando un coligando capaz de actuar simultáneamente como dador y aceptor de enlaces de hidrógeno. En este caso hemos utilizado los planos construidos con el fenilmalonato de cobre(II) unidos a través del coligando isonicotinamida (Figura 11).

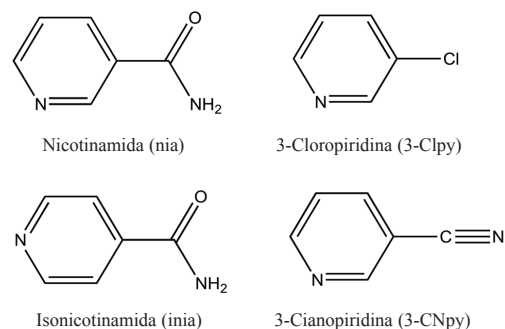


Figura 11. Coligandos usados en la construcción de redes supramoleculares.

El grupo amida puede formar dos sintones principales, el dímero y el lineal polimérico (*catemer*). Si la piridina queda coordinada a átomos de cobre(II) de los planos adyacentes, en ambos casos, las láminas quedarán unidas por enlaces de hidrógeno.

La estructura cristalina del $[\text{Cu}(\text{Phmal})(\text{inia})(\text{H}_2\text{O})]_n$ (inia=isonicotinamida) pudo resolverse a partir de cristales obtenidos mediante cristalización por difusión lenta en tubos

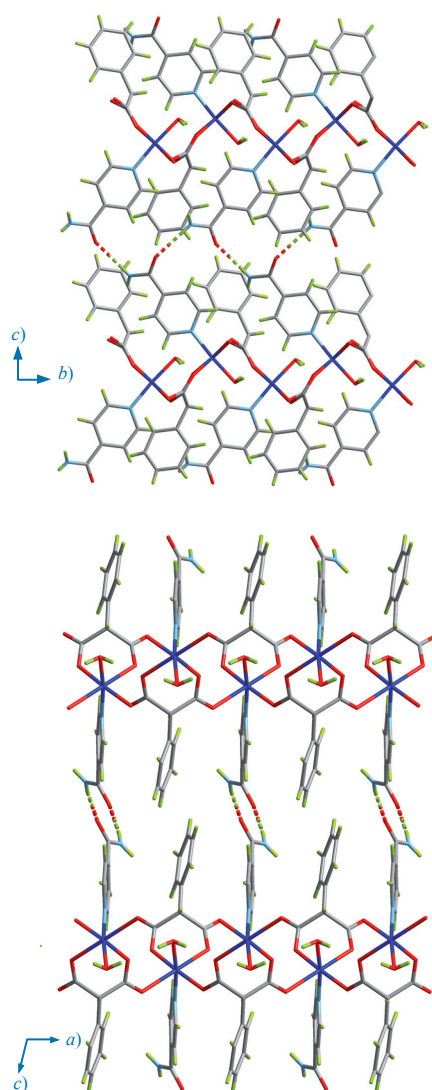


Figura 12. Estructura cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{Phmal})(\text{inia})(\text{H}_2\text{O})]_n$ vista desde el eje cristalográfico *a* (arriba) y *b* (abajo).

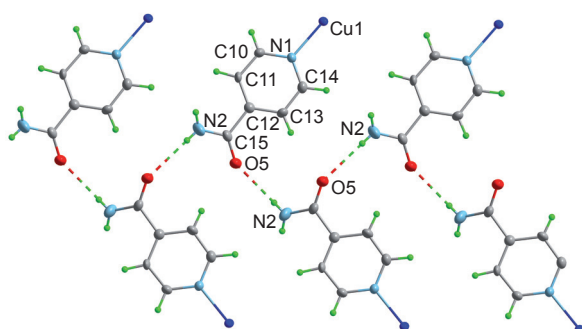


Figura 13. Vista de la conexión mediante enlaces de hidrógeno en forma de polímero lineal entre grupos amida de ligandos isonicotinamida de planos adyacentes en el compuesto $[\text{Cu}(\text{Phmal})(\text{inia})(\text{H}_2\text{O})]_n$.

en H^{20} . Tal como puede verse en la Figura 12, la estructura en planos observada en los casos anteriores se conserva y éstos quedan conectados a través de puentes de hidrógeno entre los grupos amida en forma de polímero lineal (Figura 13).

La distancia interplanar ha aumentado [la separación más corta entre iones cobre(II) de planos consecutivos es $13,390(3) \text{ \AA}$] y la secuencia de apilamiento ahora es *AAAAAA*. Este es el primer material en el que la isonicotinamida es usada con el fin de apilar polímeros de coordinación bidimensionales.

Diseño de precursores tri- y pentanucleares de Cu(II)

El ligando malonato se puede modificar también de manera que los grupos sustituyentes participen activamente en la coordinación con los iones metálicos. En particular, hemos explorado dos modificaciones que han dado lugar a precursores polinucleares (complejos de coordinación que pueden usarse como ligandos en una síntesis posterior), son el ácido malonomonohidroxámico (H_3mmh) y el ácido mesoxálico (H_4mesox ; Figura 5).²¹

En el primer caso, se ha sustituido un grupo carboxílico por un hidroxámico con la intención de incrementar el canje magnético, aparte de aumentar la habilidad coordinativa del ligando. La reacción de este ácido con una sal de cobre(II) resulta en el compuesto $\{[\text{K}(\text{H}_2\text{O})_2]_2[\text{Cu}_5(\text{mmh})_4]\}_n$ en el que cuatro ligandos son capaces de coordinar cinco átomos de cobre (Figura 14).^{21a} La unidad pentanuclear $[\text{Cu}_5(\text{mmh})_4]^{2-}$ es básicamente plana con los ligandos mmh localizados en las esquinas de un cuadrado, mientras que cuatro átomos de cobre(II) se encuentran situados en los lados y uno en el centro. Estas entidades están apiladas en la estructura cristalina formando columnas unidas por los átomos de potasio (Figura 15) con una separación mínima de $3,15 \text{ \AA}$. La interacción magnética entre los cinco átomos de cobre(II) es antiferromagnética y de cierta intensidad, de tal forma que por debajo de 25 K la unidad pentanuclear se encuentra en un estado fundamental de doblete de espín. Además, como vemos en la Figura 14, estas unidades pentanucleares pueden utilizarse como ligandos frente a otros iones metálicos, puesto que átomos de oxígeno de los grupos carboxilato del ligando mmh quedan libres para una posterior coordinación.

El ácido mesoxálico al reaccionar con una sal de cobre(II) forma un agregado trinuclear con simetría C_3 con tres ligandos en el exterior y tres átomos de cobre centrales construyendo un triángulo plano (Figura 16). Esta unidad trinuclear

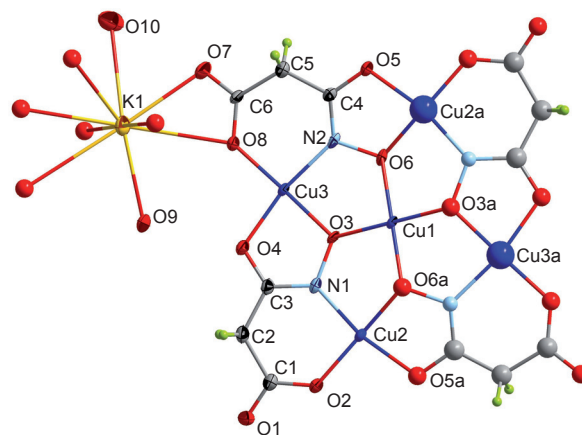


Figura 14. Estructura del complejo $\{[\text{K}(\text{H}_2\text{O})_2]_2[\text{Cu}_5(\text{mmh})_4]\}_n$.

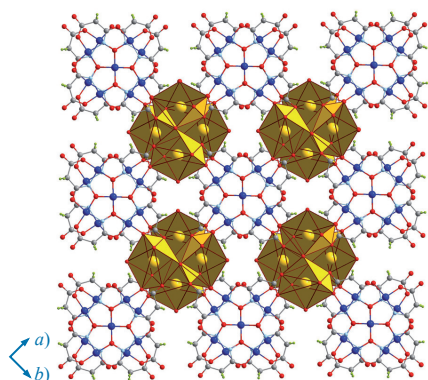


Figura 15. Vista de la estructura cristalina del compuesto $\{[K(H_2O)_2]_2[Cu_3(mmh)_4]\}_n$ desde el eje cristalográfico c donde se observan las unidades pentanucleares apiladas a lo largo del eje c unidas a través de átomos de potasio (en amarillo).

$[Cu_3(Hmesox)_3]^{3-}$, que se ha aislado como sal potásica, es un precursor ideal puesto que, además de ser una unidad aniónica, tres áreas de la molécula quedan libres para coordinar en forma de anillos quelato de seis miembros. Las propiedades magnéticas de esta unidad son similares a las del precursor pentanuclear, con interacciones antiferromagnéticas entre los átomos de cobre que estabilizan un estado fundamental doblete de espín por debajo de 65 K.

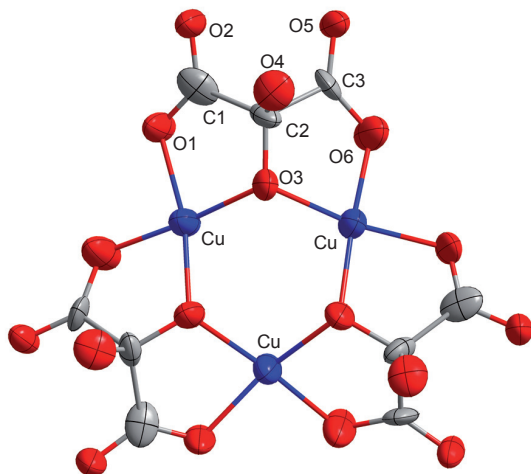


Figura 16. Estructura del complejo precursor $[Cu_3(Hmesox)_3]^{3-}$ (los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad).

El precursor $[Cu_3(Hmesox)_3]^{3-}$ puede actuar como un ligando tritópico hacia otros iones metálicos. En el caso del ión cobalto(II) se forma una red tridimensional aniónica (10,3)- a en la que tres unidades $[Cu_3(Hmesox)_3]^{3-}$ coordinan a un átomo de Co(II) para dar lugar al complejo $\{(Ph_4P)_2[CoCu_3(Hmesox)_3Cl]\}$. La estructura cristalina presenta canales quirales ocupados por los cationes de tetrafenilfosfonio (Figura 17) con un 74% del volumen de la celda unidad ocupado por el solvente. Además, al tratarse de un compuesto heteronuclear en el que las unidades trinucleares de Cu(II) interaccionan magnéticamente con átomos de Co(II), el sistema se comporta como un imán por debajo de una $T_c = 17.2$ K.

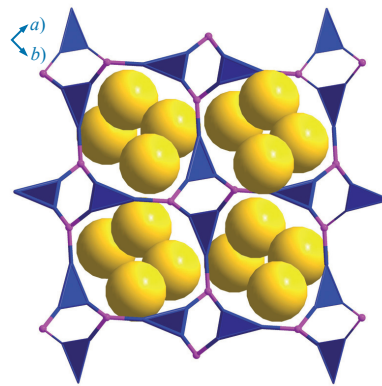


Figura 17. Vista a lo largo del eje c de la estructura cristalina del complejo $\{(Ph_4P)_2[CoCu_3(Hmesox)_3Cl]\}$. Cada precursor $[Cu_3(Hmesox)_3]$ (triángulos azules) une tres átomos de cobalto(II) (rosa) que a su vez está unido a tres unidades trinucleares de cobre(II). El tetrafenilfosfonio (bolas amarillas) ocupa las cavidades de la estructura.

Conclusiones

El diseño y construcción de nuevos compuestos de coordinación basados en ligandos flexibles tiene que desarrollarse con una perspectiva diferente a la utilizada cuando los reactivos de partida son rígidos y su comportamiento predecible. La estrategia debe ser similar a la utilizada en la ingeniería cristalina, en la que se buscan patrones estructurales repetitivos (ej. sintones supramoleculares) para después emplearlos en el diseño y síntesis de nuevos compuestos.

En nuestro caso, encontramos que la formación de redes metal-orgánicas bidimensionales de cobre(II) está muy favorecida cuando al ligando malonato se le inserta un grupo funcional en su carbono central (R-malónico en la Figura 5). Utilizando coligandos rígidos que actúen como pilares podemos conectar estas redes planas, pero también podemos unir las supramolecularmente utilizando el sintón adecuado.

La química de coordinación de otros ligandos flexibles o que presenten isomería serán parte del futuro de nuestro trabajo, incluyendo la sustitución en el ligando malonato de grupos funcionales que influyan, no sólo en el empaquetamiento cristalino, sino que puedan coordinarse con los iones metálicos para extender la red metal-orgánica.

Agradecimientos

Mi agradecimiento más sincero a la Prof. Catalina Ruiz-Pérez por su valiosa e inestimable labor de dirección en esta investigación, al Prof. Miguel Julve, al Dr. Joaquín Sanchiz y al Prof. Francesc Lloret por la continuada colaboración en su desarrollo, así como a los miembros del Laboratorio de Rayos X y Materiales Moleculares (MATMOL). La financiación de esta actividad investigadora con fondos públicos por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos MAT2010-16981, DPI2010-21103-C04-03, Consolider INGENIO2010 CSD2006-00015 'La Factoría') y del Gobierno de Canarias (proyecto PIL2070901 y proyecto estructurante NANOMAC al que agradezco en particular mi contrato postdoctoral) han hecho que este trabajo sea una realidad.

Bibliografía

1. a) G. R. Desiraju, *Crystal Engineering: The Design of Organic Solids*, Elsevier, Amsterdam, **1989**; b) J. W. Steed, D. R. Turner, K. J. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, Wiley, Chichester, **2007**; c) J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, Wiley, Chichester, **2000**; d) E. R. T. Tiekink, J. J. Vittal, M. J. Zaworotko, *Organic Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering*, Wiley, New York, **2010**; e) L. Brammer, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 476–489; f) K. Biradha, C. Y. Su, J. J. Vittal, *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 875–886.
2. J. D. Dunitz in *Perspectives in Supramolecular Chemistry, Vol. 2: The Crystal as a Supramolecular Entity*, (Ed.: G. R. Desiraju), Wiley, Chichester, **1996**.
3. F. H. Cano, M. Martínez-Ripoll, *An. Quim.* **2003**, *99*(2), 131–137.
4. F. H. Allen, *Acta Cryst.*, **2002**, *B58*, 380–388.
5. T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76.
6. M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120–126.
7. a) G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2311–2327; b) G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8342–8356.
8. D. J. Duchamp, R. E. Marsh, *Acta Cryst.* **1969**, *B25*, 5–19.
9. a) B. Moulton, M. J. Zaworotko, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1629–1658; b) C. Janiak, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1431–1434; c) C. Janiak, *Dalton Trans.* **2003**, 2781–2804; d) N. L. Rosi, M. Eddaoudi, J. Kim, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, *CrystEngComm* **2002**, *4*, 401–404; e) A. K. Cheetham, C. N. R. Rao, R. K. Feller, *Chem. Commun.* **2006**, 4780–4795.
10. S. Noro, R. Kitaura, M. Kondo, S. Kitagawa, T. Ishii, H. Matsuzaka, M. Yamshita, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2568–2583.
11. a) R. Lescouëzec, L. M. Toma, J. Vaissermann, M. Verdaguer, F. S. Delgado, C. Ruiz-Pérez, F. Lloret, M. Julve, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2691–2729; b) L. M. Toma, R. Lescouëzec, J. Pasán, C. Ruiz-Pérez, J. Vaissermann, J. Cano, R. Carrasco, W. Wernsdorfer, F. Lloret, M. Julve, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4842–4853.
12. Algunos ejemplos pueden encontrarse en: a) E. Coronado, J. R. Galán-Mascarós, C. J. Gómez-García, V. Laukhin, *Nature* **2000**, *408*, 447–479; b) S. Decurtins, H. W. Schmalle, P. Schnewly, J. Ensling, P. Gülich, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9521–9528; c) G. Ballester, E. Coronado, C. Giménez-Saiz, F. M. Romero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 792. d) D. Armentano, G. De Munno, F. Lloret, A. V. Palií, M. Julve, *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2007–2013; e) M. Gruselle, C. Train, K. Boubekeur, P. Gredin, N. Ovanesyan, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2491–2500; f) J. Martínez-Lillo, D. Armentano, G. De Munno, W. Wernsdorfer, J. M. Clemente-Juan, J. Krzystek, F. Lloret, M. Julve, J. Faus, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 3027–3038.
13. a) D. Chattopadhyay, S. K. Chattopadhyay, P. R. Lowe, C. H. Schwalbe, S. K. Mazumder, A. Rana, S. Ghosh, *Dalton Trans.* **1993**, 913–916; b) I. G. Filippova, *Russ. J. Coord. Chem. J. Chem. Soc.* **2000**, *26*, 276; c) I. G. Filippova, V. Kh. Kravtsov, M. Gdanec, *Russ. J. Coord. Chem.* **2000**, *26*, 809–816; d) C. Ruiz-Pérez, J. Sanchiz, M. Hernández-Molina, F. Lloret, M. Julve, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 1363–1370; e) V. T. Yilmaz, E. Senel, *Trans. Metal Chem.* **2004**, *29*, 336–342.
14. J. Pasán, F. S. Delgado, Y. Rodríguez-Martín, M. Hernández-Molina, C. Ruiz-Pérez, J. Sanchiz, F. Lloret, M. Julve, *Polyhedron* **2003**, *22*, 2143–2153.
15. J. Pasán, J. Sanchiz, C. Ruiz-Pérez, F. Lloret, M. Julve, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1557–1562.
16. C. Janiak, *Dalton Trans. J. Chem. Soc.* **2000**, 3885–3896.
17. J. Pasán, J. Sanchiz, F. Lloret, M. Julve, C. Ruiz-Pérez, *CrystEngComm* **2007**, *9*, 478–487.
18. a) J. A. Real, G. de Munno, M. C. Muñoz, M. Julve, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2701–2704; b) M. Julve, M. Verdaguer, J. Faus, F. Tinti, J. Moratal, A. Monge, E. Gutiérrez-Puebla, *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 3520–3527.
19. O. Kahn, *Molecular Magnetism*, VCH, New York, **1993**.
20. J. Pasán, J. Sanchiz, F. Lloret, M. Julve, C. Ruiz-Pérez, *Polyhedron* **2011**, *30*, 2451–2458.
21. a) A. B. Lago, J. Pasán, L. Cañadillas-Delgado, O. Fabelo, F. J. M. Casado, M. Julve, F. Lloret, C. Ruiz-Pérez, *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1817–1822; b) J. Sanchiz, J. Pasán, O. Fabelo, F. Lloret, M. Julve, C. Ruiz-Pérez, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 7880–7889.



Girona, 1-4 de Julio de 2012



15a Reunión Científica Plenaria de **Química Inorgánica**

9a Reunión Científica Plenaria de **Química del Estado Sólido**

Nuevas estrategias sinérgicas en química organometálica de zinc: diseño racional de reactivos bimetálicos y sus aplicaciones en síntesis

Eva Hevia

Resumen: Descubiertos por Wanklyn hace más de 150 años, los compuestos organobimetálicos de Zn (organozincatos) han resurgido recientemente como un tipo de reactivos extremadamente versátiles y regioselectivos. Exhibiendo perfiles de reactividad únicos, diferentes a los observados para sus componentes monometálicos por separado, estas especies bimetálicas ofrecen un enorme potencial en síntesis. En este artículo presentamos algunos avances recientes en este campo llevados a cabo en nuestro grupo de investigación, estudiando las aplicaciones de estos reactivos en tres tipos fundamentales de transformaciones orgánicas: reacciones de metalación, intercambio metal-halogeno y adiciones nucleófilas. Mediante la caracterización y el aislamiento de intermedios organometálicos clave, los orígenes y mecanismos involucrados en estas reacciones también serán discutidos.

Palabras clave: Química organometálica, zinc, síntesis, efecto sinérgico, organozincatos, metalación.

Abstract: Pioneered by Wanklyn more than 150 years ago, organozincates have recently emerged as a versatile and regioselective type of organometallic reagents. Exhibiting unique chemical profiles, different to those observed for the monometallic components from which they are derived, these mixed-metal species offer a tremendous potential in synthesis. This article focuses on recent advances made in our research group investigating the use of these reagents in three fundamental types of organic transformations, namely, metalation, metal-halogen exchange and nucleophilic addition reactions. Through the isolation and characterization of key organometallic intermediates, the origins of their special synergic behaviour and the mechanisms involved in these reactions will also be discussed.

Keywords: Organometallic chemistry, zinc, synthesis, synergic effect, organozincates, metallation.

Introducción

Desde su descubrimiento en 1917 por Wilhelm Schlenk,¹ los compuestos organometálicos de litio (RLi) han sido objeto de fascinación y estudio por parte del colectivo de químicos sintéticos. En la actualidad estos compuestos constituyen, sin lugar a dudas, una de las familias de reactivos más relevantes en síntesis con multitud de aplicaciones en reacciones fundamentales en Química Orgánica.² Así, por ejemplo, su importancia puede ilustrarse con el hecho de que se estima que un 95% de los fármacos producidos a nivel industrial requieren el empleo de reactivos organolíticos en alguna de las etapas involucradas en su preparación.³ El uso extendido de RLi se debe a su habilidad para transformar enlaces relativamente inertes (C-H, C-C, C-X, C-O) en enlaces Li-C, mucho más polares, y por tanto reactivos. No obstante, a pesar de su importante papel sintético, su empleo

(en particular en procesos industriales) puede verse seriamente comprometido por las limitaciones intrínsecas asociadas a este tipo de compuestos. Así, estos reactivos poseen restringidas regioselectividades y una tolerancia limitada frente a grupos orgánicos funcionales, requieren a menudo el uso de temperaturas criogénicas y en general son incompatibles con importantes metodologías sintéticas como por ejemplo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.⁴

Dentro del catálogo de reactivos organometálicos, otra importante familia de compuestos son los derivados de zinc (R_2Zn , $RZnX$).⁵ Siendo considerablemente más selectivos y versátiles que los reactivos organolíticos, estos compuestos actúan normalmente como nucleófilos blandos, mostrando una excelente compatibilidad con grupos funcionales, lo que hace que jueguen un papel esencial en gran variedad de transformaciones orgánicas como por ejemplo: reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi,⁶ alquilaciones enantioselectivas de cetonas y aldehídos,⁷ carbometalaciones⁸ y acoplamiento oxidativo aromático.⁹ Sin embargo, a pesar de sus aplicaciones, estos reactivos organometálicos también tienen una importante limitación, ya que en general los enlaces Zn-C en estos compuestos poseen una reactividad cinética muy reducida, que se debe, en gran medida, a su mayor carácter covalente en comparación con los enlaces Li-C.¹⁰ Una estrategia sintética que permite la activación de este tipo de compuestos es la formación de especies bimetálicas (organozincatos) que combinan dentro de la misma molécula zinc con un metal de mayor polaridad (como por ejemplo litio o magnesio) (Esquema 1). Aunque compuestos de este tipo se conocen desde hace más de 150 años, (el $NaZnEt_3$ fue preparado de manera fortuita por James Wanklyn en 1848 cuando llevó a cabo la reacción de $ZnEt_2$ con sodio en un tubo de vidrio sellado),¹¹ durante mucho tiempo han permanecido en el olvi-



E. Hevia

University of Strathclyde, WestCHEM, Department of Pure and Applied Chemistry.
295 Cathedral Street, G1 1XL, Glasgow, Reino Unido.
C-e: eva.hevia@strath.ac.uk

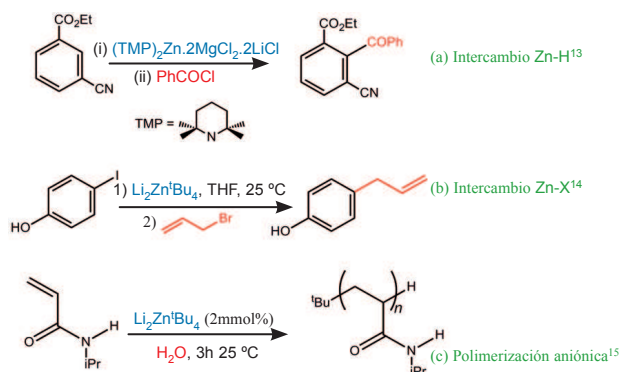
Recibido: 16/08/2011. Aceptado: 07/10/2011.

do de los químicos sintéticos, y tan solo en los últimos años han resurgido como una alternativa real a los reactivos clásicos convencionales.¹⁰ Combinando la alta reactividad típicamente asociada a compuestos de Li con la excepcional selectividad y tolerancia funcional propia de los compuestos de Zn, estas especies bimetalicas exhiben patrones de reactividad únicos, que no pueden ser replicados por sus constituyentes monometalicos por separado. El extraordinario comportamiento de estos compuestos puede entenderse en términos del efecto sinérgico (cooperativo) de ambos metales cuando se encuentran formando parte de una misma molécula.¹²



Esquema 1

Recientes estudios sintéticos han demostrado que estos compuestos mixtos pueden actuar de manera eficaz y regioselectiva en numerosas transformaciones orgánicas. Algunos ejemplos seleccionados se encuentran recogidos en el Esquema 2, que ilustran la compatibilidad de estas especies organometalicas con grupos funcionales altamente reactivos (como OH, CN o CO₂R),^{13,14} pudiendo emplearse en condiciones suaves de reacción (a temperatura ambiente) y en presencia de agua como disolvente (Esquema 2c),¹⁵ un disolvente que tradicionalmente está prohibido en Química Organometalica.



Esquema 2. Ejemplos de aplicaciones recientes de organozincatos en síntesis orgánica.

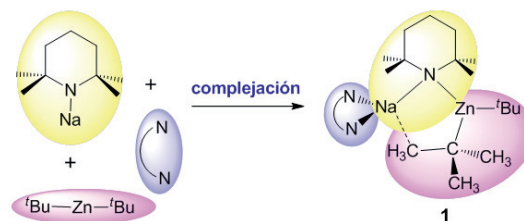
Es importante destacar que, a pesar del enorme potencial que estas especies bimetalicas pueden ofrecer en síntesis, resulta sorprendente la ausencia de conocimiento en la verdadera constitución de las especies activas involucradas en estos procesos ya que en la gran mayoría de los estudios publicados solamente los productos finales de reacción (una vez han sido tratados con el correspondiente electrófilo orgánico) son caracterizados. Con el objetivo de entender el *modus operandi* de estos reactivos bimetalicos (o sinérgicos) que permita su diseño de una manera racional, en nuestro grupo de investigación abordamos el estudio de esta área desde una perspectiva centrada principalmente en las especies organometalicas implicadas en estas reacciones. De esta manera, nuestros estudios prestan una especial atención al modo en que los distintos componentes monometalicos de estos compuestos interactúan entre sí, así como con los substratos orgánicos con los que se hacen reaccionar para dar lugar a nuevas

estructuras moleculares. Así, mediante el aislamiento y la caracterización de intermedios clave de reacción, podemos relacionar estas modificaciones estructurales con los orígenes de la especial reactividad de estos reactivos bimetalicos.

Este artículo resume algunos de nuestros resultados más recientes investigando la preparación de nuevos compuestos bimetalicos que combinan zinc con otros metales de mayor polaridad (Li, Na o Mg), así como sus aplicaciones en tres clases fundamentales de transformaciones químicas: reacciones de desprotonación, intercambio metal-halógeno y adiciones nucleófilas que constituyen tres de los tipos de procesos más importantes y frecuentemente llevados a cabo en síntesis, no sólo en laboratorios de investigación sino también a nivel industrial.

Reacciones de intercambio directo Zn-H: zincación asistida por un metal alcalino (AMMZn)

Dentro del contexto de reacciones de metalación (desprotonación) los reactivos clásicos por excelencia son los amiduros de metales alcalinos, en particular los amiduros de litio, como por ejemplo diisopropilamiduro de litio (LDA) o tetrametilpiperidina de litio (LiTMP).² Por otro lado, los compuestos organometalicos de zinc se consideran bases muy débiles con limitadas aplicaciones debido en gran parte a la escasa basicidad cinética de sus enlaces Zn-C.¹⁶ Estudios recientes han demostrado que esta importante barrera puede superarse mediante la formación de compuestos bimetalicos de Zn y Li, en los cuales el efecto cooperativo entre ambos juega un papel esencial. Algunos ejemplos destacados incluyen las bases mixtas de Knochel [(TMP)₂Zn·2MgCl₂·2LiCl]¹³ y Kondo [LiZn(TMP)^tBu₂],¹⁷ (TMP=2,2,6,6-tetrametilpiperidina) que permiten la desprotonación selectiva de un amplio rango de substratos aromáticos y heterocíclicos en buenos rendimientos y en condiciones suaves de reacción. Inspirados por estos resultados, comenzamos nuestros estudios investigando la reacción de complejación del amiduro NaTMP con di(*tert*)butilo de zinc, en presencia de una base de Lewis (en este caso la amina bidentada TMEDA = *N,N,N',N'*-tetra(metil)etilendiamina) lo que nos permitió aislar el zincato heteroléptico [(TMEDA)Na(TMP)Zn^tBu₂] (**1**) (Esquema 3).¹⁸ Esta estrategia sintética también permite preparar los derivados análogos de litio [(THF)Li(TMP)Zn^tBu₂] (**2**)¹⁹ y potasio [(PMDETA)K(TMP)ZnEt₂] (**3**) (PMDETA = *N,N,N',N',N''*-pentametildietilentriamina)²⁰ empleando en estos casos bases de Lewis con distinta hapticidad de acuerdo con el tamaño relativo del metal alcalino.



Esquema 3. Síntesis de la base bimetalica de sodio y zinc [(TMEDA)Na(TMP)Zn^tBu₂] (**1**) mediante complejación de sus componentes monometalicos.

Las estructuras cristalinas de estos compuestos (Figura 1) muestran que ambos metales se encuentran conectados a través del ligando amiduro TMP que, como se verá más adelante, desempeña un papel crucial en las aplicaciones de estas especies bimetalicas en reacciones de metalación. Como se puede observar en la Figura 1, uno de los ligandos *tert*-butilo también actúa como ligando puente, formando un enlace de tipo sigma con el átomo de Zn a través del carbono cuaternario y una interacción secundaria (de tipo puramente electrostático) con el metal alcalino empleando uno de sus grupos metilo.¹⁹

Una de las primeras moléculas para la cual investigamos sus reacciones de desprotonación fue el anisol (una molécula clásica en química orgánica) que es inerte frente a los reactivos monometalicos LiTMP o Zn^tBu₂ (Esquema 4). Sin embargo, sorprendentemente, cuando esta molécula aromática se hace reaccionar con la base bimetalica 2, que combina ambas especies, el efecto cooperativo (sinérgico) de ambos metales permite la desprotonación selectiva del anisol en la posición *orto* del anillo en rendimientos cuantitativos (Esquema 4).^{21,22}

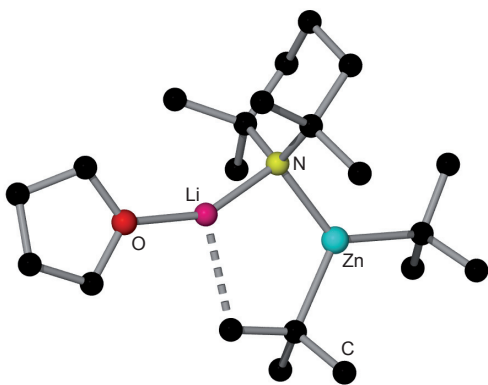
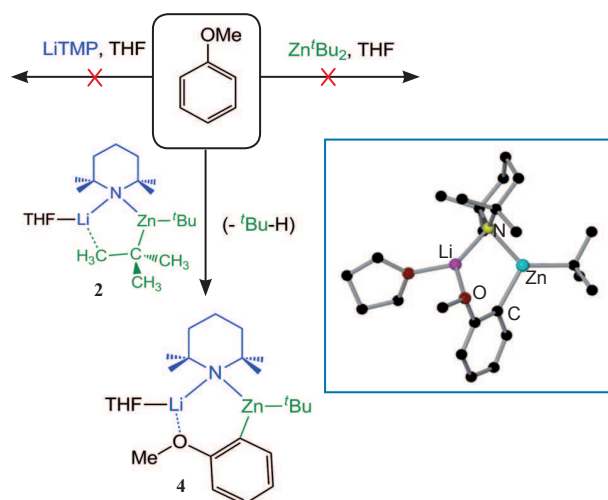


Figura 1. Estructura molecular de [(THF)Li(TMP)Zn^tBu₂] (2).

La caracterización estructural del intermedio [(THF)Li(TMP)(*o*-C₆H₄-OMe)Zn^tBu] (4) (Esquema 4) evidencia que esta reacción es un ejemplo genuino de intercambio directo Zn-H (zincación), donde 2 ha actuado como una base de tipo alquilo, liberando un equivalente de isobutano. Contrastando con la falta de reacción cuando Zn^tBu₂ es empleado como base, estos resultados demuestran que la presencia del metal alcalino, en este caso litio, es crucial para facilitar el intercambio Zn-H. Así, podemos describir este tipo especial de metalación sinérgica, donde el Zn es el metal activo que lleva a cabo la desprotonación (a pesar de ser mucho menos polar que el Li, y por tanto intuitivamente menos reactivo) como un proceso de zincación asistida por un metal alcalino (AMMZn, *alkali-metal-mediated-zincation*).¹²

Estudios similares al mostrado en el Esquema 4 han establecido que AMMZn es una metodología versátil y eficiente para la funcionalización selectiva de moléculas aromáticas y heteroaromáticas mediante intercambio directo Zn-H. El Esquema 5 recoge algunos de ejemplos representativos de la reactividad de la base bimetalica de Na/Zn 1 que puede desprotonarse regioselectivamente a temperatura ambiente *N,N*-(diisopropil)benzamida en la posición *orto*,²³ *N*-(metil)pirrol en la posición *alfa*,²⁴ *N,N*-dimetilanilina en la posición *meta*²⁵ y benceno en las posiciones 1 y 4 del anillo²⁶ dando lugar a los com-

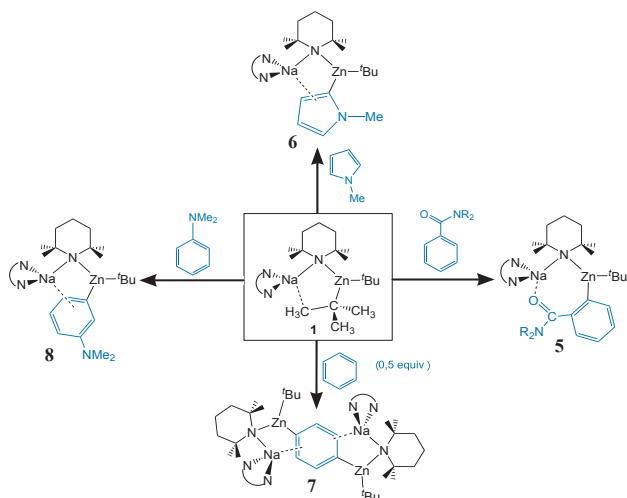


Esquema 4. AMMZn de anisol empleando la base bimetalica de Li/Zn 2 y estructura molecular de [(THF)Li(TMP)(*o*-C₆H₄-OMe)Zn^tBu] (4) determinada mediante difracción de Rayos X.

puestos 5, 6, 7 y 8 respectivamente. Los resultados observados para las metalaciones de *N,N*-dimetilanilina y benceno son particularmente sorprendentes.^{25,26} En el primer caso, la regioselectividad en la posición *meta* no cuenta con precedentes en la literatura, ya que otras bases monometalicas convencionales, como ^tBuLi/TMEDA, desprotonan *N,N*-dimetilanilina exclusivamente en la posición *orto* (favorecida por el efecto activante del grupo NMe₂).² Por otro lado el benceno, siendo un areno no sustituido cuyos hidrógenos no se encuentran particularmente activados (pK_a=43), no solamente puede ser monometalado (empleando un equivalente de 1)¹⁸ sino que además mediante el control de la estequiometría de la reacción es posible sustituir dos hidrógenos por átomos de Zn de manera simultánea y selectiva en las posiciones 1 y 4 del anillo.²⁶

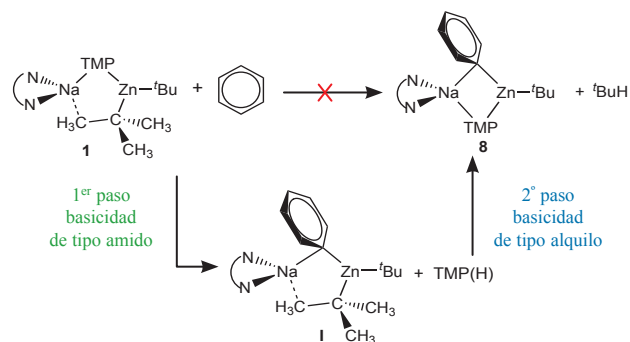
En general, estos estudios muestran que estas bases bimetalicas no sólo presentan una mayor reactividad que otras bases monometalicas tradicionales, pudiendo ser utilizadas a temperatura ambiente y en condiciones estequiométricas, sino que además, en determinadas ocasiones, permiten obtener nuevas regioselectividades sinérgicas como resultado del efecto cooperativo de ambos metales. Otros ejemplos de regioselectividades únicas empleando las bases 1-3 incluyen zincación lateral directa de (trimetil)fenoxisilano,²⁷ la desprotonaciones dobles de pirazina²⁸ y naftaleno²⁹ en las posiciones 2,5- y 2,6- de los respectivos anillos aromáticos, o la metalación de tolueno³⁰ en las posiciones *meta* y *para* del anillo, dejando el grupo metilo intacto.

Dos importantes preguntas que surgen a raíz de estos resultados son: cuáles son los orígenes de este comportamiento sinérgico y qué tipo de mecanismos están involucrados en estas reacciones. Nuestros estudios demuestran que para la gran mayoría de los sustratos investigados, las bases bimetalicas actúan como bases de tipo alquilo, donde el grupo *tert*-butilo puente entre los dos metales es sustituido en el producto final por el correspondiente areno desprotonado (Esquemas 4 y 5) con la consecuente formación de isobutano. Sin embargo estos estudios estructurales solo caracterizan los productos iniciales y finales de estas reacciones, mientras



Esquema 5. Ejemplos seleccionados de AMMZn empleando la base bimetalica de Na/Zn **1**.

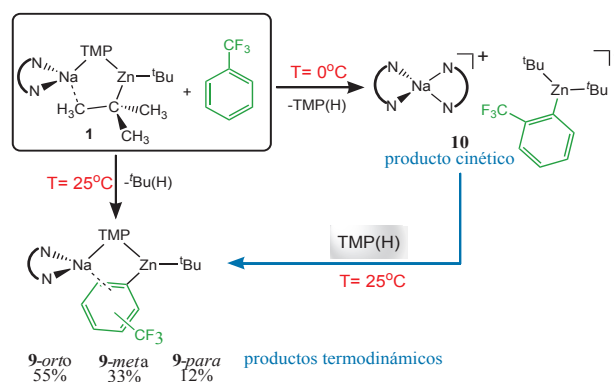
que cualquier intermedio cinético anterior a la formación de los productos termodinámicos puede permanecer invisible a este análisis. Recientemente Uchiyama y Nobuto han publicado un estudio teórico empleando cálculos DFT que ofrece una interpretación alternativa a la basicidad de tipo alquilo observada experimentalmente, donde los autores modelando teóricamente la metalación de benceno empleando la base de Na/Zn **2**, encuentran que la energía de activación total involucrada en este proceso es sustancialmente menor si la reacción tiene lugar a través de un mecanismo en dos pasos en lugar de sólo en uno (Esquema 6).³¹ Así, inicialmente **2** actuaría como una base de tipo amido, causando la desprotonación de la molécula aromática dando lugar a la formación del intermedio [(TMEDA)Na(Ph)(^tBu₂)] (**I**) y un equivalente de la amina TMP(H). Estas dos especies reaccionarían en un segundo paso para formar el producto final [(TMEDA)Na(TMP)(Ph)Zn^tBu] (**8**) y liberar un equivalente de isobutano, en concordancia con la basicidad final de tipo alquilo observada experimentalmente. La primera etapa de este mecanismo en la que el areno es desprotonado estaría favorecida por la mayor reactividad cinética del enlace Zn-N en comparación con los enlaces Zn-C, mientras que la segunda etapa involucra metalación del grupo NH de la amina TMP(H), que se encuentra lo



Esquema 6. Mecanismo en dos pasos propuesto para la reacción de AMMZn del benceno.

suficientemente activado ($pK_a = 11$) como para ser desprotonado fácilmente por un grupo ^tBu del intermedio propuesto **I**.

Con el objetivo de poder avanzar en el conocimiento de las especies y mecanismos involucrados en los procesos de AMMZn, llevamos a cabo el estudio de la reacción de la base bimetalica **2** con (trifluoro)metil benceno (Esquema 7).³² A temperatura ambiente observamos la formación de una mezcla de los tres posibles regioisómeros de metalación *orto*, *meta* y *para* [(TMEDA)Na(TMP)(C₆H₄-CF₃)Zn(^tBu)] (**9-orto**, **9-meta**, **9-para**) en rendimientos del 55, 33 y 12% respectivamente. La repetición de la reacción a 0 °C permitió aislar un tipo diferente de compuesto bimetalico, [(TMEDA)₂Na]⁺{Zn(C₆H₄-CF₃)(^tBu)₂}⁻ (**10**) con una constitución similar a la propuesta para el intermedio cinético **I** en los estudio teóricos (Esquema 6). Para poder replicar la segunda etapa de estos cálculos, cristales aislados de **10** fueron disueltos en C₆D₆ y se hicieron reaccionar con un equivalente de la amina TMP(H) lo que dió lugar a la formación de una mezcla idéntica de regioisómeros **9-orto**, **9-meta** y **9-para** a la observada cuando la reacción de desprotonación se lleva a cabo a temperatura ambiente. De esta manera, estos estudios no solo aportan la primera evidencia experimental de que compuestos de este tipo pueden ser los intermedios cinético (**10**) y termodinámico (**9**) en reacciones de AMMZn involucrando un mecanismo en dos pasos, sino que además desvelan que el segundo paso de la reacción puede jugar un papel decisivo en el control de la regioselectividad final observada en la desprotonación.



Esquema 7. Reacciones de AMMZn de PhCF₃ empleando la base de Na/Zn **1** a 0 °C y a temperatura ambiente.

Las diferentes regioselectividades observadas para estos intermedios cinético y termodinámico pueden razonarse comparando las estructuras de los productos **10** y **9** (Figura 2). El intermedio cinético **10** exhibe una estructura de par iónico separado, por lo que no existe interacción alguna entre los metales Na y Zn. En este caso la desprotonación de la molécula aromática ha tenido lugar en la posición *orto* que se encuentra activada debido al efecto inductivo del grupo CF₃. Un escenario completamente diferente se encuentra presente en los productos termodinámicos **9-orto** y **9-meta**, donde la presencia del ligando amido TMP, actuando como puente permite la comunicación entre ambos metales, facilitando la interacción del metal alcalino con el anillo aromático desprotonado. Como se puede observar en la Figura 2, el átomo de sodio interacciona de manera diferente con el grupo arilo en los regioisómeros

9-orto y **9-meta**, en el primero se encuentra formando un enlace dativo con uno de los átomos de flúor del grupo CF_3 mientras que en el segundo adopta una posición perpendicular al anillo aromático dando lugar a una interacción electrostática de tipo π . Las estabildades relativas de los regioisómeros **9-orto**, **9-meta**, y **9-para** fueron calculadas empleando cálculos teóricos que muestran que el isómero *orto* es sólo 2,4 kcalmol⁻¹ y 2,7 kcalmol⁻¹ más estable que los isómeros *meta* y *para* respectivamente, sugiriendo que estas interacciones estabilizadoras $\text{Na}\cdots\text{C}\pi$ del grupo arilo deben de competir con la formación del enlace dativo $\text{Na}\cdots\text{F}$, lo que experimentalmente se traduce en la obtención de la mezcla de regioisómeros **9-orto**, **9-meta** y **9-para** mostrada en el Esquema 7.

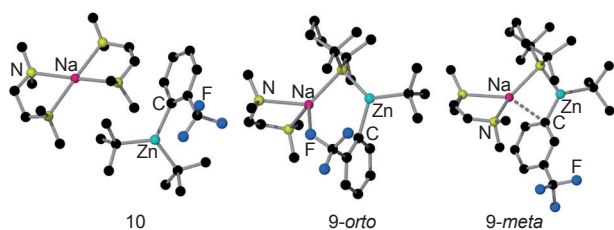


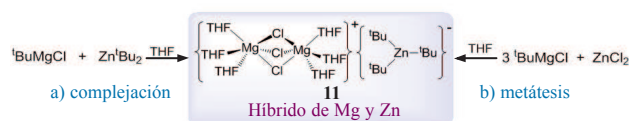
Figura 2. Estructuras moleculares de los productos cinético (**10**) y termodinámicos (**9-orto** y **9-meta**) de la reacción de AMMzN de (trifluorometil)benceno.

Colectivamente estos resultados muestran por primera vez que las reacciones de AMMzN pueden exhibir distintas regioselectividades cinética y termodinámica.³² En la primera etapa de la reacción, que involucra la formación de pares iónicos separados y por tanto no existe comunicación entre los metales, la desprotonación ocurre en la posición más ácida de la molécula (siguiendo los mismos principios dictados para bases monometálicas convencionales). Sin embargo en el segundo paso de la reacción, que regenera el puente sinérgico TMP, la regioselectividad observada inicialmente puede ser modificada. Así, el efecto cooperativo de ambos metales puede inducir una isomerización en el sustrato desprotonado para favorecer la interacción entre el metal alcalino y el grupo arilo, lo que permite obtener regioselectividades únicas (sinérgicas) que no pueden ser replicadas por reactivos monometálicos, como los ejemplos anteriormente mencionados para la *meta*-desprotonación de *N,N*-dimetilnilina²⁵ (Esquema 5) o la metalación del tolueno en las posiciones *meta* y *para*.³⁰

Reacciones de intercambio directo Zn-X: compuestos híbridos de Mg y Zn

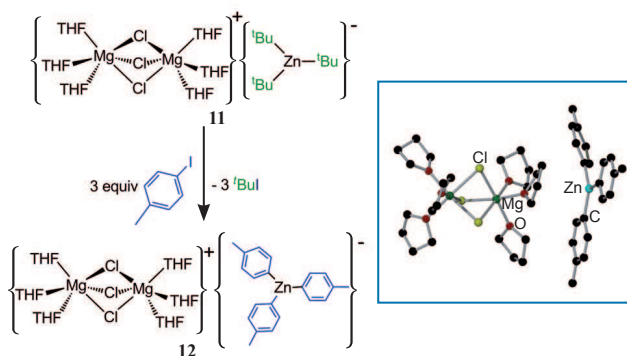
Otro tipo indispensable de transformación química son las reacciones de intercambio metal-halogeno (M-X), las cuales constituyen una de las herramientas sintéticas más potentes para la funcionalización de moléculas aromáticas. En general, las aplicaciones de reacciones de intercambio Li-X se encuentran restringidas (especialmente en procesos industriales) por la necesidad de emplear condiciones extremas de reacción (temperaturas del orden de -78 °C, uso de disolventes etéreos, excesos de RLi, etc).² Los reactivos Turbo-Grignard (RMgCl, LiCl) representan una excelente alternativa a los anteriores, ya que son capaces de promover reacciones de intercambio Mg-X

superando algunas de las limitaciones intrínsecas asociadas al empleo de organoliticos.³³ Las reacciones de intercambio Zn-X con halogenuros aromáticos son particularmente importantes ya que permiten el acceso a arilos de zinc, intermediarios clave en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi,⁶ una metodología fundamental para generar nuevos enlaces C-C cuya relevancia ha sido recientemente reconocida con el galardón del Premio Nobel de Química en 2010 a Ei-ichi Negishi por sus pioneras contribuciones en esta área.³⁴ Sin embargo, a pesar de su importancia, la escasa polaridad de los compuestos organometálicos de zinc y su marcado carácter carbofilico hacen que por sí mismos muestren una escasa reactividad en procesos de intercambio Zn-X y que normalmente requieran de la presencia de catalizadores o de aditivos para favorecer las reacciones. Usando nuestra metodología bimetalica, recientemente hemos desarrollado un nuevo tipo de reactivos mixtos (híbridos de Mg y Zn), los cuales combinando la relativa alta polaridad del Mg con la selectividad y tolerancia funcional del Zn son capaces de facilitar procesos de intercambio directo Zn-I. Estos compuestos pueden prepararse mediante reacciones de complejación de los componentes monometálicos o mediante reacciones de metátesis haciendo reaccionar ZnCl_2 con un exceso de magnesiano como se muestra en el Esquema 8 para la preparación del híbrido $[\{\text{Mg}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6\}^+\{\text{Zn}^t\text{Bu}_3\}^-]$ (**11**).



Esquema 8. Síntesis del híbrido $[\{\text{Mg}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6\}^+\{\text{Zn}^t\text{Bu}_3\}^-]$ (**11**).

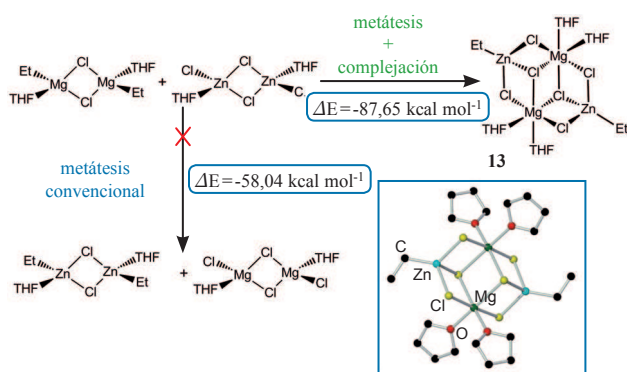
Para poder evaluar la reactividad de **11** en este tipo de procesos, llevamos a cabo la reacción de este compuesto con tres equivalentes de 4-iodotolueno a temperatura ambiente, que dio lugar a la formación del nuevo compuesto $[\{\text{Mg}_2\text{Cl}_3(\text{THF})_6\}^+\{\text{ZnAr}_3\}^-]$ (**12**) ($\text{Ar}=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) en altos rendimientos con la consecuente formación de tres equivalentes de ^tBuI (Esquema 9).³⁶ El nuevo híbrido **12** constituye el primer ejemplo de un intermedio organometálico de intercambio directo Zn-I en ser estructuralmente caracterizado y su estructura cristalina demuestra que la reacción ha tenido lugar con una excelente economía de átomos ya que los tres grupos *tert*-butilo presentes en el precursor **11** son activos frente al proceso de intercambio. Estos resultados contrastan con la completa falta de reactividad observada cuando el compuesto neutro Zn^tBu_2 es tratado con 4-iodotolueno, mostrando que de nuevo nos encontramos ante un ejemplo de sinergismo químico, en este caso mediado por la formación de especies híbridas de Mg y Zn. Aprovechando que **12** contiene tres enlaces Zn-C(arilo) formando parte de la estructura activada de un compuesto bimetalico, encontramos que además este compuesto es un excelente precursor en reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Negishi catalizadas por paladio, reaccionando con tres equivalentes de ioduros aromáticos para generar compuestos bis(arilo) asimétricos en excelentes rendimientos, lo que expande aun más el potencial sintético de estos compuestos híbridos de Mg y Zn.



Esquema 9. Reacción de intercambio directo Zn-I del híbrido **11** con 4-iodotolueno y estructura molecular del híbrido $[\{(THF)_6Mg_2Cl_3\}^+\{ZnAr_3\}^-]$ (**12**) ($Ar=4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) determinada mediante difracción de Rayos X.

Reacciones de alquilación empleando reactivos Grignard asistidas por $ZnCl_2$

Otra importante metodología sintética fundamental para la generación de enlaces C-C es la adición de reactivos organometálicos polares a compuestos carbonílicos. Generalmente los reactivos elegidos para llevar a cabo este tipo de reacción son reactivos Grignard $RMgX$ debido a su elevado carácter nucleófilo.³⁷ Sin embargo en ocasiones los productos de adición son obtenidos en mezclas que contienen otros productos de enolización y/o reducción resultantes de las reacciones de desprotonación y β -eliminación de hidruro que pueden competir con la reacción de alquilación.³⁸ Una estrategia que permite incrementar la regioselectividad de estas reacciones y minimizar la formación de productos no deseados es la adición de sales inorgánicas ($CeCl_3$, $LiCl$, $FeCl_2$, $ZnCl_2$, etc.)³⁹ a los reactivos magnesianos. Sin embargo, a pesar de su gran utilidad, la información disponible en cuanto al papel específico de estos aditivos y la naturaleza de las especies activas involucradas en estas reacciones es muy reducida. Recientemente nuestros estudios teóricos y experimentales de reacciones de metátesis de reactivos Grignard con cantidades variables de $ZnCl_2$ han demostrado que la formación de compuestos bimetalicos (híbridos de Mg y Zn) se encuentra favorecida a la formación

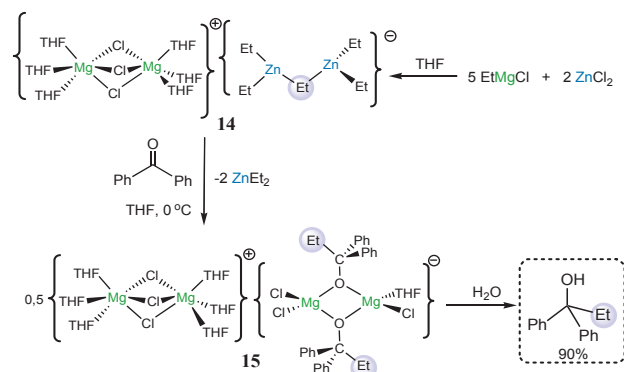


Esquema 10. Estudio teórico empleando cálculos DFT de las energías para las reacciones de $[\{(THF)EtMgCl_2\}_2]$ y $[\{(THF)_2Mg(\mu\text{-Cl})_3ZnEt_2\}_2]$ y estructura molecular del híbrido $[\{(THF)_2Mg(\mu\text{-Cl})_3ZnEt_2\}_2]$ (**13**) determinada mediante difracción de Rayos X.

de los productos clásicos de metátesis, incluso cuando se lleva a cabo la reacción empleando cantidades equimolares de ambos reactivos monometálicos (Esquema 10), sugiriendo que las especies activas encargadas de llevar a cabo estas reacciones de alquilación son en realidad compuestos bimetalicos.⁴⁰

La investigación de estas reacciones de metátesis de $EtMgCl$ con cantidades variables de $ZnCl_2$ permitió aislar el nuevo híbrido $[\{(THF)_6Mg_2Cl_3\}^+\{Zn_2Et_3\}^-]$ (**14**), el cual reacciona con benzofenona a 0°C para dar lugar al producto de adición $[\{(THF)_6Mg_2Cl_3\}^+\{Mg_2(OC(Et)Ph)_2Cl_3(THF)\}^-]$ (**15**) cuya constitución, en contraste con la de su precursor bimetalico **14**, sólo contiene Mg (Esquema 11). **15** exhibe una estructura de par iónico separado, formada por el mismo catión observado previamente en otros híbridos de Mg y Zn y un anión dinuclear en el que ambos átomos de Mg se encuentran conectados por dos ligandos alcóxido $\{OC(Et)Ph\}_2$ resultantes de la adición de un grupo Et al enlace doble $C=O$ de la cetona (Esquema 11). El seguimiento de la reacción de **14** con benzofenona empleando RMN de protón reveló que al cabo de dos horas los productos de partida han sido consumidos para generar **15** y 2 equivalentes de $ZnEt_2$ de manera cuantitativa. La posterior hidrólisis de esta mezcla de reacción permitió obtener el alcohol terciario **16** en un rendimiento 90% (Esquema 11).⁴¹ Para poner estos resultados dentro de contexto es importante señalar que cuando la benzofenona se hace reaccionar con $EtMgCl$ el correspondiente producto de alquilación **16** es obtenido en un modesto rendimiento del 25%, siendo el alcohol secundario (resultante de un proceso competitivo de β -eliminación de hidruro) el producto mayoritario (71%). Por otro lado el $ZnEt_2$ por sí mismo no es capaz de reaccionar con la benzofenona. La alta eficiencia y quimioselectividad de la reacción bimetalica puede racionalizarse en términos de la alianza sinérgica existente entre Mg y Zn en **14**. Por un lado la formación del anión $\{Zn_2Et_3\}^-$ reduce la barrera cinética de la reacción, facilitando la transferencia selectiva de uno de sus grupos etilo. Por otra parte el catión $\{(THF)_6Mg_2Cl_3\}^+$ (que de mantenerse en disolución es un ácido de Lewis más fuerte que el $MgCl_2$) puede coordinarse a la cetona, activando su grupo carbonilo y facilitando el ataque nucleófilo por parte del anión zincato, así como actuar como soporte estructural del anión alcóxido generado para formar **15**.

A la vista de estos resultados surge la importante pregunta de si existe la posibilidad de reciclar los dos equivalentes de $ZnEt_2$ obtenidos como coproducto en esta reacción y por tanto



Esquema 11. Alquilación estequiométrica de benzofenona mediada por el compuesto híbrido de Mg y Zn **14**.

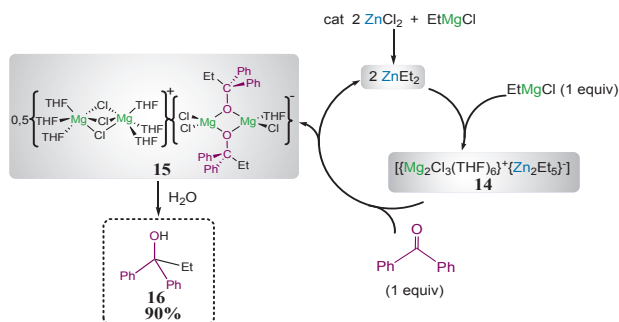


Figura 3. Ciclo catalítico propuesto para la alquilación de benzofenona con EtMgCl empleando ZnCl₂ como catalizador.

generar el híbrido **14** *in situ* bajo condiciones catalíticas. Para despejar esta cuestión llevamos a cabo la reacción de cantidades equimolares de EtMgCl y benzofenona a 0 °C en presencia de un 10 mol% de ZnCl₂, que permite obtener el producto **15** (precursor organometálico de **16**) en similares rendimientos a los observados cuando la reacción se lleva a cabo bajo condiciones estequiométricas. Estos resultados demuestran que esta metodología permite la alquilación quimioselectiva y eficaz de cetonas empleando cantidades estequiométricas de reactivos Grignard RMgCl y ZnCl₂ como catalizador, una sal inorgánica de bajo coste y benigna para el medio ambiente (Figura 3). Así estos estudios ayudan a comprender los mecanismos involucrados en las reacciones de alquilación de reactivos Grignard con cetonas así como a definir el importante papel desempeñado por el ZnCl₂ cuando es empleado como aditivo (bien sea bajo condiciones estequiométricas o catalíticas) que actúa como precursor de las especies activas de la reacción, compuestos híbridos de Mg y Zn.⁴¹

Conclusiones y perspectivas de futuro

Este artículo describe varios ejemplos representativos que demuestran de manera inequívoca que mediante la formación de compuestos bimetálicos que combinan zinc con un metal de mayor polaridad (bien sea un metal alcalino o magnesio) es posible generar un nuevo tipo de química sinérgica cuyas aplicaciones se extienden fuera de las fronteras de la química organometálica convencional. Así, como aparece recogido en la Figura 4 estos reactivos bimetálicos (o híbridos) no solo exhiben comportamientos superiores a los descritos para reactivos clásicos que contienen un solo metal, sino que además poseen perfiles de reactividad únicos, completamente diferentes a los observados para sus componentes monometálicos por separado (efecto sinérgico). Durante la última década, compuestos de este tipo han capturado el interés de numerosos grupos de investigación dentro del panorama sintético internacional. Nuestra contribución en este área complementa otros importantes estudios orgánicos, empleando un enfoque predominantemente inorgánico, centrado en la constitución de los intermedios metálicos involucrados en estos procesos, el cual nos ha permitido descifrar algunas de las claves del comportamiento sinérgico de estas especies bimetálicas así como racionalizar sus extraordinarios modos de reacción.

Aunque este artículo se centra en el diseño y aplicaciones de reactivos bimetálicos que contienen zinc, es importante

mencionar que esta metodología ha sido también explorada para otras parejas de metales y que el lugar ocupado por el Zn en la Figura 4 puede ser suplantado por otros metales de moderada/baja polaridad¹² como por ejemplo Al, Mn o Fe, lo que amplía enormemente las posibilidades de esta metodología para resolver importantes retos en síntesis moderna. Además estudios recientes llevados a cabo por Ishihara,⁴² Knochel⁴³ y nuestro propio grupo de investigación⁴⁰ han revelado que en ciertos procesos es posible obtener mejores regioselectividades y conversiones cuando tres metales (Li, Mg y Zn) están presentes en la mezcla de reacción, apuntando a una relación sinérgica trilateral, lo que añade un nuevo nivel de complejidad a esta química. Con la mirada puesta en el futuro, creemos que el diseño y la explotación de nuevas metodologías bimetálicas pueden proporcionar soluciones reales para importantes desafíos a los que se enfrentan los químicos sintéticos en la actualidad, como por ejemplo el diseño de nuevos reactivos quimio- y regioselectivos que permitan llevar a cabo la funcionalización de moléculas orgánicas en condiciones suaves de reacción, empleando disolventes y reactivos benignos para el medio ambiente y de bajo coste. Otros objetivos claves son la conversión de estos procesos estequiométricos en transformaciones catalíticas o el desarrollo de metodologías bimetálicas compatibles con el uso de agua como disolvente. A pesar de tratarse de aspiraciones extremadamente ambiciosas recientes descubrimientos en esta fascinante área de investigación demuestran, en nuestra opinión, el increíble potencial de estos reactivos como herramientas transformacionales en síntesis y prometen una optimista perspectiva de futuro.

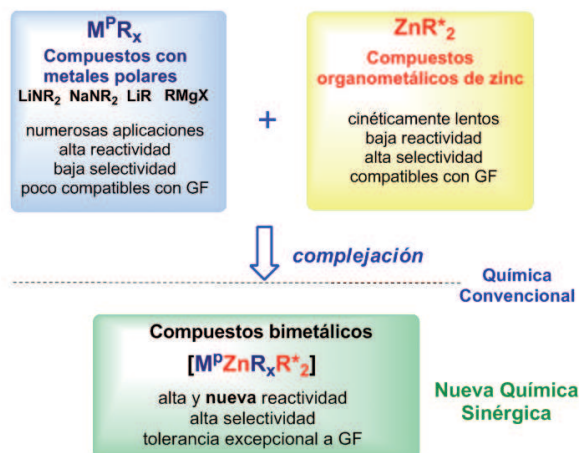


Figura 4. Representación esquemática del efecto sinérgico en compuestos bimetálicos.

Agradecimientos

EH desea expresar su más sincero agradecimiento al excelente grupo de colaboradores e investigadores que ha hecho posible la realización de este trabajo cuyos nombres aparecen recogidos en las correspondientes referencias de este artículo, así como al *Engineering and Physical Sciences Research Council* (EPSRC), la Universidad de Strathclyde y la *Royal Society* por la generosa financiación de esta investigación.

Bibliografía

- Para un excelente artículo en la vida de Wilhelm Schlenk, ver: T. T. Tidwell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 331–337.
- J. Clayden, *Organolithiums: Selectivity for Synthesis*, Pergamon, Oxford, **2002**.
- D. B. Collum, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 227–234.
- T. L. Rathman, W. F. Bailey, *Org. Proc. Res. Dev.* **2009**, *13*, 144.
- The chemistry of organozinc compounds*, Z. Rappoport, Eds. (Eds.: I. Marek, Patai Series, Wiley, Chichester), UK, **2006**.
- Para referencias seleccionadas ver: a) A. King, E. Negishi, F. J. Villani Jr., A. Silveria Jr., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358–360. b) E. Negishi, A. King, O. Okukado, *J. Org. Chem.* **1978**, *42*, 1821–1823. c) T. Thaler, B. Haag, A. Gavryushin, K. Schober, E. Hartmann, R. M. Gschwind, H. Zipse, P. Mayer, P. Knochel, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 125–130. d) E. Negishi, S. Gagneur, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2002**. e) A. de Meijere, *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- Para referencias seleccionadas ver: a) M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *1108*, 6071–6072. b) M. Yamakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327–6335. c) L. Pu, H. B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757–824. d) S. J. Jeon, H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970–10971. e) D. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284–287.
- a) T. Stüdemann, P. Knochel *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 93–95. b) M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 978–979. c) B. Gourdet, M. E. Rudkin, C. A. Watts, H. W. Lam *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7849–7858. d) V. Tarwade, X. Liu, N. Yan, J. M. Fox *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5382–5383. e) B. Gourdet, H. W. Lam *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3802–3803.
- a) G. Cahiez, L. Foulgoc, A. Moyeux, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2969–2972. b) Y. Zhao, H. Wang, X. Hou, Y. Hu, A. Lei, H. Zhang, L. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15048–15049.
- P. Knochel, P. Jones, en *Organozinc Reagents: A Practical Approach*, (Ed.: L. H. Harwood), C. J. Moody, Oxford University Press, Oxford, **1999**.
- Para un excelente ensayo histórico en el desarrollo de la química de los compuestos organometálicos de zinc, ver: D. Seyferth, *Organometallics* **2001**, *20*, 2940–2955.
- Para recientes revisiones en el área de química bimetálica y sinergismo químico ver: a) R. E. Mulvey, *Organometallics* **2006**, *25*, 1060–1075. b) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802–3824. c) R. E. Mulvey, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 743–755.
- S. H. Wunderlich, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7685–7688.
- T. Furuyama, M. Yonehara, S. Arimoto, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10348–10356.
- M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, T. Ohwada, *Macromolecules* **2004**, *37*, 4339–4341.
- a) D. R. Armstrong, A. M. Drummond, L. Balloch, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, *Organometallics* **2008**, *27*, 5860–5866. b) D. R. Armstrong, C. Dougan, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, *Organometallics* **2008**, *27*, 6063–6070.
- Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539–3540.
- P. C. Andrikopoulos, D. R. Armstrong, H. R. L. Barley, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6184–6185.
- W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2370–2374.
- B. Conway, D. V. Graham, E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2008**, 2638–2640.
- W. Clegg, B. Conway, E. Hevia, M. D. McCall, L. Russo, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2375–2384.
- W. Clegg, S. H. Dale, A. M. Drummond, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7434–7435.
- W. Clegg, S. H. Dale, R. W. Harrington, E. Hevia, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2374–2377.
- B. Conway, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2007**, 2864–2866.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3775–3778.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, S. H. Dale, D. V. Graham, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Chem. Commun.* **2007**, 598–600.
- E. Hevia, A. R. Kennedy, J. Klett, M. D. McCall, *Chem. Commun.* **2009**, 3240–3242.
- V. L. Blair, D. C. Blakemore, D. Hay, E. Hevia, D. C. Pryde, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4590–4594.
- W. Clegg, S. H. Dale, E. Hevia, L. M. Hogg, G. W. Honeyman, R. E. Mulvey, C. T. O'Hara, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6548–6550.
- D. R. Armstrong, J. García-Alvarez, D. V. Graham, G. W. Honeyman, E. Hevia, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3800–3807.
- D. Nobuto and M. Uchiyama, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1117–1120.
- D. R. Armstrong, V. L. Blair, W. Clegg, S. H. Dale, J. García-Alvarez, G. W. Honeyman, E. Hevia, R. E. Mulvey, A. R. Kennedy, L. Russo, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9480–9487.
- A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333–3336.
- E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764.
- F. F. Kneisel, M. Dochnahl, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017–1021.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, P. García-Alvarez, A. R. Kennedy, M. D. McCall, L. Russo, E. Hevia, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 5294–5299.
- The Chemistry of Organomagnesium Compounds*, Z. Rappoport, I. Marek, (Eds.: Patai Series, Wiley, Chichester), UK, **2008**.
- Para un estudio teórico en reacciones de adición de magnesianos a compuestos carbonílicos ver: S. Yamazaki, S. Yamabe, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9346–9353.
- a) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 511; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497–500. b) A. Metzger, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2009**, 1433–1436. c) M. Hatano, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998–9999.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, P. García-Alvarez, A. R. Kennedy, M. D. McCall, L. Russo, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8333–8341.
- D. R. Armstrong, W. Clegg, P. García-Alvarez, L. Nutall, A. R. Kennedy, M. D. McCall, L. Russo, E. Hevia, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4470–4479.
- a) M. Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2674–2676. b) M. Hatano, O. Ito, S. Suzuki, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5008–5016.
- A. Metzger, S. Bernhardt, G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665–4668.

El uso de modelos teóricos en catálisis heterogénea: por qué usamos ordenadores

Núria López

Resumen: Se presenta en este artículo el uso de métodos de simulación teórica basados en la teoría del funcional de la densidad a un grupo de problemas ya clásicos en el ámbito de la catálisis heterogénea. Entre los ejemplos descritos se encuentran la hidrogenación parcial de mezclas entre alquinos y alquenos, la síntesis de cloro y la comparación entre catalizadores homogéneos y heterogéneos basados en oro. De esta manera se pretende realizar una descripción simplificada de la repercusión de estas técnicas teóricas para estudiantes de Química.

Palabras clave: Teoría del Funcional de la Densidad, selectividad, actividad, fases, catálisis heterogénea.

Abstract: The use of computer simulations based on Density Functional Theory to a group of classical problems in Heterogeneous Catalysis is presented. Suitable examples such as partial hydrogenation of alkyne-alkene mixtures, chlorine synthesis and the comparison between homogeneous and heterogeneous gold catalysts are presented in a simplified way to introduce theoretical techniques to Chemistry students.

Keywords: Density functional theory, selectivity, activity, phases, heterogeneous catalysis.

La catálisis heterogénea es la ciencia que se dedica a estudiar los materiales que sirven para acelerar reacciones químicas en fase gas (o en fase líquida) sobre una superficie sólida. Tradicionalmente, la preparación de estos materiales se ha llevado a cabo a través de métodos de ensayo-error, es decir, probando todo lo que era posible en un laboratorio. Quizás uno de estos primeros *high-throughput screening* es el que realizó Haber para encontrar un catalizador para la síntesis de amoníaco.¹ Esa síntesis hizo que Alemania fuera capaz de mantenerse en liza durante los tres últimos años de la I Guerra Mundial proveyéndola de munición. También es una de las responsables del crecimiento de la población mundial a partir de los años 30 al hacer posible la síntesis de fertilizantes que nos procuraron mayor cantidad de alimentos y provocaron el aumento de la población mundial durante el último siglo.

Y, sin embargo, pese a todos los desarrollos de esta técnica, el método ensayo-error es manifiestamente mejorable, ya que en principio parece no contener elementos de diseño racional.² En las últimas décadas diversos métodos experimentales y teóricos han hecho posible un mejor conocimiento de los fenómenos catalíticos y nos han permitido determinar los parámetros de control de las reacciones químicas en las

que estamos interesados. La aparición y consolidación de los métodos teóricos, primero como técnicas complementarias para el conocimiento, y luego como técnicas cuantitativamente correctas y predictivas, ha tenido como consecuencia la mejora en los modelos racionales de síntesis.³

La catálisis sigue siendo la ciencia de los compromisos, del balance, donde cuando el catalizador es más activo acaba muriendo rápidamente envenenado y donde la inactividad es inasumible desde el punto de vista económico. El principio de Sabatier⁴ establece que en el rango medio es donde la capacidad catalítica es más interesante. Por otra parte, las simulaciones teóricas basadas principalmente en fundamentos de la teoría de sólidos desarrollada en Física y el desarrollo de los modelos en Química permiten hacer una aproximación detallada, a veces precisa, y ciertamente importante, al fenómeno catalítico.

¿Qué puede hacer Schrödinger por la catálisis heterogénea? Teoría, simulación y diseño

En las facultades de Química los cursos de Química Cuántica suelen encontrarse entre los más abstractos de la carrera, pero no hay nada más sencillo para explicar, por ejemplo, el por qué en las moléculas complejas la banda C=O sale siempre en el mismo rango de frecuencias que emplear una de las muchas aplicaciones existentes en la red para mostrar los modos normales de vibración o cualquiera de las nuevas herramientas que nos enseña como son estos movimientos. Os propongo a modo de ejemplo la visualización de los modos normales de la molécula de agua que se puede encontrar en youtube.⁵

Las teorías cuánticas nos enseñan que la información de un sistema cualquiera, por tanto también de uno químico, se puede conocer si se conoce su función de onda.⁶ Este ente abstracto, representado por una Ψ contiene excesiva información y para emplearlo de manera útil se requiere la interpretación de Copenhague (el cuadrado de la función de onda representa la densidad electrónica en una cierta posición del espacio). En los últimos años, una formulación alternativa, derivada a



N. López

Institut Català d'Investigació Química,
Avgda. Països Catalans 16, 43007 Tarragona.
C-e: nlopez@ICIQ.ES

Recibido: 25/07/2011. Aceptado: 26/10/2011.

partir de la teoría de Fermi se ha popularizado y nos ha permitido dar un paso de gigante en las simulaciones. Esta teoría se conoce como teoría del funcional de la densidad.⁷ En este caso, el estado de un sistema se determina a partir de su densidad electrónica en todos los puntos (que depende únicamente de la posición en 3D y de la variable de spin en lugar de las 4N coordenadas de la función de onda, dónde N representa el número de electrones del sistema). Además, la densidad electrónica tiene la virtud de corresponderse con un observable físico y por tanto podemos comparar directamente las simulaciones con el experimento de difracción. El precio a pagar por este cambio tan sugerente es que se necesitan aproximaciones para escribir cómo se obtiene la energía (el funcional), y es aquí donde aparece la tradicional sopa de letras: LDA, GGA, PW91, B3LYP... que tanto confunde a nuestros colegas experimentales. Desde el punto de vista práctico, cualquiera de las formas funcionales (en una versión simplificada se correspondería con los diferentes modelos para escribir la energía que tienen cada uno de los funcionales) tiene errores asociados pero, en general, se trata de errores sistemáticos y por tanto es posible hacer predicciones de sistemas de interés.³

Por tanto, el error de las aproximaciones teóricas, aunque puede suscitar debates en los círculos experimentales, es o bien suficientemente pequeño o bien irrelevante para hacer predicciones, eso sí, siempre que se sepa cómo hacerlas. En la Figura 1 presento la nube de conceptos empleados en mi grupo de Modelización de Catálisis Heterogénea en ICIQ. Los diversos conceptos están íntimamente ligados y se presentarán más adelante. Entre ellos se incluyen tanto reactivos y productos (alquinos, alquenos) como diferentes aproximaciones teóricas (GGA, microcinética) o el problema de las fases activas de un catalizador en condiciones de reacción (hidruros y carburos). La voluntad de la figura consiste en expresar los diferentes tipos de fenómenos físico-químicos implicados en el uso de catalizadores heterogéneos juntamente con la diversidad de técnicas teóricas que son necesarias para el estudio adecuado de esta fenomenología.



Figura 1. Nube de conceptos en nuestro grupo de catálisis heterogénea teórica en ICIQ.

Aun así, la teoría representa el estado fundamental a 0 K y sin presiones, ¿cómo se puede representar en estas condiciones cualquier fenómeno físico-químico realmente interesante?⁸ La solución aquí es de compromiso. Aunque pudiéramos incrementar la potencia de nuestros ordenadores por diversas potencias ¿tendría sentido hacer simulaciones por ejemplo de un sistema de 2000 átomos de los que sólo unos pocos tienen interés?

Las aproximaciones teóricas son muy finalistas en este sentido. Los problemas en catálisis heterogénea y en otras aéreas se dividen en piezas, a veces pesadas por su contribución, que luego se montan una y otra vez hasta que se obtiene una metodología potente, flexible, útil y que consume los recursos computacionales de la manera más inteligente posible y que provee no únicamente de descripciones cualitativas o cuantitativas sino también de estrategias de análisis y diseño. Y de ahí, que los métodos físico-químicos en casi todas sus versiones sean unos de los mayores/principales consumidores de recursos computacionales de la Red Española de Supercomputación, RES y de su computadora insignia: Mare Nostrum, Figura 2.⁹ Se debe recordar aquí que si no dispusiéramos de una capacidad como la que nos provee Mare Nostrum sería desde todo punto de vista imposible competir a nivel internacional.

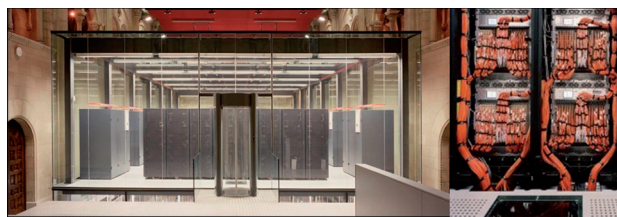


Figura 2. La computadora Mare Nostrum que permite realizar las simulaciones teóricas que se describen en este artículo. El detalle muestra las conexiones entre los diversos *blades* que constituyen el *core* computacional.⁹

Así pues, para las simulaciones más complejas se emplean diferentes extensiones a las simulaciones generales. En mi curso de Simulación de Materiales en el programa de doctorado de Química Teórica y Computacional del Master de Química Teórica y Computacional se describían muchas de ellas, vamos a hacer aquí una descripción de las mismas:

Cuando se dota de energía a un sistema (temperatura) esta se puede almacenar en una molécula o en un sólido de muchas maneras: movimiento translacional, rotacional, configuraciones... Tendremos en cuenta algunas de estas maneras cuando se consideren diversos tipos de problemas. La Mecánica Estadística, una gran olvidada en los estudios de grado de Química, nos provee del diccionario de fórmulas para establecer el mapa que conecta el mundo microscópico y el macroscópico.¹⁰ Es de esta manera como las simulaciones sobre un tipo de molécula o una superficie sólida determinada se pueden extender a comportamientos relevantes en condiciones relevantes (bien industrialmente o en los experimentos). Modelos más o menos aproximados nos permitirán describir las diferentes escalas de interés tal y como se muestra en la Figura 3. En la misma se muestra que para describir tiempos muy pequeños y con un gran nivel de detalle se requiere el uso de las conocidas como metodologías a primeros principios, esto es, teoría del funcional de la densidad y también para el estudio de fenómenos cinéticos la teoría del estado de transición. El estudio de escalas de tiempo y de tamaño más grandes requiere el uso de técnicas con potenciales modelo y de Dinámica Molecular con potenciales. El paso siguiente en el incremento de las escalas de tiempo y espacio requiere el uso de técnicas de tipo Monte Carlo cinético (KMC) y de *coarse grain*. El objetivo de estas técnicas es llevarnos hasta regímenes dónde es posible

empezar a emplear el continuo para expandir las variables relevantes en el estudio. En particular una manera en catálisis heterogénea es el uso de ecuaciones de continuidad a través de la dinámica de fluidos que en principio podrían aprovecharse de la información descrita sobre la parte más íntima del fenómeno catalítico. El punto final en la escala de simulación lo constituye la concreción en el diseño de la planta y las diversas unidades que la componen. En general, los equipos como el nuestro que se dedican al estudio teórico del fenómeno catalítico se centran en las escalas de tiempo más pequeñas y por tanto la teoría del funcional de la densidad, la del estado de transición y los diversos tipos de dinámica son los más comunes si bien nuevos desarrollos en el KMC y su integración con la dinámica de fluidos está cada vez más cercana.

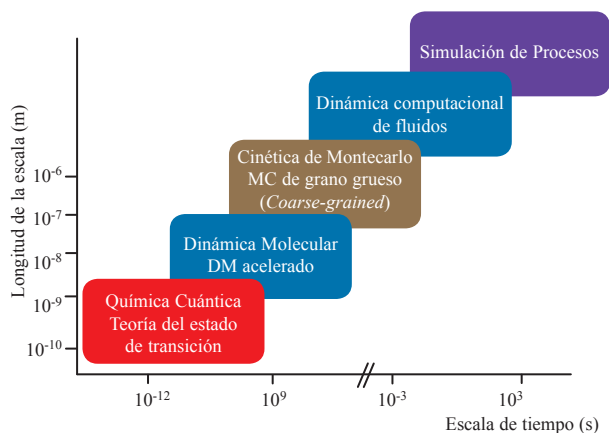


Figura 3. Escalas de espacio y tiempo en las diversas metodologías de interés en catálisis heterogénea.

Cómo se describe la actividad de un catalizador sólido

La manera estándar de definir un catalizador sólido consiste en determinar la superficie más estable para ese material. En general los centros activos se sitúan en metales u óxidos de metales y estas caras son conocidas. En el caso de que no existan, se procede a establecer superficies cortadas por los índices de Miller más bajos, de manera que se pueda determinar la energía superficial, esto es la energía que se necesita para formar una superficie a partir del sólido tridimensional (*bulk*). Esta energía es pues definida positiva en caso de que no existan gases en el ambiente.¹¹ En general, la superficie de mínima energía es aquella que está más representada en la estructura del catalizador.¹² Esta descripción, que se corresponde con el mínimo termodinámico, puede obviarse dependiendo del tipo de preparación, pero siempre hay que tener en cuenta el poder de la termodinámica cuando se trabaja en escalas de tiempo largas y con temperaturas y presiones relativamente elevadas.

Una vez obtenida la superficie más estable se procede a determinar el estado real del sistema en condiciones de reacción. Para ello la estructura más probable necesita ser caracterizada. Mientras que en catálisis homogénea, organometálica y bioquímica el punto de partida es una estructura de rayos X con más o menos precisión, en la química de sólidos la cosa

es bastante más compleja. Existen dos tipos de métodos que permiten conocer cosas sobre una superficie catalítica. El primero se corresponde con métodos que pueden trabajar en condiciones de reacción pero que a la vez son bastante invasivos. Las microscopías de transmisión y de barrido dan información de secciones de la superficie pero no toleran bien las presiones medias o altas. De igual manera, la microscopía de efecto túnel, o STM, da mucha información en resolución local de lo que existe en la superficie. Sin embargo, esta técnica tiene un problema fundamental, ya que no tolera altas presiones que son las realmente relevantes. Otros métodos, útiles para identificar la direccionalidad de las capas, y la difracción de rayos X presentan el problema de ser una técnica promedio, lo que dificulta su análisis. Por tanto, ninguna de las técnicas disponibles actualmente es suficientemente adecuada para determinar el estado de la superficie (e incluso de todo el material) en las reacciones relevantes de la superficie.¹³

Pongamos un par de ejemplos de la investigación realizada en nuestro equipo. El primero es la hidrogenación de dobles y triples enlaces.¹⁴ Uno de los catalizadores clásicos para hidrogenación es el Pd. Pero es bien conocido que el Pd sometido a presiones medias o elevadas puede convertirse en hidruro de Pd con una composición más o menos flexible.¹⁵ Dado que las propiedades del catalizador dependen de la composición del mismo, tal y como se ilustra en la Figura 4 ¿cuál es pues el catalizador en condiciones de reacción? Como podemos ver en la Figura 5 si se pudiera controlar la forma y estequiometría de la partícula metálica se podría controlar su actividad y selectividad. Imaginamos que empezamos por una superficie limpia de Pd. En ese caso no se obtiene la selectividad requerida por problemas cinéticos, es igual de fácil hidrogenar el radical vinilo en las dos posiciones, y es imposible obtener 100% selectividad en la hidrogenación de alquinos. Además como sugiere la Figura 5 el gas externo puede cambiar la estructura del metal. De hecho eso es lo que pasa en el Pd, donde se puede formar el hidruro. Para analizar la formación del hidruro la Dra. Mónica García-Mota de mi grupo decidió evaluar la energía ganada al añadir átomos de H en la superficie y en el *bulk* (interior) del material. Con esto es posible simular un modelo clásico de multisorción (BET) con la diferencia



Figura 4. Representación esquemática del efecto de interconexión entre las condiciones de reacción sobre el estado del catalizador y la actividad y selectividad del mismo.

de que el número de átomos de H no crece hacia el exterior sino hacia el interior. Pues bien, el resultado es tal que si tenemos una corriente rica en H_2 , tenemos un volumen de H que es mayor que el que se corresponde con una única capa de átomos de hidrógeno en la superficie. Así pues, el hidruro de paladio es la forma del catalizador en condiciones de reacción. Eso es lo que se representa en la superficie de la derecha en la Figura 5, donde el hidruro es la fase dominante. Lo que pasa en este caso está representado por las moléculas en esa zona de la superficie, cuando el alquino interacciona con la superficie del hidruro únicamente se produce el alcano y el catalizador no es selectivo. Por otra parte, en condiciones pobres en hidrogeno lo que puede pasar es que se formen carburos ya que se pueden romper algunos de los hidrocarburos que interaccionan con la superficie, esto se representa en la izquierda en la Figura 5. El problema en esta fase es que es altamente difícil de controlar las condiciones de reacción y aunque sea selectiva, su utilización depende excesivamente de la memoria del material (de las condiciones en las que ha estado) lo que la hace poco atractiva desde el punto de vista industrial. En cambio en la industria a veces se añade CO para mejorar la selectividad del catalizador, en la Figura 5 se representa en la superficie superior. En la figura uno de los papeles del CO queda claro, ya que cuando hay CO no existe la formación del hidruro tridimensional. Por tanto, algo tan sencillo como añadir CO al catalizador nos permite mantener su estado de manera controlada eliminando la historia del catalizador, la potencial formación del hidruro y haciendo que cuando el alquino interacciona con esta superficie, únicamente se genere el alqueno.

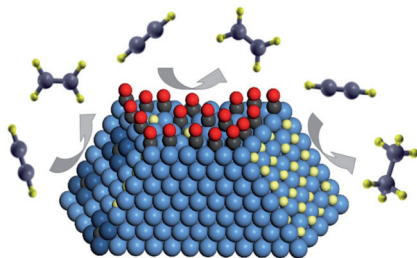


Figura 5. Estado del catalizador de Pd en diferentes condiciones de reacción, corriente de hidrógeno, y presencia simultánea de hidrógeno y CO. Superficie frontal, Pd, lateral izquierda carburo (selectivo a la reacción de hidrogenación parcial del alquino a alqueno, pero incontrolable desde el punto de vista sintético), lateral derecha hidruro de paladio, no selectiva produce sobre-hidrogenación (alcanos). En la parte superior la solución tecnológica, adición de CO, se presenta indicando que la interacción de alquinos con el catalizador genera alquenos de manera selectiva. El Pd se representa como esferas en azul, el C gris, H en amarillo y oxígeno en rojo. El azul oscuro se reserva a los átomos de paladio próximos a un carbono en subsuperficie (carburo).

El segundo ejemplo proviene de la investigación industrial. El cloro se emplea de manera extensiva en química industrial, ya que cuando está presente en los compuestos químicos permite diferenciar de manera clara la reactividad de los diferentes carbonos en la molécula, permitiendo transformaciones con más selectividad.¹⁶ El Cl_2 se sintetiza de manera habitual a través de métodos electroquímicos que llegan a consumir el 1% de la energía en los países desarrolla-

dos. La electricidad es cada día más cara y además el proceso genera subproductos que finalmente limitan las ganancias en este proceso. Es por tanto deseable encontrar una vía alternativa que permita la síntesis de Cl_2 , quizás desde otro producto inicial, sin que medie la energía eléctrica. Por supuesto la idea no es nueva y se ha explorado desde hace bastantes años. La solución viene de la mano de lo que se conoce como proceso Deacon: $HCl + O_2 \rightarrow Cl_2 + H_2O$. Los más curiosos podéis haceros una idea con la decimonónica foto del Sr. Deacon accesible en Wikipedia.¹⁷ Recientemente se han desarrollado nuevas versiones del catalizador que se basan en RuO_2 .¹⁸ Y digo se basan porque hasta hace poco no ha sido posible establecer la estructura más probable para la superficie catalítica en condiciones de reacción.¹⁹ El problema es que la superficie de RuO_2 es extremadamente lábil en condiciones de reacción y por tanto los métodos de determinación que no son *in situ* son de una utilidad relativa (o incluso, inútiles). Para una de estas superficies, y a través de técnicas de simulación que permiten introducir la presión externa y la temperatura empleando los potenciales químicos en lugar de las energías que se obtienen de la resolución de la ecuación de Schrödinger, fue posible determinar que, bajo condiciones Deacon típicas, una pequeña fracción de los átomos de oxígeno en la superficie del RuO_2 se veían substituidos por Cl. Además, esta cloración estaba limitada y el acceso a las capas internas era termodinámicamente poco viable. Esta es la principal razón de la bondad de este catalizador para la síntesis de Cl_2 : que el catalizador sobrevive a las crueles condiciones del proceso Deacon. Así que, no sólo la actividad o la selectividad son parámetros cruciales para obtener un buen catalizador, sino que a veces lo mejor es algo menos activo pero suficientemente estable para que sea económicamente rentable.

Cómo mejorar la actividad

Aun así, una de las preguntas principales en catálisis es cómo mejorar la actividad de un sistema catalítico. La pregunta puede formularse de diferentes maneras: 1) ¿Es posible saber si un sistema será activo o no? 2) ¿Es posible diseñar *a priori* como se debe preparar y cuál debe ser el material principal?³ Estas preguntas, que son clave en la obtención de nuevos materiales, se basan en las reglas de estructura actividad omnipresentes en química. Las reglas de estructura actividad nos indican que dada una composición y estructura el comportamiento no es aleatorio sino que está íntimamente regido por éstos. Aunque son un clásico y muchas investigaciones se han dedicado a estos aspectos, el origen y la descripción de estas reglas es bastante oscuro y la formulación matemática asociada puede ser muy diversa. Conceptos complejos como las reglas de Hammett,²⁰ las relaciones de Brønsted-Evans-Polanyi,²¹ o las relaciones de escalado se basan en las pequeñas modificaciones asociadas a lo que se conoce como *Bond Order Conservation Theory*.²² Esta teoría indica que un átomo en una estructura dispone de una determinada densidad electrónica disponible para formar enlaces covalentes y que por tanto, si una parte de esta densidad está comprometida en otro enlace la interacción con la superficie o con otro fragmento será menor. Entendiendo esta densidad electrónica como el pegamento entre los diferentes núcleos de la molécula parece sencillo entender esta manera

de explicar la reactividad química. Ciertamente, se trata de una aproximación que será menos válida si existe una importante parte de transferencia electrónica (reacciones redox) pero es demasiado sencilla para no ser atractiva para explicar los fenómenos catalíticos clásicos, o al menos para obtener la primera aproximación para su posterior refinamiento.

Dado que es posible realizar una gran serie de cálculos para sistemas metálicos, por ejemplo, es también relativamente sencillo establecer las dependencias entre los parámetros energéticos con otros de diferentes fragmentos o relaciones entre la cinética y la termodinámica para algunas reacciones. A través de ellas es posible determinar la actividad de cualquier sistema en el que el modelo empleado es crucial. Por ejemplo, a través de la teoría del estado de transición acoplada con la Mecánica Estadística es posible obtener de los cálculos a primeros principios los coeficientes (constantes) de reacción. A través de estos y de las condiciones de contorno asociadas es posible establecer modelos microcinéticos que nos permiten determinar cómo evolucionarán los reactivos, productos e intermedios en un momento determinado.²³ Aplicando las relaciones de escalado finalmente es posible obtener la velocidad de una reacción química para una familia de sustratos de manera que existan uno o dos parámetros de control sencillos. Una vez establecido el modelo, extenderlo a un gran número de sistemas es relativamente rápido, ya que únicamente hace falta determinar el parámetro del control para obtener una primera estimación de la bondad del catalizador. Este tipo de técnicas, puestas en marcha en el grupo del Prof. Nørskov primero en la *Technical University*, de Dinamarca, y ahora en Stanford, EE. UU. son altamente atractivas por la enorme simplificación y sistematización que implican y se han aplicado con relativo éxito a la mejora de sistemas catalíticos y electrocatalíticos.³

El nuevo reto: moléculas complejas y reacciones selectivas

El siglo XX ha sido el periodo de entender y mejorar la actividad de los sistemas catalíticos. El nuevo siglo nos ha traído no sólo nuevas demandas para mejorar la actividad y la economía del proceso, sino también las lógicas preocupaciones por el medio ambiente, el uso masivo de solventes orgánicos (poco ecológicos), la reducción del consumo de metales pesados (en particular en la síntesis de productos en contacto con los humanos) y la todavía más importante reducción del consumo energético. Todos estos retos requieren una mejora importante en el proceso de producción de los productos y materiales que nuestra sociedad necesita. Además, el uso de materiales primarios alternativos para evitar la dependencia de un petróleo que cada día será más caro, difícil de conseguir y de peor calidad, hace que los estudios de catálisis deban centrarse más y más en cómo trabajar a presión y temperatura ambiente y cómo obtener procesos más selectivos que requieran de menos pasos después de la síntesis.

La selectividad de un proceso químico puede implicar diversos procesos, emplearemos aquí la descripción realizada por Chorkendorff y Niemansverdriet en su libro *Concepts in Catalysis*.¹³ Así, se puede ser selectivo a una reacción química: los ejemplos aquí son oxidaciones e hidrogenaciones parciales; a un reactivo en una mezcla (hidrogenación en

mezclas de alquenos y alquinos); o a un producto de una serie de productos posibles (epoxidación de olefinas). En los casos anteriores los parámetros de control difieren dependiendo del tipo de selectividad requerida. En mi grupo hemos trabajado sobre los diversos tipos de selectividad con los ejemplos indicados y las conclusiones fundamentales son las siguientes. La selectividad de reactivos en mezclas es quizás una de las más sencillas de entender: imaginemos que tenemos un grupo de moléculas A y B que pueden reaccionar en una superficie para formar las correspondientes A' y B'. Existe un caso en que la selectividad de la mezcla es exquisita: si únicamente A se adsorbe en la superficie, seguro que el 0% de B reaccionará, de tal manera que se obtiene una selectividad para la transformación de A en A', lo que se conoce como selectividad termodinámica. La pregunta es ¿existe algún sistema que se comporte de esta manera tan sencilla y extremadamente útil? La respuesta es sí. La hidrogenación de dobles y triples enlaces de carbono en mezclas donde los alquinos son la fracción minoritaria es fundamental en la industria petroquímica ya que se emplea para limpiar las fracciones C2 y C3 que contienen impurezas alquínicas. Recientemente, en colaboración con el grupo del Prof. Pérez-Ramírez (antes en el ICIQ, ahora en el ETH-Zurich) descubrimos que para el caso de nanopartículas de Au los alquinos eran los únicos que se adsorbían (y por tanto reaccionaban) de manera que producían mezclas libres de triples enlaces.²⁴

El truco de la selectividad termodinámica es tremendamente atractivo pero lamentablemente no puede obtenerse en todos los casos, entonces se deben realizar consideraciones de orden cinético para desarrollar los modelos teóricos asociados. Aquí empieza el primer problema, puesto que el estudio de la selectividad implica la determinación de muchas reacciones alternativas y, obtener estados de transición en modelos de sólidos requiere una altísima capacidad de cálculo. Gracias a Mare Nostrum, por ejemplo, nos ha sido posible establecer las condiciones en las que los materiales de Pd son selectivos en condiciones muy diversas de gases de mezcla incidentes.¹⁴

Los puentes entre diferentes catálisis: homogénea versus heterogénea

Un aspecto final que me gustaría explicar concierne la comparación entre las catálisis homogéneas y heterogéneas. En catálisis homogénea es conocido que a veces el catalizador se desintegra formando agregaciones que pueden quedar suspendidas en el disolvente e incluso precipitar. Usualmente se considera que esta es una vía de degradación del catalizador y que las nanopartículas formadas tienen poca (o nula) capacidad catalítica. En catálisis heterogénea, normalmente se considera que la capacidad catalítica de las nanopartículas es la mayor y que los agregados pequeños que contienen un pequeño número de átomos metálicos (y que son invisibles a los microscopios de transmisión electrónica) son inactivos. Por otra parte, la diferencia entre las comunidades que se dedican a la catálisis homogénea y heterogénea es excesivamente grande: a la primera se dedican químicos (orgánicos, inorgánicos y teóricos) mientras que la segunda es el ámbito de los ingenieros y los físicos (en Estados Unidos y Europa, respectivamente). No existe

un vocabulario común que permita desarrollar conceptos unificados en catálisis, si bien este es uno de los retos del nuevo milenio.² A nivel teórico es donde la descripción del fenómeno catalítico puede establecer más rápidamente vínculos que permitan la transferencia de conocimiento en ambos casos.

Lo cierto es que en los últimos años ha tenido lugar el contacto entre las diferentes comunidades. A principios de los 80 se redescubrió y amplió la química del oro a nivel heterogéneo con la descripción de la alta actividad para la oxidación de CO.^{25,26} Pues bien, la resonancia en química homogénea empezó hacia finales de los 90 y todavía dura.²⁷ La gran cantidad de estudios en la química del oro, nos ha llevado a la nueva fiebre, como se puede ver en la Figura 6. La química del oro, es atractiva no sólo por lo excepcional del considerado como el más noble de todos los metales,²⁸ sino también por el alto grado de selectividad que se obtiene en la mayoría de procesos.²⁴ De hecho, existen casos para los que el empleo en química homogénea viene precedido del estudio de la reacción en heterogénea o por lo menos eso se propone.

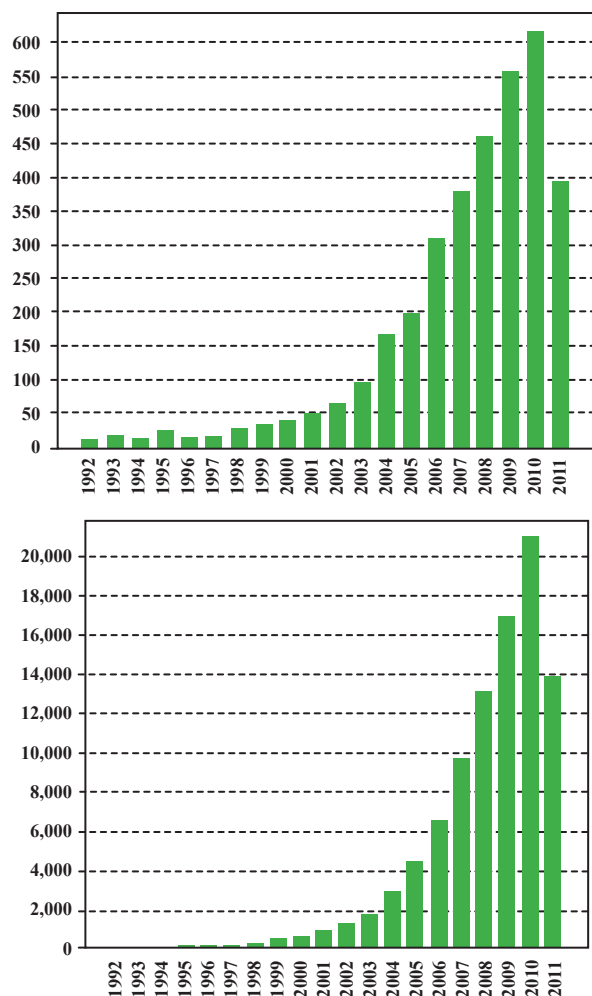


Figura 6. Arriba: Número de publicaciones registradas en *Web of Science* con los términos *Gold+Catalysis* y la repercusión en número de citas de los mismos (debajo). Los datos van desde 1992 hasta julio del 2011.

Hace relativamente poco decidimos probar si realmente las razones por las que el Au puede ser catalítico son las mismas en los dos tipos de catálisis. El trabajo realizado con los Profs. Maseras, Echavarren y Pérez-Ramírez (ICIQ) se fundamentaba en descubrir si la preferencia por la alta reactividad de alquinos (conocida como alquinoafinidad en el caso homogéneo) tenía el mismo fundamento para compuestos organometálicos o para nanopartículas. Y sorprendentemente o quizás no, la respuesta es no. Como he indicado anteriormente, la adsorción de alquenos y alquinos en nanopartículas de oro es profundamente diferencial.²⁹ Mientras que los alquinos se adsorben (y por tanto pueden reaccionar), los alquenos no lo hacen. La razón de la selectividad es pues termodinámica para el caso heterogéneo. En cambio, para todos los compuestos homogéneos que probamos la energía de enlace C=C era mucho más alta que la del alquino correspondiente. La diferencia estriba en que, mientras que en la nanopartícula se pueden usar el HOMO que es degenerado para interactuar con toda la densidad electrónica del metal, en el caso de los sistemas organometálicos sólo uno de los dos orbitales moleculares es compatible con la formación de enlaces y por tanto no hay mucha diferencia si se trata de un C=C o de un C≡C. Así pues, la conclusión es sí, se trata de alquinoafinidad en ambos casos (preferencia por el alquino) pero el origen de ambas es diferente, mientras que en un caso es completamente termodinámico, para los catalizadores homogéneos se trata de un efecto cinético.

La conclusión principal es, pues, que los métodos teóricos nos permiten un único marco de evaluación de sistemas catalíticos que se tratan experimentalmente de manera muy diversa y que, por tanto, los vínculos entre ambos tipos de catálisis son más fáciles de establecer a partir de métodos teóricos.

Conclusiones y perspectivas

Los métodos teóricos han alcanzado el grado de madurez necesario y los ordenadores la capacidad de cálculo suficiente para que las simulaciones en catálisis heterogénea tengan un verdadero valor predictivo. Además estas herramientas permiten acelerar el conocimiento de los distintos efectos individuales de los diferentes componentes facilitando una estructuración y gran capacidad analítica. Es por eso que recientemente en este campo existe una explosión de trabajo que ha permitido ya sugerir los primeros catalizadores basados en los conocimientos derivados a partir de métodos a primeros principios. En el presente artículo he expuesto también algunos de los retos que quedan en el campo, la introducción del estudio de la selectividad es uno particularmente relevante para reacciones más complejas que la tradicional oxidación del CO. El estudio de la selectividad presenta problemas específicos derivados del gran número de posibles rutas que puede que sea necesario explorar. Otro ámbito importantísimo es el del estado del catalizador en condiciones de reacción, así como su estabilidad en esas condiciones. Estos parámetros son difíciles de evaluar por la dificultad de obtener técnicas experimentales *in situ*, pero pueden comprometer absolutamente la viabilidad del catalizador en condiciones industriales. La implementación de nuevos métodos más precisos (aunque también más costosos computacionalmente) y la introducción de mejoras en los algoritmos nos prometen un futuro cercano lleno de oportunidades en este campo.

Bibliografía

1. V. Smil, *Nature* **1999**, *400*, 415.
2. P. Ball, *Nature* **2006**, *442*, 500–502.
3. J. K. Nørskov, T. Bligaard, J. Rossmeisl, C. H. Christensen, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 37–46.
4. http://en.wikipedia.org/wiki/Sabatier_principle
5. <http://www.youtube.com/watch?v=fOTCJxWmdks>
6. A. Szabo, N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Dover Publications, **1996**.
7. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998/kohn-lecture.pdf
8. P. Atkins, J. de Paula, *Atkins' Physical Chemistry*, Oxford University Press Hong Kong, **2010**.
9. www.bsc.es
10. D. A. McQuarrie, J. D. Simon, *Molecular Thermodynamics*, University Science Books, Sausalito, **1991**.
11. Z. Lodziana, N. Y. Topsøe, J. K. Nørskov, *Nature Mat.* **2004**, *3*, 289–293.
12. G. Wulff, *Z. Kristallogr.* **1901**, *34*, 449–530.
13. I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet, *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Wiley-VCH, Verlag Weinheim, **2007**.
14. M. García-Mota, B. Bridier, J. Pérez-Ramírez, N. López, *J. Catal.* **2010**, *273*, 92–102.
15. N. N. Greenwood, A. Earnshaw, *Chemistry of the Elements* (2nd ed.). Oxford: Butterworth-Heinemann, **1997**.
16. <http://www.chlorinetree.org/pages/flash.html>
17. http://en.wikipedia.org/wiki/Deacon_process
18. K. Iwanaga, K. Seki, T. Hibi, K. Issoh, T. Suzuta, M. Nakada, Y. Mori, T. Abe, *Sumitomo Kagaku*, **2004**, *1*, 11–21.
19. N. López, J. Gómez-Segura, R. P. Marín, J. Pérez-Ramírez, *J. Catal.* **2008**, *255*, 29–39.
20. L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96–103.
21. J. K. Nørskov, T. Bligaard, A. Logadottir, S. Bahn, L. B. Hansen, M. Bollinger, H. Bengaard, B. Hammer, Z. Sljivancanin, M. Mavrikakis, Y. Xu, S. Dahl, C. J. H. Jacobsen, *J. Catal.* **2002**, *209*, 275–278.
22. E. Shustorovich, *Surf. Sci. Rep.* **1986**, *6*, 1–63.
23. G. Novell-Leruth, J. M. Ricart, J. Pérez-Ramírez, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *123*, 13554–13562.
24. Y. Segura, N. López, J. Pérez-Ramírez, *J. Catal.* **2007**, *247*, 383–386.
25. T. Hayashi, K. Tanaka, and M. Haruta, *J. Catal.* **1998**, *178*, 566–575.
26. M. Valden, X. Lai, D. W. Goodman, *Science* **1998**, *281*, 1647–1650.
27. M. Haruta, *Nature* **2005**, *437*, 1098–1099.
28. B. Hammer, J. K. Nørskov, *Nature* **1995**, *376*, 238–240.
29. M. García-Mota, N. Cabello, F. Maseras, A. M. Echavarren, J. Pérez-Ramírez, N. López, *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 1624–1629.

1st Biennial Meeting of the Chemical Biology Group (RSEQ)

Santiago de Compostela, March 8-9, 2012

Plenary Lectures

Oliver Seitz

Humboldt University of Berlin,
Germany

Shankar Balasubramanian

University of Cambridge, UK

Thomas Carell

Ludwig-Maximilians-University of
Munich, Germany

Modesto Orozco

University of Barcelona, Spain

Invited Speakers

Niels-Christian Reichardt

CIC-Biomagune, Spain

María Jesús Vicent

Príncipe Felipe Research Centre,
Spain

Ramón Álvarez Puebla

University of Vigo, Spain

The meeting will consist of four plenary and three invited lectures and a number of oral presentations (20 min) and flash communications (10 min), which will be selected from the abstracts submitted. Those abstracts not selected as oral or flash communications can be presented as posters.

Registration Fee

RSEQ and QGB group members: 200 €
RSEQ members: 220 €
Non members: 250 €
Students: 150 €
Prices include meeting dinner

Abstract and Registration deadline: January 21, 2012.

Accommodation

The organization has negotiated reduced prices at Hesperia Peregrino Hotel (4*).
Single room: 50€ + VAT/day
Double room: 60€ + VAT/day/room
Prices include breakfast.



Contact: 2012chembio@gmail.com
<https://sites.google.com/site/quimbiorseq/home>

Presente y futuro de los biosensores microbianos electroquímicos

Susana Campuzano

Resumen: Los biosensores microbianos electroquímicos son dispositivos analíticos que, a través de la combinación de un microorganismo con un transductor adecuado, son capaces de generar una señal medible y proporcional a la concentración de analito en estudio. En este artículo se describen las características y aplicaciones de este tipo de biosensores, así como las tendencias y estrategias posibles que contribuirán a aprovechar en el futuro todo su potencial.

Palabras clave: Biosensores, microorganismos, electroquímica, análisis medioambiental, alimentos.

Abstract: Electrochemical microbial biosensors are analytical devices that, by means of the combination of a microorganism with an adequate transducer, are capable to generate a measurable signal which is proportional to the concentration of the analyte under study. This article describes the characteristics and applications of this type of biosensors, as well as the trends and possible strategies that will contribute in the future to explore all their potential.

Keywords: Biosensors, microorganisms, electrochemistry, environmental analysis, food.

Introducción

En los últimos años se ha desarrollado un gran número de biosensores microbianos para aplicaciones medioambientales, alimentarias y biomédicas. Estos biosensores (Figura 1) son dispositivos analíticos que surgen de la combinación de un microorganismo en contacto íntimo con un transductor físico adecuado, en el que se genera una señal medible proporcional a la concentración de analito/s. En ellos se utilizan, como sustitutos de las enzimas libres, tanto células no viables, preparadas por métodos diversos, p.ej. permeabilización, como células completas de las que se aprovechan las enzimas periplásmicas, pudiendo ser monitorizadas todas aquellas especies que actúen como sustratos o inhibidores de los procesos implicados en las funciones respiratoria y metabólica de la célula.¹

Los biosensores microbianos pueden clasificarse en *biosensores de medición de respiración o de metabolitos*. Los primeros se basan en la inmovilización de microorganismos aeróbicos sobre un electrodo de oxígeno. Cuando un sustrato, que puede ser metabolizado por el microorganismo, se encuentra en una disolución saturada de O₂, ocurre una reacción metabólica con consumo de oxígeno, por lo que puede llevarse a cabo la determinación de esa especie por la disminución de

la presión de este gas. Mediante el uso de estos biosensores pueden determinarse, por ejemplo, parámetros de calidad de las aguas, como la demanda bioquímica de oxígeno (DBO), y llevar a cabo la cuantificación de diversas sustancias, como glucosa, ácido acético o alcoholes en alimentos.

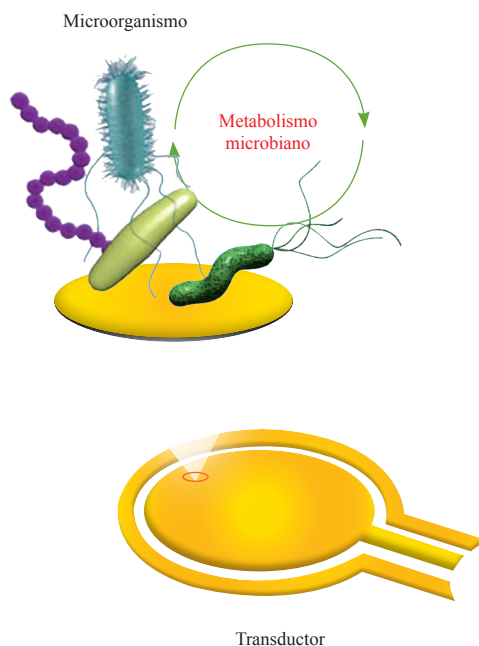


Figura 1. Esquema de un biosensor microbiano.

Los *biosensores microbianos de medición de metabolitos* son capaces de detectar el metabolito producido por una reacción catalizada por el microorganismo inmovilizado. Usando distintos tipos de sensores de gases o de iones, pueden monitorizarse los analitos de interés. Por ejemplo, se han utilizado electrodos de célula de H₂ para determinar ácido fórmico, electrodos de CO₂ para ácido glutámico y lisina, y electrodos de pH para cefalosporina y ácido nicotínico.

También existen *biosensores híbridos* basados en la combinación de un biosensor microbiano y una membrana



S. Campuzano

Universidad Complutense de Madrid.
Departamento de Química Analítica.
Avenida Complutense s/n, 28040 Madrid.
C-e: susanacr@quim.ucm.es

Recibido: 24/05/2011. Aceptado: 30/06/2011.

con enzimas inmovilizadas. Un ejemplo es el biosensor de urea basado en la combinación de una membrana de ureasa y un sensor microbiano de NH_3 usando bacterias que causan nitración. Este sensor resulta ventajoso frente al convencional potenciométrico de amonio ya que se minimizan interferencias iónicas o de compuestos volátiles como las aminas.

Ventajas de los biosensores microbianos

Desde un punto de vista general, los aspectos ventajosos que presentan los biosensores microbianos frente a los convencionales de enzimas aisladas derivan principalmente del empleo de microorganismos como elemento de reconocimiento.^{1,2} Por un lado, los microorganismos están presentes por todas partes y son capaces de metabolizar una amplia variedad de compuestos químicos. Por otro lado, el empleo de microorganismos como fuente de enzimas intracelulares evita los procesos caros y laboriosos que se requieren para su aislamiento y purificación, además de preservar las enzimas en su entorno natural, evitando los problemas de regeneración de cofactores o de disminución de la actividad enzimática al operar en ambientes *in vitro*.³ Así las enzimas quedan protegidas de la inactivación por tóxicos externos, como metales pesados, lo que mejora la estabilidad y el tiempo de vida útil de los biosensores resultantes. Además, los microorganismos, con una gran capacidad de adaptación a condiciones adversas, hacen posible la fabricación de biosensores menos susceptibles de inhibirse por solutos y más tolerantes a ambientes de pH subóptimo. Hay que tener en cuenta, también, que los microorganismos pueden producirse masivamente a través de cultivos celulares y que las células microbianas son fácilmente manipulables y tienen mejor viabilidad y estabilidad en ambientes *in vitro*, lo que simplifica enormemente la fabricación de estos biosensores y mejora su rendimiento.⁴ El progreso actual en técnicas de biología molecular y de ADN recombinante ofrece posibilidades ilimitadas para el diseño de microorganismos a la carta (altamente específicos o con actividades enzimáticas mejoradas, entre otras características).⁴ Por último, si un único microorganismo no contiene todas las enzimas necesarias para una serie secuencial de reacciones, es posible usar una mezcla de varias especies para el desarrollo del biosensor.

En cuanto a los inconvenientes, debe señalarse que los biosensores microbianos son inapropiados para mediciones *in vivo* y en ambientes biológicos complejos. Por otra parte, el gran número de enzimas y cofactores presente en los microorganismos puede dificultar las interpretaciones analíticas y comprometer la selectividad de la determinación en comparación con el empleo de enzimas puras. En la actualidad se están investigando varios enfoques para reducir al mínimo estas reacciones no específicas. Así por ejemplo, la permeabilización de las células hace que se pierda la mayoría de los cofactores de pequeño peso molecular, minimizándose de este modo reacciones secundarias indeseadas. También pueden evitarse reacciones secundarias debidas a la presencia de otras enzimas, inactivando las mismas por tratamientos físicos (calor) o químicos cuando se emplean células no viables, o bloqueando vías metabólicas o sistemas

de transporte no deseados cuando se trabaja con células viables. Finalmente, la difusión del sustrato y de los productos a través de la pared celular se traduce en una velocidad de respuesta lenta en comparación con los biosensores enzimáticos convencionales. No obstante, esta limitación puede superarse expresando la enzima de interés en la superficie celular por ingeniería genética o permeabilizando las células con tratamientos físicos (congelación y descongelación), químicos (disolventes orgánicos o detergentes) o enzimáticos (lisozima, papaína).

Técnicas de inmovilización

Con el fin de transformar de manera efectiva la respuesta bioquímica en una señal física, las células microbianas que sirven como elemento de reconocimiento en el biosensor, deben estar asociadas íntimamente con el transductor. Por lo tanto, la inmovilización de los microorganismos en los transductores tiene un papel esencial en la fabricación de los biosensores microbianos y condiciona de manera significativa su funcionamiento y estabilidad. La selección de la técnica y/o el soporte de inmovilización dependen de la naturaleza del biomaterial (células viables o no viables) y del sustrato y la configuración del transductor empleado. Por lo general, la *inmovilización covalente*, estrategia empleada frecuentemente para la inmovilización de enzimas y anticuerpos, no es útil para la inmovilización de células viables. Uno de los principales problemas de esta técnica es que las células estarían expuestas a potentes grupos reactivos y a otras condiciones de reacción severas que comprometen su viabilidad. Con este tipo de inmovilización también puede haber un deterioro de la integridad estructural de la célula durante el uso continuado, lo que conlleva a la pérdida de las enzimas intracelulares. Sin embargo, las técnicas de *entrecruzamiento con agentes bifuncionales*, utilizando reactivos como el glutaraldehído, se han empleado con éxito para la inmovilización de células en varios soportes (gelatina, albúmina, clara de huevo). A pesar de que esta metodología evita algunas de las limitaciones de la unión covalente, los reactivos químicos de entrecruzamiento utilizados frecuentemente, también afectan a la viabilidad celular. Así estas técnicas resultan útiles para la inmovilización de células no viables que contienen enzimas activas intracelulares. Por otro lado, las técnicas de *atrapamiento y adsorción* resultan más útiles cuando se emplean células viables. Un enfoque común consiste en retener las células en las proximidades de la superficie del transductor mediante membranas como las de diálisis. En general, dichas membranas deben ser química y mecánicamente estables, con un espesor de 10-15 μm y un tamaño de poro de 0,1-1,0 μm . Especialmente adecuadas para este propósito son las membranas porosas de policarbonato o polilactato. Se ha utilizado también una gran variedad de geles de polímeros sintéticos o naturales para la inmovilización de células microbianas para su aplicación en transformaciones industriales. Entre los polímeros sintéticos destacan la poliácridamida, los hidrogeles basados en poliuretano, las resinas fotoentrecruzables y el alcohol polivinílico; los naturales incluyen el alginato, el carragenano, la agarosa de bajo punto de fusión o el quitosano, entre otros. Las células

se han inmovilizado en estas membranas por atrapamiento, entrecruzamiento, congelación y descongelación, radiación- γ o fotoentrecruzamiento, entre otros procedimientos. Sin embargo, la mayor limitación del empleo de polímeros sintéticos es la posible pérdida de viabilidad de la célula, mientras que los polímeros naturales son muy útiles en la obtención de sistemas viables de células inmovilizadas.

La captura pasiva de células en los poros o la adhesión superficial de membranas de celulosa u otras membranas sintéticas ha sido también ampliamente utilizada. La principal ventaja de este método es que las células inmovilizadas por adhesión están en contacto directo con la fase líquida que contiene el sustrato, aunque la célula y la fase líquida están claramente separadas, por lo que se reducen los problemas de transferencia de masa asociados comúnmente con los métodos de atrapamiento en gel. Sin embargo, una limitación básica de la captura pasiva o de la adhesión es la posibilidad de la pérdida de la célula durante el lavado continuo.

Además de estos métodos, comunes también a otros tipos de biosensores, se han explorado otras estrategias novedosas de inmovilización de microorganismos, con objeto de mejorar el rendimiento analítico y la estabilidad de almacenamiento de los biosensores microbianos. Así por ejemplo, Song *et al.* desarrollaron una estrategia híbrida de atrapamiento-encapsulación que combina las ventajas de ambas metodologías.⁵ Yu *et al.* describieron un método totalmente acuoso para el atrapamiento de células de *Moraxella sp.* donde todos los procedimientos de inmovilización se llevan a cabo bajo condiciones suaves empleando como precursor silicato de sodio, evitándose de este modo la producción de alcohol que puede ser perjudicial para los microorganismos.⁶ Flemming *et al.* fabricaron un canal microfluídico para el empaquetamiento controlado y la inmovilización de células de levadura, proporcionando una mayor densidad de células activas y una menor resistencia a la difusión inherente a la técnica de compresión tradicional.⁷ También se ha propuesto el uso de una red de silicato preparada por la técnica sol-gel, que proporciona una prometedora plataforma para la inmovilización de microbios, permitiendo controlar el tamaño de los poros de los materiales de atrapamiento, lo que favorece la difusión de los analitos.⁸

En el caso de los biosensores microbianos electroquímicos, es muy interesante la inmovilización de los microorganismos en polímeros conductores electrónicos debido a las propiedades de estos materiales.⁹ En la Figura 2 se han representado varias micrografías electrónicas de barrido que muestran la inmovilización de células de *Brevibacterium ammoniagenes* sobre un polímero de sulfonato de poli(estireno)-polianilina (PSS-PANI).¹⁰ Se utiliza un electrodo de platino sumergido en una disolución de anilina en presencia del polímero y del material biológico, y se procede a su electrodeposición aplicando un potencial constante de +1,2 V vs SCE. En dicha figura se aprecian las células adsorbidas sobre la superficie del electrodo de platino (a), los primeros gránulos de polímero (b) y su crecimiento alrededor de las células (c y d), y sobre ellas (e y f). Se ha observado que las células se encuentran efectivamente atrapadas en el polímero y que pueden mantenerse vivas bajo ciertas condiciones experimentales.

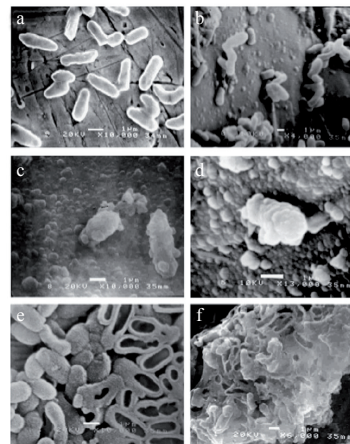


Figura 2. Micrografías electrónicas de barrido de *Brevibacterium ammoniagenes* atrapadas en un polímero de sulfonato de poli(estireno)-polianilina (PSS-PANI). Adaptado de la referencia 10.

Biosensores microbianos electroquímicos

La mayor parte de los biosensores microbianos electroquímicos son amperométricos, que operan a un potencial fijo aplicado entre un electrodo de trabajo que contiene las células del microorganismo, y uno de referencia. En estos biosensores, la variación de corriente generada por la reducción u oxidación de un producto electroactivo metabólico o un intermedio en la superficie del electrodo de trabajo se correlaciona con la concentración de los compuestos de interés.¹¹ Debido a la sensibilidad intrínseca de las medidas electroquímicas, es posible desarrollar fácilmente biosensores microbianos amperométricos ultrasensibles.

El uso de microorganismos como microrreactores para lograr la detección bioelectroquímica de compuestos de interés elimina la necesidad de aislar las enzimas individuales y permite a los biomateriales activos trabajar en condiciones muy próximas a su ambiente natural, logrando entonces una alta estabilidad. Sin embargo, el principal problema es la falta de eficiencia del proceso de transferencia electrónica entre el sistema biocatalítico microbiano y el electrodo.¹² Aunque la comunicación entre la célula y la superficie del electrodo no es fácil, algunos ejemplos ponen de manifiesto la existencia de transferencia electrónica directa entre ambos sistemas. Uno de ellos es el del microorganismo *Rhodospirillum rubrum*, capaz de transferir electrones a un electrodo de grafito durante la oxidación de la glucosa.¹³ Por otro lado, es posible facilitar el transporte de electrones utilizando especies capaces de actuar como “alambres” de comunicación entre las enzimas de los microorganismos y los electrodos. Por ejemplo, las deshidrogenasas dependientes de la pirroloquinolona quinona (PQQ) contenidas en la membrana periplásmica de la *Gluconobacter oxydans* son eficaces para lograr la oxidación de una gran variedad de sustratos, pero su eficacia bioelectroquímica mejora enormemente cuando se utilizan mediadores redox del tipo del ferricianuro, los viológenos o las quinonas. La Figura 3 muestra un modelo esquemático de la oxidación catalítica de un sustrato S en presencia de un aceptor de electrones M_{ox} por una enzima deshidrogenasa DH, en la membrana de un microorganismo.¹⁴

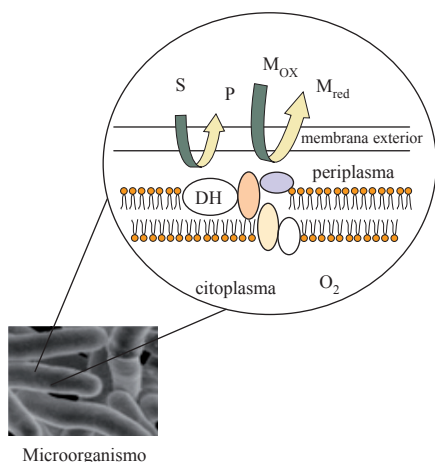


Figura 3. Esquema de la oxidación del sustrato S catalizada por la enzima DH en la membrana de un microorganismo. M_{ox} y M_{red} son las formas redox del mediador. Adaptado de la referencia 14.

La preparación de biosensores microbianos por combinación de los microorganismos con mediadores redox que faciliten las reacciones de transferencia electrónica entre el compuesto en estudio y la superficie del electrodo, ha sido una estrategia utilizada para la detección de diferentes analitos como glucosa o fenol, en ausencia de oxígeno. Debido a la eficiencia en el transporte de electrones, la sensibilidad que se alcanza es elevada. Las bacterias *Gluconobacter oxydans*, *Pseudomonas putida* ATCC 126633 y *Pseudomonas fluorescens* son algunas de las utilizadas en combinación con polímeros redox de osmio. En la Figura 4 se ha representado un esquema de la preparación de un biosensor microbiano basado en la fabricación de una monocapa de cisteamina sobre un electrodo de oro seguido de la incorporación de un polímero de osmio y del microorganismo, así como el mecanismo de la posible reacción enzimática y la obtención de la señal electroquímica en el caso de la detección de glucosa sobre el electrodo modificado.¹⁵

Más recientemente se han desarrollado configuraciones similares basadas en el empleo de electrodos de pasta de carbono preparados con una pequeña cantidad de nanotubos de carbono (CNTs). La adición de CNTs al material del electrodo amplifica el efecto del mediador, prolongando también la estabilidad del biosensor, aunque se observan corrientes de fondo elevadas debido al aumento de la corriente capacitiva. Esta estrategia fue seguida para la preparación de biosensores basados en el uso de *Pseudomonas putida* DSMZ 50026 como material biológico y del polímero [poli(1-vinilimidazol)₁₂-[Os-(4,4'-dimetil-2,2'-dipiridil)₂Cl₂]^{2+/+}] como mediador. La bacteria se cultiva en medios salinos ricos en glucosa o en fenol, con el fin de desarrollar, respectivamente, un biosensor de glucosa, con respuesta lineal en el intervalo de 0,05 a 2,0 mM, y un biosensor de fenol, con un intervalo lineal de 0,5–4,0 mM, que resultó adecuado para el análisis de aguas residuales.¹⁶

Se han descrito también diversos biosensores microbianos potenciométricos basados en la dependencia de la concentración de la especie en estudio con la diferencia de potencial medida entre un electrodo de trabajo y un electrodo de referencia. Los transductores empleados comúnmente para

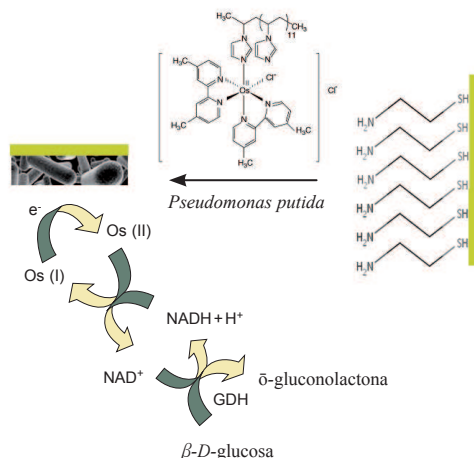


Figura 4. Configuración y funcionamiento de un biosensor microbiano para la detección de glucosa. Esquema basado en la referencia 15.

estos biosensores son electrodos sensibles a gases o a iones^{1,17} y condicionan la sensibilidad y selectividad del biosensor resultante. Estas configuraciones requieren un electrodo de referencia muy estable y preciso, a veces difícil de mantener, lo que puede limitar su aplicación.

En el grupo de los biosensores microbianos electroquímicos se suelen incluir también los dispositivos conductimétricos, en los que se relaciona la concentración del analito con los cambios de conductividad (o de resistividad) asociados a la producción o el consumo de especies iónicas durante la actividad metabólica de los microorganismos.¹⁸ Con los instrumentos sofisticados modernos, la medida de conductancia es extremadamente rápida y sensible, lo que hace que estos biosensores sean muy atractivos analíticamente. Además, se trata de dispositivos fácilmente miniaturizables, puesto que no se requiere la presencia de un electrodo de referencia en el sistema. Sin embargo, debido al carácter universal de las medidas, en muchos casos la selectividad de los biosensores conductimétricos es escasa.⁴

Finalmente, las células de combustible microbianas convierten la energía química en energía eléctrica por medio de las actividades metabólicas de los microorganismos.¹⁹ Puesto que tanto el consumo microbiano de los compuestos de interés como la inhibición de la actividad metabólica de los propios microorganismos por compuestos tóxicos, pueden alterar el funcionamiento de las células, éstas se pueden aplicar como biosensores para el análisis *in situ* y la determinación de analitos.

Aplicaciones

Análisis ambiental

El mayor campo de aplicación de los sensores microbianos electroquímicos es el análisis ambiental, utilizándose principalmente microorganismos con actividad enzimática para la detección de pesticidas, productos industriales y otros contaminantes de las aguas. Los nitrocompuestos aromáticos del tipo del nitrobenzenceno, los nitrotoluenos y nitrofenoles se utilizan en la fabricación de explosivos, pesticidas, colorantes, plastificantes y productos farmacéuticos, y son contaminantes ambientales frecuentes de

las aguas naturales y la atmósfera. El uso de biosensores enzimáticos para la detección sensible e *in situ* de estos compuestos ha sido, desde hace algunos años, un objetivo prioritario de la Química Analítica, habiéndose descrito también varios diseños de biosensores microbianos basados en microorganismos modificados genéticamente con actividad organofosforo-hidrolasa, capaces de detectar tóxicos organofosforados como Paraoxón, Metil Paratión, Paratión, Fenitrotión y etil *p*-nitrofenol tiobenceno fosfonato.²⁰ Por ejemplo, la bacteria *Moraxella* sp. posee un complejo sistema enzimático capaz de degradar específicamente el *p*-nitrofenol a hidroquinona (HQ), y además es adecuada para estudios de degradación *in situ*, porque sobrevive en ambientes contaminados durante largos periodos de tiempo. Esta capacidad se ha aprovechado para la construcción de varios biosensores microbianos electroquímicos. Por ejemplo, se preparó un biosensor amperométrico para la detección altamente específica, sensible y rápida de *p*-nitrofenol, que se basa en la medida de la corriente de oxidación de la HQ sobre un electrodo de pasta de carbono que contiene las células, y que puede relacionarse con la concentración del fenol (Figura 5). Para preparar el electrodo, se mezclan 15 mg de células por cada gramo de pasta de carbono, y se utiliza un potencial de +0,3 V vs Ag/AgCl.²¹ Este mismo equipo diseñó un biosensor microbiano para la determinación de organofosforados *p*-nitrofenil sustituidos (PNPs-OPs), consistente en un electrodo de oxígeno disuelto modificado con la *Moraxella* sp. modificada genéticamente. Se utiliza la enzima organofósforo hidrolasa (OPH) en tándem con la maquinaria de oxidación que posee el microorganismo para degradar los PNPs-OPs, al tiempo que se monitoriza el consumo de oxígeno, que es proporcional a la concentración de analito. Las condiciones óptimas de trabajo se alcanzan para una cantidad de 0,35 mg de células, que son capaces de detectar hasta una concentración 0,1 μM de Paraoxón, con una excelente selectividad frente a triazinas, carbama-

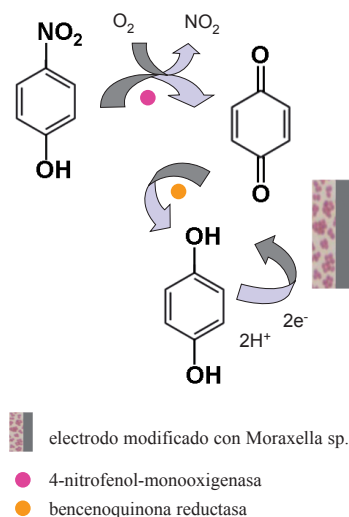


Figura 5. Esquema del proceso catalítico de la *Moraxella* sp. sobre el *p*-nitrofenol y la detección electroquímica sobre el electrodo modificado. Esquema basado en la referencia 21.

tos y otros insecticidas organofosforados sin sustituyentes PNP. Además, este biosensor es estable durante una semana cuando se almacena a 4^o C y su aplicabilidad se demostró analizando agua de lago.²²

Los biosensores microbianos también se han aplicado a la determinación de fenol y otros derivados fenólicos. La capacidad de degradación del fenol por parte de la bacteria *Pseudomonas putida* DSM 50026 es bien conocida. Esta propiedad la convierte en un interesante componente biológico de algunos biosensores basados en la medida de la actividad respiratoria de las células. La preparación del biosensor requiere que las células crezcan en presencia de fenol como única fuente de carbono. Para la construcción de un biosensor basado en un electrodo de grafito y resina epoxi (GECE) modificado con este microorganismo, las células crecidas durante 24 h se centrifugaron, y una capa del material biológico se depositó sobre la superficie del electrodo, inmovilizándola con ayuda de una membrana de gelatina y por entrecruzamiento con glutaraldehído. El biosensor microbiano proporcionó una respuesta lineal en el intervalo de 8 a 40 μM de fenol y fue aplicado con buenos resultados al análisis de aguas residuales.²³

Una de las tendencias más recientes en esta área es la basada en el empleo de microchips. Así, por ejemplo, usando una de estas plataformas se ha desarrollado un biosensor microbiano micro-fluidico para la determinación de la toxicidad del agua. Se basa en células bacterianas diseñadas para generar una secuencia de reacciones bioquímicas que en presencia de agentes genotóxicos suministran una señal eléctrica. El ensayo requiere un tiempo de inducción que oscila entre 30 y 120 min. Se añade un sustrato enzimático, *p*-aminofenilfosfato, que genera un material electroactivo, *p*-aminofenol, sólo cuando los tóxicos son detectados por la bacteria. Las células se integran en un microchip manufacturado por la tecnología MEMS que contiene varias microcámaras con volumen entre 2,5 y 157 nL y radios electródicos

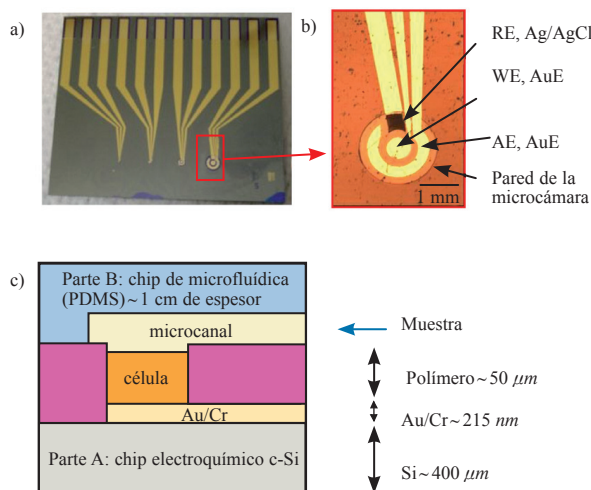


Figura 6. a) Microchip de silicio formado por cuatro microcámaras electroquímicas diferenciadas; b) vista interior de una microcámara de tres electrodos; c) diagrama esquemático de la unidad electroquímica. Adaptado de la referencia 24.

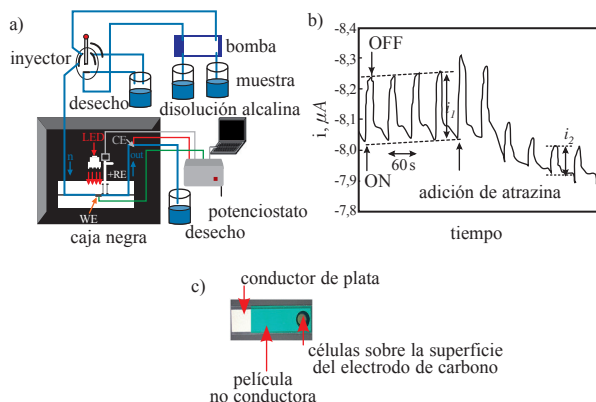


Figura 7. a) Sistema de flujo utilizado. La célula electroquímica está equipada con tres electrodos (WE, RE y CE). El electrodo de trabajo (WE) se irradia periódicamente con un LED rojo. b) Serie de señales obtenidas al iluminar durante 15 s (ON) seguido de oscuridad durante 45 s (OFF), y adición de atrazina; $E = 0,7$ V vs Ag/AgCl. c) Electrodo serigrafado modificado con células de *Chlorella vulgaris*. Adaptado de la referencia 28.

entre 37,5 y 300 μm (Figura 6). Este biosensor se ha probado con diferentes tóxicos: ácido nalidíxico (NA) y 2-amino-3-metilimidazo-[4,5-f]quinolina (IQ), detectándose una concentración mínima de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 0,31 μM para IQ.²⁴

Otras aplicaciones medioambientales de estos biosensores incluyen la determinación de metales pesados. Como es sabido, estos metales, entre los que se encuentran Cu^{2+} , Hg^{2+} , Cd^{2+} , Zn^{2+} y Pb^{2+} , están distribuidos en el ambiente y son la causa de uno de los problemas de contaminación más serios de nuestro tiempo. Proceden de fuentes antropogénicas particulares, que originan el aumento de la concentración de alguno o de varios de ellos. Generalmente su toxicidad deriva de la formación de enlaces con los grupos tiol de las proteínas.²⁵ Como ejemplo, puede citarse la preparación de un biosensor amperométrico basado en *Saccharomyces cerevisiae* para la determinación de Cu^{2+} . Las células utilizadas contenían un plásmido con el promotor inducible por el Cu^{2+} del gen *CUP1* de *S. cerevisiae* fusionado al gen *lacZ* de *E. coli*, respondiendo cuantitativamente a la presencia de Cu^{2+} mediante la síntesis de β -galactosidasa, el producto del gen *lacZ*. La β -galactosidasa transforma la lactosa en glucosa y galactosa, y el catabolismo de estos sustratos originan una disminución de la concentración de oxígeno, que se mide en un electrodo.²⁵

Basándose en la actividad metabólica de distintas bacterias adaptadas, también se han diseñado configuraciones para la detección de otros compuestos tóxicos. Entre ellos figuran benceno, tolueno y etilbenceno,²⁶ ácido 2,4-diclorofenoxiacético,²⁷ atrazina y 3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetilurea (DCMU).²⁸ En este último caso se utilizaron electrodos serigrafados sobre los que se inmovilizaba una mezcla de células de *Chlorella vulgaris*, nanotubos de carbono y alginato sódico, detectándose amperométricamente el oxígeno generado fotosintéticamente por la microalga. En la Figura 7 se ha representado un esquema de la configuración empleada, así como el electrodo y el tipo de señales obtenido. La respuesta del biosensor a la presencia de atrazina o de DCMU se mide como una señal de inhibición de la corriente de reducción del oxígeno.

Demanda bioquímica de oxígeno (DBO)

La demanda bioquímica de oxígeno (DBO) ha sido utilizada durante mucho tiempo como un índice de la contaminación orgánica en las aguas industriales o naturales. Con el fin de evitar el largo tiempo de espera (cinco días) que requiere su determinación por el método convencional (DBO_5), desde hace algún tiempo se vienen desarrollando biosensores microbianos de diversos tipos que permiten una estimación precisa aunque mucho más rápida de este parámetro de calidad de las aguas.

En una configuración reciente se empleó un sistema basado en la eucariota *Saccharomyces cerevisiae*, y un doble mediador, combinando el ferricianuro y la menadiona. El ferricianuro es un mediador muy eficiente para transportar electrones desde el centro redox de las enzimas bacterianas reducidas a la superficie del electrodo en presencia de compuestos orgánicos, mientras que la menadiona es un mediador lipofílico que puede penetrar a través de la membrana externa de la célula, formándose un radical que transfiere el electrón al ferricianuro. De este modo, el ferrocianuro formado alcanza el electrodo y es finalmente reoxidado, generando la respuesta electroquímica. En resumen, el ferrocianuro se forma a expensas de la materia orgánica que es asimilada por la célula en presencia de ferricianuro y menadiona, y su concentración puede relacionarse a través de la señal electroquímica generada, con la de la materia orgánica presente en la muestra. Se diseñó un sensor en la escala de los μL con un volumen de 560 μL y dos electrodos de carbono (Figura 8). La respuesta electroquímica se genera por cronoamperometría, aplicando un potencial de 900 mV al electrodo de trabajo durante 3 s y tomando la respuesta final del cronoamperograma como señal analítica. Este biosensor permite determinar DBO en el intervalo de 6,6 a 220 $\text{mg O}_2/\text{L}$ en 15 minutos, y es aplicable a distintos tipos de aguas dulces y marina.²⁹

Análisis de alimentos

Los biosensores microbianos han demostrado ser de gran utilidad en el campo del análisis de alimentos y en el seguimiento de procesos de fermentación. Se han descrito varios diseños basados en el consumo de oxígeno por la actividad respiratoria o metabólica de los microorganismos, para la determinación de glucosa³⁰ y de otros hidratos de carbono.³¹ Para preparar este último biosensor se utilizaron dos tipos diferentes de células: *P. fluorescens* y *P. putida* inmovilizadas sobre un electrodo de grafito modificado con una mezcla de quitosán y nanotubos de carbono. La respuesta se obtuvo midiendo la señal amperométrica de reducción del oxígeno a un potencial de -700 mV vs Ag/AgCl. Se alcanzaron buenos resultados para la determinación de galactosa, manosa y xilosa, sin interferencia de otros hidratos de carbono excepto la glucosa.³¹

Entre las configuraciones descritas en la literatura para la determinación de etanol, cabe destacar un biosensor amperométrico mediante inyección en flujo basado en un electrodo de carbono vitrificado modificado con la bacteria *Gluconobacter oxydans*, que permite la monitorización *off-line* del etanol producido en la fermentación alcohólica. La bacteria utilizada se caracteriza por poseer una elevada cantidad de deshidrogenasas en su membrana periplasmática, una de las cuales es la alcohol deshidrogenasa PQQ-dependiente (PQQ-ADH). Esta enzima es más selectiva al etanol que el

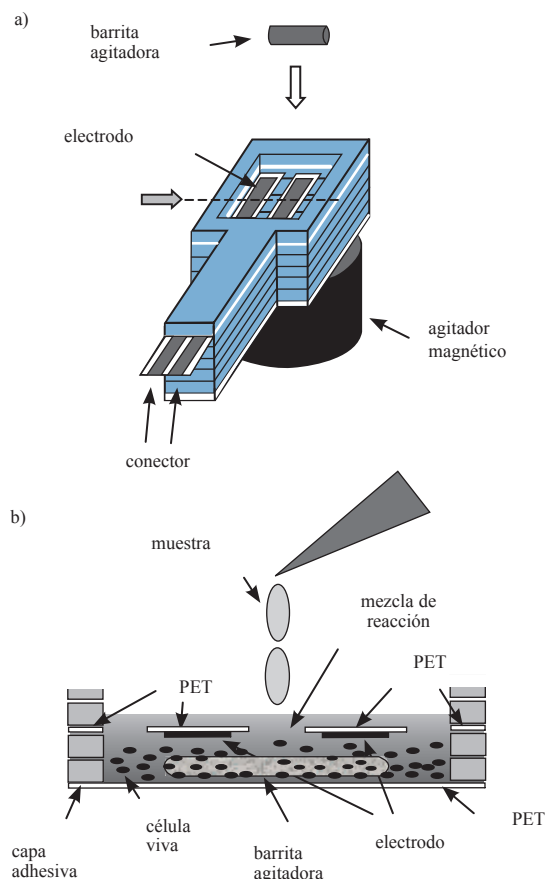


Figura 8. a) Esquema y b) sección transversal del biosensor microbiano utilizado para la determinación de DBO. PET, polietilentereftalato. Adaptado de la referencia 29.

sistema NAD-ADH o la alcohol oxidasa (AOX). Un inconveniente es que la bacteria también contiene una glucosa deshidrogenasa (PQQ-GDH), por lo que existe selectividad cruzada entre ambas especies cuando se analizan muestras que contienen etanol y glucosa. Es preciso, por tanto, realizar una determinación aparte de la concentración de glucosa. En estas condiciones la respuesta a etanol es lineal en el intervalo de $10 \mu\text{M}$ y $1,5 \text{ mM}$, con un tiempo de respuesta de 3 minutos. El tiempo de vida del biosensor se estimó en 72 h de trabajo continuado.³²

Los antibióticos de la familia de las β -lactamas se utilizan para el tratamiento de la mastitis en el ganado vacuno. Para la determinación de residuos de estos antibióticos en leche se desarrolló un biosensor microbiano basado en la medida de CO_2 cuya producción está relacionada con el crecimiento del microorganismo *Bacillus stearothermophilus var. calidolactis*. La presencia del antibiótico inhibe el desarrollo de este microorganismo y, consecuentemente, la producción de CO_2 . La determinación se basa en la medida de la diferencia de concentración de CO_2 entre la muestra de leche contaminada con β -lactamas y una muestra de control conteniendo β -lactamas y una β -lactamasa de amplio espectro, que inactiva selectivamente a estos antibióticos. En este caso, la diferencia de potencial entre los dos electrodos dispuestos en el sensor de CO_2 es la que se relaciona con la concentración de analito.³³

Tendencias futuras

Aunque los biosensores microbianos se han estudiado ampliamente durante décadas, su comercialización se ha visto limitada por las desventajas intrínsecas de emplear microorganismos como elementos de reconocimiento (respuesta lenta, poca sensibilidad, pobre selectividad y escasa estabilidad). De ahí que las tendencias actuales y futuras vayan encaminadas al desarrollo de tecnologías que permitan superar o minimizar estas limitaciones y ampliar las aplicaciones de estos biosensores en el mercado. Afortunadamente, con el desarrollo en los últimos años de la biotecnología, la micro/nano-tecnología, y estrategias novedosas de inmovilización, los biosensores microbianos resultan cada vez más poderosos para la resolución de problemas analíticos prácticos. Con los avances en biología molecular y la disponibilidad de la secuencia genómica de más tipos de células, se ha abierto un sinfín de posibilidades de adaptar los microorganismos para mejorar la actividad de una enzima existente, expresar proteínas en organismos huésped distintos o en distintas localizaciones, sobreproducir enzimas microbianas de interés o desarrollar organismos capaces de trabajar en condiciones extremas de temperatura y resistentes a tóxicos. La ingeniería genética (metabólica) también puede aplicarse a la mejora de la selectividad de estos biosensores mediante la activación de ciertas vías metabólicas de interés y la absorción celular, a la vez que se desactivan otras rutas indeseables. Desde el punto de vista de la respuesta, otra manera de mejorar la selectividad es desarrollar redes de sensores microbianos. La introducción del analito de interés en estas redes genera un patrón de respuesta característico que, combinado con el análisis de redes artificiales, posibilita su identificación inequívoca. Por otra parte, con el desarrollo de la nanotecnología, los materiales nanoestructurados encuentran en estos biosensores una enorme utilidad, al objeto de mejorar su sensibilidad, debido a su buena biocompatibilidad, propiedades de transferencia electrónica mejoradas y mayor área superficial. Además, con el desarrollo de la técnica de Laboratorio-en-un-chip, la integración de microorganismos en un chip de microfluídica seguramente proporcionará en el futuro, no sólo aspectos novedosos en la investigación en el campo de los biosensores microbianos, sino también características analíticas mejoradas, ya que tales sistemas sólo requerirían cantidades mínimas de muestra y ofrecerían una mayor rapidez de respuesta y una buena sensibilidad.

Desde el punto de vista comercial, también es deseable la puesta a punto de nuevas estrategias de inmovilización sencillas que conduzcan a preparaciones de células inmovilizadas estables, con un mejor almacenamiento y estabilidad operacional. En este sentido, la inmovilización reversible bioespecífica de enzimas utilizando lectinas ofrece una alternativa prometedora para la inmovilización de células microbianas y, por tanto, para la fabricación de este tipo de biosensores. Sin duda alguna, una fusión fructífera entre las ciencias biológicas y otras disciplinas contribuirá a aprovechar todo el potencial de esta tecnología en el futuro.

Agradecimientos

S. Campuzano agradece la inestimable ayuda prestada por la Prof. P. Yáñez-Sedeño en la preparación de este artículo.

Bibliografía

1. S. F. Souza, *Biosens. Bioelectron.* **2001**, *16*, 337–353.
2. Y. Lei, W. Chen, A. Mulchandani, *Anal. Chim. Acta* **2006**, *568*, 200–210.
3. M. P. Byfield, R. A. Abuknesha, *Biosens. Bioelectron.* **1994**, *9*, 373–400.
4. S. Liang, J. Wenzhao, H. Changjun, L. Yu, *Biosens. Bioelectron.* **2011**, *26*, 1788–1799.
5. S. H. Song, S. S. Choi, K. Park, Y. J. Yoo, *Enzyme Microb. Technol.* **2005**, *37*, 567–573.
6. D. Yu, J. Volponi, S. Chhabra, C. J. Brinker, A. Mulchandani, A. K. Singh, *Biosens. Bioelectron.* **2005**, *20*, 1433–1437.
7. J. H. Flemming, H. K. Baca, M. Werner-Washburne, S. M. Brozik, G. P. López, *Sens. Actuators, B* **2006**, *113*, 363–381.
8. J. Bjerketorp, S. Hakansson, S. Belkin, J. K. Jansson, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2006**, *17*, 43–49.
9. T. Ahuja, I. A. Mir, D. Kumar, D. Rajesh, *Biomaterials* **2007**, *28*, 791–805.
10. S. K. Jha, M. Kanungo, A. Nath, S. F. Souza, *Biosens. Bioelectron.* **2009**, *24*, 2637–2642.
11. L. Ding, D. Du, X. J. Zhang, H. X. Ju, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 3160–3170.
12. I. Vostiar, E. E. Ferapontova, L. Gorton, *Electrochem. Commun.* **2004**, *6*, 621–626.
13. S. K. Chaudhuri, D. R. Lovley, *Nature Biotechnol.* **2003**, *21*, 1229–1232.
14. T. Ikeda, T. Kurosaki, K. Takayama, K. Kano, K. Miki, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 192–198.
15. S. Timur, B. Haghighi, J. Tkac, N. Pazarlıoğlu, A. Telefoncu, L. Gorton, *Bioelectrochem.* **2007**, *71*, 38–45.
16. S. Timur, U. Anik, D. Odaci, L. Gorton, *Electrochem. Commun.* **2007**, *9*, 1810–1815.
17. J. Bobacka, A. Ivaska, A. Lewenstam, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 329–351.
18. S. R. Mikkelsen, G. A. Rechnitz, *Anal. Chem.* **1989**, *61*, 1737–1742.
19. D. Paul, G. Pandey, J. Pandey, R. K. Jain, *Trends. Biotechnol.* **2005**, *23*, 135–142.
20. Y. Lei, P. Mulchandani, J. Wang, W. Chen, A. Mulchandani, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2007**, *136*, 243–250.
21. P. Mulchandani, C. M. Hangarter, Y. Lei, W. Chen, A. Mulchandani, *Biosens. Bioelectron.* **2005**, *21*, 523–527.
22. P. Mulchandani, W. Chen, A. Mulchandani, *Anal. Chim. Acta* **2006**, *568*, 217–221.
23. U. A. Kirgoz, D. Odaci, S. Timur, A. Mercoçi, N. Pazarlıoğlu, A. Telefoncu, S. Alegret, *Bioelectrochem.* **2006**, *69*, 128–131.
24. H. Ben-Yoav, A. Biran, R. Pedahzur, S. Belkin, S. Buchinger, G. Reifferscheidm Y. Shacham-Diamond, *Electrochim. Acta* **2009**, *54*, 6113–6118.
25. K. Tag, K. Riedel, H. J. Bauer, G. Hanke, K. H. R. Baronian, G. Kunze, *Sens. Actuators B* **2007**, *122*, 403–409.
26. J. D. Rasinger, G. Marrazza, F. Briganti, A. Scozzafava, M. Mascini, A. P. F. Turner, *Anal. Lett.* **2005**, *38*, 1531–1547.
27. D. Odaci, M. K. Sezgentürk, S. Timur, N. Pazarlıoğlu, R. Pilloton, E. Dinçkaya, A. Telefoncu, *Prep. Biochem. Biotechnol.* **2009**, *39*, 11–19.
28. I. Shitanda, S. Takamatsu, K. Watanabe, M. Itagaki, *Electrochim. Acta* **2009**, *54*, 4933–4936.
29. H. Nakamura, K. Suzuki, H. Ishikuro, S. Kinoshita, R. Koizumi, S. Okuma, M. Gotoh, I. Karube, *Talanta* **2007**, *72*, 210–216.
30. D. Odaci, S. K. Kayahan, S. Timur, L. Toppare, *Electrochim. Acta* **2008**, *53*, 4104–4108.
31. D. Odaci, S. Timur, A. Telefoncu, *Sens. Actuators B* **2008**, *134*, 89–94.
32. M. Valach, J. Katrik, E. Šturdík, P. Gemeiner, *Sens. Actuators B* **2009**, *138*, 581–586.
33. A. M. Ferrini, V. Mannoni, G. Carpico, G. E. Pellegrini, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 784–788.



"PREMIOS DE INVESTIGACIÓN UNIVERSIDAD DE SEVILLA-BRUKER"



Primer premio, de 2.500 €, destinado a recompensar los trabajos de investigación publicados de mayor impacto tecnológico en el campo de la **RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR APLICADA**.

Segundo premio, de 1.000 €, destinado a apoyar un proyecto de investigación de carácter aplicado y con impactotecnológico.

Ambos premios deberán involucrar el **uso de los equipos del Servicio General de Investigación de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad de Sevilla**.

Plazo abierto **hasta el 31 de diciembre de 2011**.

Bases e Impreso de Solicitud

<http://investigacion.us.es/scisi/sgi/anuncios-incidencias>

Para mayor información citius@us.es

Tlf: 954.55.01.24

Espectroscopía RMN de Diferencia de Transferencia de Saturación (STD NMR). Aplicaciones en Química del Reconocimiento Molecular

Jesús Angulo, Pedro M. Nieto

Resumen: La espectroscopía RMN de Diferencia de Transferencia de Saturación (STD NMR) constituye una de las aproximaciones de RMN más potentes para detectar y caracterizar interacciones receptor-ligando en disolución, observando las señales de la molécula pequeña (ligando), que presentan propiedades espectroscópicas apropiadas para estudios a alta resolución, con independencia del tamaño del receptor. Tras poco más de una década transcurrida desde sus inicios, la técnica ha alcanzado su madurez, mostrando unas elevadas robustez y utilidad. El presente artículo pretende hacer una revisión general del estado actual y futuras evoluciones de esta potente técnica espectroscópica en el marco de la química del reconocimiento molecular.

Palabras clave: Reconocimiento Molecular, Espectroscopía RMN, STD NMR, Interacciones Receptor-Ligando.

Abstract: Saturation Transfer Difference spectroscopy (STD NMR) is one of the most powerful NMR approaches to detect and characterize receptor-ligand interactions in solution, by observing the signals of the small molecule (ligand), that exhibit proper spectroscopic properties for high resolution studies, independently of the receptor size. Roughly one decade after its introduction, the technique has reached maturity, demonstrating high robustness and usefulness. The present article aims to review the present status as well as the future evolution of this powerful technique in the framework of molecular recognition chemistry.

Keywords: Molecular Recognition, NMR Spectroscopy, STD NMR, Receptor-Ligand Interactions.

Introducción

Las interacciones específicas entre moléculas en disolución a través de fuerzas no covalentes constituyen la base fundamental de la química del reconocimiento molecular, tanto en su vertiente biológica (química biológica) como en la puramente química (química supramolecular). En todos los casos, la especificidad del reconocimiento receptor-ligando (*host-guest*) se fundamenta en la complementariedad estructural y funcional de las moléculas (normalmente sólo parte de ellas) participantes en el equilibrio de interacción. Es, precisamente, esta complementariedad molecular la que concede un formidable potencial a la química sintética que, fundamentándose en un conocimiento estructural a nivel atómico de los procesos de reconocimiento molecular en disolución, puede aportar nuevas soluciones optimizadas en forma de modificaciones químicas, para incrementar o disminuir las afinidades entre las moléculas participantes, estableciendo el marco para el diseño racional de ligandos.

La resonancia magnética nuclear (RMN) ha demostrado, a lo largo de los años, su capacidad de aportar dicha información estructural a nivel atómico de los procesos de reconocimiento molecular en disolución, y se ha desarrollado un número significativo de experimentos, aplicados con notable éxito a diferentes sistemas, particularmente aquellos implicando interacciones receptor-ligando de interés biológico.¹ De forma muy genérica se pueden considerar dos grandes aproximaciones en espectroscopía de RMN de interacciones: (i) detección y caracterización de las señales del receptor (estrictamente necesario cuando la cinética de la interacción es lenta, $k_{off} < 1 \text{ Hz}$), y (ii) monitorización de las señales de la molécula pequeña (sólo aplicable para cinéticas rápidas).²

Entre las técnicas de RMN de observación de la molécula pequeña (ligando), particularmente una, la espectroscopía de diferencia de transferencia de saturación (STD NMR) se ha convertido en una de las más potentes, y versátiles, con una creciente aplicación tanto en investigaciones académicas como en la industria farmacéutica, en estrategias para el descubrimiento, diseño, y optimización de fármacos.^{1b,2-3} No sólo sus aplicaciones han seguido una trayectoria creciente en la década transcurrida desde su concepción inicial, sino que también lo han hecho sus evoluciones metodológicas, de forma que ha aparecido un número variado de modificaciones (bien de secuencias de pulso, bien de protocolos de medida o preparación experimental) que han incrementado de forma significativa la aplicabilidad de dicha técnica.

Desde el punto de vista espectroscópico, el experimento STD NMR es extremadamente sencillo.³ Partimos de una muestra conteniendo una baja concentración de una proteína de interés (en el orden de bajo micromolar, o alto nanomolar), en presencia de un exceso (desde 1:10 hasta 1:1000) de un conjunto de moléculas pequeñas (*pool*) del que se quieren



J. Angulo



P. M. Nieto

Instituto de Investigaciones Químicas, CSIC-US.
C/ Américo Vespucio, 49, 41092, Sevilla.
C-e: jesus@iiq.csic.es, pedro.nieto@iiq.csic.es

Recibido: 13/12/2010. Aceptado: 03/02/2011.

identificar los posibles ligandos de dicho receptor. Se realizan dos experimentos: (i) un experimento 1D ^1H NMR en condiciones de equilibrio térmico para las magnetizaciones de ^1H de todas las especies presentes, que denominamos “espectro de referencia” o “experimento *off-resonance*” (a fin de eliminar posibles artefactos, en la práctica, se aplica una radiofrecuencia similar a la del segundo experimento, pero fuera de resonancia respecto a las señales de las moléculas en la muestra); (ii) un segundo experimento 1D ^1H NMR en el que las señales ^1H de la proteína son selectivamente perturbadas (saturadas; se generan poblaciones de estados de spin de “no equilibrio”) mediante la aplicación de una radiofrecuencia de baja potencia y larga duración (en la escala de segundos) en una zona espectral conteniendo exclusivamente señales del receptor proteico (“experimento *on-resonance*”).

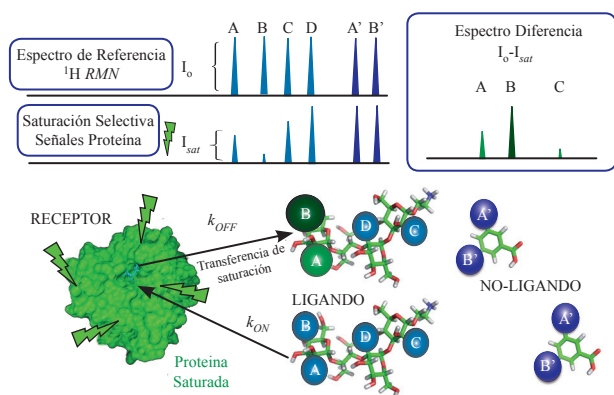


Figura 1. Representación esquemática del experimento 1D STD NMR en una muestra conteniendo proteína en presencia de un exceso de moléculas pequeñas potenciales ligandos. Se realizan dos experimentos: un 1D ^1H NMR estándar (Referencia), y un 1D ^1H NMR en el cual la proteína ha sido presaturada selectivamente. Las moléculas que interactuon con la proteína recibirán parte de dicha saturación por NOE-intermolecular en el estado enlazado. La diferencia entre ambos espectros revela exclusivamente las señales del ligando.

Aquellas moléculas pequeñas que interactuon específicamente con la proteína tendrán todos o algunos de sus núcleos ^1H a distancias muy cortas de aquellos de la proteína, durante el tiempo de residencia en el estado enlazado. A distancias ^1H - ^1H muy cortas ($d < 4\text{-}5 \text{ \AA}$), si alguno de los protones presenta magnetizaciones (poblaciones) fuera del equilibrio, tiene lugar el fenómeno de transferencia de magnetización denominado *Efecto Overhauser Nuclear (NOE)*.⁴ Así, en el experimento *on-resonance*, la saturación de los protones de la proteína hace que se produzca dicha transferencia de magnetización “intermolecular” proteína-ligando. Si la cinética del intercambio entre los estados enlazado y libre del ligando es rápida (en la escala de relajación de RMN), las moléculas de ligando con intensidades “perturbadas” se acumularán en disolución, lo que hace posible que detectemos el efecto del NOE intermolecular en las intensidades del ligando libre, que son las que se observan en el experimento. La cantidad de ligando saturado que se acumule en disolución va a depender sensiblemente, entre otras cosas (temperatura, etc...), del tiempo durante el cual se aplica el tren de radiofrecuencias para la saturación del receptor, denominado “tiempo de saturación”. Tradicionalmente, en experimentos de

cribado se ha empleado un valor de 2 s, mientras que, como se verá más adelante, para la obtención de información estructural precisa, se ha demostrado que es mucho mejor llevar a cabo una serie de experimentos STD NMR a diferentes tiempos de saturación (curva de crecimiento del STD).

Como el estado enlazado (complejo proteína-ligando) está caracterizado por un movimiento hidrodinámico global lento, típico de una molécula grande, el NOE intermolecular es de signo negativo, lo que quiere decir que se produce una reducción en las intensidades de las señales de los núcleos ^1H del ligando, en comparación con la situación en el experimento *off-resonance*, en el que no hay efecto NOE (Figura 1). Por otro lado, el resto de moléculas, que no interactuon con dicha proteína, no verán afectadas sus intensidades en el experimento *on-resonance*. De esta forma, la diferencia entre ambos espectros (*off-resonance*–*on-resonance*) llevará a una cancelación completa de las señales de las moléculas que no se asocian a la proteína, mientras que “sobrevivirán” solamente aquellas que correspondan al ligando. Por todo esto, el experimento STD NMR constituye un potente y sencillo método para poder detectar interacciones ligando-proteína en disolución, incluso en presencia de otras moléculas que no interactuon con el receptor.

Aplicaciones de la espectroscopía STD NMR

Cribado de ligandos

Los bajos requerimientos en términos de concentración de proteína, sin necesidad de marcaje isotópico, la práctica ausencia de un límite superior de tamaño del receptor, así como la eficaz cancelación de las señales del resto de moléculas presentes que no interactuon, han hecho del experimento STD NMR una potente técnica de uso en el cribado de librerías de compuestos para la interacción con una determinada diana terapéutica. Esto hace que la espectroscopía STD NMR encuentre amplia aplicación en la industria farmacéutica, en las primeras etapas de identificación y validación de moléculas líderes para las subsiguientes etapas de optimización.^{1b, 2b, 5}

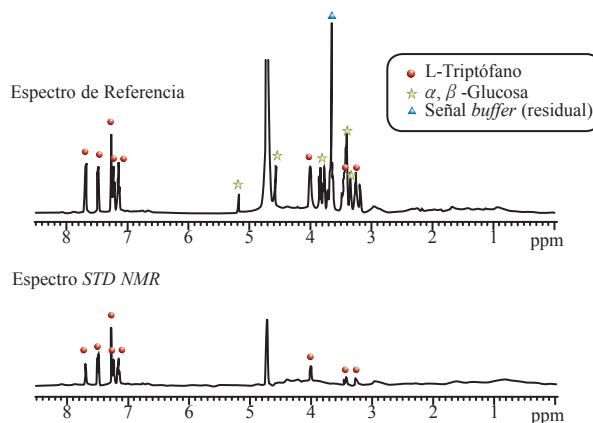


Figura 2. Cribado de ligandos por 1D STD NMR. La muestra contenía Albúmina de Suero Bovino (BSA), en presencia de un exceso del aminoácido L-triptófano, y de una mezcla de los dos anómeros (α y β) del azúcar D-glucosa. El experimento de referencia (superior) muestra las señales de todos los componentes de la muestra (la proteína prácticamente no se ve). El experimento STD NMR (inferior) revela con claridad que sólo el aminoácido interactúa con la proteína en disolución.

En la Figura 2, a modo de ejemplo didáctico, se muestra la aplicación del experimento *STD NMR* para la identificación de un ligando mediante su cribado a partir de una muestra compuesta. En este caso, el más sencillo, se trata de una muestra conteniendo el receptor (albúmina bovina, BSA), el ligando (L-triptófano), y una molécula que no interacciona (D-glucosa). El espectro *STD NMR*, registrado en menos de un minuto, permite sin ambigüedades identificar cuál es el ligando de la proteína en la muestra.

Información Estructural del Ligando: Mapa del Epítipo

De forma muy genérica, se puede considerar que la transferencia de magnetización ^1H - ^1H proteína-ligando por *NOE* intermolecular (en el estado enlazado) presenta una dependencia de la inversa de la sexta potencia de la distancia interprotónica entre dos núcleos cualesquiera (de proteína y ligando, respectivamente) considerados.⁴ Así, se puede considerar que las cantidades de saturación recibidas por los diferentes protones del ligando están íntimamente relacionadas con sus proximidades a otros protones de la proteína en el estado enlazado. Es decir, aquellas señales que presenten mayor saturación en el espectro *STD NMR* serán indicativas de aquellas regiones del ligando que presentan mayor proximidad a la superficie de la proteína en el estado enlazado (menores distancias ^1H - ^1H intermoleculares).

Una imagen más o menos semicuantitativa (aunque ciertamente más de valor cualitativo) sobre los “puntos calientes” de un determinado ligando de un receptor dado, se puede obtener

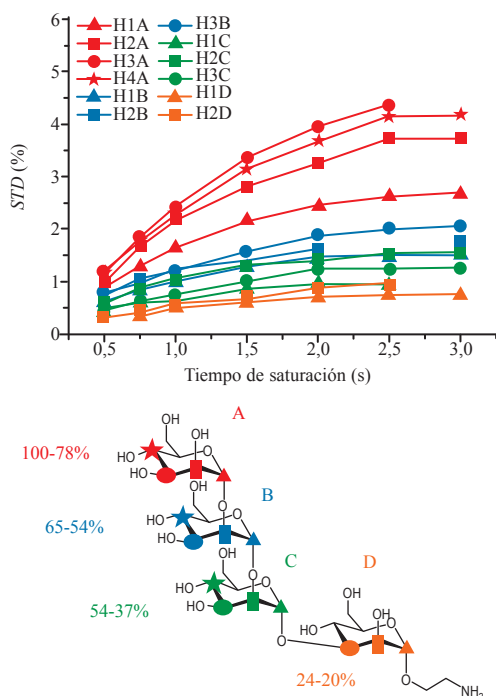


Figura 3. Mapeo del epítipo del ligando por *1D STD NMR*. Arriba: Curvas de crecimiento de *STD* para la interacción de un tetramanósido sintético (mimético del “*high-mannose*” natural presente en la cubierta del VIH) con el anticuerpo humano anti-HIV-1 denominado 2G12. Abajo: mapa del epítipo por normalización de las pendientes iniciales de las curvas anteriores (ver texto). La distribución relativa de saturación indica que el ligando interacciona con la proteína a través del residuo de azúcar del extremo “no-reductor” (anillo de manosa A).⁶

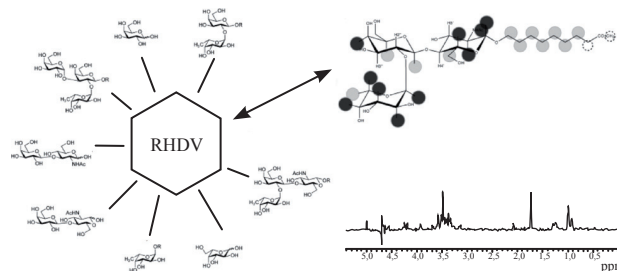


Figura 4. Estudio por *STD NMR* de las interacciones de un conjunto de ligandos tipo antígenos histológicos sanguíneos por “partículas tipo virus” (*Virus-Like Particles*, VLPs) correspondientes a la cápside del virus de la hemorragia en conejos (RHDV: *Rabbit Hemorrhagic Disease Virus*). Se determinó la importancia del residuo de L-fucosa, información clave para el desarrollo de inhibidores de entrada vírica. (Reproducido, con permiso, de Rademacher *et al.*⁸)

mediante la normalización de todas las intensidades de *STD* medidas para cada uno de los distintos protones del ligando.⁷ Así, todos los valores de *STD* se dividen por el más intenso, al cual se le asigna arbitrariamente un valor de 100%, para establecer una escala relativa de saturaciones de 0 a 100 (Figura 3).

Si el mapa del epítipo del ligando se obtiene a partir de un único experimento *STD NMR* a un determinado tiempo de saturación (p. ej., 2 s), se corre el riesgo de que pasen inadvertidos posibles artefactos como consecuencia de las diferentes “capacidades” para acumular saturación en disolución de los diferentes protones del ligando.⁹ De forma genérica, si existen diferencias significativas en los tiempos de relajación longitudinal (T_1) de los protones del ligando, a tiempos de saturación mayores que el menor T_1 se producirán sobreestimaciones en los *STD* de los protones de mayor T_1 . Así, por ejemplo, la presencia de protones aromáticos (característicamente T_1 largo) junto con protones metilénicos (T_1 corto) en un mismo ligando, podrá llevar, a tiempos de saturación largos, a un epítipo con sobreestimación de la importancia del residuo aromático del ligando en la interacción con la proteína.

Mayer y James propusieron la solución a dichos problemas: registrar curvas de crecimiento de *STD* para cada protón, y obtener la pendiente inicial de crecimiento mediante un ajuste matemático a una ecuación mono-exponencial.¹⁰ Una vez obtenidas las pendientes iniciales, el epítipo se obtiene por normalización de éstas, tal y como se indicó anteriormente (Figura 3).

La importancia y potencialidad de este experimento se puede ilustrar por el hecho de que el número y tipo de sistemas de interacción objeto de estudio por espectroscopía *STD NMR* ha ido sistemáticamente incrementándose en la primera década transcurrida desde su publicación inicial por Mayer y Meyer. Aunque inicialmente aplicado intensivamente a interacciones proteína-carbohidrato,¹¹ el experimento *STD NMR* ha sido aplicado con éxito en la caracterización de interacciones proteína-péptido,¹² microtúbulos-agentes estabilizantes,¹³ ácidos nucleicos-ligandos,^{10,14} proteína-proteína¹⁵ (mediante el uso de moléculas pequeñas “espías”), virus-ligandos,¹⁶ identificación de ligandos en sistemas combinatorios dinámicos,¹⁷ e incluso en la caracterización de procesos de autoasociación de péptidos amiloidogénicos,¹⁸ mediante la irradiación del ligando, en este caso, en lugar del receptor macromolecular.

Aparte de sistemas biológicos naturales, el concepto de la espectroscopia *STD NMR* es, en principio, aplicable a todo sistema de moléculas que interaccionen constituido por una molécula grande y otra, u otras, pequeña/s, con una cinética de intercambio rápida (en la escala de relajación de *RMN*). Así, se ha aplicado con relativo éxito al estudio de interacciones entre partículas dispersantes y pigmentos,¹⁹ o al estudio de las interacciones entre fármacos y dendrímeros (aplicados en *drug-delivery*).²⁰

Edición con isótopos

Uno de los problemas, desde el punto de vista técnico, que puede presentarse a la hora de la realización de un experimento *STD NMR* en un determinado sistema receptor-ligando, es la existencia de solapamiento continuo de señales ligando-proteína. Esto es frecuente cuando el receptor es una proteína pequeña, cuya irradiación fuera del ancho espectral típico de ligandos es ineficaz, y sólo se alcanza un nivel de saturación aceptable irradiando la zona característica de la banda intensa de los protones alifáticos, en la que no es raro encontrar señales de la/s molécula/s pequeña/s.

En estos casos, la utilización de experimentos *STD NMR* de ¹⁵N, (¹⁵N-*GS STD*) ha demostrado resolver dicho problema, si se dispone de la proteína enriquecida en dicho isótopo.²¹ Sólo los protones de amida (N-H) de la proteína son selectivamente saturados, mientras que los restantes permanecen inalterados. La irradiación directa y homogénea del receptor permite la saturación de proteínas particularmente problemáticas para *STD NMR*, por ejemplo pequeñas (< 10-15 kDa), o con elevada dinámica interna (proteínas intrínsecamente desestructuradas).²¹⁻²² Por otro lado, el marcaje con ¹³C del ligando permite la realización de experimentos de competición entre diferentes moléculas de composición química parecida, y con gran solapamiento de señales entre ellos. Así, mediante experimentos *STD NMR* editados/filtrados en el isótopo correspondiente se pueden determinar las afinidades relativas de una serie homóloga de compuestos si se dispone de uno de ellos (referencia) enriquecido en dicho isótopo (incluso una sola etiqueta es suficiente).²³ Además, la presencia de isótopos heteronucleares en el ligando puede permitir la detección de las señales de transferencia de saturación en el heteronúcleo. Esta aproximación, de importancia igualmente para señales solapadas, así como para muestras con elevado contenido de agua no deuterada residual, ha sido demostrada con éxito en experimentos *STD* detectados en ¹⁹F,²⁴ así como en ¹³C.²⁵

Finalmente, desde el punto de vista espectroscópico, otro aspecto a destacar es que la secuencia de pulsos de radiofrecuencia del experimento *STD NMR* puede considerarse como un módulo relativamente independiente que podría incluirse, como etapa de inicio, en diferentes esquemas de experimentos de *RMN* multidimensionales. Así, se han llevado a cabo estudios de espectroscopía 2D *STD NMR*, mediante experimentos *STD-TOCSY*, o *STD-HSQC*.^{2a} No obstante sus potencialidades se han visto más o menos impedidas por sus largos requerimientos en términos de tiempos de medida, lo que ha hecho que su desarrollo no haya sido el inicialmente esperado.

Experimentos con células vivas (*In-Cell STD NMR*)

Aunque las cantidades de proteína requeridas para los experimentos *STD NMR* son muy bajas, la obtención de algunas proteínas con suficiente pureza puede resultar extremadamente complicada. Esto es particularmente cierto en el caso de proteínas enlazadas a la membrana plasmática, como es el caso de algunos receptores transmembranales tipo lectina, o los receptores acoplados a proteína G (GPCRs), ambos considerados dianas de enorme importancia en el desarrollo de moléculas bioactivas (potenciales fármacos) para una diversidad de patologías. Las mayores pérdidas durante el proceso de sobre-expresión de este tipo de proteínas se producen fundamentalmente en las etapas de purificación.

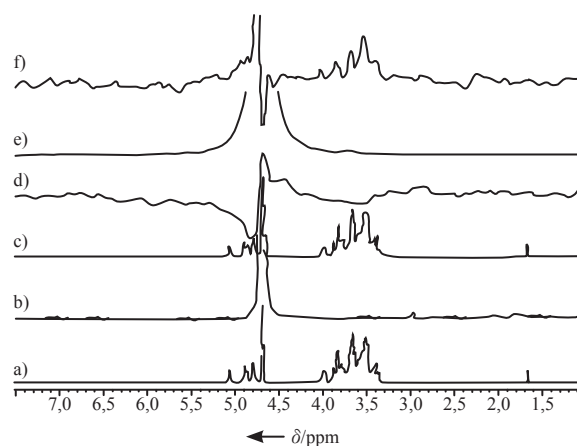


Figura 5. *STD NMR* de células vivas. Interacción del polisacárido manano con el receptor DC-SIGN sobreexpresado en células K562-CD209, detectada en el espectro f). Espectros d) y e) constituyen experimentos de control con ligando, o con las células, respectivamente. Espectros a-c) son ¹H *RMN* del ligando, de las células, y de la mezcla células-ligando, respectivamente. (Reproducido, con permiso, de Mari *et al.*²⁶)

Sin embargo hay dos aspectos muy interesantes para un uso potencial de *STD NMR* sobre células vivas, evitando dichas etapas de purificación posteriores: (i) los sitios de reconocimiento de estas proteínas están siempre orientados hacia la región externa de la membrana celular, es decir, hacia el seno de la disolución que contiene el ligando y, (ii) la célula completa (más en concreto la membrana celular) se puede considerar como un “soporte macromolecular” inerte cuyo efecto será la ralentización de los movimientos hidrodinámicos de éstas proteínas. Así, en una muestra de *RMN* conteniendo las células vivas que sobreexpresan el receptor, más el ligando de tipo molécula pequeña, se cumplirán todas las condiciones para la ejecución de experimentos *STD NMR*.

La validez de esta aproximación *in-cell* se demostró en el caso de ambos receptores, tanto de tipo lectina, como de tipo GPCR. Así, mediante *STD NMR* se pudo estudiar la interacción de oligomanósidos con la lectina DC-SIGN, directamente utilizando las células vivas con el receptor sobre-expresado en su superficie (Figura 5).²⁶ Por otro lado, se ha podido estudiar también la interacción de un pentapéptido con la integrina α IIb β 3 directamente en su entorno natural, es decir, en plaquetas humanas. Este estudio supuso, además, el desarrollo de un nuevo protocolo de utilización del experimento *STD NMR*, basado en el uso de una doble diferencia de espec-

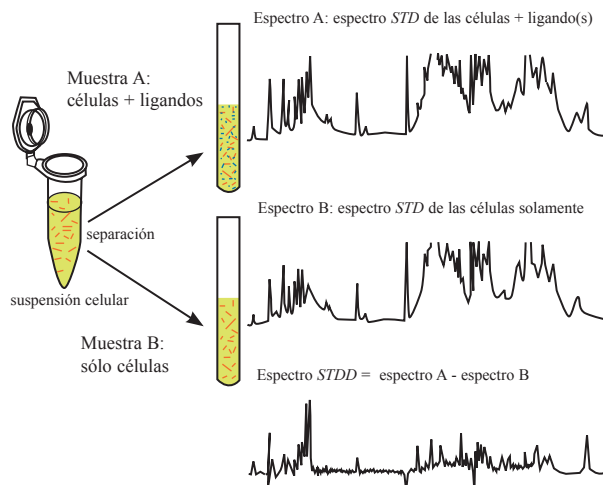


Figura 6. Representación esquemática del método *STDD-NMR*. Una suspensión celular se divide en dos muestras (A y B). El ligando se añade sólo a una muestra (A), mientras que la otra (B) contendrá sólo las células. Se registra un experimento *STD NMR* a cada muestra. El superior muestra señales de interacción del ligando con el receptor de membrana, además de otras señales que se originan por otros procesos de reconocimiento molecular ubicuos de la superficie celular. Al sustraer los dos espectros *STD*, se obtiene un espectro (inferior) que contiene solamente la información de la interacción del ligando con el receptor específico. (Reproducido, con permiso, de Claasen *et al.*²⁷)

tros *STD* (técnica denominada *STDD NMR*) de dos muestras conteniendo las células, con sólo una de ellas conteniendo el ligando (Figura 6).²⁷ Diversos trabajos posteriores han confirmado la utilidad de esta metodología.²⁸

Análisis estructural cuantitativo de complejos proteína-ligando. Teoría CORCEMA-ST

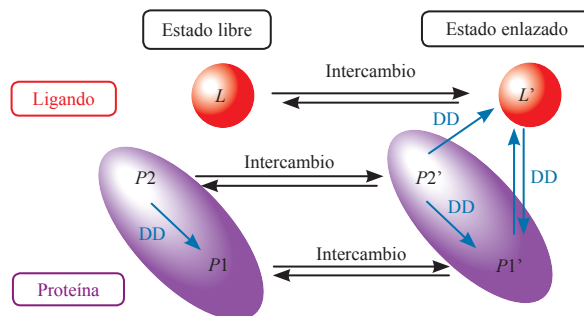
El marco teórico para el análisis cuantitativo de los experimentos *STD NMR* ha sido desarrollado en el laboratorio del Prof. N. Rama Krishna.²⁹ Éste se basa en una modificación de la teoría de la matriz de relajación completa e intercambio conformacional (CORCEMA) descrita para el análisis de experimentos de *NOE* transferido por intercambio.³⁰ La aplicación de dicha teoría a los experimentos *STD NMR* (CORCEMA-ST) permite predecir las intensidades *STD* a partir de las coordenadas cartesianas atómicas del complejo proteína-ligando. El esquema general del proceso de intercambio en CORCEMA-ST se muestra en el Esquema 1.

Dos especies moleculares (P=proteína, L=ligando) se intercambian entre los estados libre y enlazado. Los protones de la proteína son subdivididos de forma general en dos conjuntos, *P1* y *P2*. Los protones *P2* son aquellos irradiados de forma selectiva por el tren de radiofrecuencias utilizado para alcanzar la saturación, y *P1* todos los demás. En la proteína, por tanto, la saturación se origina en *P2*, por difusión de spin se extiende a todo el conjunto *P1*, y al ligando instantáneamente enlazado, el cual, por intercambio químico rápido la transfiere, y acumula, en el seno de la disolución (ligando libre). En flechas negras se muestran las etapas de transferencia de saturación por intercambio químico, mientras que en azul, aquellas que se producen por *NOE*

(relajación cruzada dipolo-dipolo, DD). Bajo el Esquema 1, las intensidades de protón observables, vienen dadas por la ecuación general:

$$I(t) = I_0 + [1 - \exp\{-(R + K)t\}](R + K)^{-1}Q$$

Donde $R+K$ es la matriz dinámica (relajación + intercambio) y Q es una matriz que cuantifica la relajación cruzada de los protones del ligando con los protones de la proteína saturados directamente por la radiofrecuencia en el experimento *on-resonance*.



Esquema 1. Modelo cinético de dos estados sobre el que se basa la formulación de la teoría CORCEMA-ST para la predicción teórica de datos de *STD*. Adaptado de la referencia 29.

Así se puede analizar, de una manera cuantitativa, la compatibilidad de un modelo molecular del complejo proteína-ligando (obtenido a partir de datos cristalográficos, o generado computacionalmente) con las intensidades observadas experimentalmente en los espectros *STD NMR* de la muestra en disolución.

En una extensión posterior del programa inicial, Rama Krishna y colaboradores³¹ demostraron que la teoría puede ser empleada para refinar la conformación del ligando enlazado. En el protocolo extendido (SICO: *STD Intensity-restrained CORCEMA Optimization*³¹), el mínimo global para la conformación enlazada del ligando se obtiene optimizando aquellos ángulos de torsión clave en la geometría del ligando, mediante la combinación de un proceso de “templado simulado” para generar diversidad de conformaciones, las intensidades *STD* teóricas (CORCEMA-ST) de éstas, y las intensidades *STD* experimentales. El resultado es aquella conformación del ligando que origina el mejor ajuste matemático con los datos experimentales, medido mediante el factor de ajuste *R-NOE*, que es la función objetivo a minimizar durante el proceso.

$$\text{Factor } - R \text{ NOE} = \sqrt{\frac{\sum W_k (STD_{\text{exp},k} - STD_{\text{cal},k})^2}{\sum W_k (STD_{\text{exp},k})^2}}$$

En esta expresión $STD_{\text{exp},k}$ y $STD_{\text{cal},k}$ son las intensidades experimentales y calculadas del protón k , respectivamente, y se introduce un factor W_k (proporcional a $1/STD_{\text{exp},k}$) que hace que el factor *R-NOE* sea sensible tanto a variaciones significativas en valores *STD* pequeños como a desviaciones en valores grandes de *STD*. En general, se puede considerar que valores inferiores a 0,2 indican que el modelo del complejo proteína-ligando considerado

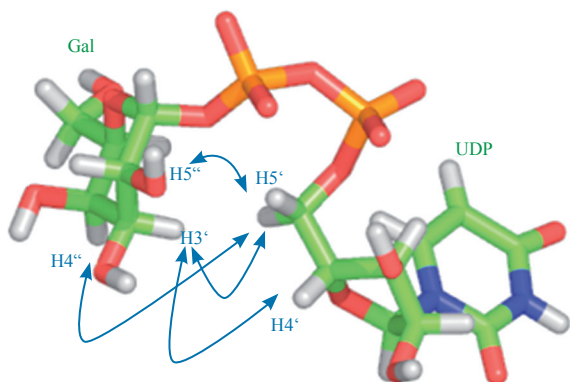


Figura 7. Conformación del nucleótido de azúcar UDP-Gal en el sitio de reconocimiento del donador de la enzima humana GTB, determinada por combinación de cálculos de *docking* molecular y cálculos CORCEMA-ST. Las flechas azules indican los contactos espaciales que se dan solamente en el estado enlazado. La comparación de los STDs teóricos con los experimentales originó un factor de ajuste, *R-NOE*, de 0,19. (Reproducido, con permiso, de Angulo *et al.*³²).

reproduce de forma excelente los datos de *STD NMR* en disolución. Es importante resaltar la importancia de disponer de datos a varios tiempos de saturación, para calcular el factor *R-NOE* global, ya que la escala de valores de este factor es difícil de racionalizar, y ajustes a un solo tiempo de saturación pueden originar artefactualmente valores aparentemente bajos.

La aplicación de la metodología CORCEMA-ST ha permitido la cuantificación a resolución atómica de epítomos de asociación de moléculas bioactivas en diversos complejos proteína-ligando de interés biológico.^{2a} En la Figura 7 se muestra la conformación del nucleótido de azúcar UDP-Gal en el sitio de reconocimiento del donador de la enzima humana galactosiltransferasa GTB, responsable de la síntesis del antígeno del grupo sanguíneo B. La determinación se basó en una combinación de datos previos de cristalografía, cálculos de homología, *docking* molecular, y datos de *RMN* (*NOE* transferido y *STD NMR* unidos a cálculos de CORCEMA-ST).³² Dicha estructura sugería un cambio conformacional significativo del ligando con respecto al estado libre, plegándose alrededor del puente pirofosfato, y estableciendo contactos entre los anillos de ribosa y galactosa (Figura 7).

Asimismo, en dicho trabajo,³² la comparación de los datos de *STD* experimentales con las predicciones teóricas de CORCEMA-ST realizadas en serie, en función de las constantes cinéticas de la interacción (k_{on} y k_{off}), permitió obtener la constante de velocidad de disociación, k_{off} , en disolución a partir de los experimentos *STD NMR*, tanto para el ligando donador como para el aceptor. Así se pudieron obtener, por primera vez, datos cinéticos de la interacción de ambos substratos de esta importante enzima, clave en la síntesis de uno de los antígenos de los distintos grupos sanguíneos (grupo sanguíneo B). Los datos confirmaron un mecanismo ordenado de asociación (primero donador, después aceptor) para la transferencia del residuo de galactosa.

Detección y caracterización de múltiples modos de asociación por *STD NMR* y CORCEMA-ST

La metodología CORCEMA-ST ha permitido también demostrar la capacidad de los experimentos *STD NMR* de detectar, y caracterizar, modos de asociación múltiples en un mismo sitio de reconocimiento. En interacciones biomoleculares transitorias (débiles), del tipo lectina-carbohidrato, es común encontrar sitios de reconocimiento en la proteína con geometrías relativamente planas, en comparación con sitios de mayor concavidad (con mayores requerimientos de complementariedad), típicamente presentes en receptores implicados en procesos de reconocimiento molecular fuertes. En este tipo de interacciones débiles no es infrecuente la presencia de cierta multiplicidad en los modos de asociación del ligando.

Así, por ejemplo, se pudo confirmar por *STD NMR* la existencia de una asociación bimodal de un disacárido de manosas (Man α 1 \rightarrow 2Man) en el sitio de reconocimiento de la lectina DC-SIGN.³³ En dicho trabajo, el análisis de las pendientes iniciales (*STD*₀) de curvas de crecimiento de *STD* experimentales, y su comparación con las pendientes teóricas predichas por CORCEMA-ST, permitió hacer una cuantificación libre de artefactos provenientes de reasociación rápida del ligando en la escala de tiempo de relajación (ms-s). Esto es así porque sólo mediante el uso de las pendientes iniciales, se puede asegurar la validez de la ecuación:

$$STD_0(\text{asociación múltiple}) = \frac{I_0 - I_{sat}^{exp}}{I_0} \Big|_{t_{sat} \rightarrow 0} = \frac{\sum_i (I_0 - I_{sat}^i)}{I_0} \Big|_{t_{sat} \rightarrow 0} = \sum_i STD_0^i$$

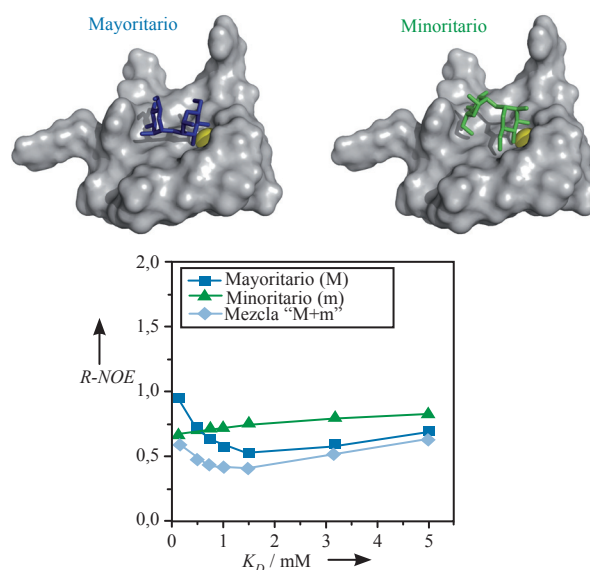


Figura 8. Dos estructuras contribuyen al complejo de la lectina DCSIGN con el disacárido Man α 1,2Man. Cálculos de CORCEMA-ST permitieron caracterizar estructuralmente el complejo minoritario, ya que originó el menor factor *R-NOE* (gráfico inferior) en una mezcla 75:25 mayoritario:minoritario.³³ Dicho complejo no pudo ser caracterizado en estudios cristalográficos previos.³⁴

Es decir, sólo mediante el uso de las pendientes iniciales se asegura que la señal STD_0 observada es la suma de todas las contribuciones de los valores de STD_0 provenientes de cada uno de los diferentes modos de asociación del mismo ligando en el sitio de reconocimiento de la proteína. Si se emplearan las intensidades STD a tiempos de saturación finitos, cada contribución dada al STD global estaría afectada por asociaciones previas del ligando.

De esta forma, se caracterizó con precisión el segundo modo de asociación, que no había podido ser determinado en estudios cristalográficos previos.³⁴ Este tipo de información estructural resulta de relevancia en procesos posteriores de optimización de ligandos iniciales de una determinada diana terapéutica, que presentasen este tipo de asociación bimodal. Así, por ejemplo, la introducción de un espaciador en un determinado punto del ligando podría llevar a la desestabilización de uno de los modos de asociación, de ambos, o, por el contrario, el conocimiento de ambos modos podría ayudar a diseñar una funcionalización de la molécula que, en principio, no afectase a ninguna de las dos orientaciones posibles del ligando en el estado enlazado.

Afinidades proteína-ligando por espectroscopía $STD-NMR$: “isoterma de asociación de pendientes iniciales de STD ”

Desde la concepción inicial del experimento $STD NMR$ quedaba patente la dependencia de las intensidades de las señales resultantes con la concentración de complejo proteína-ligando presentes en la disolución. Mayer y Meyer propusieron una conversión simple de las intensidades observadas experimentales a un parámetro que denominaron “factor de amplificación del STD ”, mediante el producto del factor STD observado y el exceso molar de ligando sobre proteína. Este procedimiento permitía convertir la intensidad STD , dependiente de la fracción de ligando enlazado, en un factor ($STD-AF$) dependiente de la fracción de proteína enlazada. De esta forma, el seguimiento de la evolución de dicho parámetro en función de la concentración de ligando añadido a lo largo de un experimento de titulación permitiría la obtención de una curva de saturación del sitio de

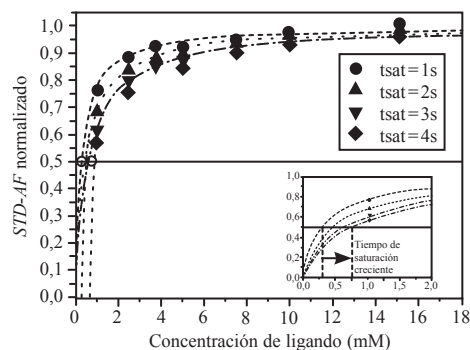


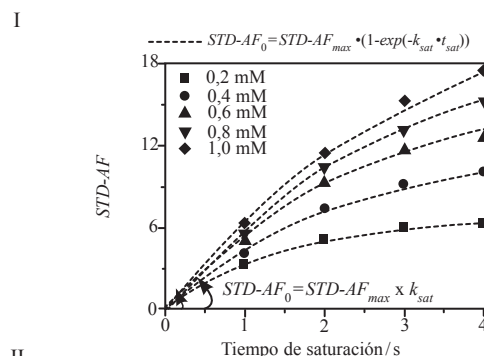
Figura 9. Isoterma de asociación para el sistema WGA-quitobiosa, obtenida a partir de los factores de amplificación ($STD-AF$) normalizados de un solo protón del ligando, a diferentes tiempos de saturación de la proteína (círculo: 1s, triángulo: 2s, triángulo-invertido: 3s, rombo: 4s). Aparece una evidente sobrevaloración de la constante K_D (subestimación de la afinidad) al aumentar el tiempo de saturación (curva ampliada interior). Adaptado de la referencia 35.

reconocimiento de la proteína con ligando (curva tipo “isoterma de asociación”). Dicha curva se podría ajustar a una ecuación de tipo Langmuir:

$$f_p' = \frac{[L]}{K_D + [L]}$$

donde f_p' es la fracción de proteína enlazada, $[L]$ es la concentración de ligando libre, y K_D la constante de disociación. De esta forma se extraería el valor de K_D para el sistema proteína-ligando estudiado.

Sin embargo, diferentes trabajos en la literatura han señalado una marcada dependencia de la constante “aparente” determinada por titulación STD (K_D^{ap}) con las condiciones experimentales (tiempo de saturación, tipo de protón del



II

Concentración de ligando [mM]	$STD-AF_{max}$	k_{sat} [s ⁻¹]	$STD-AF_0$ ($STD-AF_{max} \times k_{sat}$)
0,2	6,8 (±0,2)	0,68 (±0,04)	4,6 (±0,4)
0,4	12,3 (±0,7)	0,44 (±0,05)	5,5 (±0,9)
0,6	16 (±1,0)	0,43 (±0,07)	7,0 (±1,5)
0,8	21 (±1,0)	0,34 (±0,04)	7,1 (±1,2)
1,0	25 (±1,5)	0,30 (±0,03)	7,2 (±1,5)

III

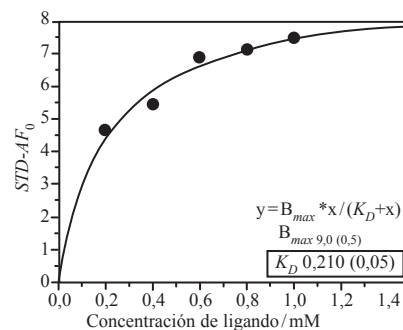


Figura 10. Protocolo “Isoterma de Asociación de Pendientes Iniciales de $STD NMR$ ”. (I) Se obtienen espectros STD a diferentes tiempos de saturación, y se construye la curva de crecimiento para cada concentración de ligando añadido. (II) Se obtienen matemáticamente de cada curva las pendientes iniciales ($STD-AF_0$, última columna) en función de la concentración de ligando (primera columna). (III) Se obtiene la curva de asociación. (Reproducido con permiso de Angulo et al.³⁵)

ligando monitorizado,...).^{12a} En la Figura 9 se muestran los resultados de la titulación de la proteína *aglutinina del germen de trigo* (WGA) con el disacárido quitobiosa, llevada a cabo en nuestro laboratorio.

Cada curva corresponde a intensidades STD obtenidas a cuatro tiempos de saturación diferentes (1, 2, 3, y 4 s). Como todas las curvas de asociación se normalizaron a su valor máximo (*plateau*), la gráfica permite ilustrar con claridad el diferente comportamiento de cada una, dependiendo del tiempo de saturación del experimento. Así, las constantes K_D obtenidas crecen de forma monotónica con el tiempo de saturación. En este trabajo también se verificó la dependencia con el tipo de protón del ligando seleccionado.³⁵

La magnitud del error que se comete en la determinación de la K_D va a depender de varios factores (intensidad STD, cinética de la interacción,...), pero los experimentos indican que: (i) la K_D que se obtiene por titulación monitorizada por STD NMR a un solo tiempo de saturación es siempre una “cota superior” de la K_D termodinámica ($K_D^{ap} \geq K_D(\text{real})$); (ii) el error es tanto mayor cuanto más intensa sea la señal STD elegida; y (iii) este error es también mayor cuanto mayor sea la concentración de la proteína a la que se realiza la titulación.

De todo lo anterior se deduce que, a fin de obtener la mejor aproximación a la K_D termodinámica por STD NMR, uno debería hacer uso precisamente de las condiciones más inapropiadas para tener buenas relaciones señal/ruido de los espectros, esto es, bajos tiempos de saturación, bajas intensidades STD, y poca concentración de proteína.

Un estudio minucioso permitió identificar la reasociación del ligando, rápida en la escala de tiempos de relajación de la molécula pequeña, como la principal responsable de las desviaciones. Esto permitió proponer un nuevo protocolo para las titulaciones proteína-ligando por STD NMR. En este protocolo de “*Isotermas de Asociación de Pendientes Iniciales de STD*” se determinan experimentalmente las velocidades iniciales de crecimiento de los STD, mediante el registro de curvas de crecimiento, y la isoterma de asociación se construye con estos valores en función de la concentración de ligando añadido. La K_D se obtiene por ajuste matemático a

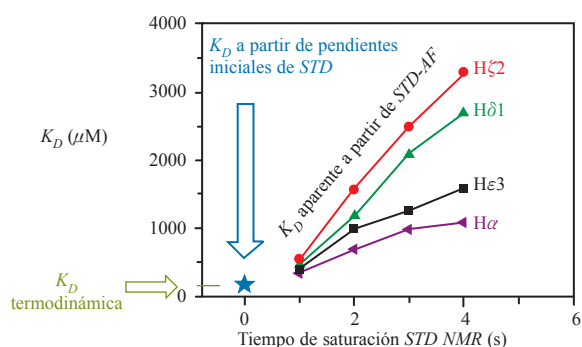


Figura 11. Constantes de disociación aparentes determinadas por STD NMR (en función del tiempo de saturación), tras la titulación de la proteína BSA con L-triptófano.³⁵ La Figura refleja con claridad la dependencia de K_D^{ap} con el tiempo de saturación, así como con el tipo de protón del ligando elegido. Asimismo, se representan los valores obtenidos mediante la aproximación de “pendientes iniciales de STD” para todos los protones, que convergen de forma excelente (estrella azul) hacia la K_D termodinámica.³⁵

una ecuación de Langmuir.³⁵ El proceso se representa esquemáticamente en la Figura 10.

La nueva aproximación elimina los artefactos descritos anteriormente y da lugar a la mejor determinación de la K_D por STD NMR. En la Figura 11 se muestran los valores de constante de disociación aparentes (K_D^{ap}) determinados a distintos tiempos de saturación y eligiendo distintas señales del ligando (triptófano), en un experimento de titulación de la albúmina del suero bovino (BSA).

Conclusiones

En apenas diez años desde sus inicios, la espectroscopia de RMN de diferencia de transferencia de saturación (STD NMR) se ha convertido en una de las más potentes técnicas espectroscópicas para la detección y caracterización estructural, a nivel atómico, de interacciones receptor-ligando en disolución. Su aplicación se ha extendido no sólo en el mundo académico, sino que ha demostrado ser de gran utilidad en las primeras etapas de descubrimiento y optimización de fármacos en la industria farmacéutica. Sus bajos requerimientos en términos de cantidad de proteína, las posibilidades de variaciones metodológicas optimizadas comentadas en el presente artículo, así como la capacidad de combinarse con cálculos teóricos de modelos moleculares de los complejos, hacen prever una extensa aplicabilidad en el futuro de esta útil metodología espectroscópica. Nos atrevemos incluso a augurar todavía un aumento de sus potencialidades mediante nuevos desarrollos metodológicos todavía por explotar.

Agradecimientos

Parte de las investigaciones recogidas en este resumen realizadas en nuestro laboratorio han sido financiadas por el MICINN (CTQ2006-01123), y la Junta de Andalucía (proyecto de excelencia P07-FQM-02969). J. A. agradece al MICINN la concesión de un contrato “Ramón y Cajal”.

Bibliografía

1. a) M. Pellecchia, D. S. Sem, K. Wuthrich, *Nature Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 211–219; b) M. Pellecchia, I. Bertini, D. Cowburn, C. Dalvit, E. Giralt, W. Jahnke, T. L. James, S. W. Homans, H. Kessler, C. Luchinat, B. Meyer, H. Oschkinat, J. Peng, H. Schwalbe, G. Siegal, *Nature Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 738–745.
2. a) B. Meyer, T. Peters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 864–890; b) C. A. Lepre, J. M. Moore, J. W. Peng, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3641–3675.
3. M. Mayer, B. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1784–1788.
4. D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
5. A. L. Skinner, J. S. Laurence, *J. Pharm. Sci.* **2008**, *97*, 4670–4695.
6. P. M. Enriquez-Navas, M. Marradi, D. Padro, J. Angulo, S. Penades, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1547–1560.
7. M. Mayer, B. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6108–6117.
8. C. Rademacher, N. R. Krishna, M. Palcic, F. Parra, T. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3669–3675.
9. J. L. Yan, A. D. Kline, H. P. Mo, M. J. Shapiro, E. R. Zartler, *J. Magn. Reson.* **2003**, *163*, 270–276.

10. M. Mayer, T. L. James, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4453–4460.
11. a) M. Vogtherr, T. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6093–6099; b) H. Maaheimo, P. Kosma, L. Brade, H. Brade, T. Peters, *Biochemistry* **2000**, *39*, 12778–12788; c) J. Jimenez-Barbero, T. Peters, *NMR spectroscopy of glycoconjugates*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
12. a) A. T. Neffe, M. Bilang, I. Gruneberg, B. Meyer, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3482–3488; b) A. T. Neffe, M. Bilang, B. Meyer, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3259–3267.
13. A. Canales, R. Matesanz, N. M. Gardner, J. M. Andreu, I. Paterson, J. F. Díaz, J. Jiménez-Barbero, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7557–7569.
14. a) M. Mayer, T. L. James, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13376–13377; b) S. Di Micco, C. Bassarello, G. Bifulco, R. Riccio, L. Gomez-Paloma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 224–228; c) J. N. Martin, E. M. Munoz, C. Schwergold, F. Souard, J. L. Asensio, J. Jimenez-Barbero, J. Canada, C. Vicent, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9518–9533; d) F. Souard, E. Muñoz, P. Peñalver, C. Badía, R. del Villar-Guerra, J. L. Asensio, J. Jiménez-Barbero, C. Vicent, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2435–2442.
15. J. Blobel, R. Fayos, J. García, O. Marimon, Y. Pérez, M. Pons, *Comptes Rendus Chimie* **2008**, *11*, 499–505.
16. a) C. Rademacher, T. Peters en *Molecular Recognition of Ligands by Native Viruses and Virus-Like Particles as Studied by NMR Experiments*, Vol. 273 (Ed. T. Peters), Springer Berlin/Heidelberg, **2008**, pp. 183–202; b) T. Haselhorst, J. M. Garcia, T. Islam, J. C. Lai, F. C. Rose, J. M. Nicholls, J. S. Peiris, M. Itzstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1910–1912.
17. R. Caraballo, H. Dong, J. P. Ribeiro, J. Jiménez-Barbero, O. Ramström, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 589–593.
18. H. Huang, J. Milojevic, G. Melacini, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 5795–5802.
19. A. Szczygiel, L. Timmermans, B. Fritzing, J. C. Martins, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17756–17758.
20. L. Zhao, Q. Wu, Y. Cheng, J. Zhang, J. Wu, T. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13182–13184.
21. K. E. Kover, P. Groves, J. Jiménez-Barbero, G. Batta, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11579–11582.
22. K. E. Kövér, E. Wéber, T. A. Martinek, É. Monostori, G. Batta, *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2182–2187.
23. K. Feher, P. Groves, G. Batta, J. Jiménez-Barbero, C. Muhle-Goll, K. E. Kover, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17148–17153.
24. T. Diercks, J. P. Ribeiro, F. J. Cañada, S. André, J. Jiménez-Barbero, H. J. Gabius, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5666–5668.
25. C. Räuber, S. Berger, *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48*, 91–93.
26. S. Mari, D. Serrano-Gomez, F. J. Canada, A. L. Corbi, J. Jiménez-Barbero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 296–298.
27. B. Claasen, M. Axmann, R. Meinecke, B. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 916–919.
28. a) F. M. Assadi-Porter, M. Tonelli, E. Maillet, K. Hallenga, O. Benard, M. Max, J. L. Markley, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7212–7213; b) A. Pereira, T. A. Pfeifer, T. A. Grigliatti, R. J. Andersen, *ACS Chem. Biol.* **2009**, *4*, 139–144; c) T. Haselhorst, A. K. Munster-Kuhnel, M. Oschlies, J. Tiralongo, R. Gerardy-Schahn, M. von Itzstein, *Biochem. Biophys. Res. Co.* **2007**, *359*, 866–870.
29. V. Jayalakshmi, N. R. Krishna, *J. Magn. Reson.* **2002**, *155*, 106–118.
30. H. N. B. Moseley, E. V. Curto, N. R. Krishna, *J. Magn. Reson. Series B* **1995**, *108*, 243–261.
31. V. Jayalakshmi, N. R. Krishna, *J. Magn. Reson.* **2004**, *168*, 36–45.
32. J. Angulo, B. Langpap, A. Blume, T. Biet, B. Meyer, N. R. Krishna, H. Peters, M. M. Palcic, T. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13529–13538.
33. J. Angulo, I. Diaz, J. J. Reina, G. Tabarani, F. Fieschi, J. Rojo, P. M. Nieto, *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2225–2227.
34. H. Feinberg, R. Castelli, K. Drickamer, P. H. Seeberger, W. I. Weis, *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 4202–4209.
35. J. Angulo, P. M. Enríquez-Navas, P. M. Nieto, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7803–7812.

XXXIV REUNIÓN BIENAL DE QUÍMICA ORGÁNICA



11 al 13 de julio de 2012

DONOSTIA-SAN SEBASTIÁN

www.ehu.es/bienalQO/

Divide y vencerás: reconocimiento molecular en agregados supramoleculares aislados, estudio mediante espectroscopía láser y espectrometría de masas

Bruno Martínez Haya

Resumen: La evolución de las técnicas de espectroscopía láser y espectrometría de masas ha hecho posible la caracterización de moléculas y complejos no covalentes, aislados o unidos a un número discreto de moléculas de disolvente. Estos experimentos proporcionan información fundamental sobre las interacciones y las propiedades conformacionales responsables del reconocimiento entre moléculas, y constituyen valiosas referencias para la Química Computacional. Describimos aquí experimentos sobre éteres cíclicos, cuyos complejos de inclusión con huéspedes catiónicos han constituido uno de los modelos centrales en el desarrollo de la Química Supramolecular a lo largo de las últimas décadas.

Palabras clave: Reconocimiento molecular, espectroscopía láser, espectrometría de masas, complejos de inclusión, química supramolecular.

Abstract: The development of laser spectroscopy and mass spectrometry techniques has made possible the characterization of supramolecular species under isolated conditions, or in the presence of a discrete number of solvent molecules. These experiments provide fundamental insights into the interactions and conformational properties that drive the recognition between molecules, and constitute valuable references for Computational Chemistry. We describe experiments on the cationic complexes of cyclic ethers, which have constituted one of the central models in the development of Supramolecular Chemistry in the last decades.

Keywords: Molecular Recognition, Laser Spectroscopy, Mass Spectrometry, Inclusion Complexes, Supramolecular Chemistry.

Introducción

El reconocimiento molecular, entendido como la unión específica entre especies moleculares, es responsable de una extraordinaria variedad de procesos fisicoquímicos y bioquímicos. Su relación con la arquitectura molecular define una de las principales piedras angulares de la Química Supramolecular: la relación estructura-función. La elucidación de los mecanismos que rigen esta relación desde primeros principios sigue constituyendo un enorme reto en la actualidad.

Las estrategias de investigación más exitosas en este campo invariablemente combinan técnicas experimentales que proporcionan información estructural (espectroscopía, difracción) o de afinidad molecular (cromatografía), con métodos computacionales de distinto grado de sofisticación. El medio habitual en el que se desarrolla el reconocimiento molecular es una fase (o una interfase) condensada, esto es, una disolución o un sólido. La descripción microscópica de

las fases condensadas es tremendamente compleja, por lo que su tratamiento teórico requiere de métodos aproximados cuya fiabilidad debe ser validada frente a sistemas de referencia bien caracterizados experimentalmente.

Esta situación ha fomentado desarrollos experimentales basados en la preparación de complejos moleculares en entornos bien definidos, más accesibles a la modelización computacional.¹ Este tipo de estudios se realiza con sistemas moleculares aislados, generalmente en condiciones de alto vacío, y ha sido posible gracias a la rápida evolución de las técnicas de espectroscopía láser y espectrometría de masas. El potencial de estas técnicas reside en que permiten preparar y aislar una especie molecular, e incluso su conformero, enantiómero o tautómero de interés, así como su grado de solvatación. A modo de ejemplo, la Figura 1 representa uno de los sistemas moleculares que se discutirán en este artículo, el complejo entre un éter corona y un catión alcalino, con un número variable de moléculas de agua. Mediante técnicas de haces moleculares o de trampas de iones es asimismo posible regular la energía interna de las moléculas o complejos seleccionados en un amplio intervalo, esencialmente desde temperaturas efectivas de unos pocos Kelvin hasta temperatura ambiente. Se consiguen así condiciones idóneas para la espectroscopía con radiación láser, cuyas elevadas resolución espectral y temporal fundamentan la caracterización estructural detallada del sistema. El equipamiento necesario para realizar este tipo de experimentos, aunque sofisticado, está al alcance de un laboratorio de investigación de tamaño medio con vocación de desarrollo de sistemas experimentales propios (no existen dispositivos comerciales). De hecho, son varios los grupos españoles^{2,3,4,5} y muchos los grupos internacionales¹ implicados en el campo.

El estudio de moléculas complejas en fase gaseosa no siempre es bien entendido por la comunidad científica especializada en fases condensadas. Inevitablemente nos debemos enfrentar



B. Martínez Haya

Departamento de Sistemas Físicos, Químicos y Naturales.
Universidad Pablo de Olavide, 41013 Sevilla.
C-e: brunomh@upo.es

Recibido: 07/06/2011. Aceptado: 15/07/2011.

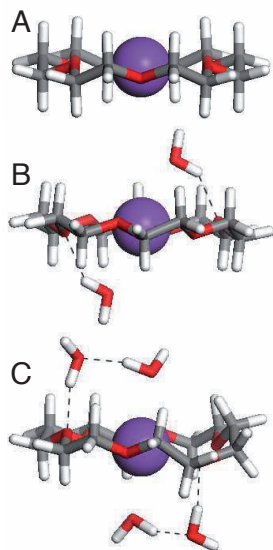


Figura 1. Complejos de inclusión entre el éter cíclico 18-corona-6 y el catión potasio K^+ . A) Complejo aislado y complejos parcialmente hidratados B) por 2 moléculas de agua y C) por 4 moléculas de agua. El código de colores es rojo para el oxígeno, gris para el carbono y blanco para el hidrógeno. Las técnicas actuales de espectrometría de masas permiten seleccionar y aislar cada uno de estos compuestos y modular su energía interna. La estructura de los complejos se puede entonces caracterizar mediante espectroscopía láser. Se consigue así enlazar de forma secuencial las propiedades del complejo en fase gaseosa con las del complejo en disolución.

a la cuestión de si la información obtenida es realmente representativa de las propiedades moleculares en una disolución o un sólido. La reflexión es pertinente. Evidentemente, no podemos pretender describir la Química de fases condensadas, y mucho menos la Bioquímica, exclusivamente a partir de estudios sobre moléculas aisladas. No obstante, se obtiene un rédito científico considerable al perseguir esta aparente quimera: el profundo conocimiento adquirido por el camino sobre el tratamiento de sistemas moleculares complejos. El estudio por separado de las interacciones intramoleculares e intermoleculares, de las ligaduras conformacionales y estéricas del sistema, y de los efectos del disolvente, proporciona un marco microscópico intuitivo para entender la Química Supramolecular: dividir para vencer. Especialmente relevante es el estrecho maridaje entre la Química Cuántica y los resultados experimentales, que se deriva de la definición precisa del sistema molecular en estudio. La Química Cuántica utiliza estos sistemas moleculares como modelos para poner a prueba y optimizar métodos *ab initio*, o basados en funcionales de densidad. Dichos métodos idealmente realizarán predicciones fiables de procesos que tengan lugar en entornos más complejos y realistas, a los que la experimentación no tenga fácil acceso.

Con el fin de ilustrar el potencial del estudio de complejos moleculares aislados, hacemos referencia a algunas de las cuestiones abordadas en los últimos años, y para las que los experimentos, combinados con cálculos cuánticos, han aportado información fundamental:¹

- ¿Cuántas moléculas de disolvente hacen una disolución?

- ¿Qué similitudes existen entre la estabilidad y estructura de los complejos supramoleculares en fase gaseosa y en disolución?
- ¿Cuáles son los dominios preferentes de hidratación de una molécula compleja?
- ¿Cuántas moléculas de agua son necesarias para estabilizar la separación de carga *zwitteriónica* en los aminoácidos?
- ¿Qué número de aminoácidos es necesario para estabilizar una α -hélice en una cadena peptídica?

Esta es sólo una pequeña selección de los problemas que se pueden abordar. En este artículo haremos referencia a posibles nuevas cuestiones surgidas a partir del estudio de complejos catiónicos de inclusión llevado a cabo por nuestro grupo de la Universidad Pablo de Olavide. Previamente, realizaremos un breve repaso de las técnicas experimentales empleadas para la preparación de complejos iónicos aislados y para su caracterización estructural mediante espectroscopía láser.

Técnicas Experimentales

Transferencia de moléculas a la fase gaseosa

Las últimas décadas han sido protagonistas del desarrollo de diversos métodos de transferencia no destructiva de macromoléculas y complejos no covalentes desde una disolución o un sólido a la fase gaseosa. Dos de las técnicas más consolidadas en la actualidad son la desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI)^{6,7} y la electronebulización (ESI).⁷ Estas técnicas son capaces de volatilizar especies moleculares con masas superiores a 10^6 unidades de masa atómica, y dotarlas de forma suave y relativamente poco fragmentativa. El desarrollo de las técnicas MALDI y ESI abrió las puertas a la aplicación de la espectrometría de masas al análisis de materiales moleculares en ámbitos tradicionalmente vetados, como la Química de Coloides y Polímeros o la Bioquímica Macromolecular. La relevancia y potencial de tales aplicaciones se tradujo en la concesión del premio Nobel de Química de 2002 a K. Tanaka⁸ y J. Fenn.⁹ La metáfora incluida en el título de la ponencia de Fenn “*wings for molecular elephants*” se ha constituido en una cita habitual para describir el avance que supuso la introducción de estas técnicas.

Las Figuras 2 y 3 representan los fundamentos de las técnicas MALDI y ESI, respectivamente, y muestran sendos ejemplos de análisis de especies iónicas de relativo bajo peso molecular realizados por nuestro grupo. Ambas técnicas transfieren a la fase gas tanto especies neutras como iónicas, aunque en este artículo nos centraremos en estas últimas. La técnica MALDI se basa en la excitación resonante con pulsos láser de un cromóforo orgánico ácido (la matriz) que se encuentra en exceso en la muestra respecto del analito de interés. El pulso láser es corto (de unos pocos nanosegundos) produciendo una rápida sublimación y expansión del material. La ionización suave del analito se produce mediante reacciones de intercambio de carga con moléculas excitadas de la matriz ácida, aunque los mecanismos dominantes son todavía hoy en día motivo de discusión. En la Figura 2 se ilustra la capacidad de la técnica MALDI para caracterizar la distribución de longitudes de cadena de un polímero polidisperso, aprovechando su cationización por potasio y sodio introducidos en la muestra. El espectro

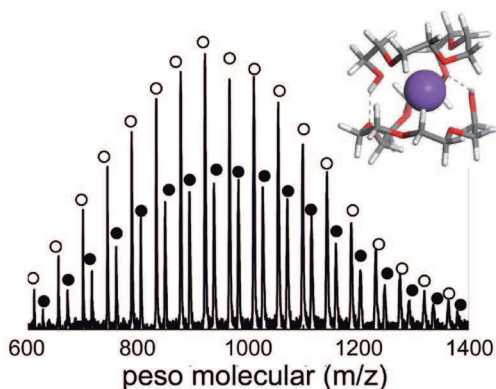
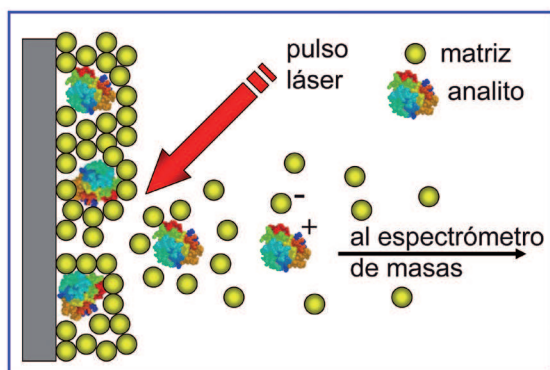


Figura 2. Panel superior: Representación esquemática del fundamento de la técnica MALDI. Un pulso láser excita de forma resonante una matriz orgánica ácida calentando localmente la muestra. El material se sublima y durante la expansión se produce la ionización del analito de interés por intercambio de carga con la matriz. **Panel inferior:** Espectro de masas MALDI-TOF de cadenas lineales de polietilenglicol polidisperso. La doble distribución indicada por círculos blancos y negros es debida a la cationización del polímero por Na^+ y K^+ , respectivamente. A partir de la intensidad relativa de ambas distribuciones se puede determinar la afinidad relativa del polímero por los cationes.

fue obtenido mediante espectrometría de masas por tiempo de vuelo (TOF), en unos pocos segundos de acumulación.

La técnica ESI, representada esquemáticamente en la Figura 3, se fundamenta en la nebulización de una disolución en presencia de un campo eléctrico intenso. Se genera así un fino aerosol de microgotas cargadas en una atmósfera de fondo de nitrógeno. La rápida evaporación del disolvente conduce a una concentración de la carga en las gotas y, eventualmente, a su fragmentación explosiva. Como resultado de este proceso, los solutos de interés quedan liberados de disolvente y adquieren distintos estados de carga. En la Figura 3 se muestra un espectro de masas de un complejo producido por ESI entre un éter corona y un catión alcalinotérreo. Dicho complejo se almacenó posteriormente en una trampa iónica, y se fragmentó mediante irradiación láser sintonizada con uno de sus modos vibracionales, tal y como se ilustra en el panel inferior de la misma Figura 3. A continuación describimos los principales aspectos de la metodología empleada para almacenar iones y caracterizarlos mediante espectroscopia láser.

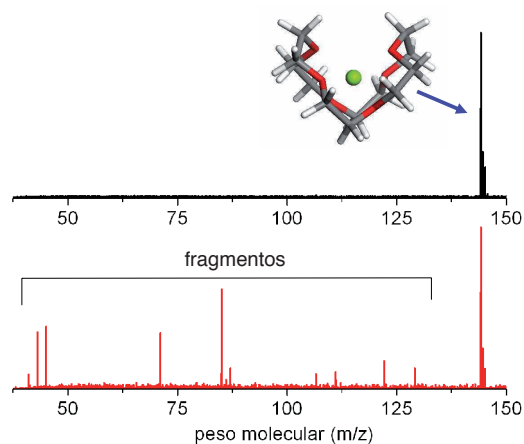
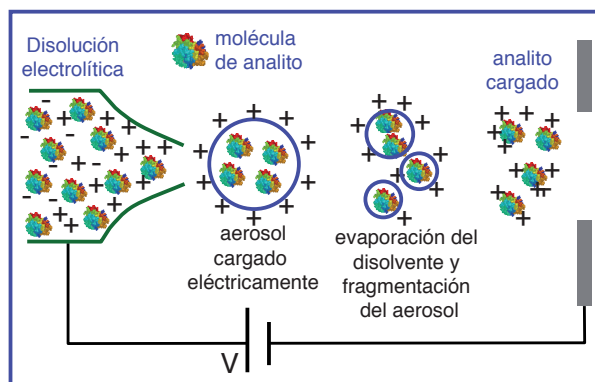


Figura 3. Panel superior: Fundamento de la técnica ESI. La electronebulización de una disolución produce un aerosol de microgotas, que van reduciendo su tamaño por la rápida evaporación del disolvente. La concentración de la carga eléctrica produce la descomposición explosiva de las gotas, liberando moléculas de soluto con distinto estado de carga. **Panel inferior:** La señal del espectro de masas superior se corresponde con el complejo producido por ESI entre el éter cíclico 18-corona-6 y un catión Mg^{2+} . El espectro inferior muestra el patrón de fragmentación del complejo tras absorber múltiples fotones de un pulso láser infrarrojo intenso sintonizado con uno de sus modos de vibración.

Trampas de iones

El uso de trampas iónicas es hoy en día habitual en equipamientos analíticos comerciales de alta gama para la preconcentración y fragmentación controlada de analitos. Describiremos aquí dos de los principales tipos de trampas iónicas: las trampas multipolares de radiofrecuencia y las trampas de resonancia ciclotrónica. En la Figura 4 se ilustran esquemáticamente algunas de sus características más importantes.

El confinamiento de iones en trampas multipolares se basa en la aplicación de un voltaje de radiofrecuencia para modular la polaridad relativa de electrodos consecutivos. La rápida oscilación de la polaridad induce un potencial efectivo atractivo, que es tanto más plano en la zona central de la trampa cuanto mayor es el número de polos empleados. El potencial de una trampa cuadrupolar (la más común en los dispositivos comerciales) crece cuadráticamente desde el centro, mientras que una trampa de una veintena de polos mantiene un voltaje esencialmente nulo en toda la región central, creciendo rápi-

damente en la proximidad de los polos. Este aspecto no es demasiado relevante para la mayor parte de las aplicaciones analíticas, pero sí lo es para los estudios de Espectroscopía y Cinética Química, ya que permite regular la temperatura de los iones de forma eficiente. Los iones pueden ser enfriados hasta temperaturas de unos pocos Kelvin, típicamente con pulsos de gas de helio refrigerado. En la Figura 4 se representan las curvas equipotenciales y la región libre de campo para una trampa de 22 polos. Este tipo de trampa multipolar fue desarrollado por Gerlich y Schlemmer,¹⁰ y ha sido incorporado en diversos laboratorios de investigación europeos, incluido nuestro propio laboratorio de la Universidad Pablo de Olavide.

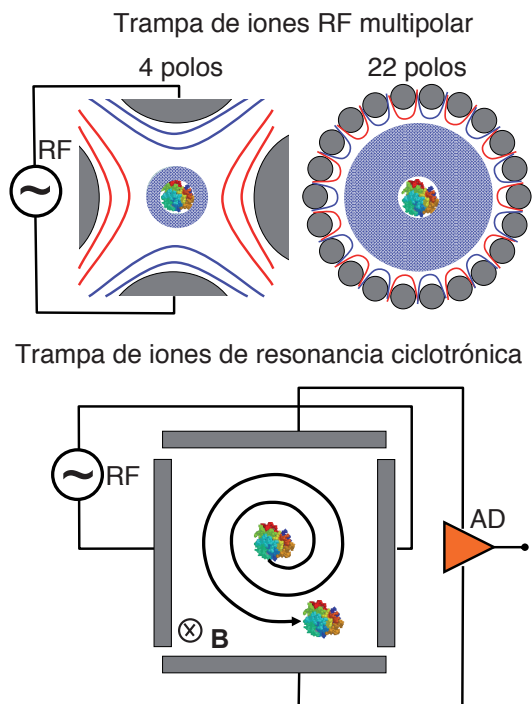


Figura 4. Panel superior: El atrapamiento de iones con trampas multipolares de radiofrecuencia (RF) se basa en la aplicación de un voltaje oscilante para modular la polaridad relativa de electrodos consecutivos. Las curvas rojas y azules representan líneas equipotenciales de distinto signo. La zona sombreada en la zona central de cada trampa representa la región en la que el potencial es menor de un diez por ciento del voltaje aplicado a los polos: se puede apreciar la amplia zona libre de campo que proporciona la trampa de 22 polos, lo cual favorece el enfriamiento de los iones. **Panel inferior:** En la trampa de resonancia ciclotrónica los iones se almacenan igualmente mediante electrodos con voltajes oscilantes. La detección de los iones se produce excitando los iones a trayectorias resonantes alrededor de un campo magnético intenso B (perpendicular al plano de la imagen) y registrando la corriente alterna inducida por dicha trayectoria, a través de un amplificador diferencial (AD).

Las trampas de resonancia ciclotrónica (ICR) han cobrado una especial notoriedad en la espectrometría de masas moderna debido a su excepcional resolución. La técnica fue desarrollada por A. G. Marshall,¹¹ y se fundamenta en el confinamiento cuadrupolar de iones en presencia de un campo magnético intenso (de hasta 10 Tesla o superior). Los iones se excitan mediante un

pulso corto de voltaje a trayectorias resonantes circulares, perpendiculares al campo magnético, cuya frecuencia es inversamente proporcional al cociente carga/masa de los analitos. Las frecuencias asociadas con los iones presentes son registradas a partir de la corriente inducida por las propias trayectorias en las placas de la trampa. El espectro de masas se obtiene finalmente por transformación de Fourier del espectro de frecuencias.

Espectroscopía láser de iones

Los iones confinados en una trampa pueden ser sometidos a estudios cinéticos y espectroscópicos. En el primer caso, los iones son expuestos a un gas de fondo reactivo, en escalas de tiempo que van desde el sub-milisegundo a varios segundos. En el segundo caso, en el que nos centraremos en este artículo, un láser sintonizable actúa sobre los iones e induce procesos reactivos o fragmentativos cuando se produce absorción resonante de uno o varios fotones. Esta metodología se denomina “Espectroscopía de Acción”. En cualquiera de los casos, los productos (o fotoproductos) iónicos resultantes son extraídos de la trampa y analizados por espectrometría de masas.

La Espectroscopía láser de Acción se puede aplicar de muy distintas maneras. Por ejemplo, se puede utilizar espectroscopía multifotónica resonante (REMPI) con uno o varios pulsos láser

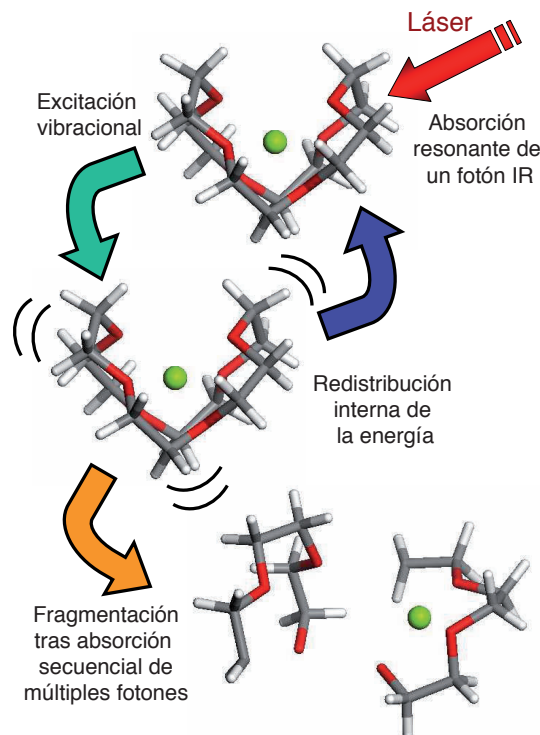


Figura 5. Representación esquemática de la espectroscopía de absorción secuencial resonante de fotones (IRMPD). Un láser intenso de infrarrojo (IR) interacciona con el complejo iónico, el cual se excita vibracionalmente por absorción resonante de un fotón. La energía de excitación se redistribuye rápidamente entre todos los modos de vibración del complejo, relajándose el modo inicialmente excitado. De esta forma, es posible la absorción secuencial de un elevado número de fotones dentro de un mismo pulso láser. Cuando se supera el umbral fragmentativo, la molécula se descompone, analizándose los fotoproductos iónicos producidos mediante espectrometría de masas (ver Figura 3).

ultravioleta para inducir la ionización fragmentativa de los iones. La combinación de pulsos ultravioleta e infrarrojo permite con esta técnica incluso seleccionar conformeros específicos del ion.¹ Otra ingeniosa aproximación consiste en detectar el brusco incremento que se produce en la velocidad de reacción con un gas de fondo, al excitarse algunas especies vibracionalmente. S. Schlemmer y colaboradores han utilizado este tipo de procesos para realizar espectroscopía infrarroja de alta resolución de hidrocarburos de bajo peso molecular (por ejemplo, el exótico CH₅⁺).¹² Una tercera aproximación se basa en la fragmentación molecular inducida por la absorción secuencial resonante de un elevado número de fotones de infrarrojo (IRMPD, *infrared resonant multiple photon dissociation*).¹³ Esta última es la técnica utilizada en nuestros experimentos, por lo que la describimos en cierto detalle a continuación.

La Figura 5 describe el fundamento de la técnica de espectroscopía infrarroja IRMPD. Un láser intenso se sintoniza hasta entrar en resonancia con un modo de vibración de la especie iónica de interés. Se produce entonces la absorción resonante de un fotón. La energía de excitación se redistribuye rápidamente entre todos los modos de vibración del complejo, relajándose el modo inicialmente excitado. El ciclo se repite, produciéndose de esta forma una absorción secuencial de fotones del pulso láser, que va elevando la energía interna de la molécula hasta alcanzarse el umbral fragmentativo. Los fotofragmentos iónicos producidos se analizan mediante espectrometría de masas, tal y como se ilustra en el ejemplo de la Figura 3, tomándose su intensidad como medida de la absorbancia óptica de la molécula. En los siguientes apartados se mostrarán diversos espectros vibracionales IRMPD obtenidos en los estudios de nuestro grupo sobre distintos complejos iónicos de inclusión.

Complejos de inclusión en fase gas

Los Éteres Corona

Los éteres corona, en su forma elemental, son moléculas cíclicas de estequiometría (CH₂CH₂O)_n. Los componentes relevantes más simples de la familia son las especies con n=4, 5 y 6, representadas en la Figura 6.

Los éteres corona se han erigido como sistemas de referencia para el estudio del reconocimiento molecular mediado por complejos de inclusión. El desarrollo de sus rutas de síntesis y la demostración de su capacidad de unión selectiva con cationes hizo merecedor a C. J. Pedersen, junto con D. J. Cram y J. M. Lehn, del premio Nobel de Química de 1987,¹⁴ y tuvo un importante impacto en el desarrollo posterior de la Química Supramolecular.¹⁵ En la actualidad, los éteres corona constituyen las unidades básicas de una amplia

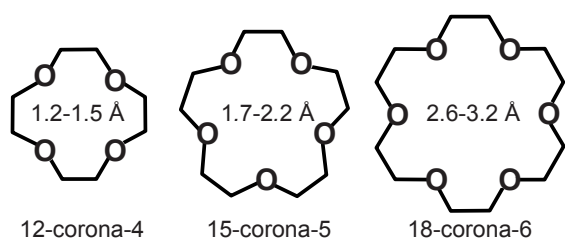


Figura 6. Éteres corona de bajo peso molecular y diámetros característicos de la cavidad.

gama de materiales moleculares modernos con aplicaciones catalíticas y analíticas.¹⁶

La afinidad de los éteres corona por los cationes metálicos^{2,17,18} y por cationes moleculares,¹⁹ como H₃O⁺, NH₄⁺ o aminas primarias y secundarias, se sustenta en la densidad de carga negativa que proporcionan los pares solitarios de los oxígenos a la región interior del anillo. El esqueleto cíclico es capaz de adoptar tanto estructuras abiertas como plegadas, en función del tamaño y estructura del huésped, dando lugar a un rico comportamiento conformacional. Ilustramos estas propiedades a continuación, sobre la base de los estudios realizados en nuestro grupo. Previamente, proporcionamos algunos detalles relevantes sobre la metodología empleada.

Metodología experimental y computacional

En la última parte de este artículo presentaremos algunos de los resultados más relevantes obtenidos por nuestro grupo sobre los complejos formados por los éteres corona 15-corona-5 y 18-corona-6 con los cationes de las series alcalina y alcalinotérrica.^{2,17,18} Los complejos se formaron mediante la técnica ESI descrita anteriormente, a partir de una disolución 1 mM del éter y de una sal precursora del catión. Los complejos producidos se almacenaron y seleccionaron en masa en una trampa ICR a temperatura ambiente. La caracterización estructural de los complejos confinados en la trampa se llevó a cabo mediante espectroscopía vibracional en el infrarrojo (500-2000 cm⁻¹). Se aplicó para ello la técnica de fotofragmentación resonante IRMPD utilizando los pulsos de un láser infrarrojo de electrones libres²⁰ al que tuvimos acceso por colaboración con el instituto holandés FOM. Los pulsos láser tienen una energía total de unos 30 mJ y una resolución espectral del 0,5% de la frecuencia aplicada. No se trata por tanto de un láser de alta resolución, pero sí de elevada potencia en una región del infrarrojo para la que hoy en día no existen otros láseres sintonizables.

Cuando la frecuencia infrarroja del láser entra en resonancia con un modo vibracional del complejo, se produce la absorción secuencial de fotones hasta su fragmentación (ver Figuras 3 y 5). El espectro IRMPD se construye representando la intensidad de la señal de fotofragmentos en función de la frecuencia láser aplicada. La Figura 6 muestra un espectro IRMPD típico de los registrados en nuestros experimentos. Se pueden apreciar bandas debidas a distintos modos de vibración del esqueleto del éter (perturbados por el enlace con el catión): tensiones C-O y C-C, flexión de los ángulos C-O-C, así como flexiones y deformaciones (torsión y cabeceo) de los grupos CH₂.

La asignación de la geometría conformacional del complejo estudiado pasa inevitablemente por la realización de cálculos de Química Cuántica.²¹ A partir de los cálculos se obtiene una jerarquía de estructuras moleculares ordenadas según su energía libre, y una predicción de los espectros de absorción infrarroja asociados. Los espectros computacionales se contrastan con el espectro IRMPD para dilucidar qué conformero o conformeros contribuyen al experimento. La Figura 7 muestra un ejemplo del buen acuerdo entre teoría y experimento que se alcanza para los éteres corona.

El estudio computacional comienza con una búsqueda conformacional exhaustiva en la que las interacciones intere e intramoleculares se tratan con campos de fuerza clásicos. Las estructuras más estables (varias decenas de conformeros

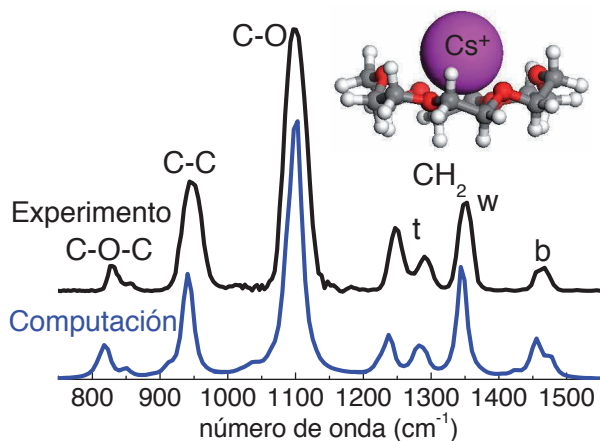


Figura 7. Espectro infrarrojo típico de un complejo entre un éter corona y un catión metálico (en este caso, 18-corona-6 y Cs^+), obtenido mediante la técnica de absorción secuencial resonante de fotones (IRMPD).² El espectro experimental (curva negra superior) muestra una progresión de bandas asociadas con los modos de vibración del esqueleto del éter: tensión de las distancias de enlace C-O y C-C, flexión de los ángulos C-O-C, y flexión (b), torsión (t) y cabeceo (w) de los grupos CH_2 . El espectro computacional (curva azul inferior) se obtuvo por el método DFT B3LYP/6-31++G(d,p) y corresponde a la estructura del complejo de simetría C_2 representada en la parte superior de la figura.

en nuestro caso) son seleccionadas para una primera fase de cálculos cuánticos en la que se reoptimiza su geometría y se calculan las energías de enlace. Utilizamos para ello teoría del funcional de la densidad (DFT) que da buenos resultados para sistemas polares. En nuestra investigación aplicamos el popular funcional B3LYP y bases de orbitales atómicos gaussianos de distinto tamaño, siendo la mayor base utilizada en el presente estudio la 6-311++G(2d,2p). Finalmente, llevamos a cabo cálculos propiamente *ab initio*, con el método perturbativo Møller-Plesset MP2. Este método es computacionalmente mucho más costoso que el DFT, y en cada investigación se debe valorar en qué medida aporta información nueva de relevancia y es necesario para describir los sistemas moleculares de interés.²¹

Complejos con cationes metálicos: tamaño del catión y plegamiento del éter

Los complejos con cationes alcalinos y alcalinotérreos constituyen los modelos más sencillos posibles con los que evaluar el comportamiento supramolecular de los éteres corona. Las propiedades conformacionales del éter quedan expuestas en la coordinación con cationes de distinto tamaño. Los cationes más pequeños (Li^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) inducen estructuras de coordinación plegadas del éter. Los cationes de mayor tamaño (K^+ , Rb^+ , Cs^+ , Sr^{2+} , Ba^{2+}) dan lugar a estructuras abiertas. Este tipo de conformaciones aparecen representadas en la Figura 8 para distintos complejos del 18-corona-6 investigados en nuestro grupo. En la misma Figura 8 se muestran los espectros IRMPD registrados para los complejos con Mg^{2+} y Ba^{2+} , los cuales sirven de ilustración del apreciable cambio que se produce en el espectro vibracional al pasar de una configuración plegada a una abierta.

En disolución acuosa, los éteres corona se asocian de manera preferente con ciertos cationes de la serie alcalina y alcalinotérrea. Por ejemplo el 18-corona-6 forma los complejos más estables con K^+ y Ba^{2+} , respectivamente.²² El argumento más habitual para explicar este comportamiento apela a la coincidencia entre los diámetros iónicos de estos cationes (2,7-2,8 Å) y el tamaño de la cavidad del éter (ver Figura 6), lo que conllevaría una eficiente coordinación con los oxígenos de la cadena. Efectivamente, en la Figura 8 se puede apreciar que tanto el K^+ como el Ba^{2+} ocupan el centro de la cavidad del 18-corona-6 y forman complejos planos y altamente simétricos (grupo puntual D_{3d}). A menudo se ha dado por resuelta de esta manera algo superficial la cuestión. Sin embargo, los estudios de estos sistemas en fase gaseosa pusieron de manifiesto una aparente paradoja: en ausencia de disolvente, la estabilidad de los complejos aumenta invariablemente al disminuir el tamaño del catión.² Es decir, los éteres corona se unen más fuertemente al Li^+ y al Mg^{2+} que al resto de cationes de su serie. Esto es debido a que la flexibilidad del éter permite un plegamiento que proporciona una

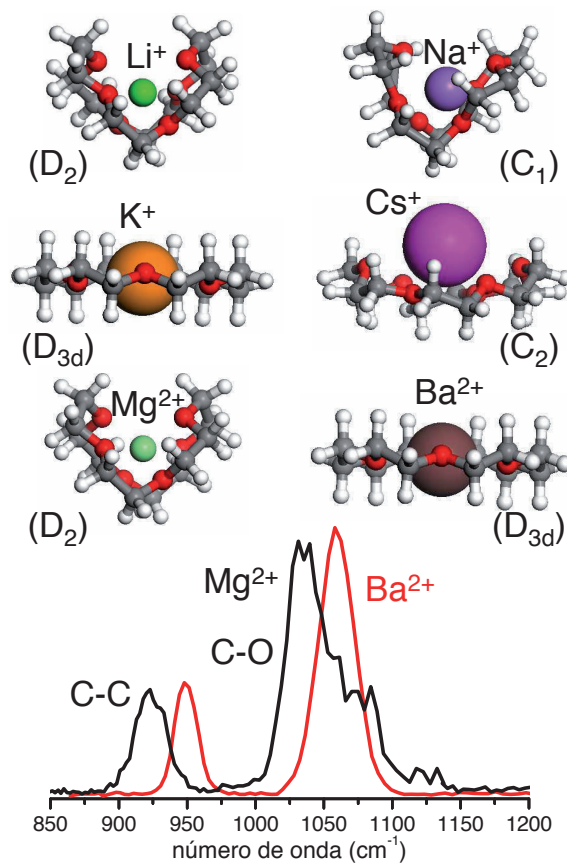


Figura 8. Conformeros más estables de los complejos formados por el éter 18-corona-6 y los cationes alcalinos y alcalinotérreos.^{2,18} La flexibilidad del esqueleto permite al éter adoptar estructuras de coordinación plegadas o abiertas, dependiendo del radio iónico del catión. El grado de plegamiento del éter se refleja en el espectro infrarrojo en forma de un desplazamiento y mayor estructuración de las bandas vibracionales, tal y como se ilustra con los espectros experimentales IRMPD de los complejos con Mg^{2+} y Ba^{2+} . Cabe resaltar el notable grado de simetría conformacional de los complejos del 18-corona-6.

coordinación con el catión muy compacta. De esta manera, aumenta la fuerza electrostática del enlace ya que disminuyen las distancias de enlace, a la vez que aumenta la densidad de carga del ión (ver la Figura 8).

Cabe preguntarse por qué las conformaciones plegadas, tan estables en los complejos aislados, no son favorecidas en disolventes polares. La principal razón de la preferencia del éter por las configuraciones abiertas en estos disolventes reside en la mayor exposición del catión al medio, lo cual permite su solvatación sin modificar la estructura original del complejo. Este aspecto queda ilustrado en la Figura 1 para el complejo del 18-corona-6 con K^+ . En los complejos plegados, por el contrario, el disolvente no tiene acceso al catión salvo que la estructura del complejo se distorsione significativamente, debilitando la coordinación entre el éter y el catión. En definitiva, la especificidad de la asociación no covalente de los éteres corona con cationes resulta del compromiso entre la distorsión del complejo y la energía de la solvatación parcial del catión.²² La situación varía en disolventes no polares, en los que la encapsulación del catión resulta beneficiosa, y se recupera la tendencia observada en fase gas.

Las consideraciones hechas en los párrafos anteriores toman como punto de partida la estructura de los complejos éter-metal aislados para racionalizar su estabilidad en disolución. Es un buen ejemplo de cómo la caracterización de las estructuras moleculares aisladas permite validar y calibrar los métodos computacionales para, en combinación con éstos, trazar predicciones fiables sobre el comportamiento en entornos complejos.

Simetría y emergencia de quiralidad en los complejos

La estequiometría $(CH_2CH_2O)_6$ del 18-corona-6 es compatible con estructuras moleculares con simetrías de orden 2 y 3. Es interesante observar que los experimentos y cálculos cuánticos realizados indican que los complejos catiónicos que forma este éter aprovechan al máximo esta posibilidad. Tal y como se ilustra en la Figura 8, todos los complejos del 18-corona-6 con metales que hemos estudiado presentan algún grado de simetría en su conformero más estable con la excepción del complejo de Na^+ .² Las estructuras abiertas son cuasiplanas de simetría D_{3d} si el catión entra en la cavidad, o piramidales de simetría C_2 si el catión es mayor que la cavidad. Las estructuras plegadas más estables son de simetría D_2 , aunque existen varios conformeros excitados de simetría C_2 (no mostrados aquí). Estudios recientes de los complejos formados con los cationes moleculares H_3O^+ y NH_4^+ también explotan la simetría del 18-corona-6 para formar estructuras de coordinación piramidales, en este caso de simetría C_{3v} .¹⁹

Un aspecto fundamental en este contexto y que podría inspirar aplicaciones prácticas es el hecho de que las conformaciones de simetría D_2 y C_2 poseen atropoisomería, lo cual les confiere propiedades quirales. La atropoisomería es una propiedad emergente, asociada con la quiralidad conformacional que surge al formarse el complejo, aunque ninguna de las especies implicadas sea quiral. A modo de ejemplo, en la Figura 9 se representan los dos atropoisómeros del complejo entre el 18-corona-6 y el Li^+ . Cada uno de los atropoisómeros presentará interacciones distintas con especies o sustratos quirales presentes en el medio.

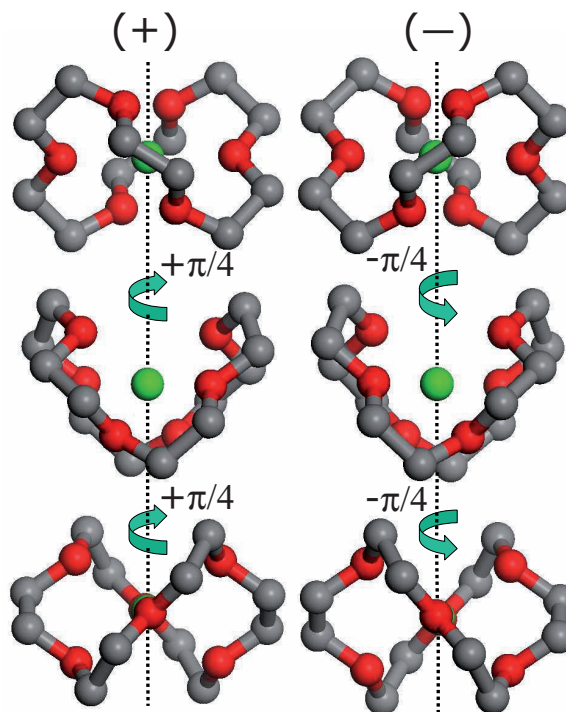


Figura 9. Atropoisomería del complejo (18-corona-6)- Li^+ , asociada con su simetría conformacional D_2 .² Los hidrógenos de los grupos CH_2 no se muestran para mejor visualización de la representación. La atropoisomería está asociada con la quiralidad que emerge al formarse el complejo, sin que ninguna de las especies implicadas sea quiral. A diferencia de los enantiómeros, los atropoisómeros se pueden convertir el uno en el otro mediante cambios conformacionales. Su estabilidad reside en las elevadas barreras energéticas asociadas con dicha conversión.

Complejos ternarios: pinzas moleculares

Los éteres corona tienen también la habilidad de formar complejos ternarios con especies catiónicas. En estos complejos dos moléculas de éter se asocian con un catión que queda atrapado entre ellas. Este tipo de configuraciones se ha investigado con el objeto de diseñar “pinzas moleculares” selectivas de cationes.¹⁷ Los cationes que forman complejos binarios con el éter de estructura abierta piramidal, son también los más proclives a estabilizar los complejos ternarios.

La Figura 10 muestra espectros vibracionales registrados por nuestro grupo mediante la técnica IRMPD para los complejos binario y ternario entre el 15-corona-5 y el catión potasio K^+ . La asignación de las estructuras moleculares de los complejos fue posible gracias a la apreciable diferencia de posición y forma de las bandas vibracionales, especialmente en la tensión C-O, que se derivan de la distinta coordinación del éter con el catión en cada caso. El complejo binario (15-corona-5)- K^+ tiene una estructura piramidal idónea para la incorporación de una segunda unidad de 15-corona-5 y formación del complejo ternario. Se puede apreciar que los dos éteres del complejo ternario están girados uno respecto del otro, de manera que los oxígenos quedan intercalados para minimizar las repulsiones entre sus pares de electrones solitarios. Este aspecto se debe tener en cuenta en el diseño de pinzas moleculares.

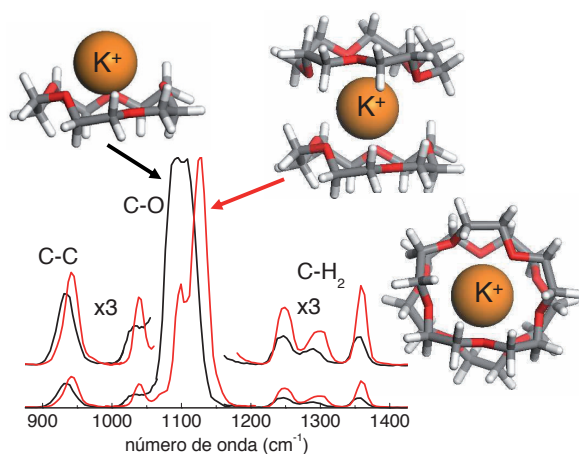


Figura 10. Espectros vibracionales IRMPD de los complejos binario (curva negra) y ternario (curva roja) entre el 15-corona-5 y el catión K^+ .^{17a} Se muestran también las conformaciones más estables obtenidas computacionalmente para los dos tipos de complejo.

Conclusiones

Espero haber conseguido transmitir en este artículo la relevancia de la investigación de sistemas moleculares y supramoleculares aislados en fase gas mediante técnicas de espectroscopía láser y espectrometría de masas de nueva generación. Por un lado, la caracterización detallada de moléculas aisladas, o unidas a un número discreto de moléculas de disolvente, proporciona valiosos modelos de referencia para el desarrollo de métodos computacionales. Por otra parte, la elucidación de las interacciones y propiedades conformacionales de los sistemas aislados sirve de guía para la comprensión del comportamiento en fases condensadas. Aunque pueda resultar una estrategia excesivamente reduccionista, su gran ventaja es que proporciona un marco microscópico intuitivo sobre el que construir una aproximación a los fenómenos supramoleculares desde primeros principios.

Hemos ilustrado el potencial de esta metodología a partir de los estudios realizados por nuestro grupo de los complejos formados por los éteres corona con cationes metálicos. Estos sistemas siguen jugando un papel fundamental en el desarrollo de la Química Supramolecular. Los estudios de complejos aislados nos han permitido explorar las restricciones conformacionales, energéticas, estéricas y de simetría del sustrato que controlan su unión preferente con ciertos cationes en fase gas, así como explicar el cambio que se produce en dicha selectividad en disolución acuosa.

Se pueden encontrar numerosos ejemplos en la literatura de estudios realizados con este tipo de metodologías sobre sistemas moleculares de distinta naturaleza. El lector interesado puede encontrar una excelente recopilación de investigaciones en este campo en la reciente monografía de J. P. Schermann.¹

Agradecimientos

Quiero mostrar mi reconocimiento a los estudiantes de doctorado que han contribuido a lo largo de los últimos años al crecimiento científico del grupo de Espectroscopía

Láser y Espectrometría de Masas de la Universidad Pablo de Olavide. En este sentido, estoy especialmente agradecido a Ana R. Hortal, Paola Hurtado y Francisco Gámez. Debo asimismo resaltar la importancia de la sinergia generada por los grupos de investigación españoles integrados en la red QUIMILASER (Láseres y Espectroscopía Avanzada en Química). Finalmente, mi agradecimiento al Ministerio de Ciencia e Innovación, a la Junta de Andalucía y a fondos FEDER por la financiación de nuestra actividad a través de diversos proyectos.

Bibliografía

1. J. P. Schermann, *Spectroscopy and Modelling of Biomolecular, Building Blocks* Elsevier, Amsterdam, **2008**.
2. B. Martínez-Haya, P. Hurtado, A. R. Hortal, S. Hamad, J. D. Steill, J. Oomens, *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 7048–7054.
3. J. L. Alonso, C. Pérez, M. E. Sanz, J. C. López, S. Blanco, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 617–627.
4. L. Rubio-Lago, G. A. Amaral, A. N. Oldani, J. D. Rodríguez, M. G. González, G. A. Pino, L. Bañares, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 1082–1091.
5. E. J. Cocinero, A. Lesarri, P. Écija, J. U. Grabow, J. A. Fernández, F. Castaño, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 6076–6083.
6. F. Hillenkamp, J. Peter-Katalinic, *MALDI-MS*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
7. R. B. Cole, *Electrospray and MALDI Mass Spectrometry*, Wiley, Hoboken, **2010**.
8. K. Tanaka, *The Origin of Macromolecule Ionization by Laser Irradiation*. Nobel Lecture, **2002**.
9. J. Fenn, *Electrospray Wings for Molecular Elephants*, Nobel Lecture, **2002**.
10. a) D. Gerlich, *Adv. Chem. Phys.* **1992**, *82*, 1–72; b) D. Gerlich, S. Schlemmer, *Planet. Space Sci.* **2002**, *50*, 1287–1297; c) O. Asvany, F. Bielau, D. Moratschke, J. Krause, S. Schlemmer, *Rev. Sci. Instrum.* **2010**, *81*, 076102, 1–3.
11. A. G. Marshall, F. R. Verdun, *Fourier Transforms in NMR, optical and Mass Spectrometry*, Elsevier, Nueva York, **1990**.
12. S. Schlemmer, O. Asvany, *J. Physics: Conference Series* **2005**, *4*, 134–141.
13. N. C. Polfer, J. Oomens, *Mass Spectrom. Rev.* **2009**, *28*, 468–494.
14. C. J. Pedersen, *The Discovery of Crown Ethers*, Nobel Lecture, **1987**.
15. G. W. Gokel, *Crown Ethers and Cryptands*, Royal Society of Chemistry, **1994**.
16. S. Higson, F. Davis, *Macrocycles: Construction, Chemistry and Nanotechnology Applications*, Wiley-Blackwell, **2010**.
17. a) B. Martínez-Haya, P. Hurtado, A. R. Hortal, J. D. Steill, J. Oomens, P. J. Merklings, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 7748–7752. b) P. Hurtado, A. R. Hortal, F. Gámez, S. Hamad, B. Martínez-Haya, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 13752–13758.
18. F. Gámez, P. Hurtado, B. Martínez-Haya, G. Berden, J. Oomens, *Int. J. Mass Spectrom.* **2011**, *308*, 217–222.
19. P. Hurtado, F. Gámez, S. Hamad, B. Martínez-Haya, J. D. Steill, J. Oomens, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 7275–7282.
20. <http://www.rijnhuizen.nl/felix>
21. A. R. Leach, *Molecular Modelling-Principles and Applications* 2nd ed., Pearson, Dorchester, **2001**.
22. a) E. D. Glendening, D. Feller, M. A. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10657–10669; b) E. D. Glendening, D. Feller, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6052–6059.

Procesos químicos en la lucha contra el cambio climático: desde la escala del material hasta la escala del proceso

Salvador Ordóñez García

Resumen: El efecto invernadero supone un importante desafío en el desarrollo de procesos químicos, dado que es un problema que depende explícitamente del uso de la energía. Este artículo aborda distintas estrategias para la mitigación de este efecto basadas en procesos químicos. Se abordan cuatro líneas de investigación a este respecto: análisis de nuevos tipos de procesos químicos para la obtención de combustibles y productos químicos a partir de biomasa mediante etapas de hidrólisis-aldolización-hidrogenación; el desarrollo de nuevos adsorbentes para la eliminación de CO₂ de gases de combustión; el aprovechamiento de emisiones gaseosas pobres en metano mediante su combustión en reactores catalíticos de flujo inverso; y la fabricación de hidrógeno con mínimas emisiones de carbono usando la tecnología de reactores de membrana.

Palabras clave: Huella de carbono, biocombustibles de segunda generación, adsorción de CO₂, reactores de flujo inverso, reactores de membrana.

Abstract: Greenhouse effect related issues are a great challenge in the development of chemical processes, since this effect explicitly depends on energy use. This article is focused on different approaches for overcoming this problem based on chemical processes. Four different approaches are considered: new chemical processes for obtaining chemicals and biofuels from biomass (based on hydrolysis-aldolisation-hydrogenation); the development of new adsorbents for CO₂ removal; the combustion of lean methane-air mixtures in catalytic reverse flow reactors, and the use of membrane reactors for manufacture hydrogen with low carbon footprint.

Keywords: Carbon footprint, second generation biofuels, CO₂ adsorption, reverse flow reactor, membrane reactors.

Introducción

Los aspectos ambientales han adquirido un peso cada vez más importante en la actividad industrial. A este respecto, el calentamiento global ha sido un problema especialmente determinante, dado que depende explícitamente del uso de la energía, mientras que otros problemas ambientales de tipo global dependían de aspectos mucho más específicos, tales como determinados productos químicos (por ejemplo los CFCs en el caso de la disminución de la concentración de ozono estratosférico) cuya sustitución era tecnológicamente viable.

Como es sabido, el dióxido de carbono es responsable de más del 60% del incremento antropogénico de este efecto; el metano contribuye en un 20%, y el restante 20% es causado por óxidos de nitrógeno, el ozono y una serie de gases industriales producidos en mucha menor proporción.¹ Es importante destacar, que aunque cuantitativamente el CO₂ es el principal contribuyente al efecto invernadero, otros gases

habituales en el ámbito industrial (CH₄, N₂O), presentan un impacto por unidad de masa de gas sensiblemente mayor.

Las emisiones de CO₂ tienen su principal origen en los procesos de combustión para la obtención de energía, tanto en fuentes fijas (generación de electricidad, procesos industriales, etc.) como en fuentes móviles (quema de combustibles de automoción).²

Esta estrecha relación entre uso de la energía y efecto invernadero es, por un lado, la principal responsable de la dificultad de consensuar leyes para mitigar este efecto, y por otro lado, hace que se precisen nuevas técnicas de producción que requieran un menor consumo energético, que utilicen una fuente de energía con menor potencial de generación de estos gases, o que permitan la captación de estos gases de efecto invernadero.

Aunque hay infinidad de caminos para luchar contra el cambio climático a partir del desarrollo de nuevos procesos químicos, algunas de las posibles vías son las que se citan a continuación:

1. Aumento de la eficacia energética de los procesos.
2. Búsqueda de nuevas fuentes de energía con bajo impacto ambiental.
3. Diseño de nuevos procesos que permitan la captación de los gases de efecto invernadero de una forma económica.

Este artículo revisa varias de las tecnologías en desarrollo para la obtención de combustibles a partir de materias primas renovables, y la generación de energía con baja huella de carbono, en las que el grupo de investigación del autor está trabajando activamente. En todas estas aplicaciones se observará que se deben de unificar dos tipos de escalas al abordar este proceso. Una primera escala desde el punto de vista del desarrollo de materiales apropiados para las nuevas aplicacio-



Salvador Ordóñez García

Dpto. de Ingeniería Química y Tecnol. Medio Ambiente.
Universidad de Oviedo.
C/ Julián Clavería, s/n - 33006 - Oviedo.
C-e: sordonez@uniovi.es

Recibido: 07/07/2011. Aceptado: 04/09/2011.

nes y otra escala desde el diseño de nuevos procesos químicos (reactores, operaciones de separación, etc.) que permitan minimizar el impacto ambiental asociado a la generación de energía y fabricación de productos químicos.

Nuevos procesos químicos para la fabricación de combustibles y productos químicos a partir de biomasa

Las energías renovables se están imponiendo como una alternativa viable a las fuentes energéticas tradicionales, conllevando una significativa disminución del impacto ambiental de la generación de energía. Así, en lo que respecta a la generación de energía eléctrica, las energías eólica y fotovoltaica cada vez tienen un peso mayor en el mix energético de los países industrializados. Así, en el caso de España, las energías renovables representaron en 2010 un peso en el consumo del 13,5%.³ Para 2020, el Plan de Acción Nacional de Energías Renovables 2011-2020 fija unos objetivos del 22,7%, siendo la mitad lo aportado por la energía eólica.⁴ Para alcanzar este reto es necesario contar con un modelo en el que las energías renovables representen un papel importante, siendo técnicamente factible una sustitución de los métodos tradicionales de generación de electricidad.

Sin embargo, la situación es más complicada cuando se analiza la problemática asociada al transporte. Aunque se está comenzando utilizar energía eléctrica para mover vehículos, éstos todavía son muy caros, menos accesibles, y con menores prestaciones que los vehículos que usan combustibles líquidos de origen petroquímico (gasolinas y gasóleos). En este caso, la alternativa sostenible sería la sustitución del petróleo por biomasa como materia prima para la producción de estos combustibles.⁵ Así, aunque la combustión de estos biocombustibles libere CO₂, éste habría sido captado con anterioridad por los organismos fotosintéticos, con lo que el balance neto de generación sería nulo.

A este respecto, la fabricación de biodiesel (sustituto del gasóleo)⁶ a partir de aceites vegetales y de bioetanol (aditivo a gasolinas)⁷ por fermentación de azúcares y almidones, corresponde el primer esfuerzo en este sentido (combustibles de primera generación). Sin embargo, estos dos productos químicos presentan un grave problema, las materias primas que usan son materias primas de uso alimentario (soja, colza, girasol; para el biodiesel; y cereales y caña de azúcar para el bioetanol). Por ello, se deben desarrollar procesos que permitan obtener biocombustibles a partir de materiales lignocelulósicos,⁸ que constituyen la mayor parte de la biomasa. Si observamos la estructura química de la celulosa (ejemplo de estructura química habitual en la biomasa) y la comparamos con la de un combustible (habitualmente un hidrocarburo, de entre 5 y 10 átomos de carbono en el caso de gasolinas, o más de 13 en el caso de gasóleos), se observan dos grandes diferencias:

1. Las estructuras de la biomasa contienen una gran cantidad de átomos de oxígeno, lo que redundará en peores propiedades de combustión.
2. El número de átomos de carbono enlazados entre sí es pequeño, a lo más seis átomos de carbono. La naturaleza polimérica de las fracciones de la biomasa se consigue a través de enlaces o-glicosídicos hidrolizables.

Por tanto, en el caso de una hidrólisis (que puede realizarse química o enzimáticamente) de estos materiales, se conseguirían disoluciones acuosas de azúcares sencillos (de cinco o seis carbonos), así como productos de degradación de éstos, tales como derivados del furfural.⁹ Aunque técnicamente es posible hidrogenar estos compuestos, los productos resultantes serían alcanos lineales de bajo peso molecular, tales como el pentano o el hexano, de muy malas propiedades detonantes para ser usados como gasolinas.

Una posible alternativa para superar este problema es condensar estas moléculas entre sí para formar moléculas de mayor tamaño. Aunque los azúcares sencillos no presentan grupos funcionales capaces de condensar las moléculas a partir de la formación de enlaces carbono-carbono, mediante reacciones de deshidratación es relativamente sencillo transformar los azúcares sencillos en moléculas con grupos carbonílicos, tales como el furfural o el hidroximetilfurfural. Estas moléculas pueden condensarse formando enlaces C-C mediante reacciones de condensación aldólica,¹⁰ reacciones que precisan de catalizadores básicos, bien sean homogéneos o heterogéneos. La posterior hidrogenación de estos aductos lleva a la formación de alcanos cuya longitud de cadena puede ser prefijada en función de los reactivos usados en la etapa de aldolización (Figura 1). Esta estrategia es muy prometedora para la preparación de combustibles de tipo diesel o queroseno, mientras que no es tan apropiada para gasolinas dado el carácter altamente lineal de los alcanos obtenidos.

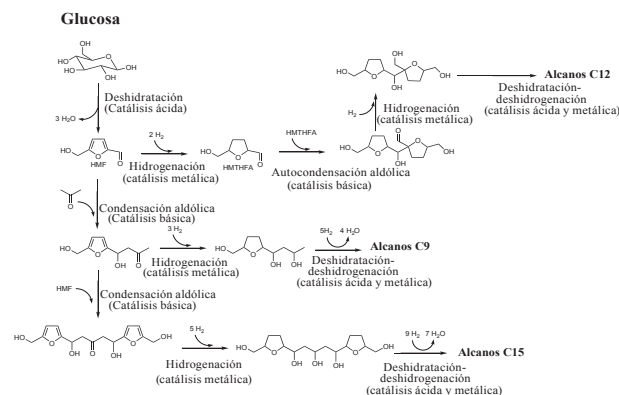


Figura 1. Obtención de alcanos líquidos a partir de glucosa mediante reacciones de deshidratación, aldolización e hidrogenación (adaptado de la referencia 11).

En esta serie de reacciones, el paso determinante es la condensación aldólica con el fin de conseguir aumentar la longitud de cadena hidrocarbonada. Aunque esta reacción es ampliamente conocida en el ámbito de la química orgánica, cuando se aplica a este proceso, surge la limitación de que la reacción se debe realizar en fase acuosa (el hidrolizado de celulosa se encontrará en dicha fase), y a bajas temperaturas (temperaturas elevadas comprometerían la viabilidad económica de la técnica). Por otra parte, la utilización de disoluciones básicas, tales como NaOH no resulta apropiada, por cuanto se generaría una cantidad importante de aguas contaminadas. En cuanto a los catalizadores heterogéneos, los más empleados son óxidos mixtos tales como óxidos de Mg y Zr, Mg y Al, Ca y Al, etc.¹² Otro tipo de sólidos básicos son los materiales

carbonosos (carbónes activos, nanotubos de carbono, nanofibras, grafitos, etc.), a los que por métodos químicos se les han insertado grupos funcionales de tipo básico, tales como grupos amino. Sin embargo, la mayor parte de estos materiales, solamente son activos a temperaturas mayores que las deseadas.

Como alternativa a estos materiales, se ha observado que la dispersión de esos óxidos mixtos sobre materiales carbonosos aumenta la concentración y fuerza de los centros básicos, haciendo que sean catalizadores activos para las reacciones de aldolización a temperatura ambiente y en medio acuoso. Así, en la Figura 2 se observa el perfil de desorción de CO₂ de un óxido mixto Mg-Zr soportado sobre distintos materiales carbonosos (nanofibras de carbono y grafitos de alta superficie) en comparación con el sólido masivo, observándose que dependiendo del soporte carbonoso y del método de preparación, la distribución de centros básicos cambia marcadamente, y con ello la actividad para las reacciones de condensación.

La condensación aldólica también permite otras reacciones de valorización de recursos renovables, así por ejemplo, el bioetanol obtenido por vías fermentativas, puede transformarse en productos de mayor valor añadido, tales como el 1,3-butadieno o el butanol, a través de las denominadas reacciones de Guebert (Figura 3).¹³

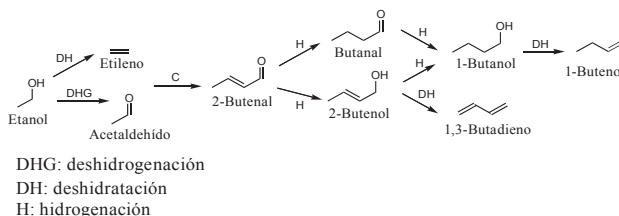


Figura 3. Mecanismo de condensación del etanol sobre catalizadores básicos (adaptado de las referencias 14 y 15).

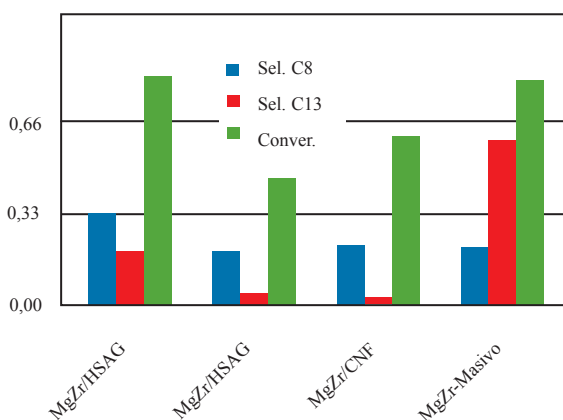
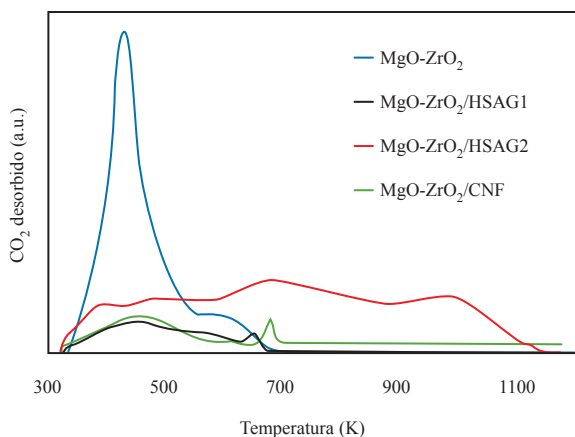


Figura 2. a) Perfil de desorción de CO₂ de un óxido mixto Mg-Zr soportado sobre materiales carbonosos: nanofibras de carbono (CNF) y grafitos de alta superficie (HSAG) –dos métodos de impregnación–. b) Conversión de los catalizadores de Mg-Zr en la condensación aldólica de furfural y acetona, y su selectividad a los productos de reacción C8 y C13.

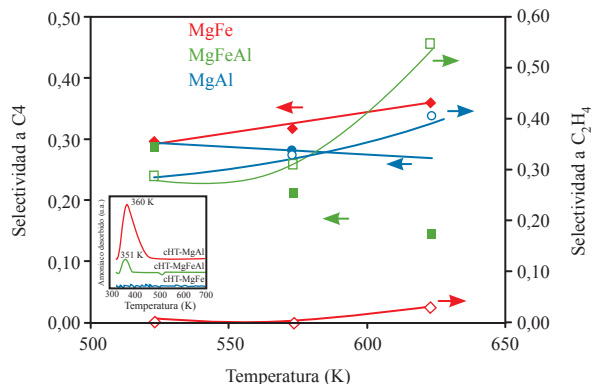


Figura 4. Selectividad a los compuestos C4 y al etileno de los catalizadores Mg, Al y Fe en la condensación del etanol. Influencia de la presencia de centros ácidos (adaptado de la referencia 15).

Esta reacción habitualmente se realiza sobre catalizadores sólidos básicos, pero presenta el problema de la baja selectividad hacia productos C4. Esto es así debido a que el etanol presenta dos formas de activación, una sobre centros ácidos o centros básicos muy fuertes que resulta en la producción de etileno, y la otra sobre centros básicos moderados, y que resulta en la formación de acetaldehído, punto de partida para la formación de los compuestos C4 por condensación aldólica.¹⁴ A este respecto, la mayor parte de los catalizadores básicos, tales como los óxidos mixtos derivados de hidrotalcitas, presentan tanto centros ácidos como centros básicos. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado sistemáticas para modificar estos materiales haciendo disminuir la concentración de los centros ácidos en estos catalizadores sin apenas variar la distribución de centros básicos. El método más exitoso para tal fin es la sustitución total o parcial de los iones Al³⁺ por iones Fe³⁺ en la estructura de la hidrotalcita.¹⁵ Así, en la Figura 4 se observa que los óxidos mixtos Mg-Fe presentan una nula acidez superficial (perfil plano de desorción térmica de amoníaco) y son los más selectivos hacia la formación de productos de condensación.

Desarrollo de adsorbentes para la captura de CO₂

Dado que la utilización de combustibles orgánicos va a seguir siendo imprescindible para la generación de energía, la eliminación selectiva del dióxido de carbono en los gases de combustión continúa siendo un problema tecnológico para el cual ninguna de las soluciones actualmente propuestas es satisfactoria.

Así, los métodos basados en reacciones químicas, tales como los basados en la reacción de carbonatación del óxido de calcio, presentan el problema del alto coste energético de la reacción de descarbonatación para regenerar el óxido de calcio.¹⁶ Además esta reacción nunca es totalmente reversible, lo que significa que en los ciclos de carbonatación (captura del CO₂ en la corriente diluida por reacción con CaO) y descarbonatación (generación de una corriente concentrada en CO₂ por descomposición térmica del CaCO₃ formado en la etapa anterior) habrá un consumo neto de CaO a tener en cuenta. Otros métodos como los de oxidación, se basan en quemar el combustible con O₂ puro, con el fin de obtener una corriente rica en CO₂, mucho más apropiada para el confinamiento de dicho gas. En este caso, el mayor problema radica en los costes de separación del oxígeno del aire, además de la recirculación parcial de los gases de combustión, lo que encarece el proceso. Debe considerarse que la forma más habitual de trabajar en este proceso consiste en recircular los gases de combustión de tal forma que el papel de diluyente térmico que ejerce el nitrógeno en un proceso de combustión comercial pasa a ser realizado por el CO₂.

Dentro de las alternativas basadas en operaciones básicas de transferencia de materia, la absorción con disoluciones acuosas de carácter básico, tales como disoluciones acuosas de etanolamina, es la solución más aceptada. Previamente a la eliminación del CO₂, los gases de combustión son enfriados y, las partículas y otras impurezas son eliminadas. Luego el gas se conduce al absorbedor donde se pone en contacto con el disolvente, que retiene selectivamente el CO₂ mediante un proceso de absorción reactiva.¹⁷ El disolvente rico en CO₂ se retira de este equipo y se conduce a otra unidad donde se calienta para desorber el CO₂, y el disolvente se recircula al proceso. Este CO₂ está ya concentrado para la etapa de transporte. Esta tecnología se estableció en los años 60 en las industrias químicas para la eliminación del sulfuro de hidrógeno y CO₂. La pureza del CO₂ obtenido es superior al 99% y permite trabajar con grandes volúmenes. Los principales inconvenientes tanto de la metiltilamina (MEA) como de otras aminas son la corrosión en presencia de O₂ y otras impurezas, la degradación del disolvente por reacción con SO₂ y NO_x (habituales en los gases de combustión) y la gran cantidad de energía requerida en la regeneración de los disolventes.

En cuanto a la adsorción, ésta consiste en la retención selectiva del CO₂ en materiales sólidos, preferentemente de carácter básico. El gas es alimentado al lecho de adsorbente que adsorbe CO₂ y permite a los otros pasar a su través. Esta técnica requiere la existencia de dos lechos en paralelo, de modo que cuando el primer lecho contiene la máxima capacidad de CO₂, la alimentación se conduce a un segundo lecho y se regenera el lecho saturado en CO₂. En *pressure-swing-adsorption* (PSA), el adsorbente se regenera reduciendo la presión. En *temperature-swing-adsorption* (TSA), el adsorbente se regenera elevando la temperatura, y en *electric-swing-adsorption* (ESA) haciendo pasar una corriente eléctrica de bajo voltaje a través del lecho.¹⁸ PSA y TSA son sistemas usados comercialmente para la separación de gases y se emplean también en la producción de hidrógeno y en la separación de CO₂, si bien ESA apenas ha sido empleada. Hasta el momento, la adsorción todavía no

ha sido considerada como un proceso atractivo a gran escala para la separación de CO₂ de corrientes efluentes de gases debido a que la capacidad y selectividad hacia el CO₂ de los adsorbentes disponibles es baja.¹⁸

Por todo ello, es de gran interés el desarrollo de materiales adsorbentes capaces de operar a temperaturas más altas en presencia de vapor de agua, y con mayor capacidad y selectividad hacia el CO₂. Tradicionalmente, los principales materiales empleados como adsorbentes eran los carbones activos,¹⁹ sin embargo, dependiendo de la aplicación específica a la que se quieran destinar, la separación del CO₂ puede ser llevada a cabo en un amplio intervalo de temperaturas (sin excluir temperaturas considerablemente elevadas), temperaturas a las cuales la estabilidad térmica de los carbones activos se puede ver afectada.²⁰ En nuestro grupo de investigación, se han buscado adsorbentes alternativos en tres direcciones: el empleo de zeolitas modificadas, la preparación de óxidos mixtos basados en hidrotalcitas, y la modificación de sólidos básicos (tales como el MgO) para aumentar su superficie específica y su capacidad de adsorción.

Los materiales basados en zeolitas, tales como las zeolitas A o X, son materiales de alta porosidad, y ampliamente usados en la adsorción de otros compuestos orgánicos o inorgánicos, presentando además elevadas estabilidades térmicas para ser usados en los ciclos de adsorción/desorción. Sin embargo, se trata de sólidos ácidos, con lo que tienen una baja afinidad por la adsorción de un gas ácido como es el CO₂. Sin embargo, esa afinidad puede ser modulada mediante procesos de intercambio iónico. Así, la sustitución de protones o iones sodio de estas estructuras por otros iones más electropositivos, tales como el Cs aumenta la afinidad de estos materiales por el CO₂, incrementando tanto la capacidad de adsorción como la facilidad de regeneración. Además, el mayor radio atómico de este elemento aumenta el tamaño de poro medio de la zeolita facilitando la difusión del CO₂ dentro de la estructura zeolítica. Por otro lado, estos materiales son activos como adsorbentes de CO₂ incluso a temperaturas por encima de los 473 K (temperaturas a las cuales las zeolitas de partida o los carbones activos no son válidos).^{21,22}

Otro tipo de materiales cuyo uso se ha estudiado han sido los óxidos mixtos basados en hidrotalcitas. Estos materiales consisten básicamente en laminas apiladas de brucita [Mg(OH)₂], con una parte de los iones Mg²⁺ estando sustituidos por cationes (Al³⁺). Los excesos de carga positiva están compensados con aniones carbonato. La descomposición térmica de estos materiales genera unos óxidos mixtos de carácter muy básico y cierto desarrollo superficial. El efecto de varios parámetros (catión incorporado, modo de adición de magnesio y aluminio, los precursores, la presencia de ultrasonidos, y la temperatura de calcinación) en la preparación de óxidos mixtos derivados de hidrotalcitas Mg:Al (3:1) ha sido estudiado, determinando su influencia tanto sobre la adsorción de CO₂, como sobre la reversibilidad/irreversibilidad de este proceso, aspecto de gran importancia para determinar la regenerabilidad del adsorbente. Se observó que parámetros como la presencia/ausencia de ultrasonidos, el modo de adición de los precursores o la temperatura de calcinación fueron claves en las propiedades

físico-químicas de los materiales, llegando a capacidades de adsorción de 1 mmol/g a 323 K y 100 kPa. En este punto, el estudio mediante espectroscopía infrarroja de las moléculas de CO₂ adsorbidas sobre los materiales sólidos, fue de gran utilidad para establecer la fortaleza de la interacción entre adsorbato y adsorbente. Así, se ha podido correlacionar el carácter altamente reversible de la adsorción con la presencia de moléculas de CO₂ adsorbidas en forma bidentada (es decir con dos uniones), mientras que estructuras de tipo monodentado se corresponden con una interacción más fuerte, y por tanto con un mayor grado de irreversibilidad en el proceso de adsorción.²³

Por otra parte, los óxidos de magnesio son también un material a tener en cuenta como posibles adsorbentes de CO₂, ya que pueden dar lugar a una reacción de carbonatación mucho más reversible que la análoga con el óxido de calcio. Así, aunque la capacidad de retención es menor que la del CaO, presenta una mayor facilidad en la regeneración, lo que lo hace un adsorbente prometedor.²⁴ Sin embargo, una desventaja de este material es su baja superficie específica. Nuestro grupo de investigación está desarrollando un sencillo procedimiento que permite incrementar la superficie específica de este óxido desde los 25 hasta aproximadamente 250 m²/g, lo que también repercute en la capacidad de adsorción de CO₂. Este método consistió en la hidratación-deshidratación de óxidos de magnesio de baja área superficial. Estudios de difracción de rayos X a temperatura programada de la muestra, sugirieron que los defectos creados durante la descomposición térmica de la brucita en periclasa afectaron notablemente al comportamiento de estos materiales como adsorbentes de CO₂, llegando a 1,5 mmol/g a 323 K y 100 kPa.²⁵

Aprovechamiento energético de emisiones ricas en metano

Las emisiones de metano son relativamente frecuentes en diversas actividades entre las que cuantitativamente destaca la minería del carbón. Las minas de carbón, especialmente las de tipo bituminoso, contienen cantidades significativas de metano adsorbido. Durante la explotación de la mina este gas metano se desprende provocando un importante problema de seguridad (las conocidas explosiones de grisú). Con el fin de evitar este problema, las minas subterráneas disponen de sistemas de ventilación para asegurar que la concentración de metano dentro de la mina está por debajo de los límites de seguridad. Dichos sistemas emiten al exterior unas corrientes gaseosas que se caracterizan por su elevado caudal (alrededor de 1 m³/s) y su baja concentración en metano (500-5000 ppm).²⁶ Aunque tradicionalmente estas emisiones no se consideraban contaminantes, debido al alto potencial de calentamiento global que tiene el CH₄ (alrededor de 21 veces mayor que el correspondiente al dióxido de carbono) está incrementando el interés en el tratamiento de estas corrientes. A este respecto, usando indicadores tales como la huella de carbono (es decir, el dióxido de carbono emitido asociado a una actividad, medido en toneladas equivalentes de CO₂)²⁷ se ha concluido que la contribución más importante al impacto medioambiental de una mina de carbón durante su fase de extracción corresponde precisamente

a estos gases de venteo, especialmente al metano. Es más, hay estimaciones que indican que cualquier acción encaminada a la reducción del metano en estas emisiones podría llegar a reducir la huella de carbono incluso un 70%.²⁸

Por otra parte, los caudales globales de metano emitidos en estas corrientes son importantes, con lo que un tratamiento oxidativo de estas corrientes conllevaría, a la vez que una minimización del impacto ambiental de estas corrientes, una generación de energía, dado que la combustión de metano es una reacción altamente exotérmica. La combustión de este tipo de emisiones plantea varios problemas técnicos, derivados del alto caudal y baja concentración de estas emisiones.²⁹ Se considera que la combustión catalítica es la mejor técnica para el tratamiento de estas emisiones dado que requiere menores temperaturas de operación. Sin embargo, una planta típica de combustión catalítica puede operar autotérmicamente, gracias a la recuperación del calor de los gases de salida del reactor por medio de intercambiadores de calor de carcasa y tubos, cuando el ΔT_{ad} (es decir, el incremento de temperatura del gas cuando se produce la combustión completa del hidrocarburo) es superior a 150 K. Para una mezcla metano-aire, este valor se alcanza con concentraciones mayores de 5000 ppm.³⁰ Valores menores de ΔT_{ad} requieren un aumento del tamaño de los intercambiadores para seguir manteniendo la operación autotérmica, llegando a superar el tamaño óptimo a partir del cual la operación de intercambio pierde eficiencia. Además, este tipo de procesos son difícilmente adaptables a los casos en que la alimentación tiene caudales y concentraciones variables. A este respecto, los reactores catalíticos que operan en condiciones no estacionarias, tales como el reactor de flujo inverso (o reactor con intercambio periódico del sentido de flujo), permiten trabajar en condiciones mucho más desfavorables de concentración de metano, a la vez que permiten un control más robusto de la operación. En el caso de los procesos de combustión catalítica, ha resultado ser muy interesante el estado transitorio inducido por la inversión periódica del sentido de flujo de la alimentación a través del lecho, que permite altos niveles de acumulación del calor de reacción y por tanto de eficiencia energética, siendo posible la operación autotérmica (sin aporte de energía) cuando se alimentan mezclas gaseosas a temperatura ambiente muy diluidas, por ejemplo con un incremento adiabático de temperatura de 10 K, correspondiente aproximadamente a una mezcla de 370 ppmV de metano en aire.³¹

La capacidad acumulativa de estos reactores de flujo inverso (RFI) hace que se pueda recuperar gran parte del calor generado por la reacción, haciendo que un RFI actúe como amplificador de la ΔT_{ad} , ya que el aumento sobre la temperatura de entrada puede llegar a ser del orden de $10\Delta T_{ad}$.³² Esto se entiende si se tiene en cuenta el perfil de temperatura típico en un RFI con reacción exotérmica que se puede observar en la Figura 5. Como se puede ver en dicha figura, la temperatura de salida es baja. Esa caída de la temperatura en la zona de salida del reactor no se podría conseguir en un proceso de lecho fijo estacionario. Invertiendo el sentido del flujo antes de que el frente de alta temperatura se acerque a los límites del reactor, se consigue que la temperatura de salida sea siempre baja, siendo por tanto el calor de reacción almacenado en el interior del reactor.

En resumen, las principales ventajas que ofrecen los reactores de flujo inverso son las siguientes:

- Bajo consumo de energía debido a que no se necesitan procesos previos de concentración de hidrocarburos y se puede operar con la entrada a temperatura ambiente para concentraciones superiores a $0,5\text{-}0,8\text{ g/m}^3$.
- Potencial recuperación de calor de reacción en una proporción de hasta el 70% para concentraciones en torno a 2 g/m^3 de hidrocarburo.
- Baja caída de presión para el conjunto de la unidad de tratamiento, debido a su tamaño y temperatura de operación relativamente bajos.
- Baja sensibilidad del proceso para fluctuaciones importantes de la concentración y caudal de entrada.
- Es posible recuperar la operatividad de la unidad sin aporte de energía incluso después de largas paradas (este aspecto mejora con el aumento del tamaño del reactor).
- Simplicidad de diseño y operación.
- Bajas pérdidas de calor debidas al menor tamaño total de las instalaciones correspondientes.
- No se forman óxidos de nitrógeno.

Cuando la concentración de hidrocarburo en la corriente residual supera los $2,5\text{-}3\text{ g/m}^3$, se puede utilizar el proceso de purificación como fuente secundaria de energía (vapor, agua caliente, gas caliente, etc.), pudiendo incluso resultar el pro-

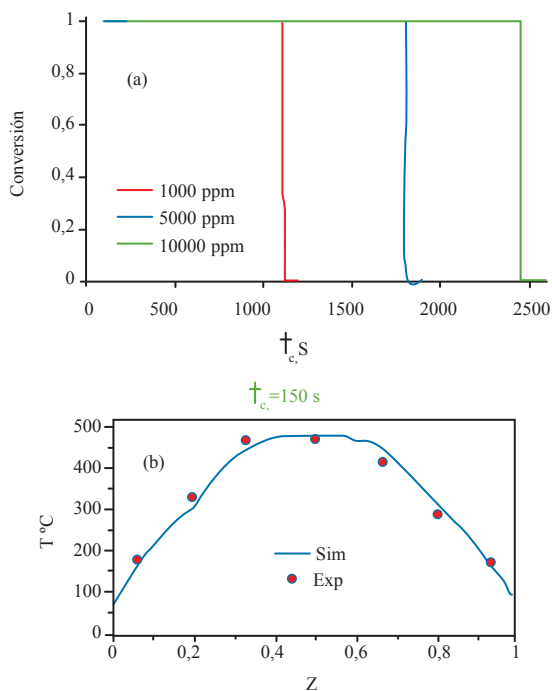


Figura 5. Evolución de la eficacia para la combustión de metano con el tiempo de inversión de la dirección del flujo para distintas conversiones de metano (a) y forma del perfil de temperatura para un instante dado y un tiempo de inversión dado (b, el flujo entra por $z = 0$). RFI con catalizador particulado de Pd, velocidad espacial 12 h^{-1} .

ceso en su conjunto rentable en algunos casos.³³ La recuperación de calor se haría con sistemas del tipo del de la Figura 6.

Sin embargo, surgen varios problemas cuando se trata de diseñar y estudiar el funcionamiento de estos reactores para procesos de combustión. El primero de ellos radica en que, como se ha dicho anteriormente, para la correcta operación del RFI se precisa un comportamiento perfectamente adiabático del mismo. En equipos de dimensiones industriales, este comportamiento es relativamente sencillo debido a la baja relación superficie externa con respecto al volumen de estas instalaciones. Sin embargo, ese comportamiento es mucho más difícil de conseguir en equipos de pequeñas dimensiones, dado que además, la presencia de aislantes aumenta la inercia térmica del reactor. Nuestro grupo, ha desarrollado y patentado un equipo para solucionar este problema, consistente en un lecho fijo situado en un horno eléctrico segmentado axialmente. Dentro del reactor se mide la temperatura a distintas alturas y se hace que la temperatura medida sea la consigna para la temperatura para el segmento de horno que se encuentra a esa altura. De esta forma, al igualar la temperatura dentro y fuera del reactor, se anula la transmisión de calor y por ello el reactor se comporta como adiabático.^{34,35}

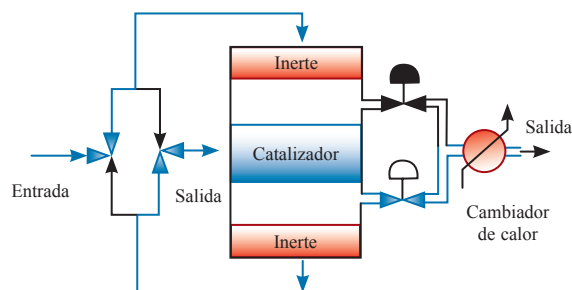


Figura 6. Posible configuración de un reactor de flujo inverso para el aprovechamiento energético de gases de venteo con bajas concentraciones de metano (adaptado de la referencia 33).

Respecto a la modelización de estos reactores, se debe considerar que se trata de un reactor que funciona de un modo intrínsecamente no estacionario, con lo que es necesario plantear los balances de materia y energía en estado no estacionario, y se deben resolver sistemas de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales, con el tiempo y la coordenada axial como variables independientes. En este tipo de sistemas matemáticos, tanto los algoritmos de resolución, como las condiciones límite del sistema juegan un papel relevante.³⁵

Otro aspecto a ser considerado es el tipo de catalizador a ser usado. Así, catalizadores de tipo estructurado (pastillas de catalizador) son el tipo de material más estudiado, pero pueden generar caídas de presión importantes cuando se trabaja con caudales elevados de gas a tratar. Sin embargo, la alternativa más utilizada para el tratamiento de emisiones gaseosas de alto caudal –los reactores monolíticos–, presentan problemas para operar en RFI dada su menor inercia térmica que propicia una mayor disipación de calor y que se alcancen menores temperaturas dentro del reactor. En la actualidad se está trabajando en lechos catalíticos con propiedades intermedias, tales como las espumas catalíticas.

Integración de procesos catalíticos y de membrana para la producción de hidrógeno

Otra de las direcciones en las que se trabaja en la generación limpia de energía es la del uso del hidrógeno como vector energético. La combustión de hidrógeno sólo libera agua como producto de reacción, a la vez que puede realizarse en las denominadas celdas de combustible, dispositivos electroquímicos que permiten una mayor eficacia en el aprovechamiento de la energía liberada en la reacción.³⁶ Sin embargo, se debe considerar que el hidrógeno no es una fuente de energía de por sí, ya que en la naturaleza apenas se encuentra esta molécula. La forma más habitual de obtención del hidrógeno es a partir de recursos fósiles, mediante reacciones de gasificación de carbones y fracciones petrolíferas pesadas, o mediante reformado (habitualmente catalítico) de gas natural o fracciones petrolíferas ligeras. Ambas reacciones son de tipo endotérmico, y tienen como objetivo la generación de una mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno. Una posterior reacción de este gas con agua, (la reacción de desplazamiento del gas de agua, *WGS*), transformando el monóxido de carbono en CO_2 e hidrógeno a través de una reacción reversible exotérmica, permite enriquecer la corriente en hidrógeno.

Estas dos reacciones catalíticas, el reformado de hidrocarburos y la reacción *WGS*, plantean importantes problemas de operación y de eficacia dado su carácter termodinámicamente reversible. Nuestro grupo de investigación ha trabajado con dos estrategias para alterar la distribución termodinámica de reactivos y productos dentro del reactor, especialmente en las reacciones *WGS*: la utilización de reactores de flujo inverso, y los reactores de membrana selectiva.

En el primer caso, la ventaja del reactor de flujo inverso frente a los reactores de lecho fijo convencionales radica en que el perfil de temperatura dentro del reactor después de cada inversión del sentido del flujo, presenta una forma similar a la trayectoria óptima temperatura-conversión para una reacción reversible exotérmica.³⁷

Otra alternativa para conseguir este desplazamiento es la operación con un tipo distinto de reactor, denominado reactor de membrana.³⁸ En un reactor catalítico de lecho fijo, las paredes externas del reactor son de un material no poroso, produciéndose la reacción según la corriente fluida atraviesa el lecho fijo de catalizador. En un reactor de membrana, la pared externa del reactor es de un material que permite la permeación selectiva de alguno de los reactivos o productos. En el caso de la reacción *WGS*, se trataría de usar materiales selectivos al paso de hidrógeno. De esta forma, al estar retirando uno de los productos del medio de

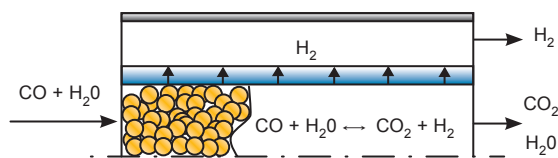


Figura 7. Esquema del funcionamiento de un reactor de membrana con membrana selectiva al transporte de hidrógeno, aplicado a la reacción de desplazamiento del gas de agua.

reacción, el equilibrio se desplazará hacia la formación de más productos. En el caso más ideal y trabajando con una mezcla estequiométrica de CO y H_2O , se podría conseguir obtener dos corrientes de producto, una de hidrógeno puro (obtenida a través de la membrana, en lo que se denomina corriente de permeado) y otra de CO_2 pura, según se muestra en la Figura 7.

La aplicación de este tipo de reactores a escalas industriales plantea dos tipos de problemas. Por un lado, la selección del material de la membrana. Es sabido que el paladio metálico es un material selectivo para el transporte de hidrógeno, ya que el hidrógeno forma hidruros estables de paladio que pueden formarse o descomponerse en función de la presión parcial de hidrógeno, de tal forma que se formarán del lado del reactor y se descompondrán del lado de la membrana si se aplica vacío o se hace circular un gas inerte. Sin embargo, el paladio es un metal muy caro, y el uso de membranas de paladio es inasumible en un proceso industrial. Debido a esto, se ha propuesto el uso de membranas de tipo compuesto formadas por capas delgadas de paladio (o sus aleaciones) sobre soportes porosos. Los materiales que actúan como soportes deben presentar buenas propiedades mecánicas y permitir la deposición de capas delgadas pero homogéneas de paladio. Por ello, las configuraciones en las que se trabaja en la actualidad consisten en estructuras básicas de acero poroso, impregnadas con materiales cerámicos, sobre los que se deposita el paladio bien por métodos físicos (deposición en fase vapor), químicos (impregnando con sales de paladio y reduciendo químicamente), o electroquímicos (empleando corriente continua para la reducción de los precursores). La mayor complejidad de estas estructuras hace que la modelización de la difusión del hidrógeno a través de la membrana sea más compleja, ya que además de los mecanismos de adsorción-disolución-desorción antes citados, se debe de considerar la presencia de fenómenos de transferencia de materia en la estructura porosa.

Otra complicación que es necesario abordar en estos procesos es la modelización del reactor. En reactores de lecho fijo convencional, puede considerarse que no hay ningún perfil de propiedad (presiones, temperaturas, composiciones químicas) en la dirección radial del reactor, siendo solamente necesario el análisis en la dirección axial, lo que da lugar a ecuaciones de variación de propiedad unidimensionales. Sin embargo, en los reactores de membrana, debido a que la permeación ocurre a través de la pared externa del reactor, los perfiles radiales de propiedad son importantes, y los modelos de tipo unidimensional no son apropiados. En este caso, los modelos deben ser de tipo bidimensional, es decir considerando la coordenada axial y la radial.

Conclusiones

La búsqueda de formas de generar energía con una menor huella de carbono es uno de los grandes desafíos tecnológicos en el campo de la química. Esta búsqueda de nuevos procesos debe realizarse a dos escalas distintas y complementarias: el desarrollo de nuevos materiales funcionales y el diseño de reactores químicos avanzados.

En la escala de los materiales, este trabajo ilustra algunos ejemplos, tales como el desarrollo de adsorbentes para la eliminación de CO₂ con alta capacidad de adsorción y facilidad de regeneración; o la preparación de nuevos catalizadores que permitan la síntesis de combustibles y productos químicos usando la biomasa como materia prima en lugar de materias primas de origen fósil. En todos estos casos, el conocimiento de la química de estos materiales, y la caracterización exhaustiva de los mismos permite el desarrollo de materiales con propiedades a la medida para cada aplicación.

En cuanto al desarrollo de nuevos tipos de reactores químicos que permitan una fabricación de productos o generación de energía con una menor huella de carbono, tecnologías como la de los reactores catalíticos no estacionarios (tales como los reactores de flujo inverso usados para el aprovechamiento de emisiones diluidas de metano) o los reactores de membrana (por ejemplo aplicados a la producción de hidrógeno) pueden ser de gran utilidad con este fin. En este caso, las herramientas de simulación matemática de los reactores químicos, permiten la optimización de las configuraciones de operación con un menor esfuerzo operacional.

Agradecimientos

Las investigaciones descritas en este artículo han sido financiadas por el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MICINN-08-CTQ2008-06839-C03-02 y MICINN-08-CIT-120000-2008-4) y por la Unión Europea (Programa RFCS: UE-10-RFCR-CT-2010-00004 "LOWCARB"). Los siguientes profesores y doctorandos del grupo de investigación han colaborado con la investigación que se describe en este artículo: Fernando V. Díez, Aurelio Vega, Eva Díaz, Pablo Marín, Miguel A.G. Hevia, Marta León y Laura Faba

Bibliografía

1. M. Williams, *Climate Change: Information Kit. Geneva: the United Nations Environment Programme (UNEP) and the United Nations Framework Convention on Climate Change (UNFCCC)*, 2002.
2. J. H. Seinfeld, S. N. Pandis; *Atmospheric Chemistry and Physics: From Air Pollution to Climate Change*, 2nd Ed., Wiley, 2006.
3. Balance Energético 2010, Ministerio de Industria, Turismo y Comercio: <http://www.mityc.es/es-es/gabineteprensa/notas-prensa/documents/npbalanceenergetico280311.pdf>, visitada el 12/10/2011.
4. Plan de Acción Nacional de Energías Renovables 2011–2020, Ministerio de Industria, Turismo y Comercio: http://www.ebb-eu.org/legis/ActionPlanDirective2009_28, visitada el 12/10/2011.
5. D. M. Alonso, J. Q. Bond and J. A. Dumesic, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1493–1513.
6. K. G. Georgogianni, A. K. Katsoulidis, P. J. Pomonis, G. Manos, M. G. Kontominas, *Fuel Process. Technol.* **2009**, *90*, 1016–1022.
7. M. Hashem, S. M. I. Darwish, *Biomass and Bioenergy* **2010**, *34*, 953–959.
8. S. Zinoviev, F. Müller-Langer, P. Das, N. Bertero, P. Fornasiero, M. Kaltschmitt, G. Centi, S. Miertus, *ChemSusChem* **2010**, *3*, 1106–1133.
9. R. Xing, A. V. Subrahmayam, H. Olcay, W. Qi, P. van Walsum, G. Pendse, G. W. Huber, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1933–1946.
10. J. N. Cheheda, J. A. Dumesic, *Catal. Today* **2007**, *123*, 59–70.
11. G. W. Huber, J. N. Chheda, C. J. Barret, J. A. Dumesic, *Science* **2005**, *308*, 1446–1450.
12. G.W. Huber, S. Iborra, A. Corma, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4044–4098.
13. C. Carlini, C. Flego, M. Marchionna, M. Noviello, A. M. Raspolli, G. Sbrana, F. Basile, A. Vaccari, *J. Mol. Catal. A* **2004**, *220*, 215–220.
14. M. León, E. Díaz, S. Ordóñez, *Catal. Today* **2011**, *164*, 436–442.
15. M. León, E. Díaz, A. Vega, S. Ordóñez, A. Auroux, *Appl. Catal. B* **2011**, *1201*, 590–599.
16. K. Nakagawa, T. Ohashi, *J. Electrochem. Soc.* **1998**, *145*, 1344–1346.
17. H. H. Khoo, R. B. H. Tan, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 4016–4024.
18. IEA GHG, *Carbon dioxide capture from power stations*, IEA Greenhouse Gas R&D Programme, **1994**, Cheltenham, UK, www.ieagreen.org.uk, visitada el 12/10/2011.
19. M. Przepiórski, M. Skrodzewicz, A. W. Morawski, *Appl. Surf. Sci.* **2004**, *225*, 235–242.
20. K. B. Lee, A. Verdooren, H. S. Caram, S. Sicar, *J. Colloid Interf. Sci.* **2007**, *308*, 30–39.
21. E. Díaz, E. Muñoz, A. Vega, S. Ordóñez, *Chemosphere* **2008**, *70*, 1375–1382.
22. E. Díaz, E. Muñoz, A. Vega, S. Ordóñez, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 412–418.
23. M. León, E. Díaz, S. Bennici, A. Vega, S. Ordóñez, A. Auroux, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 3663–3671.
24. S. Choi, J. H. Drese, C. W. Jones, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 796–854.
25. M. León, E. Díaz, S. Bennici, A. Vega, S. Ordóñez, A. Auroux, (datos no publicados).
26. I. Karakurt, G. Aydin, K. Aydiner, *Ren. Sust. Energy Rev.* **2011**, *15*, 1042–1049.
27. C. Monfreda, M. Wackernagel, D. Deumling, *Land Use Policy* **2004**, *21*, 231–246.
28. E. Díaz, J. Fernández, S. Ordóñez, N. Canto, A. González, "LOWCARB, 2011 Annual Report" **2011**.
29. K. Warmuzinski, *Process Saf. Environ. Prot.* **2008**, *86*, 315–320.
30. M. A. G. Hevia, S. Ordóñez, F. V. Díez, *Chem. Eng. J.* **2007**, *131*, 343–349.
31. U. Nieken, G. Kolios, G. Eigenberger, *Chem. Eng. Sci.* **1994**, *49*, 5507–5518.
32. P. Marín, M. A. G. Hevia, S. Ordóñez, F. V. Díez, *Catal. Today* **2005**, *105*, 701–708.
33. P. Marín, S. Ordóñez, F. V. Díez, *Chem. Eng. J.* **2009**, *147*, 356–365.
34. F. V. Díez, A. Vega, S. Ordóñez, M. A. G. Hevia, G. Baldi, A. Barresi, D. Fissore, M. Citadini, Patente ES 2239542, **2006**.
35. D. Fissore, A. A. Barresi, G. Baldi, M. A. G. Hevia, S. Ordóñez, F. V. Díez, *AIChE Journal* **2005**, *51*, 1–11.
36. W. Vielstich, H. A. Gasteiger, H. Yokokawa; *Handbook of Fuel Cells, Vol. 1.*, Wiley, **2009**.
37. P. Marín, S. Ordóñez, F. V. Díez, *Catal. Today* **2009**, *1475*, S 185–S190.
38. K. Sundmacher, A. Kienle, A. Saidel-Morgenstern, *Integrated Chemical Process: Synthesis, Operation, Analysis and Control*, Wiley, **2005**.

Biocombustibles líquidos: procesos y tecnologías

Juan Carlos Serrano-Ruiz, Rafael Luque

Resumen: Los numerosos problemas medioambientales creados por la acumulación de gases de efecto invernadero, la creciente demanda de energía y el agotamiento de la reservas de petróleo han impulsado el desarrollo de tecnologías sostenibles basadas en materias primas renovables como la biomasa. En este sentido los biocombustibles (combustibles derivados de la biomasa) pueden ayudar a reducir la emisión de gases contaminantes y, al mismo tiempo, cumplir con las demandas futuras de energía. La presente contribución pretende proporcionar un breve resumen de las tecnologías actuales para la producción de biocombustibles líquidos incluyendo transesterificación, fermentación, gasificación, pirólisis y procesado catalítico de moléculas plataforma en disolución acuosa.

Palabras clave: Biocombustibles, valorización de biomasa, moléculas plataforma, catálisis heterogénea, química verde.

Abstract: Environmental issues, the growing demand for energy, political concerns and the medium-term depletion of petroleum has created the need for development of sustainable technologies based on renewable raw materials. Biofuels might help to meet the future energy supply demands as well as contributing to a reduction of green house gases emissions. This contribution is intended to give a brief overview about the most recent technologies (e.g. transesterification, fermentation, gasification, pyrolysis, aqueous-phase processing of platform molecules) for the production of liquid biofuels from biomass.

Keywords: Biofuels, biomass valorisation, platform molecules, heterogeneous catalysis, green chemistry.

Introducción

Los combustibles fósiles (carbón, gas natural y petróleo) representan en la actualidad la principal fuente de energía para nuestra sociedad. Estos recursos naturales suministraron en 2008 más de un 85% de la energía total consumida en el mundo.¹ Esta energía se distribuye a los distintos sectores de la sociedad (residencial, comercial, industrial, transporte y electricidad) de manera desigual. Por ejemplo, mientras el carbón suministra la mayoría de la energía usada en la producción de electricidad, el petróleo provee la práctica totalidad (96%) de la energía consumida en el transporte.² Esta alta dependencia del sector del transporte hacia el petróleo es especialmente relevante ya que se trata del sector con un mayor y más rápido crecimiento en la actualidad, responsable de casi un tercio de la energía total consumida en el mundo.

El uso a gran escala de combustibles fósiles, sin embargo, conlleva una serie de importantes problemas económicos, políticos y medioambientales. En primer lugar, existe

un serio problema con la disponibilidad de estos recursos naturales. La actual velocidad de consumo de los combustibles fósiles (que cada día es mayor para cubrir las necesidades de los países industrializados y los países emergentes) es varios órdenes de magnitud superior a la velocidad con la que naturalmente se regeneran estos recursos, lo cual ocasiona un importante riesgo sobre el agotamiento de los mismos en las próximas décadas.³ De entre todos los combustibles fósiles, el petróleo es el que tiene un umbral de agotamiento más cercano (30-40 años). El consumo de combustibles fósiles para la generación de energía supone la emisión de grandes cantidades de CO₂ (un gas con un potente efecto invernadero) contribuyendo de una manera decisiva al calentamiento global y a problemas climáticos relacionados con este fenómeno.⁴ Por último, el tercer gran problema de los combustibles fósiles es su desigual distribución geográfica (los países del Medio-Este monopolizan un 60% de las reservas mundiales de petróleo) que causa importantes conflictos internacionales y obliga a transportar el combustible largas distancias para suministrar a los países no productores.

Para solucionar todos estos problemas se han propuesto alternativas a los combustibles fósiles basadas en energías renovables como la solar, eólica, hidroeléctrica, geotérmica y la biomasa. Los gobiernos, a través de ambiciosas directivas, están estimulando el uso de estas energías alternativas en sustitución de los combustibles fósiles convencionales.⁵ De entre todas las energías renovables, la biomasa es la única fuente de carbón orgánico disponible en la Tierra, y, por tanto, es potencialmente el sustituto ideal del petróleo en la producción de combustibles y productos químicos.⁶ Dado que una gran fracción del petróleo (70-80%) se consume en la producción de combustibles líquidos para el sector del transporte, una eventual sustitución de este recurso fósil por la biomasa conllevará necesariamente el desarrollo de tecnologías para la síntesis de combustibles derivados de este recurso renovable, los llamados biocombustibles.



J. C. Serrano-Ruiz



R. Luque

Universidad de Córdoba.
Campus de Rabanales, Edificio Marie Curie, Ctra Nnal IV-A,
Km 396, 14014, Córdoba (España).
C-e: jcserrano@ua.es
C-e: q62alsor@uco.es

Recibido: 07/07/2011. Aceptado: 18/10/2011.

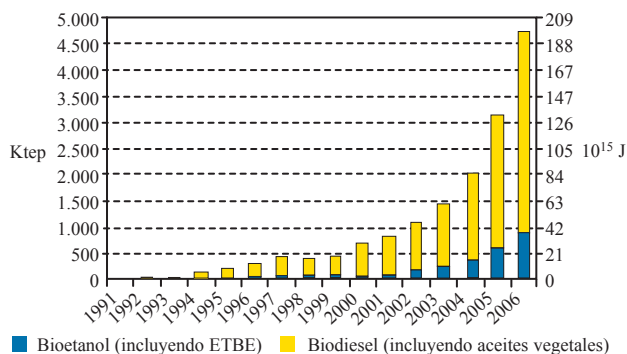


Figura 1. Consumo de biocombustibles (1991-2006) en la zona EU27. Fuente: REFUEL, IEA, Euroserv' ER. Reproducido con permiso de Marc Londo.

Los biocombustibles más utilizados en la actualidad son el biodiesel y el bioetanol, ambos derivados de materias primas de naturaleza comestible, y que se usan como sustitutos de combustibles derivados del petróleo como el diesel y la gasolina, respectivamente.

En los últimos años se ha producido un incremento exponencial en la producción de estos biocombustibles (Figura 1). El desarrollo de industrias relacionadas con los biocombustibles tiene importantes beneficios para la sociedad, que incluyen independencia energética, lucha contra el cambio climático y fortalecimiento de las economías rurales.⁷ Los biocombustibles pueden contribuir decisivamente en la reducción de emisiones de gases de efecto invernadero ya que, al contrario que los combustibles derivados del petróleo son, en principio, neutros en cuanto a emisiones de carbono. De esta forma cualquier CO₂ producido durante la combustión del biocombustible es teóricamente consumido por la biomasa durante su crecimiento. Sin embargo, la cuantificación de las emisiones de gases de efecto invernadero derivadas de la producción y consumo de biocombustibles es un asunto de gran importancia que necesita ser evaluado en todas las etapas de producción desde el cultivo de la materia prima, pasando por el transporte y conversión, y finalizando por la distribución y uso final.⁸

En la presente contribución pretendemos dar una visión global de los distintos biocombustibles desarrollados hasta hoy, incluyendo una descripción generalizada con una visión crítica de cada una de las tecnologías para su producción.

Tipos de biocombustibles y tecnologías para su producción

En la Figura 2 se representa una clasificación muy elemental y general de los biocombustibles. La clasificación más común divide a los biocombustibles en primera y segunda generación, atendiendo principalmente al tipo de materia prima de partida y a la tecnología empleada en su producción. Así, los biocombustibles de primera generación se refieren a aquellos producidos a partir de materias primas de origen comestible (azúcares, almidones y aceites vegetales) mediante tecnologías convencionales y comercialmente bien establecidas, entre las que se incluyen fermentaciones, transesterificación, etc. Los combustibles de primera generación más comunes son el bioetanol y el biodiesel.

En un intento de desarrollar tecnologías que no compitan con la producción de alimentos, se está investigando en la actualidad el uso de otros tipos de materias primas (lignocelulosa, aceites usados, microalgas, etc...) para la producción de los llamados combustibles de segunda generación. Muchas de estas tecnologías se encuentran desarrolladas a nivel de laboratorio o de planta piloto y se espera que en los próximos años estén comercialmente disponibles.

Biodiesel

El biodiesel es una mezcla de ésteres de alquilo de cadena larga que se obtiene a partir de aceites vegetales (palma, colza, girasol, etc...). El proceso, conocido como transesterificación, involucra la reacción química de los triglicéridos presentes en los aceites con un alcohol de cadena corta (normalmente metanol) en presencia de un catalizador básico en condiciones suaves (Figura 3). Junto con los ésteres (m)etilicos de ácidos grasos que componen el biodiesel, se co-producen en la reacción grandes cantidades de glicerina en forma de disoluciones acuosas. La valorización de esta glicerina residual hacia compuestos de alto valor añadido o combustibles representa un campo atractivo para la investigación.⁹

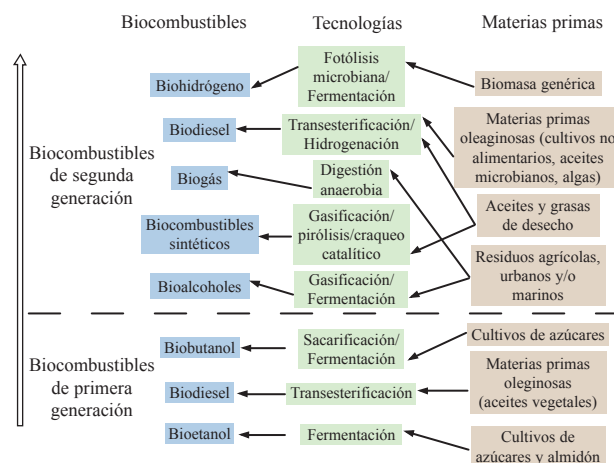


Figura 2. La escalera de biocombustibles. Rutas desde las materias primas y tecnologías hasta los biocombustibles. Reproducido con permiso de la Royal Society of Chemistry.

El biodiesel de primera generación es el biocombustible más común en Europa (19 plantas operativas en 2007). La producción mundial de biodiesel alcanzó los 16 billones de litros en 2009, y las previsiones indican que esta cifra alcanzará los 46 billones de litros en 2020.¹⁰ El proceso convencional de producción de biodiesel usa catalizadores homogéneos como

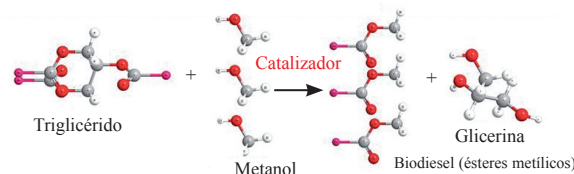


Figura 3. Esquema del proceso de transesterificación de triglicéridos con alcoholes para producir biodiesel.

NaOH y KOH, que, al final del proceso, se encuentran formando parte de la mezcla de reacción. Para alcanzar un producto final que cumpla con la normativa, la mezcla es neutralizada y lavada con abundante agua para eliminar todas las sales y la glicerina. Todos estos procesos incrementan los costes de producción del biodiesel y hacen que el proceso no sea medioambientalmente aceptable. Además, los catalizadores no pueden ser recuperados después de su uso. Con el objetivo de la mejora de estas consideraciones medioambientales, se está investigando en la utilización de catalizadores heterogéneos (catalizadores sólidos de carácter básico) que pueden ser reciclados y reutilizados durante varios procesos de transesterificación.^{11,12} La utilización de enzimas (lipasas) también permite producir biodiesel con menos niveles de residuos aunque el elevado coste de los biocatalizadores es una desventaja importante para la comercialización de esta tecnología.¹³ El uso de metanol en condiciones supercríticas permite la realización simultánea de la transesterificación de triglicéridos y esterificación de ácidos grasos presentes en los aceites vegetales sin la utilización de catalizadores.¹⁴ Las condiciones supercríticas permiten llevar a cabo las reacciones indicadas en tiempos de reacción muy cortos a expensas de incrementar los costes operacionales del proceso.

El uso de otro tipo de materias primas como aceites de fritura y cultivos no dedicados a alimentos también ha sido considerado para la producción de biodiesel de segunda generación en un proceso similar al descrito anteriormente para aceites comestibles. Algunos cultivos no alimenticios como la *Jatropha curcas* son especialmente útiles para producir biodiesel pues poseen un contenido en aceite (27-40% en peso) muy superior a los encontrados en las plantas comestibles como la soja (20% en peso). Además, pueden crecer en tierras de cultivo muy áridas. La primera planta de biodiesel a partir de *Jatropha curcas* fue inaugurada en Brasil en el año 2007, con una producción estimada de 40000 toneladas de biodiesel por año.¹⁵ Aceites vegetales de fritura y/o desecho y grasas animales son también materias primas atractivas para la producción de biodiesel de segunda generación debido a su menor valor de mercado comparado con los aceites vegetales vírgenes.¹⁶ Sin embargo, la variabilidad en términos de composición de los mismos así como el pre-procesado necesario previo a la etapa de transesterificación son dos problemas importantes a considerar en la producción de biodiesel a partir de dichas materias primas.

Recientemente, algunas especies de microalgas han sido propuestas como fuentes alternativas de aceites para la producción de biodiesel. Tal y como se indica en la Tabla 1, algunas especies de algas pueden contener concentraciones elevadísimas de aceite (hasta un 75% referido a peso seco) mucho mayor que cualquier materia prima utilizada para la producción de biodiesel cuando se comparan en base seca. El interés de las algas como materia prima para la producción de biocombustibles y compuestos químicos de alto valor añadido ha crecido en los últimos años, pues estos organismos son capaces de transformar el CO₂ (vía fotosíntesis) en una enorme variedad de productos como metano, hidrógeno, azúcares y aceites.¹⁷ La producción de algas es asimismo más eficiente comparada con la producción de otro tipo de cultivos ya que en teoría puede ser llevada a cabo con mayores rendimientos en aceite y con menor utilización de terreno de cultivo. La rentabilidad económica es la principal desventaja de esta prometedora tecnología, que necesita ser mejorada en dos

aspectos cruciales: (i) el diseño de estrategias eficientes de extracción del aceite y; (ii) el efecto en la calidad del biodiesel producido por los ácidos grasos poliinsaturados presentes en los aceites derivados de las algas.

Con respecto a las ventajas del biodiesel frente a los combustibles fósiles, el biodiesel es un biocombustible no tóxico, libre de azufre y biodegradable. Además, su mayor lubricidad y menor contenido en aromáticos comparado con el diesel convencional ayuda a extender la vida del motor y a reducir los costes de mantenimiento. El uso de materias primas más baratas (aceites usados) y la valorización de los residuos de glicerol reducen significativamente los costes de producción del biodiesel teniendo en cuenta que entre un 70-90% del coste total del biocombustible se deriva del coste de la materia prima.¹⁸ La utilización del biodiesel permite además reducir las emisiones de CO₂ y de partículas sólidas comparadas con el diesel convencional. Sin embargo, el biodiesel es ligeramente corrosivo y puede causar daños a componentes internos del motor por lo que los motores diesel convencionales solamente toleran mezclas diluidas de biodiesel con diesel convencional (B5, B20).¹⁹ El biodiesel tiene una menor densidad energética (energía por unidad de volumen) que el diesel convencional por lo que los vehículos impulsados por este biocombustible presentan una menor autonomía. Finalmente, la necesidad de utilizar metanol (normalmente obtenido de fuentes fósiles) en el proceso de transesterificación es una desventaja importante que puede ser superada mediante la utilización de etanol derivado de biomasa como agente esterificante.

Tabla 1. Contenido en aceite (% en peso en base seca) de varias especies de algas.

Microalgas	Contenido en aceite (% en peso)
<i>Botryococcus braunii</i>	25-75
<i>Chlorella</i> sp.	28-32
<i>Cylindrotheca</i> sp.	16-37
<i>Nannochloropsis</i>	31-68
<i>Nitzschia</i> sp.	45-47
<i>Schizochytrium</i> sp.	50-77

Bioalcoholes

Bioetanol

El bioetanol es el biocombustible de primera generación con un uso más extendido en el mundo. Según datos recientes un 85% del total de biocombustibles producidos en el mundo es bioetanol.²⁰ La producción en 2009 superó los 75 billones de litros, con EE.UU. (55%, derivado de maíz) y Brasil (33%, derivado de caña de azúcar) acaparando gran parte del mercado mundial de este biocombustible.¹⁹ Dos aspectos pueden explicar el crecimiento de la industria del bioetanol en los últimos años: (i) la simplicidad y madurez de la tecnología de fermentación usada para la producción de alcoholes a partir de azúcares y; (ii) la compatibilidad de este biocombustible con la infraestructura de la gasolina. En este sentido, el bioetanol se usa como combustible renovable en muchos países mezclado con gasolina convencional (las llamadas mezclas E) en cantidades que pueden llegar hasta un 85% v/v.

Las materias primas más comunes para la producción de bioetanol de primera generación son cultivos alimenticios como la caña de azúcar, el maíz, el trigo etc. El proceso de producción de bioetanol involucra una fermentación por parte de microorganismos que degradan los azúcares derivados de la biomasa a etanol. Esta conversión tiene dos pasos claves: hidrólisis y fermentación. En el proceso de hidrólisis, se produce la transformación de los polímeros en estructuras de menor peso molecular y en los monómeros correspondientes. Una vez liberados los azúcares éstos son fermentados a etanol en un proceso similar al usado para producir bebidas alcohólicas como vino o cerveza.²¹ Las levaduras usadas para producir bioetanol están compuestas de una mezcla de enzimas invertasas (para transformar la sacarosa en glucosa y fructosa) y levaduras tipo zimasas que fermentan esos azúcares a etanol y CO₂ (Figura 4).

El bioetanol de segunda generación se puede producir a partir de un gran número de materias primas lignocelulósicas como madera, residuos forestales, deshechos de la agricultura etc.²² El proceso es idéntico al usado para producir bioetanol de primera generación (fermentación de azúcares a etanol) aunque la lignocelulosa es altamente recalcitrante (resistente a la depolimerización) comparada con la biomasa comestible por lo que es necesario recurrir a procesos adicionales que aumentan el coste del biocombustible. De esta forma, se ha estimado que el coste para producir un litro de etanol lignocelulósico es prácticamente el doble que para producir la misma cantidad de biocombustible a partir de maíz.²⁰ Además hay dos aspectos que complican el proceso de producción de bioetanol de segunda generación: (i) la lignina (15-25 % en peso de la lignocelulosa) no puede ser procesada por los microorganismos usados en la fermentación y; (ii) los microorganismos tampoco pueden procesar los azúcares de 5 átomos de carbono presentes en la hemicelulosa (15-20% en peso de la lignocelulosa) a etanol.

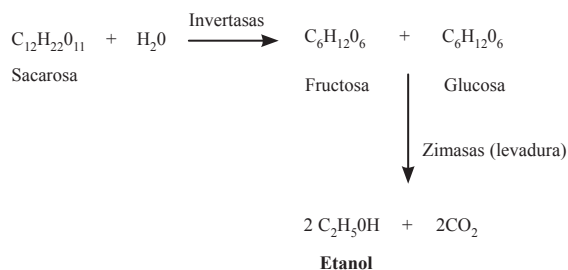


Figura 4. Esquema para la producción de bioetanol vía fermentación de azúcares hidrolizados procedentes de biomasa.

El bioetanol presenta un elevado índice de octano (alrededor de 100), bajo índice de cetano (menos de 10) y un mayor calor de vaporización comparado con la gasolina convencional. Por tanto el bioetanol permite un quemado del combustible más rápido y limpio dentro del motor de gasolina. Además de la disminución en la emisiones de CO₂ (hasta un 70% menor comparado con la gasolina convencional, 90% en el caso de bioetanol de segunda generación) la adición de etanol a la gasolina permite reducir los niveles de SO_x pues el etanol posee cantidades ínfimas de azufre comparado con el combustible fósil. Sin embargo, el bioetanol posee importantes desventajas como biocombustible. El proceso

de fermentación genera disoluciones acuosas de etanol muy diluidas (10-15% v/v) por lo que se hace necesaria una destilación para eliminar el exceso de agua del biocombustible que encarece mucho el proceso y consume mucha energía. Además, el etanol es altamente higroscópico y, consecuentemente, su adición a la gasolina incrementa la solubilidad del agua en la mezcla lo que puede llevar a separación de fases.²³ El carácter corrosivo del etanol hace que los motores actuales de gasolina solamente toleren mezclas diluidas de etanol con gasolina (5-15% v/v) y para la utilización de mezclas ricas en etanol (E85) se necesitan vehículos con un diseño especial. Además el bioetanol presenta una densidad energética baja comparada con la gasolina que penaliza la autonomía de los vehículos hasta en un 30% si se usan mezclas E85.

Biobutanol

El biobutanol representa una interesante alternativa que permite superar muchas de las limitaciones del etanol como combustible (densidad energética baja, solubilidad en agua, compatibilidad limitada) con potencial para convertirse en uno de los biocombustibles clave en un futuro cercano.^{24,25} Al igual que el bioetanol, el biobutanol se produce vía fermentación de azúcares derivados de la biomasa en disolución acuosa. El proceso comienza con la conversión del azúcar a butirato e hidrógeno, que son posteriormente transformados en butanol mediante microorganismos. Diversos trabajos de investigación avalan que el proceso puede transcurrir eficientemente con un amplio rango de bacterias y materias primas derivadas de la biomasa.²⁴⁻²⁶ En 2006 Dupont y BP anunciaron un acuerdo de colaboración para la producción de biocombustibles avanzados (aquéllos distintos a bioetanol y biodiesel) y el biobutanol fue el primer biocombustible elegido.²⁷

Dado que el butanol tiene propiedades de polaridad y densidad energética similares a la gasolina convencional (de hecho el biobutanol es conocido como biogasolina) su implementación en la infraestructura de transportes debería ser más fácil que en el caso del bioetanol. De hecho, al contrario que el bioetanol, los motores actuales podrían usar biobutanol puro sin ningún tipo de modificación. Además, el carácter hidrófobo del butanol evita la absorción de agua y los problemas de separación de fases que ello conlleva. El butanol es menos corrosivo que el etanol y, por tanto, podría ser transportado y distribuido usando la infraestructura existente para los hidrocarburos derivados del petróleo.

Hidrocarburos líquidos

Un combustible ideal debe de poseer una serie de propiedades como son alta densidad energética, elevada estabilidad y, además, debe generar una combustión limpia dentro del motor. De entre todos los combustibles disponibles hoy, los que mejor cumplen estos requisitos son los hidrocarburos líquidos (HL) derivados del petróleo. Los HL que impulsan nuestros vehículos son compuestos que poseen pesos moleculares variables (C₅-C₁₂ para gasolina, C₉-C₁₆ para combustibles de aviación y C₁₀-C₂₀ para diesel) y distinta estructura química (ramificados para gasolina, lineales para diesel) dependiendo del tipo de motor para el que se usen. Toda la infraestructura de transportes, incluyendo depósitos, motores, redes de distribución, estaciones de servicio etc.

ha sido desarrollada en base a estos compuestos. Una de las claves que explican el crecimiento tan rápido del biodiesel y bioetanol en los últimos años es la compatibilidad (parcial) de estos biocombustibles con el actual sistema de transportes. Sin embargo, la distinta composición química de estos biocombustibles comparada con la de los HL genera una serie de limitaciones (necesidad de mezclas diluidas, baja densidad energética, miscibilidad con agua en el caso del etanol) que impide una mayor penetración de los mismos en el sistema de transportes. Teniendo en cuenta este hecho, una alternativa interesante que está adquiriendo mayor relevancia en los últimos años consiste en transformar la biomasa en HL idénticos a los usados actualmente en la flota de transporte, los llamados *hidrocarburos verdes*.^{28,29}

Comparados con los biocombustibles convencionales como el biodiesel y el bioetanol, los *hidrocarburos verdes* tienen una serie de ventajas: (i) son 100% compatibles con la infraestructura actual de transportes; (ii) tienen densidades energéticas similares a los combustibles derivados del petróleo; (iii) son hidrófobos y por tanto no absorben agua. Las principales rutas para la producción de HL a partir de lignocelulosa son gasificación, pirólisis y pretratamiento/hidrólisis (Figura 5). Por medio de estas tecnologías, la lignocelulosa puede ser convertida en fracciones líquidas (bioaceite, disoluciones acuosas de azúcares) o gaseosas (gas de síntesis) más simples que son posteriormente transformadas en HL mediante rutas catalíticas como Fischer-Tropsch (F-T), valorización catalítica o procesado en fase acuosa. A continuación se describirán los aspectos más relevantes de cada una de estas rutas.

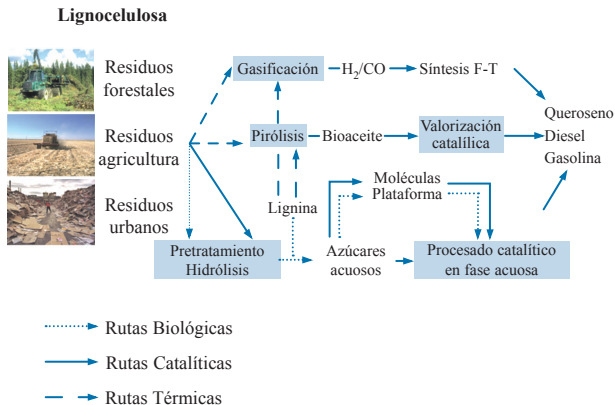


Figura 5. Rutas para la producción de HL a partir de lignocelulosa.

Gasificación acoplada con Fischer-Tropsch (F-T)

Esta ruta, comúnmente denominada de *biomasa a líquidos (BTL)*, consiste en la integración de dos tecnologías distintas: la gasificación de biomasa a gas de síntesis (H₂/CO) y el procesado de éste a HL mediante síntesis de F-T. La gasificación es un proceso térmico que permite la combustión controlada de la biomasa en atmósfera oxidante (aire, vapor de agua, oxígeno). El principal reto de la integración de la gasificación y la síntesis de F-T es la limpieza del gas de síntesis que normalmente está contaminado con impurezas de S, Cl y NH₃ provenientes de la biomasa. Estas impurezas deben ser eliminadas antes de alcanzar el reactor de F-T ya que los catalizadores usados en este proceso son muy sensibles a la presencia de estos elementos, incluso en cantidades muy

bajas. Este hecho hace necesaria la instalación de complejas unidades de limpieza entre el gasificador y el reactor de F-T que encarecen de manera significativa el proceso de producción de HL. Sin embargo, la economía del proceso puede ser mejorada si, además de HL, se sintetizan productos de alto valor añadido como metanol³⁰ e hidrógeno³¹ a partir del gas de síntesis derivado de la lignocelulosa. Otra ventaja de esta ruta es que no está limitada a una materia prima en concreto y, en teoría, cualquier residuo lignocelulósico puede ser valorizado a HL mediante esta tecnología. El nivel de implementación actual de esta tecnología es medio, con varias plantas piloto operativas en Europa.

Pirólisis acoplada con tratamiento catalítico

El tratamiento de la biomasa sólida en atmósfera inerte a temperaturas moderadas (400-600 °C) genera una serie de productos gaseosos que posteriormente condensan produciendo un líquido oscuro y viscoso comúnmente denominado bioaceite. Este bioaceite está formado por una mezcla compleja de más de 400 compuestos oxigenados que incluyen ácidos, alcoholes, aldehídos, ésteres, cetonas y compuestos aromáticos.^{32,33} Los bioaceites normalmente contienen un 25-30% en peso de agua y un 10% de partículas sólidas (*coque*). Dado que una gran fracción de la energía de la lignocelulosa es retenida en el bioaceite (hasta un 70%), la pirólisis permite acumular la energía de la biomasa sólida en un líquido de menor volumen y, por tanto, más manejable.³⁰ Una ventaja clave de la pirólisis en comparación con la gasificación es la simplicidad ya que sólo requiere de un reactor para producir el bioaceite.

Los bioaceites no pueden ser usados directamente como combustibles ya que poseen un contenido en oxígeno alto, una baja estabilidad y una elevada corrosividad. Para que los bioaceites de pirólisis puedan ser usados como biocombustibles necesitan ser tratados catalíticamente para eliminar el oxígeno sobrante y adecuar sus propiedades a las de los HL. En este sentido, existen varias rutas catalíticas para reducir el contenido en oxígeno de los bioaceites (Figura 6). Una de las rutas más comunes es la hidro-desoxigenación (HDO). En este proceso el bioaceite es tratado a elevadas presiones de hidrógeno sobre catalizadores metálicos y/o basados en Co-Mo.^{34,35} La HDO permite una eliminación total del oxígeno del bioaceite

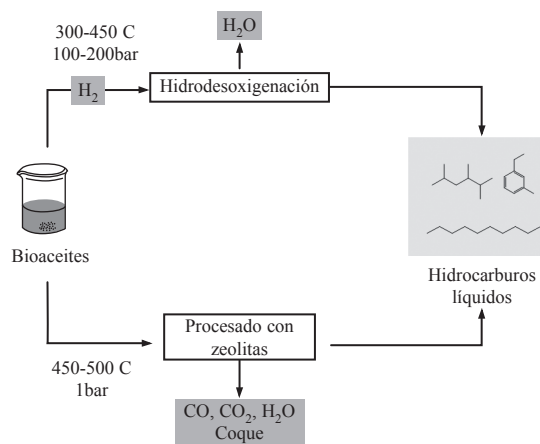


Figura 6. Rutas catalíticas para la conversión de los bioaceites en HL.

(en forma de H_2O) pero consume grandes cantidades de hidrógeno (normalmente obtenido a partir de combustibles fósiles) y opera en condiciones de elevadas presiones. Una alternativa a la HDO involucra el uso de zeolitas en condiciones más suaves y sin hidrógeno.^{36,37} Esta tecnología transforma los compuestos oxigenados del bioaceite en una mezcla de HL aromáticos y alifáticos a través de un complicado proceso que engloba multitud de reacciones incluyendo deshidratación, craqueo y aromatización. Esta ruta posee una importante desventaja con respecto a la HDO: el bajo rendimiento a HL debido a la formación de coque en los sitios ácidos de las zeolitas.

Procesado catalítico de moléculas plataforma en disolución acuosa

Los azúcares e importantes moléculas derivadas de ellas (moléculas plataforma), obtenidos en forma de disolución acuosa tras pretratamiento e hidrólisis de la lignocelulosa, pueden ser transformados catalíticamente a HL. Esta ruta permite realizar las transformaciones químicas profundas (eliminación de oxígeno y aumento del peso molecular) necesarias para convertir las moléculas derivadas de la biomasa (altamente oxigenadas y limitadas a seis átomos de C) en HL (sin oxígeno y con pesos moleculares elevados). A continuación examinaremos las rutas para la conversión de dos moléculas plataforma importantes (glucosa y ácido levulínico) en HL.

La transformación de azúcares en HL es un proceso complicado que debería combinar la eliminación de oxígeno con el ajuste del peso molecular mediante un número limitado de reactores y con la mínima utilización de hidrógeno externo.³⁸ Kunkes y *col.* han combinado recientemente ambas estrategias en una tecnología que transforma disoluciones acuosas de azúcares (y alcoholes derivados de ellas) en HL en un proceso de dos reactores trabajando en cascada (Figura 7).³⁹ En primer lugar los azúcares y polialcoholes son desoxigenados parcialmente sobre un catalizador de Pt-Re/C a temperaturas de 200-250 °C. Tras

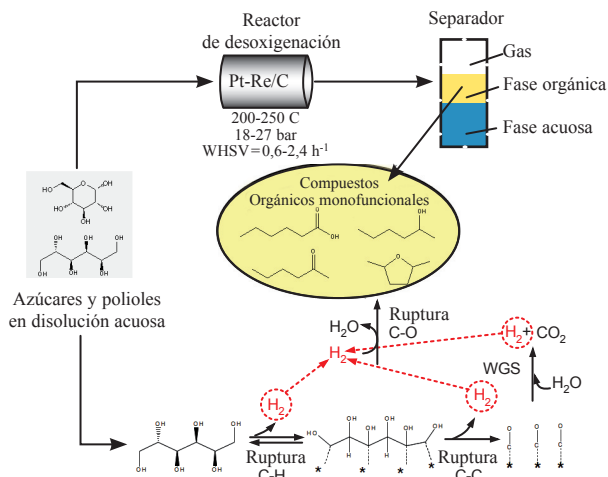


Figura 7. Representación esquemática del reformado/reducción de azúcares y polialcoholes sobre Pt-Re/C para generar compuestos intermedios monofuncionales. Los compuestos intermedios pueden ser transformados a HL mediante reacciones de acoplado C-C.

este proceso se genera una mezcla de compuestos monofuncionales (ácidos, alcoholes, cetonas y heterocíclicos) de entre 4 y 6 átomos de carbono que son almacenados en una fase orgánica. El hidrógeno requerido para llevar a cabo esta desoxigenación es internamente suministrado durante el proceso a través del reformado de una fracción del azúcar. Posteriormente, cada tipo de compuesto monofuncional (alcoholes, cetonas, ácidos) puede ser transformado a HL mediante reacciones de acoplado C-C (oligomerización, condensación aldólica, cetonización).

El ácido levulínico (LA, ácido 4-oxopentanoico) es un importante derivado de la biomasa que se obtiene mediante hidrólisis ácida de residuos lignocelulósicos. El LA, en forma de disoluciones acuosas concentradas, puede ser convertido en HL (diesel y gasolina) mediante procesos catalíticos que involucran reacciones de deshidratación/hidrogenación (para reducir el contenido en oxígeno) y cetonización (para incrementar el peso molecular de los intermedios) sobre un catalizador de Pd/Nb₂O₅ (Figura 8).⁴⁰ En un primer paso el LA es transformado en γ -valerolactona (GVL) que es el intermedio clave del proceso. La GVL se convierte en ácido pentanoico (PA) que es posteriormente transformado en 5-nonanona vía cetonización. Este compuesto es obtenido en una fase orgánica y sirve como molécula plataforma para la producción de HL (diesel y gasolina).^{41,42}

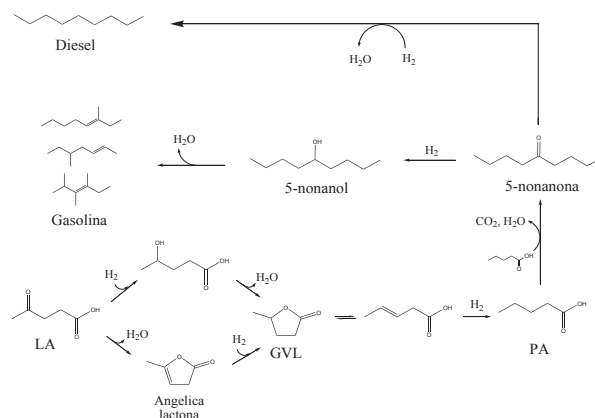


Figura 8. Rutas catalíticas para la producción de HL a partir de ácido levulínico vía GVL.

Conclusiones y visión

El potencial de los biocombustibles fue reconocido a lo largo del siglo pasado, pero ha sido en este siglo cuando nos hemos dado cuenta que la era del petróleo está llegando a su fin. En vez de introducir políticas que permitieran la implementación de los biocombustibles desde la primera gran crisis del petróleo en 1970, existe ahora un nivel de pánico en la necesidad de alternativas que impide el desarrollo de prácticas razonables. El uso de alternativas a los combustibles derivados del petróleo ha generado mucha controversia; idealmente los biocombustibles deberían contribuir a la sostenibilidad global asegurando el suministro de energía y ayudando a cumplir con las regulaciones de reducción de emisiones de gases de efecto invernadero sin comprometer

el futuro de las economías, culturas, sociedades y el medio ambiente. Un análisis más profundo está ahora demostrando que algunos de los llamados biocombustibles de primera generación son sólo ligeramente mejores (y en algunos casos peores) que los combustibles tradicionales en términos de emisiones de CO₂ y daño al medio ambiente.

Estos importantes problemas no deberían, sin embargo, empañar los importantes beneficios que pueden generar los biocombustibles y, de esta forma, animarnos a desarrollar nuevos biocombustibles basados en la biomasa o incluso en residuos usando las tecnologías más respetuosas posibles con el medio ambiente. Un esfuerzo conjunto de los políticos, economistas, y técnicos de medio ambiente es necesario ahora, más que nunca, para superar los diferentes problemas que la progresiva incorporación de los biocombustibles en la sociedad pueda generar.

El presente artículo ha pretendido dar una visión crítica de las tecnologías más relevantes para la producción de biocombustibles que existen en la actualidad, en un intento por cambiar la visión ampliamente extendida de la sociedad actual sobre los residuos como un problema grave, en lugar de verlos cómo materias primas y recursos de interés para su transformación en compuestos químicos de alto valor añadido, bio-materiales y biocombustibles. Los autores firmantes de este manuscrito abogamos y actualmente luchamos por este cambio de mentalidad en la sociedad, que pensamos sentará las bases de un futuro más sostenible para las futuras generaciones.

Agradecimientos

R. Luque agradece al Ministerio de Ciencia e Innovación la concesión de un contrato Ramón y Cajal (RYC-2009-04199) y la financiación concedida a través de los proyectos CTQ2011-28954-C02-02 e IPT-2011-2037-310000 (programa INNPACTO), así como a la Consejería de Ciencia e Innovación de la Junta de Andalucía por financiación del proyecto P10-FQM-6711.

Bibliografía

1. EIA Annual Energy Review, **2008**. <http://www.eia.doe.gov/aer/pdf/aer.pdf>
2. D. Simonetti, J. A. Dumesic, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 725–733.
3. *BP statistical review of world energy*, **2009**. <http://bp.com/statisticalreview>
4. *Worldwatch institute center for american progress*, **2006**. *American energy: the renewable path to energy security*.
5. *Directive 2003/30/EC of the European Union Parliament, Official Journal of the European Union*, **2003**. http://ec.europa.eu/energy/res/legislation/doc/biofuels/en_final.pdf
6. A. J. Ragauskas, C. K. Williams, B. H. Davison, G. Britovsek, J. Cairney, C. A. Eckert, W. J. Frederick, J. P. Hallett, D. J. Leak, C. L. Liotta, J. R. Mielenz, R. Murphy, R. Templer, T. Tschaplinski, *Science* **2006**, *311*, 484–489.
7. R. Luque, L. Herrero-Davila, J. M. Campelo, J. H. Clark, J. M. Hidalgo, D. Luna, J. M. Marinas, A. A. Romero, *Energy Environ. Sci.* **2008**, *1*, 742–764.
8. *Sustainable biofuels: prospects and challenges*, The Royal Society **2008**, ISBN 978 0 85403 662 2.
9. M. Pagliaro, M. Rossi, *Future of glycerol, new usages for a versatile raw material*, RSC Ed., **2008**.
10. *Biodiesel Magazine, Report: 12 billion gallons of biodiesel by 2020*, Marzo **2010**, http://www.biodieselmagazine.com/article.jsp?article_id=4080
11. M. Verziu, B. Cojocar, J. Hu, R. Richards, C. Ciuculescu, P. Filip, V. I. Parvulescu, *Green Chem.* **2008**, *40*, 373–381.
12. D. G. Cantrell, L. J. Gillie, A. F. Lee, K. Wilson, *Appl. Catal. A* **2005**, *287*, 183–190.
13. F. Sanchez, P. T. Vasudevan, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2006**, *135*, 1–14.
14. R. Sawangkeaw, K. Bunyakiat, S. Ngamprasertsith, *Green Chem.* **2007**, *9*, 679–685.
15. <http://www.renewableenergyworld.com/rea/news/story?id=49611>
16. M. G. Kulkarni, R. Gopinath, L. C. Meher, A. K. Dalai, *Green Chem.* **2006**, *8*, 1056–1062.
17. R. Luque, *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3*, 254–257.
18. C. C. Lai, S. Zullaikah, S. R. Vali, Y. H. Ju, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2005**, *80*, 331–337.
19. *Worldwatch Institute, Biofuels for Transport*, Earthscan, London **2007**.
20. *International Energy Report, Energy technology essentials, Biofuel production*, **2007**. <http://www.iea.org/techno/essentials2.pdf>
21. K. A. Gray, L. Zhao, M. Emptage, *Current Opinion Chem. Biol.* **2006**, *10*, 141–146.
22. G. Russo, *Nature* **2006**, *444*, 648–649.
23. *U.S. Environmental Protection Agency report, Water Phase Separation in Oxygenated Gasoline*, <http://www.epa.gov/oms/regs/fuels/rfg/waterphs.pdf>
24. T. C. Ezeji, N. Qureshi, H. P. Blaschek, *Current Opinion in Biotechnology* **2007**, *18*, 220–227.
25. P. Dürre, *Biotechnol. J.* **2007**, *2*, 1525–1534.
26. D. Antoni, V. V. Zverlov, W. H. Schwarz, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, *77*, 23–35.
27. http://www.biofuelsmedia.com/news_link.php?new=55
28. J. R. Regalbut, *Science* **2009**, *325*, 822–824.
29. J. C. Serrano-Ruiz, J. A. Dumesic, *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 83–99.
30. G. W. Huber, S. Iborra, A. Corma, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4044–4098.
31. M. E. Dry, *Catalysis Today* **2002**, *71*, 227–241.
32. D. C. Elliott, D. Beckman, A. V. Bridgwater, J. P. Diebold, S. B. Gevert, Y. Solantausta, *Energy and Fuels* **1991**, *5*, 399–410.
33. D. Mohan, C. U. Pittman, P. H. Steele, *Energy and Fuels* **2006**, *20*, 848–889.
34. D. C. Elliott, *Energy and Fuels* **2007**, *21*, 1792–1815.
35. E. Furimsky, *Applied Catalysis A* **2000**, *199*, 147–190.
36. K. Ramesh. N. Sharma, N. Bakhshi, *Energy and Fuels* **1993**, *7*, 306–314.
37. J. D. Adjaye, S. P. R. Katikameni, N. N. Bakhshi, *Fuel Processing Technology* **1996**, *48*, 115–143.
38. J. C. Serrano-Ruiz, R. M. West, J. A. Dumesic, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2010**, *1*, 79–100.
39. E. L. Kunkes, D. A. Simonetti, R. M. West, J. C. Serrano-Ruiz, C. A. Gartner, J. A. Dumesic, *Science* **2008**, *322*, 417–421.
40. J. C. Serrano-Ruiz, D. Wang, J. A. Dumesic, *Green Chem.* **2010**, *12*, 574–577.
41. J. C. Serrano-Ruiz, D. J. Braden, R. M. West, J. A. Dumesic, *Applied Catalysis B* **2010**, *100*, 184–189.
42. D. Martin-Alonso, J. Q. Bond, J. C. Serrano-Ruiz, J. A. Dumesic, *Green Chem.* **2010**, *12*, 992–999.

Científicos célebres en el aula. Madame Curie en primera persona

M^a Araceli Calvo Pascual

Resumen: Este trabajo muestra un texto sobre Madame Curie, en el que la propia Marie Curie realiza una ponencia ante alumnos sobre el descubrimiento de la radiactividad, tratando otras cuestiones, como la importancia del esfuerzo y el papel de la mujer en la ciencia.

Se propone como una actividad que pueden leer o representar alumnos de la materia de Ciencias para el Mundo Contemporáneo, y se dan ideas para que los alumnos elaboren textos basados en otros científicos célebres.

Palabras clave: Curie, Química, didáctica, radiactividad, Ciencias para el Mundo Contemporáneo.

Abstract: This paper shows a text on Madame Curie in which she makes a presentation to students about the discovery of radioactivity, dealing with other issues, such as the importance of the effort and the role of women in science.

Keywords: Curie, Chemistry, teaching, radioactivity, Science for the contemporary world.

Introducción

En 2011, declarado Año Internacional de la Química en la 72^a sesión plenaria de la Asamblea General de la ONU por iniciativa de la IUPAC y la UNESCO,¹ se conmemora el centenario de la entrega del Premio Nobel de Química a Marie Curie, y puesto que fue la primera mujer que lo recibió, permite resaltar la contribución de la mujer a la Ciencia.

La actividad que aquí se propone se basa en la figura de Marie Curie, para que a través de ella los alumnos puedan interesarse por la Ciencia en general y la Química en particular, valorando su importancia y el papel de la mujer en la misma, de acuerdo a los objetivos del Año Internacional de la Química.²

Se propone realizarla en la materia de Ciencias para el Mundo Contemporáneo de 1^o de Bachillerato, puesto que la actividad se adecúa a las características y objetivos de la materia, permitiendo ver que la ciencia es una actividad humana con un contexto social, económico y ético, y favoreciendo el desarrollo de la expresión oral y escrita de los alumnos.³

Por otra parte, puesto que la radiactividad se aplica en campos que constituyen gran parte de los contenidos del ámbito (medicina, alimentación, materiales, energía), es interesante dedicar un tiempo de la misma a la figura de Marie Curie y al origen de la radiactividad.



M^a A. Calvo Pascual

Departamento de Ciencia e Ingeniería de Materiales e Ingeniería Química, Escuela Politécnica Superior, Universidad Carlos III de Madrid.

Avda. de la Universidad 30, 28911, Leganés, Madrid.

C-e: macp@quimicosmadrid.org

Recibido: 16/06/2011. Aceptado: 20/09/2011.

Tras el análisis de la actividad se propone una nueva actividad en la que sean los propios alumnos los que elaboren textos basados en otros científicos célebres.

Metodología

A principio de curso se puede proponer a los alumnos de Ciencias para el Mundo Contemporáneo que individualmente busquen información sobre Madame Curie, porque van a tener la oportunidad de asistir a una ponencia que dará ella misma sobre el descubrimiento de la radiactividad, y en la que podrán hacerle preguntas.

Se debe incidir en la importancia de contrastar la información y tener en cuenta la fiabilidad de la fuente consultada. La bibliografía sobre Marie Curie es muy extensa, hay muchas páginas web que dedican parte de sus contenidos a resumir su vida y su obra, y muchos libros escritos sobre su figura, destinados a lectores de todas las edades.

Tras la búsqueda de información se explicará a los alumnos que cinco estudiantes voluntarios harán una lectura teatralizada de un texto en el que Marie Curie explica a la clase el descubrimiento de la radiactividad. Los papeles que deben repartirse son: Marie Curie, el/la coordinador/a del acto que presenta a Marie Curie, y cuatro alumnos que le hacen preguntas (uno de ellos, al menos, debería ser mujer, como se verá más adelante).

Tras la lectura del texto el resto de alumnos de la clase puede hacer preguntas.

A su vez se creará un grupo de cuatro o cinco alumnos que se encargará de la escenografía, consistente en mostrar con el proyector, simultáneamente a la interpretación del texto, fotografías relativas a la información que se va dando: personas citadas, lugares, edificios, instrumentos, minerales, elementos...

Las fotografías las buscarán y seleccionarán los alumnos con la ayuda del profesor.

Con los estudiantes que se han ofrecido como voluntarios para la lectura teatralizada se hace una reunión para distribuir los papeles y trabajar el texto que deben leer e interpretar, ensayando tanto individualmente como en grupo.

Para que toda la clase se implique y se motive, la actividad puede anunciarse pegando en los tablones de anuncios del instituto o colegio carteles con el título de la ponencia, la hora

y el lugar. Puede también invitarse a algún curso de ESO, con lo que se implica a mayor número de alumnos y se motivan más. Si es posible, podría hacerse coincidir el día de la actividad con una fecha que sea significativa.

En el cartel (Figura 1) se puede incluir una fotografía⁴ que ilustre la actividad y llame la atención de los alumnos, así como el logotipo del Año Internacional de la Química.⁵

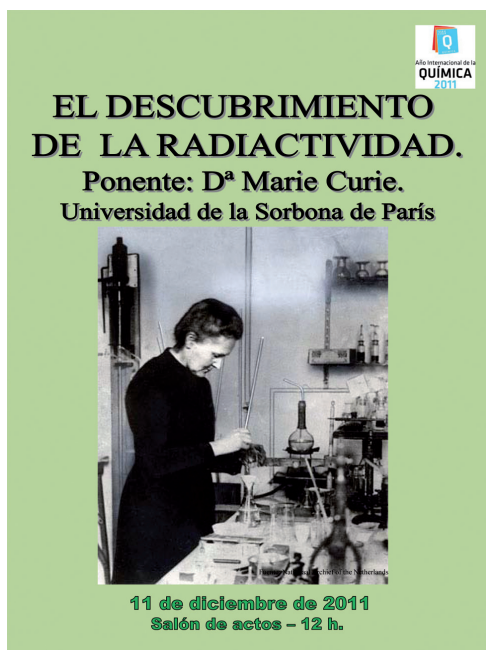


Figura 1. Cartel anunciando la actividad con una fotografía de Marie Curie en su laboratorio de Química del Instituto del Radio en Francia. Abril de 1921.

El día indicado, a la hora elegida, en el salón de actos (o en el aula de clase), comienza la actividad.

“Madame Curie en primera persona”

(El coordinador del acto presenta a la ponente)

COORDINADOR/A: Tenemos el honor de contar con la presencia de Madame Curie, galardonada junto a su marido Pierre Curie con el Premio Nobel de Física en 1903, “en reconocimiento –y leo textualmente la notificación oficial de la Academia Sueca de Ciencias con la que hizo público su galardón– a los extraordinarios servicios que han prestado con sus investigaciones conjuntas sobre los fenómenos de radiación descubiertos por el profesor Becquerel”, científico que compartió con ambos el Premio.

Madame Curie se convierte así en la primera mujer ganadora de un Premio Nobel, y desde este momento nuestra ponente alcanza fama mundial, es más, a partir de ese momento los Premio Nobel comenzaron a ganar reconocimiento popular.

Pero sus distinciones no acaban aquí. En 1911, recibe el Premio Nobel de Química, “en reconocimiento a sus servicios al avance de la química con el descubrimiento de los elementos radio y polonio, el aislamiento del radio y el estudio de la naturaleza y compuestos de este extraordinario elemento”.

Es la primera persona galardonada con dos Premios Nobel y la única que los ha ganado en dos disciplinas provenientes de dos ámbitos científicos, ya que Linus Pauling tiene dos Nobel, el de Química (recibido en 1954) y el de la Paz (ocho años después), y Frederick Sanger obtuvo dos Nobel pero los dos de Química (en 1958 y 22 años después) y John Bardeen dos de Física (1956 y 16 años después).

En Madrid hemos tenido la suerte de contar con su presencia en tres ocasiones: la primera en abril de 1919 para participar en el Primer Congreso Nacional de Medicina, junto a su hija Irène, dando la conferencia “Las radiaciones de radioelementos y la técnica de su empleo”. En 1931 volvería a Madrid de nuevo con su hija para dar otra conferencia en la Residencia de Estudiantes. “La radioactividad y la evolución de la ciencia” y la tercera en 1933, para presidir una reunión de nuevo en la Residencia de Estudiantes sobre “El porvenir de la cultura”.

Nos va a explicar el descubrimiento de la radiactividad y aspectos importantes de la misma. Nadie mejor que ella para hacerlo.

Muchas gracias por haber aceptado nuestra invitación. Cuando quiera puede comenzar.

(Marie Curie agradece la presentación e inicia la ponencia. Es una mujer delgada y pálida, vestida de un modo sobrio. Transmite seriedad, sus palabras son seguras y precisas. Al principio parece fría, habla sin emoción, pero a lo largo de la ponencia demuestra gran sensibilidad, y en varias ocasiones se le quiebra la voz).

M. CURIE: Buenos días, voy a hablarles del descubrimiento de la radiactividad y del gran impacto que tuvo en la ciencia y la sociedad, aunque las primeras investigaciones las hicimos personas modestas en un lugar modesto, en la *École Municipale de Physique et de Chimie* de la *rue Lhomond* de París, en un laboratorio bastante pobre pero que al menos nos permitía hacer experimentos.

Me interesaron los experimentos del físico francés Henri Becquerel con sales de uranio, y decidí hacer mi tesis doctoral sobre este tema. Mi marido (que era profesor en esta Escuela Municipal) también se interesó por el tema, y obtuve una autorización para trabajar con él en el laboratorio.

Para contextualizar nuestras investigaciones comenzaré citando a Wilhelm Konrad Röntgen, físico alemán que empezó a investigar en el campo de los rayos catódicos, y casi año y medio después, en concreto el 8 de noviembre de 1895, observó una radiación (la llamó X, ya que ignoraba su naturaleza) que podía atravesar cuerpos opacos. En diciembre de ese mismo año presentó su trabajo en una comunicación hecha en la Sociedad de Ciencias local, acompañando a la descripción experimental observaciones sobre sus propiedades físicas. Por este hallazgo en 1901, cuando la Academia Sueca de Ciencias concedió por primera vez los premios Nobel, obtuvo el Nobel de Física.

A partir del descubrimiento de los rayos Röntgen, Becquerel descubrió en 1896 una nueva propiedad de la materia. Demostró que las sales de uranio emiten radiaciones cuya existencia no había sido reconocida, y que mostraban notables propiedades, algunas de las cuales eran comparables con las propiedades de la radiación estudiada por Röntgen. Vio que las radiaciones de las sales de uranio se emitían aunque estuvieran en la oscuridad (no era necesario que se

iluminara la sal, como en la fluorescencia). Al efecto lo llamó fosforescencia invisible.

Becquerel comprobó que la nueva radiación ionizaba los gases haciéndolos conductores. Lo que yo hice fue estudiar la conductividad del aire bajo la influencia de la radiación emitida por el uranio, y buscar si existían otras sustancias, además de los compuestos de uranio, que convirtiesen el aire en conductor de la electricidad.

Para ello utilicé un instrumento creado por mi marido Pierre y su hermano Jacques. Ambos habían descubierto el fenómeno que posteriormente se llamaría piezoelectricidad, ya que observaron que si a ciertos cristales se les sometía a variaciones de presión aparecían cargas eléctricas en su superficie, y a la inversa, si esos cristales eran expuestos a la acción de un campo eléctrico se comprimían o dilataban. A partir de estas investigaciones diseñaron el electrómetro de cuarzo piezoeléctrico que permitió el estudio de la actividad radiactiva de las sustancias.

Colocaba el material a estudiar sobre una placa metálica frente a la que se encontraba otra placa metálica que servía de condensador, dentro de un tubo de aire enrarecido (a baja presión), y utilizaba el electrómetro para comprobar si pasaba corriente eléctrica por el aire contenido entre las placas (a mayor intensidad de corriente, mayor actividad radiactiva de la sustancia).

Por cierto, en el Museo Nacional de Ciencias Naturales de Madrid se conservan prototipos de instrumentos creados por mi marido, y en concreto un electrómetro de cuarzo piezoeléctrico de latón y madera que es el segundo ejemplar fabricado por la *Société Centrale de Produits Chimiques* de París, que perteneció al Departamento Curie del Instituto de Radiactividad de la Universidad Central de Madrid (Instituto en el que gentilmente me nombraron Directora Honoraria la primera vez que visité Madrid).

Con estos experimentos comprobé que la emisión de rayos era una propiedad atómica del uranio cualquiera que fueran las condiciones físicas o químicas de la sal. Examiné también otros compuestos de uranio y vi que todos eran activos, y más cuanto más uranio contenían.

Vi también que los compuestos de torio eran muy activos (el óxido de torio sobrepasaba en actividad al uranio metálico), y el niobio, cerio y tántalo parecían ser ligeramente radiactivos.

Lo que me llamó mucho la atención fue que la pechblenda (óxido de uranio) y la calcolita (fosfato de cobre y de uranio) eran mucho más activos que el uranio. La explicación que podía darle a este hecho era que estos minerales tuvieran un elemento mucho más activo que el uranio.

Se lo dije a mi marido y dejó las investigaciones que estaba realizando para ayudarme. Lo que intentamos fue aislar el posible elemento, o elementos, que habíamos detectado indirectamente en los minerales. Yo me encargué de los análisis químicos y Pierre de los físicos. Empezamos a trabajar con una muestra de 100 g de pechblenda y después de tres meses de intenso trabajo pudimos presentar, el 18 de julio de 1898, en la Academia de Ciencias, un artículo titulado "*Sur une substance nouvelle radioactive, contenue dans la pechblende*".

Tras someter a la pechblenda a tratamientos químicos vimos que el cuerpo activo permanecía junto a bismuto, no podíamos separarlo completamente, pero veíamos que al ir

haciendo separaciones incompletas íbamos obteniendo productos cada vez más activos.

No se me olvidará el momento en que, tras haber añadido sulfuro de hidrógeno a nitrato de bismuto y recoger el precipitado para medir su actividad comprobé que era 150 veces más activo que el uranio (parece que estoy viendo mi cuaderno de laboratorio en el que subrayé este dato). Ese mismo día Pierre colocó una muestra de sulfuro de bismuto impuro en un tubo, calentó el vidrio y vio que se depositaba un polvillo negro. El polvillo tenía una actividad 330 veces superior a la del uranio.

Creíamos haber encontrado un metal desconocido hasta el momento, aunque los análisis espectrográficos que hizo Eugène Demarçay todavía no permitían identificar un nuevo elemento. No obstante pedimos que si se confirmaba su existencia se denominara polonio, en honor a mi país, Polonia (soy de Varsovia, mi apellido antes de casarme era Sklodowska).

Quiero destacar que en el artículo que presentamos fue la primera vez que se empleaba la palabra radiactividad (es decir, activa en radiación, que emite radiaciones). Introduje este término porque los rayos de Becquerel se identificaban con los compuestos de uranio y de torio, pero ahora se comprobaba que esta propiedad no era exclusiva de estas sustancias. A las sustancias que presentaban esta propiedad las llamé radiactivas, y a la propiedad radiactividad. Después este nombre se adoptó de forma general.

Por otra parte, en nuestras investigaciones vimos que al separar el bario de la pechblenda podía existir otro elemento con él, ya que si bien la muestra tenía la apariencia química del bario casi puro, la muestra mostraba una actividad tres o cuatro veces mayor que la del uranio. El nuevo elemento debía existir en cantidades minúsculas, pero su actividad debía ser enorme.

Le pedimos ayuda al jefe de los trabajos de química mineralógica de la *École de Physique et Chimie Industrielles*, Gustave Bémont. Al intentar aislar el elemento, primero obtuvimos una sustancia en estado de cloruro hidratado con una radiactividad 60 veces más fuerte que el uranio metálico, pero tras sucesivas separaciones llegamos a una sustancia que tenía una actividad 900 veces mayor que la del uranio. Se nos acabó la muestra pero seguramente podríamos haber conseguido mayor actividad; además los resultados espectrográficos realizados por Demarçay vislumbraban que seguíamos un camino acertado. Tras varios meses de trabajo, el 26 de diciembre presentamos nuestro descubrimiento en la Academia.

Anunciábamos así la existencia de un nuevo elemento mucho más importante que el polonio en cuanto a actividad radiactiva. Propusimos denominarlo radio.

Pero queríamos aislar el elemento, y para ello se necesitaban tratamientos semi-industriales. Gracias al gobierno austriaco logramos varias toneladas de pechblenda (recibimos 8 toneladas entre julio de 1899 y marzo de 1900 de las minas de San Joachimsthal en Bohemia, actualmente Jachymov, en la República Checa), y la *Société Centrale de Produits Chimiques* aceptó colaborar con nosotros. Debo nombrar también la colaboración de André Debierne, un antiguo alumno de Pierre, que fue mi principal ayudante tras su muerte.

Hago un inciso para comentarles que Debierne obtuvo en 1899 una sustancia activa en un precipitado de hierro que separó de la pechblenda y que denominó actinio, elemento

que también descubrió de manera independiente el químico Giesel tres años después.

Continúo con el radio. Poder aislar radio puro fue un proceso muy largo y complejo: en 1902 habíamos logrado, por cristalización fraccionada, obtener 1 dg de cloruro de radio puro, cinco años después habíamos logrado separar 40 cg, y no pudimos aislar radio metálico puro hasta 1910, mediante un proceso electrolítico. Como ven, desde el inicio de nuestras investigaciones pasaron 12 años hasta que pudimos aislar radio (el polonio todavía seguía irreductible). Mi marido ya no conoció ese momento.

Por supuesto este trabajo no podríamos haberlo hecho solos en nuestro laboratorio. Quiero destacar la colaboración desde 1904 con el químico industrial Armet de Lisle que estableció una factoría de radio en Nogent-sur-Marne, corrió con los gastos del tratamiento de la pechblenda y nos dejó, desde 1908, una zona de la fábrica a nuestra disposición.

Con todo lo descrito pueden imaginarse que el radio tenía un precio muy elevado (en 1921, 1g costaba 100.000 dólares), pero su vida media, es decir, el tiempo que tarda en desintegrarse la mitad de los átomos de una muestra, y por tanto disminuir su actividad a la mitad, es de 1600 años, frente a 138 días del polonio y 4500 millones de años del uranio, y puesto que tiene una intensidad 3000 veces superior a la de la misma cantidad de uranio, es el elemento radiactivo que combina vida media e intensidad elevada.

Los radioelementos no se utilizaron sólo con fines industriales o científicos, también médicos.

En 1900 Giesel y Walkoff vieron en Alemania, pero de manera independiente, los efectos biológicos del radio. A partir de estas observaciones mi marido publicó al año siguiente un artículo con Becquerel titulado "La acción fisiológica de los rayos del radio". Exponiéndose durante unas horas a una sal de bario radificado colocada en el brazo, encima de una hoja de celuloide, se producía un efecto parecido al de los rayos de Röntgen: enrojecimiento de la piel, seguido de inflamación, formación de llagas y destrucción de la epidermis, reconstituyéndose muy lentamente con la formación de una cicatriz. Los que trabajábamos con estas sales sufrimos lesiones en las manos, en los dedos y en los ojos. No conocíamos el efecto dañino de la radiación y no utilizábamos medidas de protección.

A su vez sobre 1904 los médicos galos empezaron a ver la importancia de la radiactividad como instrumento terapéutico. Primero pensaron en él como analgésico, como tratamiento de patologías diversas o incluso para rejuvenecer; se aplicaba erróneamente o se le atribuían propiedades que no tenía.

Pero también fue tomando protagonismo la aplicación de sustancias que contuviesen radio sobre superficies con tumores, con el propósito de disminuir su tamaño o eliminarlos completamente, basándose en la capacidad energético-destruccion de estas sustancias. Se estableció así una nueva disciplina médica: la radioterapia.

Poco antes de la Primera Guerra Mundial se creó el Instituto del Radio.

En 1911 comenzó la creación del "Pabellón Pasteur" (que se terminó justo antes del inicio de la guerra), dirigido por el médico Claude Regaud. Estaba destinado a la investigación biológica y médica, y en él se hacían estudios radiofisiológicos.

En 1912 comenzó la construcción del departamento de Física General y Radiactividad, que me ofrecieron dirigir

tanto desde el Instituto Pasteur como desde la Sorbona, y que se denominó el "Pabellón Curie", centrado en investigaciones físicas y químicas, asociado a mi cátedra de la Sorbona y por tanto dependiente de la Facultad de Ciencias. Cuando se inició la guerra en 1914 no estaba totalmente terminado, pero un año después me trasladé a él con la ayuda de mi hija, mi mecánico y mis coches radiológicos en los que pudimos transportar el material.

Dirán que qué es eso de los coches radiológicos, pues bien, a pesar de que la Primera Guerra Mundial sea recordada como "guerra de la química" por la utilización de gases tóxicos, hay otro aspecto de la ciencia que hay que recordar y que demuestra la amplitud que la aplicación de los descubrimientos científicos puede tener: la historia de la radiología durante la guerra.

Tuve la idea de los coches al ver que no había instalaciones radiológicas en los hospitales de campo para localizar balas, fracturas... Solicité a la Cruz Roja francesa y a la Unión de Mujeres de Francia un coche radiológico dotado de una dinamo, un aparato de rayos X, un equipo radiológico, cortinas, pantalas y guantes.

Mi hija Irène y yo nos recorrimos los campos de batalla. También lo condujeron antiguos estudiantes y profesores de la *École Normale* donde trabajé. Al final de la guerra teníamos 20 coches y supervisé la instalación de 200 salas radiológicas en hospitales de lo cual, al igual que todos los que colaboramos en esa tarea, estoy orgullosa, ya que se hicieron más de un millón de radiografías que permitieron diagnosticar huesos fracturados, dislocaciones de articulaciones, localizar balas en tejidos blandos... tan habituales en tiempos de guerra.

(Guarda un momento silencio y continúa su exposición).

Les he hablado del descubrimiento de la radiactividad y del impacto que tuvo, pero debo decir que no sabíamos qué la causaba, cuál era su origen.

Si dijimos desde el principio que era una propiedad atómica de los cuerpos, y pensábamos que o bien los cuerpos radiactivos poseían la energía que emitían o eran transformadores de energía exterior.

En 1899 Pierre Curie y yo vimos que todos los cuerpos situados en el entorno de sales de radio se volvían activos temporalmente, y Ernest Rutherford lo vio para el torio.

Mi marido daba preferencia a la experimentación y desdénaba la especulación teórica. Así nuestra metodología era lenta pero segura: en el estudio de fenómenos desconocidos se pueden hacer hipótesis muy generales pero hay que avanzar paso a paso con la ayuda de la experiencia.

La Ley de las transformaciones radiactivas que habíamos apuntado mi marido y yo, pero que fue desarrollada por Rutherford y Soddy entre 1902 y 1903, era una hipótesis que adquiría un grado creciente de confianza pero no debían rechazarse otras posibilidades.

En 1903 Ramsay y Soddy demostraron espectroscópicamente que la emanación del radio generaba helio.

Les propongo que investiguen los resultados a los que llegaron otros científicos, como Thomson, Villard, Rutherford, Gamow, Gurney y Condon ..., infórmense de cómo se determinó la existencia de radiaciones β , γ y α , y cómo la física cuántica suministraba una explicación satisfactoria para la emisión de partículas α .

Es importante en este punto que distingan que a lo largo de mi exposición les he hablado del descubrimiento de la

radiactividad natural, pero son Irène Curie y Frédéric Joliot quienes descubren la radiactividad artificial.

Ya he citado a lo largo de esta ponencia a mi hija Irène, que continuó mis pasos en el estudio de la radiactividad. Siendo todavía adolescente me acompañó en los trabajos radiológicos durante la guerra de los que ya les he hablado, después estudió en la Sorbona y se graduó, como yo, en Física y Matemáticas. En 1920 entró a trabajar como ayudante en el Instituto del Radio y cinco años después presentó su tesis doctoral titulada “*Recherches sur les rayons α du polonium, oscillation de parcours, vitesse d’émission, pouvoir ionisant*”.

Un año después se casó con Frédéric Joliot que también trabajaba en el Instituto del Radio y al que introduje en el campo de la radiactividad, dedicándose a desarrollar métodos para estudiar depósitos electrolíticos de radioelementos.

Juntos investigaron la medida y caracterización de emisiones radiactivas, y posteriormente se interesaron por los trabajos que se estaban llevando a cabo en el laboratorio Cavendish, bajo la dirección de Rutherford.

En 1919 Rutherford había descubierto que un núcleo de nitrógeno absorbía una partícula alfa, emitiendo un protón y transformándose en un núcleo de oxígeno, y su grupo de investigación descubrió que cuanto más rápidamente viajaban las partículas alfa, más transformaciones generaban.

En 1932 Irène Curie y Frédéric Joliot comprobaron, con una cámara de ionización conectada a un electrómetro y posteriormente con una cámara de niebla, que al trabajar con una muestra de polonio, la radiación que observó Bothe en 1930 (radiación neutra muy penetrante) era capaz de provocar la emisión de protones de una capa de parafina.

La lectura del artículo que Curie y Joliot escribieron sobre estos resultados le sirvió a Chadwick, *assistant director* de investigación del Cavendish, para descubrir el neutrón, que Rutherford había supuesto retomando la idea que habían dado otros científicos años antes.

En 1934 mi hija Irène y Frédéric Joliot descubrieron la radiactividad artificial. Vieron que cuando irradiaban una lámina de aluminio con una preparación de polonio, la lámina continuaba siendo radiactiva aún después de eliminar la preparación de polonio. Observaron lo mismo con el boro y con el magnesio.

Fue para mí toda una alegría tener en mis manos el tubo de cristal que mi hija y Frédéric me dieron con el primer radioelemento artificial. Un año después les concedieron el Premio Nobel de Química.

El descubrimiento de la radiactividad artificial supuso el nacimiento de una nueva etapa, y todo un desarrollo de la física nuclear hasta la actualidad que les propongo estudiar. Fermi, Hahn, Strassmann, Meitner, Frisch... son algunos de sus primeros protagonistas.

Como curiosidad les comento que Joliot creó el primer ciclotrón de Europa occidental.

Hagan un estudio completo, de modo que reflexionen sobre las aplicaciones negativas de estos conocimientos, como son las bombas atómicas, pero también sobre las positivas, como la utilización de la energía nuclear para generar electricidad o los grandes avances en medicina nuclear. Infórmense también de las aplicaciones que la física nuclear tiene en muchos ámbitos, se sorprenderán...

No hay que temer nada en la vida, sólo hay que entenderlo. Les animo a que se interesen por la Ciencia, por la Química, forma parte de sus vidas, y es con el conocimiento científico como una sociedad puede crecer.

Muchas gracias.

COORDINADOR: Muchas gracias por su exposición, si le parece empezamos el turno de preguntas.

(Dirigiéndose a los alumnos) Aprovechad la ocasión de poder preguntar lo que queráis a una mujer que nos acaba de relatar el gran trabajo que la llevó a ganar dos Premios Nobel.

ALUMNO 1: ¿Qué le gustaba hacer cuando tenía nuestra edad?

M. CURIE: (*Más cercana*) La ciencia me apasionaba y es a lo que me dediqué profesionalmente, pero también me gustaba la sociología y la literatura, leía mucho y la poesía me encantaba. También me ha gustado siempre disfrutar de la naturaleza y el ejercicio físico, andar por la montaña, nadar y remar en el mar, trabajar en el jardín...

Os recomiendo estar siempre activos, contribuye a enriquecerse como persona.

ALUMNO 2: ¿Y cómo podía sacar tiempo para todo?, ¡yo no tengo tiempo de estudiar todas las asignaturas!

M. CURIE: Planificándome y teniendo claro que para conseguir lo que se quiere hay que trabajar, esforzarse.

La mayoría de vosotros tenéis muchas más facilidades que las que tuvimos otras generaciones; tuvimos dificultades económicas, geográficas, y en el caso de las mujeres una dificultad añadida por serlo.

Yo en concreto quería estudiar Matemáticas y Física en París, era la pequeña de cinco hermanos, mi madre murió cuando yo tenía 9 años, y la situación económica en casa impedía que todos fuéramos a la Universidad, por lo que hice un acuerdo con mi hermana Bronia, que quería estudiar Medicina en París, para que pudiéramos estudiar las dos. Primero estudiaría ella, y yo trabajaría y la ayudaría económicamente, y cuando ella fuera médico, iría yo a estudiar a París con su ayuda. Así fue, y tuve que trabajar duro, muy duro, como institutriz, para poder estudiar en la Universidad de París. Pero lo conseguí. Inicié con 24 años mis estudios en la Facultad de Ciencias de la Sorbona, en la que, de 1825 alumnos matriculados en 1º solamente 24 éramos mujeres, y tuve que estudiar intensamente desde el principio, porque vi que mis compañeros franceses estaban mucho mejor preparados que yo.

Mi vida posterior tampoco fue fácil. Me casé con 28 años, he tenido dos hijas, con 30 años tuve la primera y con 37 años la segunda, y me quedé viuda con 38 años (mi marido murió en un accidente de tráfico).

Debo decir que mi suegro se fue a vivir con nosotros al poco tiempo de nacer mi primera hija, y me ayudó en el cuidado y educación de las dos, pero murió cuando mi hija pequeña tenía 5 años y la mayor 12.

Como os imaginaréis esta situación y dedicarme a la docencia y a la investigación requirió trabajar muchas horas al día, y tener que renunciar a muchas cosas, pero tengo un principio: no dejarse abatir ni por los seres ni por los acontecimientos. Además, recordaba lo que mi esposo solía decir a veces, que, incluso sin él, debía continuar mi trabajo.

ALUMNA 3: Pero lo habrá tenido mucho más difícil por ser mujer, ¿verdad?

Ha sido difícil ser mujer en un ámbito, en mi época, reservado a los hombres.

Sólo otra mujer se graduó el año que yo de toda la Universidad de París (y el año que me gradué en Matemáticas sólo otras 4 mujeres se graduaron conmigo). Fui la segunda mujer en convertirme en doctora en Ciencias Físicas (la primera fue la científica alemana Else Neumann en la Universidad de Berlín) y la primera mujer que dio clase en una Universidad, en la Sorbona, lo que creó una gran expectación.

A mi marido le dieron una cátedra en la Facultad de Ciencias desde que nos concedieron el Premio Nobel de Física, cátedra que pudo disfrutar por poco tiempo (no llegó a dos años, se la dieron en octubre de 1904 y murió el 19 de abril de 1906). Cuando murió me propusieron sucederlo en sus clases. Dudé si aceptarlo o no, pero lo hice; empecé las clases el 5 de noviembre, como *professeur-adjoint* y desde 1910 fui *professeur titulaire*.

Seguramente os estaréis preguntando: ¿me habrían propuesto la cátedra si no hubiera ocurrido aquel fatal accidente?...

Oiréis también los comentarios de personas que opinan que yo recibí el Premio Nobel gracias a mi marido...

Por mi parte sí os puedo decir algo, mi trabajo en el laboratorio y en el aula no ha sido menor por ser mujer, pero no sé si, aún con la misma contribución científica, habría tenido las mismas oportunidades sin la ayuda de mi marido... Pensad en ello.

ALUMNO 4: Tengo entendido que, a pesar de haber obtenido dos premios Nobel, no llegaron a admitirla en la Academia de las Ciencias de Francia...

(*El coordinador interviene*)

COORDINADOR: No es de extrañar, las Academias de Ciencias han sido muy poco proclives a admitir mujeres entre sus miembros. La *Académie des Sciences* de París no admitió como miembro de pleno derecho a una mujer hasta 1979; en España la primera mujer que se admitió en la Academia de Ciencias de Madrid fue Margaritas Salas en 1986, y otros países tienen todavía mucho por hacer en este aspecto. La introducción de la mujer en todos los ámbitos ha sido y está siendo muy difícil.

M. CURIE: (*Dirigiéndose a los alumnos*) Investigad desde cuándo en España y en otros países las mujeres pueden estudiar, dedicarse a la Ciencia... analizadlo. Consultad fuentes bibliográficas que os permitan conocer ejemplos concretos de mujeres dedicadas a la Ciencia a lo largo de la historia y en la actualidad. Así veréis el papel de la mujer en la Ciencia, y si hay diferencias comparando épocas distintas y países distintos.

(*Tras responder a todas las preguntas Marie Curie termina su intervención*).

Espero haberos transmitido además de breves aspectos del descubrimiento de la radiactividad, mi amor por la Ciencia y mi gusto por el esfuerzo.

Estudiad, la recompensa será aprender, y los conocimientos os darán la posibilidad de ser más libres.

Mis padres se dedicaban a la enseñanza y me inculcaron creer profundamente en la importancia de la educación. Mis primeras clases de Matemáticas, Física y Química las recibí de mi padre, y yo di clase a mis hijas y a los hijos de mis compañeros durante dos años en una especie de cooperativa en la que cada uno dábamos un día de clase a la semana a nuestros hijos en nuestro lugar de trabajo. Quiero con ello, por último, destacar la labor de vuestros profesores, que son claves para

la cultura científica de los futuros ciudadanos, y para favorecer el nacimiento de vocaciones científicas, fundamentales en cualquier sociedad.

En este Año Internacional de la Química pensad que vosotros sois el futuro de esta Ciencia, tenéis que ser conscientes de su importancia en el desarrollo de vuestras vidas, sea cual sea vuestra futura profesión, pero además puede que muchos de vosotros os encarguéis de enseñarla, de investigar en ella... en definitiva, de contribuir a mejorar las condiciones y la calidad de vida de los demás. Os animo a ello. Muchas gracias por vuestra atención.

Análisis de la actividad y propuesta de nuevas actividades

Puesto que todos los alumnos habrán recabado información sobre Marie Curie, es interesante que se haga un análisis de la actividad en el que se pongan de manifiesto las diferencias entre las informaciones obtenidas en función de las fuentes consultadas.

Debo decir que me ha resultado llamativo ver hasta qué punto varían los datos no sólo entre distintas fuentes, sino dentro de la misma fuente; en concreto dentro de un mismo libro pueden encontrarse fechas o comentarios incoherentes con lo dicho en páginas anteriores.

Es importante que los alumnos conozcan la bibliografía utilizada para la elaboración del texto, así como proponerles su consulta si son fuentes que no habían utilizado cuando buscaron información sobre Marie Curie. De toda la bibliografía consultada, se ha seleccionado la siguiente para la redacción del texto:

- Páginas web que se han considerado representativas.⁶⁻¹³
- Libros que pueden encontrarse en las librerías,¹⁴⁻²⁷ y que por tanto pueden recomendarse a los alumnos para fomentar la lectura de libros de divulgación científica.
- Libros que no están a la venta en las librerías pero que, a través de la web,²⁸ pueden leerse gratuitamente,^{29,30} o descargarse gratuitamente.³¹⁻³⁶
- Libros de los que pueden leerse fragmentos³⁷⁻⁴⁰ a través de la web.⁴¹
- Artículos de revistas que pueden entregarse a los alumnos.⁴²⁻⁴⁹

Además del necesario análisis de los contenidos científicos, puede ser interesante analizar con los alumnos cómo se ha presentado a Marie Curie.

En el texto expuesto he intentado mostrar a Marie Curie como una mujer muy trabajadora que amaba lo que hacía, más que como una persona fuera de lo común, como está reflejada en muchas de sus biografías. Este modo de presentar al protagonista se repite en otras biografías de científicos que, según palabras de Kragh,⁵⁰ logran convertirse en superventas glorificando, novelizando al héroe como un genio que lucha contra un mundo contemporáneo estúpido.

Creo que mostrar al científico de un modo real, como la persona que es o ha sido, con sus valores, pero también con sus limitaciones, puede contribuir mucho más a fomentar en el alumno su interés por la Ciencia.

El análisis de la actividad puede incluir también el análisis del cartel diseñado para anunciarla, en concreto la fecha

elegida y la fotografía expuesta. Se les puede pedir a los alumnos que indiquen si la fecha es representativa de algún acontecimiento relacionado con Marie Curie, y qué aspectos reflejados en la exposición sugiere la fotografía. En concreto en el cartel expuesto (Figura 1) he elegido el 11 de diciembre porque fue el día en que Marie Curie dio su conferencia Nobel, al día siguiente de la ceremonia de concesión del Premio Nobel de Química, y la fotografía, seleccionada entre todas las encontradas en la bibliografía, porque refleja a una mujer entregada al trabajo en un laboratorio de Química.

Una vez que se ha hecho el análisis en el aula, y teniendo en cuenta que en el texto Marie Curie anima a los alumnos a que investiguen acerca de la radiactividad, de otros científicos, y en concreto de mujeres que han jugado y juegan un papel importante en la Ciencia, puede proponerse, si el profesor lo estima conveniente en función de los resultados obtenidos con la actividad, que los alumnos a lo largo del curso, por grupos heterogéneos (en el grupo debe haber alumnos de cada una de las modalidades de Bachillerato) elaboren un texto sobre una persona célebre dedicada a la Ciencia, en el que de un modo creativo pero riguroso, se trate algún aspecto de uno o varios de los temas que figuran en los contenidos de la asignatura.

En la selección de la bibliografía, en la elaboración del texto y diseño del cartel que anuncie la actividad y en la preparación de la exposición contarán con la orientación del profesor de la asignatura.

Si se sugieren textos escritos en inglés y francés, la actividad puede realizarse en colaboración con el Departamento de Lenguas Extranjeras, como actividad interdisciplinar.

En concreto si se quiere continuar estudiando la figura de Madame Curie tras la actividad descrita, la revista *Chemistry International* publicó recientemente un monográfico sobre diversos aspectos de Marie Curie,⁵¹ que puede trabajarse en la materia de Lengua Extranjera (Inglés).

También, tanto en la materia de Inglés como de Francés, pueden verse películas o fragmentos de ellas en versión original sobre Madame Curie,^{52,53} haciendo un debate posterior en el que se analice la película en base a lo trabajado anteriormente.

Conclusiones

Considero que la lectura en clase del texto sobre Marie Curie puede ser útil para fomentar la divulgación científica, desarrollar destrezas básicas y despertar el interés de los alumnos por la Ciencia y por seguir profundizando en su estudio, tanto en el campo de la radiactividad como en la obra de otros científicos.

Este modo de trabajar permite desarrollar competencias necesarias para la vida laboral y estudios posteriores:

- Competencia en comunicación lingüística: mediante esta actividad se aprende a construir un discurso, se argumenta y comunica.
- Competencia digital y tratamiento de la información: este trabajo permite la búsqueda, recogida, selección, procesamiento y presentación de la información de diferentes fuentes.
- Competencia para aprender a aprender: permite al alumno/a construir y transmitir el conocimiento científico.
- Competencia en autonomía e iniciativa personal: con esta actividad se contribuye a la formación de un espíritu crítico, capaz de cuestionar dogmas y desafiar prejuicios.

Además esta actividad, unida a la creación de textos sobre otros científicos célebres de la manera expuesta, en cursos claves en los que los estudiantes se orientan hacia un tipo de estudios u otro, puede contribuir a fomentar vocaciones científicas.

No obstante puede aplicarse en otros cursos, tanto de Secundaria como de Universidad, adaptando la bibliografía sugerida y la profundización de los conceptos en función de la asignatura y el nivel al que va dirigido.

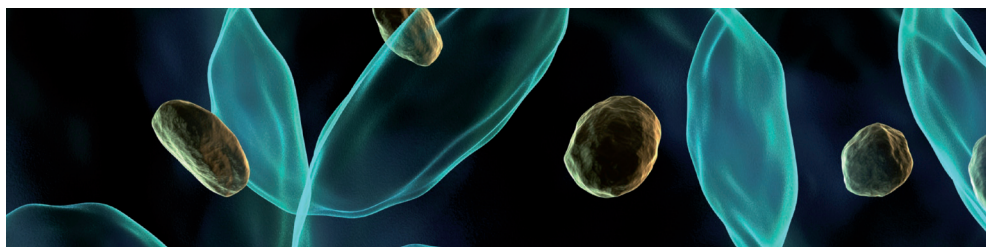
Agradecimientos

Mi agradecimiento a todas las profesoras y profesores que he tenido a lo largo de mi vida, que me han permitido amar la Química y disfrutar enseñándola, y me han transmitido con su trabajo diario, que ser excelente profesional no es una cuestión de género.

Bibliografía

1. Resolución aprobada por la Asamblea General 63/209, Año Internacional de la Química en la 72^a sesión plenaria. 19 de diciembre de 2008. Naciones Unidas, A/RES/63/209. Distr. General 3 de febrero de 2009.
2. <http://euchems.org/IYC11/index.asp>
3. Decreto 67/2008, de 19 de junio, del Consejo de Gobierno, por el que se establece para la Comunidad de Madrid el currículo de Bachillerato. *B.O.C.M.* 152, 27 de junio de 2008.
4. http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1903/marie-curie-photo.html
5. <http://quimicaysociedad.org>
6. http://nobelprize.org/nobel_prizes/
7. <http://www.curie.fr/fr/linstitut-curie/histoire-et-musee-curie/histoire-de-linstitut-curie/histoire-de-linstitut-curie-0020>
8. <http://www.aip.org/history/curie>
9. <http://photos.aip.org>
10. <http://www.staff.amu.edu.pl>
11. http://www.sciencemuseum.org.uk/onlinestuff/stories/marie_curie_and_the_history_of_radioactivity.aspx
12. <http://www.mncn.csic.es>
13. <http://www.nist.gov/pml/general/curie/>
14. J. M. Sánchez Ron, *Marie Curie y su tiempo*, Drakontos Bolsillo. Crítica, Barcelona, 2009.
15. O. Menéndez, *Bajo la estirpe de Hypatia*, Es ediciones, Madrid, 2009.
16. M. J. Casado Ruiz de Lóizaga, *Las damas del laboratorio*, Debate, Madrid, 2006.
17. P. Strathern, *Curie y la radiactividad*, Siglo XXI de España Editorial, Madrid, 1999.
18. B. Goldsmith, *Marie Curie, genio obsesivo*, Antoni Bosch editor, Barcelona, 2005.
19. S. Dry, *Curie*, Ediciones Tutor, Madrid, 2006.
20. D. Brian, *El clan Curie*, Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 2007.
21. M. Gordon, *La descubridora del radio. Madame Curie. Biografía joven*, Casals, Barcelona, 2002.
22. P. Moore, *E=mc². Las grandes ideas que formaron nuestro mundo*, Lisma Ediciones, Madrid, 2005.

23. C. Blanco, *Mentes maravillosas que cambiaron la humanidad*, LibrosLibres, Madrid, **2007**.
24. R. M. Roberts, *Serendipia*, Alianza Editorial, Madrid, **2004**.
25. I. Asimow, *Momentos estelares de la ciencia*, Alianza Editorial, Madrid, **2003**.
26. O. Sacks, *El tío Tungsteno*, Compactos Anagrama, Barcelona, **2007**.
27. D. Ganten, T. Deichmann y T. Spahl, *Vida, naturaleza y ciencia*, Taurus, Santillana Ediciones Generales, Madrid, **2008**.
28. <http://gallica.bnf.fr>
29. *Leçons de Marie Curie. Recueillés par Isabelle Chavannes en 1907. Physique élémentaire pour les enfants de nos amis*, EDPS Sciences, Les Ulis, **2003**.
30. M. Curie, *Traité de radioactivité*, Gauthier-Villars, Paris, **1910**.
31. M. Sklodowska Curie, *Recherches sur les substances radioactives*, Gauthier-Villards, Paris, **1904**.
32. M. Curie, *Les rayons α , β , γ des corps radioactives en relation avec la structure nucléaire*, Hermann et C^{ie} éditeurs, Paris, **1933**.
33. M. Curie, *La radiologie et la guerre*. Nouvelle collection scientifique. Librairie Félix Alcan, Paris, **1921**.
34. M. Curie, *Pierre Curie*, Les grands hommes de France, Payot, Paris, **1924**.
35. *Oeuvres de Pierre Curie*, Éditions des archives contemporaines, Gordon and Breach Science Publishers, Montreux, **1984**.
36. *Pierre et Marie Curie. Exposition*, Bibliothèque Nationale, Paris, **1967**.
37. S. B. McGrayne, *Nobel Prize Women: their lives, struggles and momentous discoveries*, Joseph Henry Press, Washington, **1998**.
38. *Nobel lectures. Chemistry 1901–1921*, World Scientific Publishing, Singapore, **1999**.
39. J. Jaramillo, *Lo humano de los genios*, Editorial de la Universidad de Costa Rica, **2003**.
40. M. Bailey, *Marie Curie. A biography*, Greenwood Publishing Group, Westport, **2004**.
41. <http://books.google.es>
42. R. Wolke, *J. Chem. Educ.*, **1988**, 65, 561–563.
43. H. Walton, *J. Chem. Educ.*, **1992**, 69, 11–15.
44. J. Bermúdez, *Química e Industria*, **1995**, 7, 456–459.
45. F. Bayo, *Química e Industria*, **2007**, 568, 31–35.
46. *Seguridad Nuclear*, **2002**, 23, 40–41.
47. *Ciencia e Investigación*, **1998**, 1, 2.
48. *Journal of Electrostatics*, **2009**, 67, 2–3, 524–530.
49. X. Roqué, *Arbor*, **1997**, 156:613, 25–49.
50. H. Kragh, *Introducción a la Historia de la Ciencia*, Editorial Crítica, Barcelona, **1989**.
51. IUPAC's Chemistry International Publication of Marie Skłodowska Curie: A Special Issue Commemorating the 100th Anniversary of Her Nobel Prize in Chemistry. http://www.iupac.org/publications/ci/2011/real_pages/Jan11CI/index.html
52. M. LeRoy, *Madame Curie*, Metro Goldwyn Mayer, USA, **1943**.
53. C. Pinoteau, *Les Palmes de Monsieur Schutz*, France 2 Cinéma, France, **1997**.



JORNADAS SOBRE INVESTIGACIÓN Y
DIDÁCTICA EN ESO Y BACHILLERATO

Madrid 19 a 21 de abril de 2012
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad Complutense de Madrid

II Congreso de Docentes de Ciencias

(Biología, Geología, Física y Química)

Información y contacto:

<http://CongresoDocentesCiencias.AwardSpace.info>
e-mail: congreso.docentes@gmail.com

Inscripción:

40 € para colegiados, personal y alumnos de la UCM
60 € para no colegiados

Comité organizador:

Dra. Marisa González Montero de Espinosa. Grupo de Investigación "Epinut" de UCM
Dr. Alfredo Baratas Díaz. Vicedecano de la Facultad de Ciencias Biológicas, UCM
Dr. Antonio Brandi Fernández. Director Editorial de Santillana



SANTILLANA

Collegio Oficial de Biólogos
de la Comunidad de Madrid

MUNCVT
Ministerio de Educación y Ciencia

HN

UNED
Universidad Nacional de Educación a Distancia

cofis

cofis

cofis

cofis

cofis

cofis

De Paracelso a la medicina moderna: donde la química y la física van de la mano

Juan José Serrano-Pérez

Resumen: A lo largo del siglo XVI los médicos se percataron de que la física y la química eran muy importantes en el arte de curar. La medicina moderna se basa en estos conocimientos para entender cómo se producen los cambios en el organismo, y cómo provocarlos o evitarlos. Fue Paracelso el primero que introdujo la terapia química. El impacto de sus ideas fue muy significativo y muchos científicos las siguieron. En la actualidad, la medicina tiene poco que ver con la disciplina clásica practicada en tiempos de Hipócrates o Galeno.

Palabras clave: Historia de la química, historia de la medicina, aplicaciones médicas de la física y la química, fototerapia, terapia fotodinámica.

Abstract: Throughout the XVI century physicians realized that physics and chemistry were very important in the art of healing. Modern medicine relies on this knowledge in order to understand how changes are made in the body and how they could be caused or prevented. It was Paracelsus who first introduced chemical therapy. The impact of his ideas in those days was shown by the increasing number of followers of such a new trend. Nowadays, medicine is barely related to the classical discipline practiced by Hippocrates or Galen.

Keywords: History of chemistry, history of medicine, medical applications of physics and chemistry, phototherapy, photodynamic therapy.

Introducción

Dado que todos los procesos que tienen lugar en la naturaleza se pueden explicar mediante la física y la química, la medicina ha bebido mucho de estas disciplinas para entender por qué suceden determinados cambios en un organismo y cómo evitarlos o provocarlos. Así, con el paso del tiempo, se han generado importantes avances, tanto en la terapéutica¹⁻⁴ (quimioterapia, radioterapia, cirugía con láser...) como en el diagnóstico⁵⁻⁹ (radiografías, imágenes por resonancia magnética, radiofármacos para localizar tumores, uso de ultrasonidos para estudiar flujos sanguíneos...). El objetivo de este artículo es bosquejar algunos de los puntos clave de este desarrollo histórico, que ha culminado en la actualidad con una necesidad creciente de entender el *por qué* de las cosas con el fin de diseñar mejores fármacos y estrategias terapéuticas. Asimismo, se destaca el papel de la disciplina conocida como *fototerapia* como ejemplo de la asociación de la física, la química y la medicina con fines terapéuticos. Pese a que los efectos beneficiosos de la luz son conocidos

desde hace siglos, no es hasta la primera década del siglo XX cuando empieza a florecer el estudio de esta disciplina.

Los primeros pasos

¿Cómo empezaron a usarse los compuestos químicos para combatir las enfermedades? Probablemente el origen de estas prácticas se pierda en la noche de los tiempos. Pese a que los pioneros carecían de un marco teórico para explicar los fenómenos que estaban intentando provocar, consiguieron recopilar una serie de conocimientos prácticos, con el método de ensayo y error, que fueron transmitidos de generación en generación, y así estas técnicas prosperaron con el paso de los siglos. Fueron los alquimistas, con Jabir ibn-Hayyan¹⁰ a la cabeza, los que más empeño pusieron en introducir los remedios químicos en la medicina. El objetivo de la alquimia era transmutar los metales bajos en oro, y Jabir estaba convencido de que el proceso requería la presencia de un catalizador,* algo que ya se había aventurado en el siglo IV. Este catalizador era llamado *al-iksir* (elixir). El elixir no tardó en ser considerado un remedio capaz de curar muchas enfermedades, más tarde se convirtió en una panacea (capaz de curar *todas* las enfermedades) y, finalmente, se convirtió en el elixir de la vida, capaz de otorgar la eterna juventud. A partir del siglo XIII, el elixir de los árabes se convirtió en la “piedra filosofal”, a la cual no tardaron en atribuírsele propiedades medicinales. Así, los alquimistas empezaron a prescribir elixires para tratar diversas enfermedades. Por desgracia, a diferencia de lo que ocurre en la actualidad en el largo proceso de comercialización de un fármaco para uso humano, estos elixires eran utilizados sin ningún control y, frecuentemente, en dosis elevadas y tóxicas, de modo que podía ser peor el remedio que la enfermedad.



J. J. Serrano-Pérez

Imperial College London, Department of Chemistry,
South Kensington Campus, Exhibition Road, SW7 2AZ London (UK).
C-e: j.serrano-perez@imperial.ac.uk, juan.serrano@uv.es

Recibido: 26/06/2011. Aceptado: 28/10/2011.

* Aunque se conocía que esta sustancia podía acelerar una reacción química sin ser alterada, el término no fue definido de forma precisa hasta el siglo XIX, gracias a los trabajos de J. J. Berzelius.

Un cambio de mentalidad

En el siglo XVI se produjeron importantes cambios que pusieron en tela de juicio la doctrina galénica tradicional¹¹ y que relacionaban la alquimia con la medicina. Paracelso (Theophrastus Bombast von Hohenheim) fue el principal impulsor de la *iatroquímica* que, junto a la *iatrofísica*, introdujo cambios en la concepción de la medicina, pretendiendo reducir los fenómenos del organismo a explicaciones químicas y a explicaciones físicas, respectivamente. Hasta ese momento, el uso de productos químicos en medicina constituía la excepción y no la regla. Las ideas de Paracelso, recogidas en la obra *Labyrinthus medicorum errantium* (1553), influyeron de forma decisiva, aunque no sin gran controversia, en la medicina posterior. De hecho, en el siglo XVI, la única cátedra de medicamentos químicos era la de *Remediis morborum secretis, et eorum usu* (“Remedios secretos de las enfermedades y su utilización”), que la Universidad de Valencia creó en 1591, y cuyo titular fue el médico Llorenç Coçar,¹¹ autor del *Dialogus veros medicinae fontes indicans* (“Diálogo que indica las verdaderas fuentes de la medicina”) en 1589, en el que destacó la importancia de la química para el médico.

Las nuevas ideas fueron calando paulatinamente. Durante el siglo siguiente, los médicos y farmacéuticos franceses vinculados a la corte fomentaron la práctica de la medicina química en París. En el Jardín del Rey se pretendía complementar la formación de los estudiantes de medicina y farmacia, haciendo hincapié en la utilidad médica de la química.

En el siglo XVIII, G. W. Leibniz fue clave en las modernas teorías de los seres vivos, considerando que el organismo era una máquina natural para cuya comprensión no era necesario recurrir a un agente inmaterial causante de los fenómenos vitales, característica esencial de la posición filosófica conocida como *vitalismo*.[†] Durante esos años muchos de los primeros cursos de química fueron impartidos en las facultades de medicina o en instituciones dirigidas a la formación de boticarios.^{11,12} En la segunda mitad del siglo destaca la figura de Antoine Fourcroy, para quien la aplicación de la química moderna podía llegar a producir una “revolución médica”.¹² En 1800 publicó su tratado *Système des connaissances chimiques*, y fue además editor de una revista titulada *La médecine éclairée par les sciences physiques*, cuyo objetivo era, precisamente, fomentar la aplicación de todas las ciencias a la medicina. Asimismo, redactó numerosos artículos destacando que los progresos realizados en el análisis químico permitirían conocer mejor la naturaleza de los productos terapéuticos.

Este cambio de mentalidad se propagó como un reguero de pólvora por toda Europa. En 1795, el cirujano naval Juan Manuel de Aréjula, a la sazón catedrático de química en el Colegio de Cirugía de Cádiz, fue el encargado de pronunciar el discurso de apertura del año académico, y decidió hablar *Sobre la necesidad de la química en la teoría, y la práctica de la medicina*. En su alocución destacaba que los mismos procesos que tienen lugar fuera del organismo tienen lugar también dentro del mismo. Aréjula también señalaba que ya no era posible concebir cómo un facultativo podía decidir entre un remedio u otro sin el conocimiento de las propie-

dades químicas.¹² “*¡Pero qué cosa más grande! —exclamaba Aréjula en el clímax de su discurso— haber llegado el Químico a mostrar que los mismos principios próximos, que se hallan en el Animal, se encuentran igualmente en el Vegetal y que entre sí sólo se diferencian por la proporción de los principios remotos*”.

La medicina científica

A partir del siglo XIX la medicina dejó de ser un “arte” para pasar a ser verdaderamente “científica”, especialmente a través de la fisiología. Como dijo Hermann von Helmholtz,¹¹ “*los fisiólogos creían que era el principio vital el que producía los procesos de la vida, y que se rebajaba la dignidad y naturaleza de esta si alguien expresaba la creencia de que la sangre era conducida a través de las arterias por la acción mecánica del corazón, o que la respiración tenía lugar siguiendo las leyes habituales de la difusión de los gases. Por el contrario, la generación actual trabaja duramente para encontrar las causas reales de los procesos que tienen lugar en un cuerpo vivo. No suponen que exista ninguna diferencia entre las acciones químicas y las mecánicas en un cuerpo vivo y fuera de él*”. Estudiando la producción de calor durante la contracción muscular, Helmholtz demostró que el calor era producido por los propios tejidos (no existían “fuerzas vitales” misteriosas para mover un músculo). Sus estudios le llevaron a formular, en 1847, el principio de conservación de la energía, el cual constituye un rasgo esencial de la naturaleza.

En este siglo se produjo un avance espectacular de los saberes médicos merced a la aplicación de los nuevos descubrimientos en las ciencias físico-químicas. Tal fue la esencia de la *medicina científica*, una corriente que encontró en Claude Bernard¹² a su mejor exponente, autor del célebre *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale* en 1865. Pasteur calificó esta obra como “*monumento en honor del método que ha constituido las ciencias físicas y químicas desde Galileo y Newton, y que Claude Bernard se esfuerza por introducir en la fisiología y en la patología*”. Además, el desarrollo de la química permitió el estudio sistemático y el uso racional de antisépticos, anestésicos y vacunas.¹¹

En España, Pedro Gutiérrez Bueno, boticario mayor de Su Majestad, publicó un *Prontuario de Química, Farmacia y Materia Médica* en 1815, en el que resaltaba que la química era imprescindible para recetar los medicamentos adecuados para tratar una determinada enfermedad, señalando que “*la mayor parte de los Médicos y Cirujanos del día hablan de la Química, como indispensable para el buen desempeño de su profesión, pues ella les enseña a conocer los instrumentos de que se valen para la curación de sus enfermos; y así es, que sin algún conocimiento de esta ciencia no pueden saber las alteraciones que sufren los medicamentos, y alimentos en su mixtion, caminando á ciegas en la prescripción de los diferentes compuestos que piden en sus fórmulas*”.

La importancia de la química en los procesos vitales empezó a ser conocida por el público en general. Por ejemplo, en la obra maestra *La dama de blanco* (escrita por Wilkie Collins y publicada en 1860; está considerada como una de las primeras novelas de misterio), el conde Fosco pronuncia un sentido alegato destacando el poder de la química (aunque en el mal sentido, ya que es uno de los villanos de la historia):

[†] Esta teoría fue descartada por la mayoría de científicos cuando en 1828 Friedrich Wöhler obtuvo un compuesto orgánico (urea) a partir de una sustancia inorgánica (cianato amónico).

“*Dadme química a mí, a Fosco, y cuando Shakespeare acaba de concebir Hamlet y se sienta para ejecutar su concepción yo, echando en su comida diaria unos granitos de polvos, reduciré su inteligencia influyendo sobre su cuerpo, hasta que su pluma escribiese la más abyecta tontería que jamás haya degradado papel alguno[...]. La cena de Nerón le transformará en el hombre más manso antes de que pueda digerirla; y el desayuno de Alejandro Magno le hará poner pies en polvorosa al ver al enemigo esta misma tarde*”.

La física y la química en la medicina actual

En la actualidad, la física y la química están muy presentes en la práctica médica diaria. Por ejemplo, el uso del láser se ha generalizado como una herramienta muy útil,^{13,14} así como las aplicaciones de la radioterapia^{3,15-17} y la quimioterapia.^{18,19} En los hospitales es muy frecuente el uso de ecografías, electrocardiogramas y encefalogramas, los rayos X,^{7,9} las diversas técnicas de tomografía²⁰⁻²⁴ y las imágenes por resonancia magnética.²⁵⁻²⁷

En el terreno de la física, las radiaciones ionizantes de mucha mayor energía que la radiación visible son capaces de atravesar los tejidos y, al ser absorbidas en mayor o menor medida en función de la densidad de los mismos, permiten obtener imágenes del interior del cuerpo humano.²⁸ De este modo, tenemos aplicaciones en *imagen médica* con los rayos X, RMI^{28,29} (*magnetic resonance imaging*, resonancia magnética de imagen), el diagnóstico por rayos X, la tomografía axial computarizada³⁰ (TAC), o la PET^{31,32} (*positron emission tomography*, tomografía por emisión de positrones), con la cual podemos analizar el funcionamiento de determinados órganos. También es común la SPECT (*single photon emission computed tomography*, tomografía computarizada por emisión de fotones individuales), que es muy parecida a una radiografía pero utilizando rayos gamma, y se usa principalmente para el diagnóstico de enfermedades coronarias o cerebrales.³³ Muchas de estas técnicas emplean radiotrazadores o radiofármacos y muestran cómo están funcionando los órganos y tejidos explorados o revelan alteraciones de los mismos a nivel molecular. Así, en la SPECT se suelen emplear los rayos gamma que producen isótopos radiactivos como el tecnecio-99, y en el PET se emplean comúnmente³⁴ el carbono-11, nitrógeno-13, oxígeno-15 y flúor-18.

Asimismo, se puede emplear la radiación en el tratamiento de lesiones oncológicas^{28,32,35-37} (sustituyendo el bisturí por haces de partículas) por radioterapia externa con fotones y electrones, hadrónterapia con protones e iones pesados y braquiterapia. El objetivo es, lógicamente, destruir el tejido enfermo ocasionando el menor daño posible al tejido sano.

El láser³⁸ se ha convertido en las últimas décadas en un recurso esencial en estudios biológicos y médicos, tanto en diagnóstico (medida de absorción o dispersión óptica, distinción de tejidos en imagen médica) como en terapia (modificación del material biológico), y su uso es frecuente en odontología, oftalmología (cirugía refractiva),³⁹ neurocirugía, otorrinolaringología, oncología y dermatología.

Las señales ultrasónicas también se usan como método no invasivo en diagnóstico^{40,41} (ecografía, elastografía, ultrasonografía vascular mediante técnicas Doppler) y como medio de destrucción de tejidos malignos^{37,40} o de cálculos renales y biliares.

También el estudio de los campos magnéticos creados por la actividad eléctrica de las neuronas puede ser muy útil para estudiar la dinámica cerebral, como en el caso de la magnetoencefalografía.⁴²⁻⁴⁴

Por lo que respecta a la química, la *química médica* o *química farmacéutica* abarca el diseño y síntesis de moléculas con actividad biológica y nuevos fármacos, prestando especial interés a los procesos bioquímicos que pueden modular.⁴⁵ En este campo multidisciplinar no sólo es importante la síntesis orgánica, sino también la química computacional⁴⁶ para estudiar el mecanismo de acción a nivel molecular y la relación estructura-actividad de un determinado compuesto. En una encuesta realizada en 2003, se constató que el 14,8% de los miembros de la *American Chemical Society* (ACS) menores de 40 años estaban especializados en química médica o farmacéutica.⁴⁷

La base del desarrollo farmacéutico actual se forjó a principios del siglo XX, con el descubrimiento de que las células poseen receptores específicos para las moléculas de los fármacos, hipótesis que se basó en diversos hechos bien conocidos, como la capacidad de muchas células de responder de forma altamente selectiva a concentraciones extraordinariamente pequeñas de determinadas sustancias; o la especificidad química de muchos fármacos, de modo que, dados dos enantiómeros, uno de ellos puede actuar como bloqueante del receptor biológico, disminuyendo la actividad del otro; o incluso uno de ellos puede ser tóxico, como ocurrió con el tristemente célebre caso de la talidomida, sedante comercializado como mezcla racémica hacia 1960 y cuya administración a mujeres gestantes dio lugar a centenares de malformaciones graves.

El concepto de *receptor*, clave en la activación o inhibición de una determinada función biológica, fue ya mencionado por Langley⁴⁸ en 1906. En esta línea trabajó también Paul Ehrlich, que acuñó el término “quimioterapia” y popularizó el concepto de *bala mágica*, refiriéndose al empleo de agentes específicos capaces de eliminar a una determinada bacteria sin dañar al paciente. En 1910 sintetizó el salvarsán,^{45,49} que resultó ser muy eficaz contra la sífilis[‡] y se empleó hasta que las penicilinas pudieron sintetizarse de forma eficiente a partir los años 40. Desde ese momento la sociedad pudo contar con una familia de fármacos que revolucionaron la lucha contra las infecciones bacterianas, y posteriormente se fueron sintetizando mejores antibióticos. Además, gracias al estudio de la genética fue posible desarrollar antivirales a partir de la década de los 60 (para atacar a los herpesvirus), y actualmente existen antivirales específicos para distintos tipos de virus.⁴⁵

Asimismo, se siguen desarrollando nuevas estrategias terapéuticas, como la utilización de las técnicas de manipulación del ADN para aislar y caracterizar los genes responsables de ciertas enfermedades y para tratar de combatirlas mediante *terapia génica*.⁵⁰ Otro importante y reciente avance es el de la *medicina individualizada*,⁵¹ que consiste en la administración del fármaco o conjunto de fármacos más idóneo y en la dosis apropiada para cada paciente concreto a la vista de su individualidad química y genética. La acción de un mismo fármaco sobre diferentes individuos puede provocar reacciones distintas (diferente eficiencia, efectos secundarios...), de

[‡] Y también popular, dando lugar incluso a una película (*Dr. Ehrlich's Magic Bullet*, 1940) protagonizada por Edward G. Robinson y con guión de John Huston.

tal modo que una determinada persona puede sufrir, incluso, una reacción adversa inesperada y poner en peligro su vida. Dado que el número de variables que influyen en la respuesta a un fármaco es muy elevado (factores genéticos, ambientales, etc...), con la farmacogenética y la farmacogenómica se trata de analizar la respuesta genética de un individuo, con el fin de identificar el medicamento más adecuado y su dosis óptima.

Curar con luz

La vida en la Tierra depende de la influencia que la luz tiene sobre la materia.⁵²⁻⁵⁴ Las radiaciones solares provocan procesos que permiten la producción de materia orgánica y oxígeno (mediante la fotosíntesis), de vitamina D y otros compuestos; sin embargo, también pueden resultar nocivas para los seres vivos (ya que poseen energía suficiente para provocar lesiones en el ADN y dar lugar a enfermedades como el melanoma). El efecto de la radiación electromagnética (dentro de la cual la luz visible abarca sólo un pequeño rango) se puede extender desde simple calentamiento hasta procesos fotoquímicos complejos, ya que una molécula en estado excitado (por absorción de luz) puede ser más propensa a experimentar un determinado cambio químico. Merced a técnicas experimentales basadas en el láser^{55,56} y a la química cuántica^{52,57} es posible conocer con precisión cómo ocurre la interacción entre la radiación y la materia; es decir, el mecanismo de los procesos fotofísicos y fotoquímicos.

La fototerapia^{58,59} es uno de los campos de la medicina que ha experimentado un mayor desarrollo en las últimas décadas, ampliándose cada vez más el rango de enfermedades que pueden ser tratadas de esta forma: enfermedades cutáneas (psoriasis, vitiligo), diversos tipos de cáncer, tratamiento de infecciones, degeneración macular húmeda... El cromóforo, que es el fragmento de una molécula responsable de la absorción de luz, puede estar presente en el organismo (*fototerapia*) o ser administrado externamente al paciente (*fotofarmacoterapia*). El fármaco que contiene dicho cromóforo, denominado *fotosensibilizador*, es inocuo en la oscuridad pero activo tras la absorción de radiación típicamente del rango del ultravioleta, visible o infrarrojo cercano. Quizás esta terapia representa como ninguna otra la combinación entre la física (radiación electromagnética) y la química (fotosensibilizador) para combatir enfermedades.



Figura 1. Estatua en honor de la Reina Alejandra, erigida en 1908 en el jardín del *Royal London Hospital* (sito en el barrio londinense de Whitechapel), en el cual se constituyó un *Light Department* en los albores del siglo XX. A la derecha se puede leer la inscripción de la estatua, en la cual se destaca la labor de la esposa de Eduardo VII en traer a Inglaterra el remedio de Finsen contra el lupus.

En realidad, los beneficios de la luz solar son conocidos desde tiempos pretéritos: Heródoto (600 antes de la Era Común) se percató de los efectos beneficiosos de la luz solar sobre el crecimiento de los huesos (ya que favorece la producción de vitamina D, necesaria para absorber el calcio de los alimentos), e Hipócrates (hacia 400 AEC) abogó por el uso de la helioterapia para tratar diversas enfermedades. Pero la introducción de la fototerapia y su estudio mediante el método científico se atribuye a Niels Ryberg Finsen,⁶⁰ que descubrió la forma de aplicar luz filtrada en el tratamiento de enfermedades como el *lupus vulgaris* o la viruela. Fue galardonado con el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1903 (ver Figura 1) “*in recognition of his contribution to the treatment of diseases, especially lupus vulgaris with concentrated light radiation, whereby he has opened a new avenue for medical science*”, tal y como se puede leer en la página web oficial de la Fundación Nobel (<http://nobelprize.org>).

Si bien los mecanismos fototerapéuticos no son del todo conocidos, se distingue entre procesos de fotosensibilización de tipos I, II y III. Los tipos I y II son mecanismos dependientes del oxígeno: la luz excita el fotosensibilizador, el cual interacciona con el oxígeno molecular del medio celular provocando la aparición de especies muy reactivas de oxígeno, que reaccionan con diversos componentes de la membrana celular originando la muerte de las células anómalas por apoptosis o “muerte celular programada”. Este tipo de protocolo se denomina terapia fotodinámica⁶¹ (PDT, *photodynamic therapy*). Por el contrario, el mecanismo tipo III se basa en la interacción del fotosensibilizador (excitado por la luz) con las bases del ADN, lo cual interfiere en la actividad genética. Desde mediados del siglo XX se han descrito las propiedades fotosensibilizadoras de diversas familias de compuestos^{60,62,63} (porfirinas, porfirocenas, clorinas, etc...), y han proliferado las investigaciones sobre posibles fotosensibilizadores más eficientes y con menos efectos secundarios.

La terapia fotodinámica ha descollado en los últimos años como una herramienta muy útil,^{4,8,64,65} basada en la compleja interacción entre la radiación electromagnética, el fármaco, el oxígeno y el tejido biológico. Este efecto fue descubierto a finales del siglo XIX en la *Ludwig-Maximilian University*, donde Oscar Raab trabajaba en el laboratorio de farmacología del profesor H. von Tappeiner examinando el efecto de diversos colorantes sobre paramecios. Observó que empleando concentraciones bajas de acridina como fotosensibilizador, los paramecios morían en presencia de luz solar, pero en la oscuridad sobrevivían.^{60,63} Este resultado fue publicado en 1900, y en 1903 von Tappeiner y Jesionek propusieron varias aplicaciones dermatológicas de diversos fotosensibilizadores (como, por ejemplo, la eosina). En 1904, von Tappeiner y Jodlbauer acuñaron el término *photodynamische wirkung* (“acción fotodinámica”). Cinco años más tarde, empleando como modelo la fotohemólisis de eritrocitos, Hasselbach demostró que el fotosensibilizador incrementaba la velocidad de la reacción únicamente en presencia de oxígeno. Finalmente, en 1976, Weishaupt *et al.*⁶⁶ postularon que el oxígeno singlete (un estado excitado de esta molécula) era el agente citotóxico responsable de la fotoinactivación de células tumorales.

De entre los diferentes tipos de fotosensibilizadores destacan las furocumarinas, una familia de compuestos cuya molécula parental es el psoraleno (ver Figura 2 y Figura 3). Un tratamiento específico denominado terapia PUVA^{67,68} (psoraleno + UV-A, radiación comprendida entre 320 y 400 nanómetros de longitud de onda) ha sido diseñado para tratar enfermedades como psoriasis o vitiligo. De hecho, en un reciente estudio se analizaba la aplicación de esta terapia a 877 pacientes durante 14 años sólo en la Comunidad Valenciana,⁶⁹ destacando 341 casos de psoriasis y 71 casos de linfomas cutáneos de células T.

El tratamiento con plantas que contienen furocumarinas⁷⁰⁻⁷³ es conocido desde antaño (en Egipto y la India se vienen utilizando desde 2000-1200 AEC). En Egipto se usaban extractos hervidos de hojas, semillas y raíces de *Ammi majus* para el tratamiento del vitiligo. En la antigua India, extractos de *Psoralea coryfolia* eran administrados oralmente en forma de infusión, seguido de exposición a la luz solar, con objeto de tratar esta misma enfermedad. Este tratamiento fue certificado por los hindúes en el antiguo sistema *Ayurveda* de medicina y aparece registrado en el libro sagrado de la

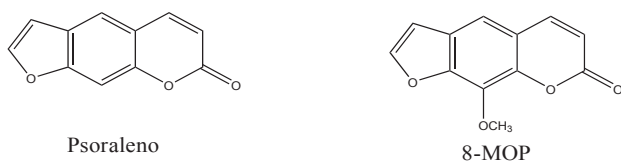


Figura 2. Algunas furocumarinas.

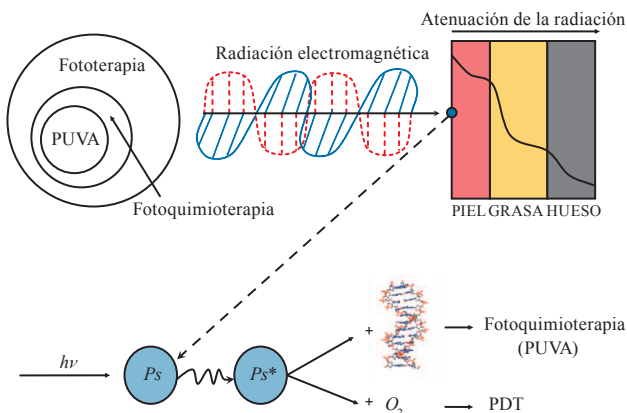


Figura 3. La fototerapia engloba todos los casos en los que la luz se emplea con fines terapéuticos. La fotoquimioterapia es un subconjunto de la misma (con la condición de emplear un fármaco exógeno), y la terapia PUVA es un caso particular de fotoquimioterapia, al igual que la PDT. El fotosensibilizador *Ps* debe cumplir una serie de requisitos, como que el estado excitado responsable de la acción fototerapéutica se pueble eficientemente y presente una vida media lo suficientemente larga (para interactuar con el oxígeno o con las bases del ADN), que sea inocuo en ausencia de radiación y sea eliminado rápidamente del organismo (tras la administración de ciertos fármacos, los pacientes deben evitar la luz solar durante 24-48 horas), o que absorba a longitudes de onda largas, porque así la radiación incidente es dispersada en menor medida por los órganos y tejidos y pueden tratarse zonas más internas del organismo.

India (*Átharva-Veda*), así como en muchos otros manuscritos médicos antiguos que datan de antes del año 200. Por ejemplo, Ibn El Bitar, en su libro del siglo XIII *Madafrat Al Adwiya*, también describió el tratamiento del vitiligo con *Ammi majus* y luz solar. Hacia 1930 se había demostrado que varias plantas de las familias *Rutaceae* y *Umbelliferae* contenían furocumarinas (cumpliendo un rol importante en la defensa de las plantas ante los herbívoros o los humanos, causando fitofotodermatitis, quedando la piel hipersensible a la luz ultravioleta). Durante la década siguiente, A. M. El Mofty fue el primero en emplear 8-metoxipsoraleno, que acababa de ser aislado a partir del *Ammi majus*, en el tratamiento del vitiligo. Pronto este fármaco estuvo disponible comercialmente, y le siguió el compuesto sintético TMP (trimetilpsoraleno). En 1953, Lerner, Denton y Fitzpatrick, y más tarde Parrish en 1974,⁷⁴ publicaron estudios del tratamiento de vitiligo y psoriasis, respectivamente, con 8-MOP y luz ultravioleta. En la actualidad, el empleo de las furocumarinas, especialmente el 8-MOP, es habitual en diversos tratamientos médicos.

Conclusiones

La aplicación de la física y la química a la medicina ha provocado que esta ciencia haya progresado y siga progresando, lo cual repercute directamente en nuestra calidad de vida. La espectroscopia y la física nuclear y de partículas, principalmente, aunque también otras ramas de la física como la acústica, han revolucionado las técnicas de diagnóstico y terapia, en muchos casos de forma no invasiva. Por otro lado, la síntesis de nuevos compuestos químicos y el diseño de nuevas estrategias terapéuticas permiten combatir mejor las enfermedades y lesiones, de forma específica y con menos efectos secundarios que antaño. La comprensión cada vez mayor de los fenómenos del organismo a nivel molecular está siendo clave en estos avances. La luz también está jugando un papel fundamental para tratar muchas enfermedades, y fotosensibilizadores como el 8-MOP son ahora comunes en nuestras farmacias. Es éste un campo interdisciplinar en el que la frontera entre la física y la química es muy difusa, y en el que la interacción entre la química teórica y la química experimental puede ser clave en la comprensión de los mecanismos fotoquímicos subyacentes en la fototerapia, lo cual conducirá al diseño de mejores fármacos y terapias. En definitiva, tal y como declaró recientemente el profesor Avelino Corma (el químico español más citado en las publicaciones científicas y miembro del Instituto de Tecnología Química sito en Valencia) en una entrevista concedida al Servicio de Información y Noticias Científicas (<http://www.agenciasinc.es/>), “si vivimos más y mejor, en gran parte es por los avances químicos”.

Agradecimientos

El autor dedica este artículo a sus directores de tesis (titulada “Fotosensibilización y Fototerapia con Furocumarinas: Un Estudio Mecano-Cuántico”, Universitat de València, 2009), los profesores Luis Serrano-Andrés (q.e.p.d.) y Manuela Merchán, del Instituto de Ciencia Molecular de la Universitat de València.

Bibliografía

1. R. Jeraj, *Acta Oncol.* **2009**, *48*, 178–184.
2. S. Webb, *Acta Oncol.* **2009**, *48*, 169–177.
3. A. B. Reed, *J. Vasc. Surg.* **2011**, *53*, 3S–5S.
4. K. Svanberg, N. Bendsoe, J. Axelsson, S. Andersson-Engels, S. Svanberg, *J. Biomed. Opt.* **2010**, *15*, 0415021–04150210.
5. W. R. Hendee, *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71*, S444–S450.
6. K. Doi, *Comput. Med. Imag. Grap.* **2007**, *31*, 198–211.
7. W. G. Bradley, *P. Am. Philos. Soc.* **2008**, *152*, 349–361.
8. J. P. Celli, B. Q. Spring, I. Rizvi, C. L. Evans, K. S. Samkoe, S. Verma, B. W. Pogue, T. Hasan, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2795–2838.
9. M. Hoheisel, *Nucl. Instrum. Meth. A* **2006**, *563*, 215–224.
10. P. Strathern, *El sueño de Mendeléiev: de la alquimia a la química*, Siglo XXI de España Editores, Paracuellos de Jarama (Madrid) **2000**.
11. J. Ordóñez, V. Navarro, J. M. Sánchez Ron, *Historia de la Ciencia*, Editorial Espasa-Calpe, Pozuelo de Alarcón (Madrid), 4ª edición ed. **2005**.
12. J. R. Bertomeu, A. García Belmar, *La revolución química. Entre la historia y la memoria*, Publicaciones de la Universidad de Valencia **2006**.
13. V. V. Tuchin, *IEEE J. Sel. Top. Quant.* **2007**, *13*, 1621–1628.
14. D. B. Tata, R. W. Waynant, *Laser Photonics Rev.* **2011**, *5*, 1–12.
15. R. R. Wilson, *Radiol.* **1946**, *47*, 487–491.
16. D. W. Miller, *Med. Phys.* **1995**, *22*, 1943–1954.
17. H. Coutard, *Ann. Surg.* **1937**, *106*, 584–598.
18. B. Rosenberg, L. Vancamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, *222*, 385–386.
19. S. Gómez-Ruiz, *An. Quím.* **2010**, *106*, 13–21.
20. T. F. Budinger, *J. Nucl. Med.* **1980**, *21*, 579–592.
21. D. Huang, E. A. Swanson, C. P. Lin, J. S. Schuman, W. G. Stinson, W. Chang, M. R. Hee, T. Flotte, K. Gregory, C. A. Puliafito, J. G. Fujimoto, *Science* **1991**, *254*, 1178–1181.
22. T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun, P. E. Kinahan, M. Charron, R. Roddy, J. Jerin, J. Young, L. Byars, R. Nutt, *J. Nucl. Med.* **2000**, *41*, 1369–1379.
23. K. A. Wood, P. J. Hoskin, M. I. Saunders, *Clin. Oncol. UK* **2007**, *19*, 237–255.
24. A. L. Feliu, *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 655–660.
25. R. G. Henderson, *J. Roy. Soc. Med.* **1983**, *76*, 206–212.
26. W. R. Hendee, C. J. Morgan, *Western J. Med.* **1984**, *141*, 491–500.
27. W. R. Hendee, C. J. Morgan, *Western J. Med.* **1984**, *141*, 638–648.
28. F. Ballester, U. J. M., *Rev. Esp. Fis.* **2008**, *22*, 29–36.
29. J. A. Hernández-Tamanes, *Rev. Esp. Fis.* **2009**, *23*, 15–23.
30. H. De las Heras, *Rev. Esp. Fis.* **2009**, *23*, 10–14.
31. J. M. Benloch, F. Sánchez, *Rev. Esp. Fis.* **2009**, *23*, 5–9.
32. A. Dobado, *Rev. Esp. Fis.* **2007**, *21*, 46–50.
33. G. Mariani, L. Bruselli, T. Kuwert, E. E. Kim, A. Flotats, O. Israel, M. Dondi, N. Watanabe, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. I.* **2010**, *37*, 1959–1985.
34. G. Buscemi, P. W. Miller, S. Kealey, A. D. Gee, N. J. Long, J. Passchier, R. Vilar, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3499–3503.
35. Y. Prezado, *Rev. Esp. Fis.* **2009**, *23*, 29–32.
36. J. Roselló, L. Brualla, L. Núñez, F. Sánchez, *Rev. Esp. Fis.* **2009**, *23*, 33–39.
37. M. E. Segura, *Rev. Iber. Fis.* **2009**, *5*, 14–18.
38. R. De Nalda, L. Bañares, *Rev. Esp. Fis.* **2007**, *21*, 36–45.
39. Q. S. Ren, R. H. Keates, R. A. Hill, M. W. Berns, *Opt. Eng.* **1995**, *34*, 642–660.
40. J. A. Gallego-Juárez, *Rev. Esp. Fis.* **2008**, *21*, 25–30.
41. D. Rodríguez, R. Yotti, C. Cortina, M. M. Desco, J. C. Del Álamo, M. Alhama, Y. Benito, J. L. Rojo-Alvárez, F. Fernández-Avilés, J. Bermejo, J. C. Antoranz, *Rev. Esp. Fis.* **2009**, *23*, 24–28.
42. M. Sancho, F. Sánchez Quesada, R. Bajo, *Rev. Esp. Fis.* **2008**, *21*, 17–24.
43. C. Maestu, F. Del Pozo, *Rev. Iber. Fis.* **2009**, *5*, 19–24.
44. M. A. García, A. De Hoyos, A. Fernandez, T. Ortiz, A. Hernando, *Rev. Iber. Fis.* **2007**, *3*, 17–22.
45. G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press, Second ed. **2001**.
46. J. Andres, J. E. Bertran, *Química Teórica y Computacional*, Publicacions de la Universitat Jaume I, Castelló de la Plana **2000**.
47. L. W. Dalton, *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 53–54, 56.
48. A. H. Maehle, *Med. Hist.* **2004**, *48*, 153–174.
49. A. Yarnell, *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 116–116.
50. L. Stryer, J. M. Berg, J. L. Tymoczko, *Bioquímica*, Editorial Reverté, Quinta ed. **2003**.
51. B. S. Shastri, *Pharmacogenom. J.* **2005**, *6*, 16–21.
52. L. Serrano-Andrés, M. Merchán, *An. Quím.* **2004**, *100*, 16–31.
53. A. Muñoz, F. Blanco, G. García, *Rev. Esp. Fis.* **2007**, *21*, 31–35.
54. J. L. Sebastián, S. Muñoz, M. Sancho, J. M. Miranda, *Inv. y Cien.* **2006**, *Febrero*, 46–55.
55. A. H. Zewail, *Science* **1988**, *242*, 1645–1653.
56. A. H. Zewail, *Faraday Discuss.* **1991**, 207–237.
57. L. Serrano-Andres, M. Merchan, *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2005**, *729*, 99–108.
58. M. Weichenthal, T. Schwarz, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2005**, *21*, 260–266.
59. R. Roelandts, *J. Am. Acad. Dermatol.* **2002**, *46*, 926–930.
60. R. Bonnett, *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Science, Amsterdam **2000**.
61. K. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* **1998**, *76*, 22–27.
62. R. Bonnett, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 19–33.
63. O. Arad, A. Gavalda, O. Rey, N. Rubio, D. Sanchez-Garcia, J. I. Borrell, J. Teixido, S. Nonell, M. Canete, A. Juarranz, A. Villanueva, J. C. Stockert, P. J. D. Jimenez, *Afin.* **2002**, *59*, 343–356.
64. W. F. Cheong, S. A. Prahl, A. J. Welch, *IEEE J. Quantum Elect.* **1990**, *26*, 2166–2185.
65. B. C. Wilson, M. S. Patterson, *Phys. Med. Biol.* **2008**, *53*, R61–R109.
66. K. R. Weishaupt, C. J. Gomer, T. J. Dougherty, *Cancer Res.* **1976**, *36*, 2326–2329.
67. W. L. Morison, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2004**, *20*, 315–320.
68. J. M. Carrascosa, J. Gardezabal, A. Perez-Ferriols, A. Alover, P. Manrique, M. Jones-Caballero, M. Lecha, J. Aguilera, J. de la Cuadra, *Actas Dermosifiliogr.* **2005**, *96*, 635–658.
69. C. Grau-Salvat, J. J. Vilata-Corell, A. Azon-Massoliver, A. Perez-Ferriols, *Actas Dermosifiliogr.* **2007**, *98*, 611–616.
70. H. Vanweelden, E. Young, J. C. Vanderleun, *Br. J. Dermatol.* **1980**, *103*, 1–9.
71. M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick, *J. Photochem. Photobiol. B-Biol.* **1992**, *14*, 3–22.
72. N. Kitamura, S. Kohtani, R. Nakagaki, *J. Photochem. Photobiol. C* **2005**, *6*, 168–185.
73. P. S. Song, K. J. Tapley, *Photochem. Photobiol.* **1979**, *29*, 1177–1197.
74. J. A. Parrish, T. B. Fitzpatrick, L. Tanenbaum, M. A. Pathak, *New Engl. J. Med.* **1974**, *291*, 1207–1211.

Acto de clausura del Año Internacional de la Química 2011

El pasado 15 de noviembre quedaba clausurado en España el Año Internacional de la Química 2011, un año en el que se están celebrando centenares de actividades en todos los puntos de la geografía española con el objetivo de dar a conocer la indispensable contribución de esta ciencia a la mejora de la calidad de vida y el bienestar de la Humanidad.

Organizada por el Foro Química y Sociedad y Expoquimia, la Clausura Oficial se ha celebrado en el Centro de Conferencias del Recinto Gran Vía de Fira de Barcelona y ha contado con las intervenciones iniciales de Carlos Negro, Presidente del Foro Química y Sociedad; Rafael Foguet, Presidente de Expoquimia; Lorenzo Baselga, Secretario Técnico del Consejo General de Colegios de Químicos de España; Antonio Deusa, Secretario General de FITAG-UGT; Joaquim González Muntadas, Secretario General de FITEQA-CCOO; y Luis Serrano, Presidente de FEIQUE. En el cierre de la jornada, Nicole J. Moureau, Presidenta de la IUPAC y Felipe Pétriz, Secretario de Estado de Investigación, han destacado algunos aspectos de este año lleno de química.

El acto ha acogido también la Ceremonia de Entrega de los premios anuales de Química que conceden las entidades miembro del Foro Química y Sociedad: **Premio ANQUE** (Asociación Nacional de Químicos de España) al Reconocimiento Corporativo y Profesional a **Claudi Mans**, Catedrático Emérito de Ingeniería Química de la Universidad de Barcelona y divulgador de la química; **Medalla de Oro de la RSEQ** y **Premio FEIQUE de Investigación** a **María Vallet**, Catedrática de Química Inorgánica en la Facultad de Farmacia de la UCM, quien ha contribuido de manera singular a avances en biomateriales de utilidad en traumatología, odontología e ingeniería de tejidos; **Premio a la Excelencia Química del Consejo General de Colegios de Químicos de España** a **Juan Sancho Rof**, Vicepresidente del Consejo de Técnicas Reunidas Internacional y; **Premios Expoquimia I+D+i**, en la categoría de Química, a **José I. Borrell** y **Jordi Teixidó** del Grupo de Ingeniería Molecular del IQS por el proyecto “*Diseño, síntesis y evaluación de la actividad antiviral de nuevos inhibidores de entrada del VIH*”; y en la categoría de Biotecnología a la empresa BioGlane, *spin-off* del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) creada en 2007 que ha desarrollado la patente de un proceso biotecnológico para la creación de la D-fagomina, molécula que inhibe el consumo de glucosa y que, por tanto, retrasa la aparición del apetito.

El acto de clausura ha sido asimismo marco de presentación del I Informe de Responsabilidad Social del sector químico español por parte del Presidente de la Federación Empresarial de la Industria Química Española (FEIQUE), Luis Serrano. El Informe recoge de manera pormenorizada la evolución y avances del sector en materia de Responsabilidad Social a través de 56 indicadores basados en la Guía de Aplicación de Responsabilidad Social en el Sector Químico y Ciencias de la Vida.

El año 2011 fue declarado por la Asamblea General de la ONU como Año Internacional de la Química a propuesta de la IUPAC con el objetivo de aumentar la apreciación y la comprensión de la química para satisfacer las necesidades del mundo. “*Nuestra ciencia se desconoce o se malinterpreta*” ha manifestado la presidenta de IUPAC Nicole Moreau. “*Con los eventos organizados este año, se ha conseguido que la palabra “química” se asocie a progreso de la civilización, a soluciones frente a desafíos globales como son la producción de alimentos, la obtención de energía, la salud mundial o el cambio climático*”.



De izquierda a derecha: Carlos Negro, Presidente del Foro Química y Sociedad; Felipe Pétriz, Secretario de Estado de Investigación; Rafael Foguet, Presidente de Expoquimia; y Nicole J. Moureau, Presidenta de la IUPAC, en el acto de clausura del Año Internacional de la Química.



La Prof. María Vallet recibe la Medalla de Oro de la RSEQ y Premio FEIQUE de Investigación 2011 de manos del Prof. Jaume Casabó, Presidente del Grupo Especializado de Química Inorgánica de la RSEQ.

Fuente original: Departamento de Comunicación
Foro Química y Sociedad

María Vallet Regí nombrada Académica de Número de la Real Academia de Farmacia

El pasado 27 de octubre, en sesión presidida por la Excm. Sra. Presidenta de la Real Academia Nacional de Farmacia, Doña María Teresa Miras Portugal, y en la sede de esta prestigiosa Institución, tomó posesión como Académica de Número en la Medalla N° 42 de dicha Academia, la Profesora María Vallet Regí.

El discurso leído por la Profesora Vallet para su ingreso en la Academia, llevaba por título “*Fármacos, Nanomedicina y Biomateriales: Un objetivo común*”. A lo largo del mismo, la Prof. Vallet supo mantener el interés de la audiencia al presentar estos tres agentes como el necesario lugar de encuentro en los esfuerzos de los científicos para remediar el dolor, la enfermedad y en definitiva el inevitable deterioro de nuestros cuerpos. Tres conceptos, que por otra parte definen un área fuertemente interdisciplinar y apasionante, que afronta como un nuevo reto el identificar fármacos que puedan interactuar con las dianas terapéuticas, pero igualmente diseñar sistemas de liberación inteligente de fármacos que permitan suministrar dosis exactas, en el lugar preciso y en el momento adecuado. Es en este particular aspecto donde el diseño y análisis de los biomateriales adquiere especial relevancia. Apunta que en esta estrategia que representa una gran esperanza en la lucha contra muchas enfermedades y en particular contra el cáncer, el gran objetivo no es sólo diseñar y sintetizar fármacos eficaces, sino también portadores de esos fármacos que sean biocompatibles e *inteligentes*, en el sentido de que han de permitir transportar elevadas cargas de fármaco hasta las células tumorales, evitando una liberación prematura del mismo antes de alcanzar la diana; pero que una vez alcanzada ésta, sean además capaces de liberar el fármaco de forma controlada, es decir, a una velocidad adecuada para alcanzar una concentración local efectiva en la región tumoral. Después de desgranar diversos ejemplos que ilustraron los logros ya alcanzados y dejaron ver los muchos retos que quedan por explorar y alcanzar, finalizó



Toma de posesión de la Prof. Vallet como Académica de Número de la Real Academia de Farmacia.

su discurso con una cita de Marie Curie, figura central de este Año Internacional de la Química.

Da respuesta en nombre de la Corporación el Académico Secretario: D. Antonio Luis Doadrio Villarejo, que ensalza la espectacular trayectoria científica de la nueva Académica, con interesantes pinceladas a su vida como mujer que debe compatibilizar el duro y exigente trabajo de investigación con la tarea de madre. Su gran talla científica y personal la llevará a acumular galardones y reconocimientos tanto a nivel nacional como a nivel internacional. Su capacidad de trabajo y su enorme dedicación le permitieron a la vez estar a la vanguardia de la investigación en biomateriales y cuidar eficazmente de su prole en cuya segunda generación ya se cuentan cinco nietos. Finaliza su *laudatio* enfatizando lo acertado de la elección y felicitando a la nueva Académica.

Desde la revista *Anales de Química* nos unimos a esta felicitación a la que fue Vicepresidenta de la Real Sociedad Española de Química.

Remitido por: **Manuel Yáñez**
Editor General *Anales de Química*

Acto de entrega de los Premios CIDETEC 2010

En la Asamblea General del Grupo Especializado de Electroquímica de la RSEQ celebrada en Murcia se ha hecho entrega del Premio CIDETEC 2010 en la modalidad de Investigación Científica en Electroquímica, al Prof. Dr. Enrique Herrero Rodríguez del Departamento de Química Física de la Universidad de Alicante, y el Premio CIDETEC 2010 en la modalidad de Trayectoria Científica en Electroquímica, al Prof. Dr. Claudio Gutiérrez de la Fe del Instituto de Química Física “Rocasolano” (CSIC) de Madrid.



De izquierda a derecha: el Dr. Francisco Javier Rodríguez (Director General de CIDETEC), el Dr. Carlos M. Sánchez (en representación del Dr. Enrique Herrero), el Dr. Claudio Gutiérrez, el Presidente del Grupo del Electroquímica de la RSEQ, Profesor Manuel Blázquez y, la Presidenta de la XXXII Reunión del Grupo de Electroquímica y XIII Encuentro Ibérico (6-9 Septiembre, Murcia) Dra. Ángela Molina.

Enrique Herrero, Premio CIDETEC 2010 de Investigación Científica en Electroquímica



Enrique Herrero

Enrique Herrero Rodríguez, se licenció en Ciencias Químicas con premio extraordinario por la Universidad de Alicante en 1990, empezando a continuación sus estudios de doctorado bajo la dirección del Profesor Juan Feliu. El tema principal de la tesis fue la oxidación de CO, ácido fórmico y metanol sobre electrodos monocristalinos. Durante este periodo, realizó estancias en la Universidad de Illinois en Urbana Champaign (EE UU) bajo la dirección del Profesor A. Wieckowski, en la ENP de Grenoble con el Dr. R. Durand y en la Universidad de Munich con la Dra. T. Iwasita. Defendió su Tesis Doctoral en 1995 y obtuvo el premio extraordinario de doctorado. Tras este periodo, realizó una estancia posdoctoral de 2 años en la Universidad de Cornell, bajo la dirección del Prof. H. Abruña, estudiando la caracterización superficial de monocapas adsorbidas sobre monocristales de platino, empleando tanto técnicas electroquímicas como radiación sincrotrón. A finales de 1997 se incorpora como ayudante doctor a la Universidad de Alicante, donde continúa en la actualidad como catedrático de universidad. Durante todos estos años, sus trabajos de investigación se han encaminado a entender la relación entre la estructura superficial y la electrocatálisis, tanto en superficies modelo como en nanopartículas. Las superficies modelo, superficies monocristalinas, se emplean para poder entender mejor

la compleja relación entre estructura y composición superficial de las nanopartículas y su reactividad. El objetivo final es poder predecir la reactividad de las nanopartículas conociendo su composición y estructura superficial. Las reacciones que ha estudiado principalmente son aquellas implicadas en las pilas de combustible: la reducción de oxígeno y la oxidación de CO, ácido fórmico, metanol y etanol. Durante este periodo ha colaborado con investigadores de reconocido prestigio del área, como J. Lipkowski (Canadá), G. Jerkiewicz (Canadá), G.A. Attard (RU), D. Schiffrin, (RU), MTM. Koper (Holanda), E.R. González (España), G. Tremiliosi-Filho, (Brasil), o J. Mostany (Venezuela). Ha participado en 3 proyectos financiados por la Unión Europea dentro de los distintos programas marco. También ha dirigido 4 tesis doctorales y 4 trabajos de DEA. Es coautor de más de 120 artículos científicos en las mejores revistas del área de Química (*J. Am. Chem. Soc.*, *Angew. Chem.*, *Chem. Rev.*, *J. Phys. Chem.*, *Faraday Discussions*, *PCCP*, *Electrochem. Commun.*, *J. Electroanal. Chem.*, *Electrochem. Acta*,...), sus trabajos han recibido más de 3300 citas y tiene un índice *h* de 33. También es coautor de 12 capítulos de libros, entre ellos 2 capítulos en publicaciones docentes de Química Física.

Es miembro de la RSEQ y de la *International Society of Electrochemistry* (ISE). En esta última sociedad, fue *vicechairman* de la división 7, *Physical Electrochemistry*, en el bienio 2007–2008. Además ha participado en el comité organizador y comité científico de varios congresos internacionales.

Claudio Gutiérrez, Premio CIDETEC 2010 de Trayectoria Científica en Electroquímica



Claudio Gutiérrez

Claudio Gutiérrez de la Fe nació el 3 de julio de 1942 en Las Palmas de Gran Canaria. Se licenció en Ciencias Químicas en la Universidad de La Laguna en 1964. En 1965 se incorporó al Instituto de Química Física "Rocasolano", del CSIC, en Madrid, en el que continúa. Obtuvo el Doctorado en la Universidad Complutense de Madrid en 1968. Es Profesor de Investigación del CSIC desde 1993.

Sus directores de Tesis fueron el Profesor Juan Antonio Llopis Marí, de Superficies y Electroquímica, y el Profesor José Miguel Gamboa Loyarte, de Radioquímica. Inicialmente (tesis, estancia postdoctoral de dos años en la *Royal School of Mines*, Imperial College, Londres, y primeros años de reincorporación) trabajó en Flotación de minerales, una nueva línea de investigación que se pretendía crear en el Instituto "Rocasolano", quizás por la enorme importancia industrial de esta técnica. Sin embargo, consideró que esta línea no era apropiada para un Instituto de Química Física, y se dedicó a crear una nueva línea de aplicación de métodos espectroscópicos a la Electroquímica, una disciplina en la que dicho Instituto disfrutaba de un merecido prestigio. Para ello realizó varias estancias en la Universidad de Southampton, con los Profesores Alan Bewick y Laurence Peter. Allí se familiarizó con las técnicas de Electrorreflectancia de Electrolito, que aplicó en Madrid a estudios de corrosión de metales féreos. Asimismo, en varias estancias en los laboratorios del Prof. Bernard Beden, de la Universidad de Poitiers, se familiarizó con la técnica de

Espectroscopía Infrarroja *in situ*, que también instaló en Madrid. En 1988 organizó, en colaboración con el Dr. C. Melendres, del Argonne National Laboratory (EE UU), un NATO *Advanced Study Institute* sobre "*Spectroscopic and Diffraction Techniques in Interfacial Electrochemistry*" en el Puerto de la Cruz, Tenerife. Este curso de verano ayudó a difundir en España la aplicación de técnicas espectroscópicas a la Electroquímica.

A finales de los años 80, el descubrimiento accidental de una nueva transición en la región ultravioleta del monóxido de carbono quimisorbido sobre metales nobles, y el redescubrimiento de la drástica influencia del potencial de admisión del CO sobre su comportamiento con Pt, hicieron que desde entonces se dedique al estudio básico de la adsorción y electrooxidación de CO y moléculas orgánicas C1 y C2. Este campo es muy activo, dado su interés para el desarrollo de pilas de combustible comerciales.

Es de destacar que la publicación en 1996 del primer estudio de la adsorción del monóxido de carbono sobre hierro en medio electrolítico despertó el interés de la empresa Halliburton, de Estados Unidos, interés que condujo a un contrato que dirige Ángel Cuesta.

En sus laboratorios han realizado estancias, dentro de diversas colaboraciones, numerosos investigadores de grupos nacionales e internacionales. Ha participado activamente en congresos nacionales e internacionales. Y ha sido el representante español en la *International Society of Electrochemistry*, 1993–1998, en la Comisión I.3, Electroquímica, de la IUPAC, 1987–1999, y en la División de Química Física y Biofísica de la IUPAC, 2002–2003.

Remitido por: **Manuel Blázquez**
Presidente del Grupo Especializado de Electroquímica

Acto de entrega del XIX Premio San Alberto Magno 2010/2011 concedido por la Sección Territorial de Alicante

El martes 15 de noviembre de 2011 tuvo lugar el acto de entrega del XIX Premio San Alberto a la mejor Tesis Doctoral 2010–2011 concedido por la Sección Territorial de Alicante de la RSEQ y patrocinado por la compañía Cemex España, S.A.

La jornada fue presidida por el Sr. Vicerrector de Investigación, Desarrollo e Innovación de la Universidad de Alicante, D. Manuel Palomar Sanz; el Presidente de la Sección Territorial de RSEQ, D. Miguel Yus Astiz; la Tesorera de la Sección Territorial de Alicante de la RSEQ, Dña. Cecilia Gómez Lucas; el Sr. Vicedecano de Química de la Universidad de Alicante, D. David Guijarro Espí y la Gerente de Calidad de la Compañía Cemex España, Dña. María Luisa Torres Martínez.

El acto comenzó con la apertura por parte del Sr. Vicerrector de Investigación, Desarrollo e Innovación, seguido de la lectura del acta a cargo de la Sra. Tesorera de la Sección Territorial de Alicante de la RSEQ y la entrega de los Premios. El premio a la mejor Tesis Doctoral fue concedido a Silvia Tarí Segarra, por su trabajo “*Reacciones enantioselectivas organocatalizadas por sales de amonio de Cinchona recuperables*”. Hizo entrega del premio, dotado con 4.000 €, D. Miguel Yus Astiz, Presidente de la Sección Territorial de Alicante de la RSEQ. A continuación



La galardonada con el Premio San Alberto Magno 2010/2011, Silvia Tarí Segarra, junto a los representantes de la RSEQ, la Universidad de Alicante y la Compañía Cemex España.

tuvo lugar la entrega de diploma de patrocinio a la Gerente de Calidad de la Compañía Cemex España, Dña. María Luisa Torres Martínez, por parte del Sr. Vicerrector y la sesión se cerró con una breve intervención de los miembros de la mesa presidencial.

Remitido por: **Miguel Yus Astiz**
Presidente de la Sección Territorial de Alicante

XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (Madrid, 22–30/08/2011)

El XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr) (<http://www.iucr2011madrid.es/>), se celebró en Madrid durante la última semana de agosto de 2011. Esta reunión mundial, el evento cristalográfico más importante celebrado en España desde la IUCr en 1947, tuvo un final feliz, social y científicamente hablando. Adicionalmente, al término de esta reunión se cedió la “antorcha cristalográfica” a los investigadores canadienses para la celebración de IUCr2014 en Montreal. El congreso ha representado una parte fundamental del Año Internacional de la Química, al mismo tiempo que ha dado luz verde para una novedad cristalográfica mundial: el Año Internacional de la Cristalografía, a celebrar por primera vez en 2013 (IYCr2013, *International Year of Crystallography*, <http://www.iucr.org/iycr>).

La ceremonia de apertura de IUCr2011, incluyendo el acto de entrega de la medalla Ewald (el mayor galardón mundial en Cristalografía), la cena del congreso acompañada por un fantástico grupo de intérpretes de música Dixie-Land *in vivo*, y la ceremonia de clausura, incluyendo el cambio del Presidente de la IUCr (Gautam Desiraju que reemplazó a Sine Larsen), fueron eventos repletos de científicos, y para ambos actos hubo necesidad de usar la sala de mayor capacidad del Palacio Municipal de Congresos.

El congreso agrupó a cerca de 2.800 personas (1.880 participantes estándar, 360 alumnos, 350 becarios, 65 expositores y 113 acompañantes). Hasta 73 países estuvieron representados con 2.040 resúmenes científicos que se distribuyeron

finalmente en 98 micro-simposios con 490 comunicaciones orales y 1.550 presentaciones en carteles, de los cuales 20 fueron premiados con el patrocinio de nueve instituciones o empresas comerciales internacionales.

Además, 36 conferencias magistrales recorrieron el estado del arte de la cristalografía en la mayor parte de sus líneas más importantes y actuales, desde los complejos macromoleculares de gran tamaño, como el ribosoma, proteínas de membrana, múltiples aspectos de química supramolecular, estructura y patología bacteriana, base estructural de los procesos regulatorios de la célula, genómica estructural, hasta aspectos ornamentales del arte en La Alhambra (desde grupos planos hasta cuasi-redes). Pero otros muchos aspectos de interés estuvieron también presentes, tales como la validación de datos cristalográficos y su relación con posibles errores en la interpretación de la estructura de las proteínas, el uso de XAFS como una nueva herramienta para la estudios de estructura-función en proteínas, cristalografía ultra-rápida utilizando rayos X producidos por láseres de electrones libres, nuevos y prometedores métodos de resolución (incluyendo la tomografía de difracción de electrones y técnicas de imagen en espacio real), materiales policristalinos y difracción en la nano-escala, cristalografía de neutrones en materiales magnéticos, estructuras incommensurables, materia blanda, materiales sólido-gas, materiales de interés para problemas energéticos, ingeniería cristalina, últimos avances sobre crecimiento cristalino, nuevos aspectos sobre caracterización de topologías cristalinas, cristales molecu-



Venki Ramakrishnan (quinto por la izquierda, laureado Nobel 2009) rodeado de jóvenes cristalógrafos y acompañados del Presidente, Enrique Gutiérrez Puebla, y Vicepresidente, Martín Martínez Ripoll, de la IUCr2011.

lares y minerales a alta presión. En resumen, el congreso mostró la investigación cristalográfica en muchos campos frontera, desde la Mineralogía hasta la Química, Física, Ciencia de Materiales, Nanotecnología, Bioquímica, Biología y Biomedicina. Paralelamente, el congreso incluyó, además, otros eventos, tales como seis Reuniones Satélite, tres Talleres Especializados y siete Reuniones Paralelas.

Mención especial merecen las cuatro Conferencias Plenarias del congreso y la entrega del Premio Ewald. Tres de las conferencias plenarias, basadas en los aspectos estructurales y funcionales del ribosoma fueron presentadas por los Laureados Nobel de Química de 2009, Thomas A. Steitz, Venki Ramakrishnan y Ada Yonath. La cuarta Conferencia Plenaria estuvo a cargo de Omar M. Yaghi, sobre las redes metalo-orgánicas. El Premio Ewald se otorga una vez cada tres años durante los congresos mundiales trienales de Cristalografía y supone el mayor reconocimiento de la IUCr para contribuciones extraordinarias en la ciencia cristalográfica. La novena edición de este premio ha sido otorgada, durante la ceremonia de apertura de IUCr2011, a la Prof. Eleanor Dodson (Departamento de Química de la Universidad de York, Reino Unido), al Prof. Carmelo Giacovazzo (Instituto de Cristalografía, CNR, Bari, Italia) y al Prof. George M. Sheldrick (Lehrstuhl für Strukturchemie, Göttingen, Alemania). La distinción ha sido otorgada en base al enorme impacto que han tenido sus trabajos para el desarrollo de nuevas metodologías de resolución estructural y que se han traducido en programas de cálculo tan conocidos como CCP4, SIR y SHELX, respectivamente. Los cristalógrafos que trabajan en España, y más concretamente los que formaron parte del Comité Local Organizador, junto con el Comité Internacional del Programa, hicieron un magnífico trabajo (fruto de un esfuerzo específico desde la celebración de IUCr2008 en Osaka) y ofrecieron una excelente organización para este único y memorable evento que, aunque desgraciadamente no tuvo el eco esperado entre las autoridades académicas y políticas, hizo de Madrid 2011 (casi tras un siglo desde los famosos experimentos de von Laue y Bragg) un acontecimiento memorable

desde el punto de vista científico, y único para España en los 64 años de existencia de la IUCr.

Vaya desde aquí nuestro agradecimiento a la Unión Internacional de Cristalografía, por su ayuda y especialmente por el reconocimiento que supuso hacia la investigación de los cristalógrafos que trabajan en España, al Ministerio de Ciencia e Innovación y al CSIC por su ayuda económica, así como al soporte ofrecido por las Universidades madrileñas de Alcalá, Autónoma y Complutense, Universidades Internacional Menéndez Pelayo, Cantabria, Barcelona, Málaga, País Vasco/EHU y Oviedo. Metro de Madrid y la Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo ayudaron para poder ofrecer apoyo a jóvenes investigadores

procedentes de países menos desarrollados. La RSEQ, a través del Grupo Especializado de Cristalografía y Crecimiento Cristalino (GE3C), y el consorcio del sincrotrón español (ALBA), entre otros patrocinadores (<http://bit.ly/pe5sV6>) ayudaron a disminuir las necesidades económicas de este evento, pero un agradecimiento especial va dirigido a la Fundación BBVA, a sus directivos y a todos sus colaboradores, por haber ofrecido todo su apoyo y su extraordinario patrocinio. Tampoco queremos olvidar el afecto que demostró la RSEQ, delegando en su Vicepresidenta, la Dra. Pilar Goya, su participación durante la ceremonia oficial de apertura.

Finalmente, el Comité Local Organizador envía también un agradecimiento afectuoso a toda la pléyade de jóvenes cristalógrafos, procedentes de toda nuestra geografía, quienes silenciosamente se amoldaron a los cientos de necesidades que, esperada e inesperadamente, surgieron durante toda una semana de congreso y durante varios días previos a la inauguración.

Remitido por: **Martín Martínez Ripoll**
Vicepresidente del Comité Local del IUCr2011



¡Lo superamos! Jóvenes cristalógrafos y algunos miembros del Comité Organizador de la IUCr2011.

VIII Simposio de Investigadores Jóvenes RSEQ Sigma-Aldrich (Torremolinos, 24–28/10/2011)

Desde el año 2004 se viene celebrando un Simposio de Jóvenes Investigadores de Química dirigido a difundir y relacionar la investigación realizada por estas nuevas generaciones de científicos. Las ediciones anteriores de este Simposio, patrocinado desde sus inicios por la RSEQ y Sigma-Aldrich, tuvieron lugar en Madrid (2004), Ciudad Real (2005), Barcelona (2006), Burgos (2007), Santiago de Compostela (2008), Granada (2009) y Valencia (2010) hasta llegar a la presente edición en Torremolinos (Málaga) en 2011.

El VIII Simposio de Investigadores Jóvenes se celebró en el Albergue Inturjoven de la Música de Torremolinos, la semana del 24 al 28 de octubre de 2011. Se reunieron casi 80 participantes procedentes de todas las universidades españolas, del CSIC y algunos ya en etapa post-doctoral en centros extranjeros. Se impartieron 43 conferencias de 20 minutos y presentaron 16 carteles. Además, en el Simposio se impartieron 8 conferencias invitadas a cargo de los cuatro jóvenes premiados por la RSEQ-Sigma Aldrich (45 min.) y los premiados Predoc y Postdoc SUSCHEM (20 min.). El comité científico estuvo constituido por el Prof. Nazario Martín (Univ. Complutense de Madrid, Presidente de la RSEQ), Prof. Jesús Jiménez-Barbero (CIB CSIC Madrid, Secretario General de la RSEQ), Prof. Juan T. López Navarrete (Universidad de Málaga, Presidente, RSEQ-Málaga), Prof. Juan Casado Cordón (Universidad de Málaga, Presidente Comité Organizador), Prof. Pedro Maireles Torres (Universidad de Málaga), Prof. Miguel Ángel García Aranda (Universidad de Málaga), Prof. Ezequiel Pérez Inestrosa y Villatoro (Universidad de Málaga), Prof. Javier Márquez Gómez (Universidad de Málaga), y Prof. Javier Laserna Vázquez (Universidad de Málaga). Del Comité Organizador formaron parte el Prof. Juan Casado Cordón (Universidad de Málaga, Presidente Comité Organizador), Prof. José Jiménez Jiménez (Universidad de Málaga, Vicepresidente), Dr. María del Carmen Ruiz Delgado (Universidad de Málaga, Secretaria), Rafael González Cano (Universidad de Málaga) y José Zafra Paredes (Universidad de Málaga).

La financiación del Simposio procedió de la RSEQ, Sigma-Aldrich, el Ministerio de Ciencia e Innovación, el Grupo Especializado de Jóvenes Investigadores Químicos (JIQ), la Junta de Andalucía y la Universidad de Málaga.

Hay que destacar el elevadísimo nivel de todas las conferencias y carteles que dieron lugar a amenas e interesantes discusiones científicas. Las contribuciones se agruparon por



Los cuatro jóvenes premiados por la RSEQ-Sigma Aldrich junto con representantes de ambas instituciones.

áreas temáticas: junto a las de orgánica, inorgánica, analítica y química física, la variedad del programa se vio claramente resaltado por la agrupación de conferencias de química médica y biológica, ciencia de materiales, espectroscopía, organometálica, etc. Cabe destacar la masiva asistencia tanto a las conferencias invitadas como a las comunicaciones orales, además de la alta participación de asistentes y elevado número de discusiones en todas las sesiones.

El VIII Simposio de Investigadores Jóvenes se inició la tarde del lunes 24 de octubre con el registro y entrega de documentación. El martes 25 de octubre se procedió a la inauguración del Simposio, presidido por el Prof. Juan T. López Navarrete, Presidente de la Sección Territorial de la RSEQ en Málaga. El miércoles 26 de octubre por la mañana tuvo lugar la conferencia invitada de Aurelio Mateo-Alonso (Premio RSEQ y Sigma-Aldrich) y por la tarde tuvo lugar la entrega de los premios SUSCHEM 2011, modalidad PREDOC y POSTDOC, a María Escudero y Carlos Martí, respectivamente. Para la entrega de Premios acudieron M^a Eugenia Anta, directora de Innovación de FEIQUE y Juan Luis Delgado, Presidente del grupo JIQ de la RSEQ. El jueves 27 de octubre, las sesiones científicas del Simposio tuvieron lugar en el Salón de Grados de la Universidad de Málaga y comenzaron con la entrega de Premios de la RSEQ Sigma-Aldrich presidido por el Prof. Juan T. López Navarrete, Begoña Milián Medina (nueva presidenta del grupo de JIQ-RSEQ) y Javier Márquez (Sigma-Aldrich). A continuación, Manuel Alcarazo impartió la conferencia invitada como premiado RSEQ, seguida por el representante de Sigma-Aldrich que impartió una conferencia descriptiva de las actividades de la empresa. Por la tarde, la sesión la inició David González (Premio RSEQ-Sigma Aldrich). La última sesión del viernes 28 de octubre se abrió con la conferencia invitada de Eva Hevia (premio RSEQ-Sigma Aldrich).

Como es habitual, el Simposio de Jóvenes acogió la reunión de la Junta del Grupo de Jóvenes (JIQ) de la RSEQ donde se procedió a la renovación parcial de la Junta Directiva.

Para obtener más información en relación al simposio, puede consultar la siguiente página web:

<http://www.ciencias.uma.es/8sj/>

Remitido por: **El Comité Organizador**
Juan Casado, M^a Carmen Ruiz Delgado
y Juan T. López Navarrete



Participantes en el VIII Simposio de Investigadores Jóvenes RSEQ Sigma-Aldrich.

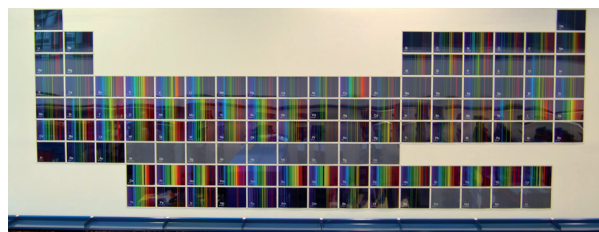
Inauguración de un mural de Homenaje a los Elementos

Dentro del Año Internacional de la Química tuvo lugar el 27 de octubre en la Universidad de Barcelona la presentación del Homenaje a los Elementos, de la artista Eugènia Balcells, obra que quedó instalada con carácter permanente en el lucernario de la biblioteca de Física y Química de la Universidad de Barcelona, sobrevolando la magnífica colección del *Chemical Abstracts* que abarca toda la química del siglo XX, y por debajo de los ventanales que transparentan la vida exterior de la zona universitaria. La edición de esta obra en sus formatos de póster y mural, ha corrido a cargo de la Universidad de Barcelona (UB) y Edicions de l'Eixample, y ha contado con el patrocinio de las empresas Solvay y BASF, y con la colaboración de las Sociedades Catalanas de Física y de Química.

Eugènia Balcells ha desarrollado una amplia carrera en los campos del arte conceptual, el cine experimental y las instalaciones multimedia, que ha sido reconocida en 2010 con el Premi Nacional d'Arts Visuals de la Generalitat de Catalunya, y con la Medalla al Mérito en Bellas Artes entregada por S. M. Juan Carlos I a propuesta del Ministerio de Cultura.

El Homenaje a los Elementos nació como un referente conceptual y visual del proyecto expositivo Frecuencias, que inauguró en 2009 el espacio Laboratori del centro Arts Santa Mònica de Barcelona, dedicado a las interacciones entre arte y ciencia. Frecuencias inició su recorrido en el Museo de Arte Contemporáneo Gas Natural-Fenosa de A Coruña. Homenaje a los Elementos muestra en una tabla periódica las rayas de los espectros de emisión de los elementos, con la excepción de los que van del 100 (fermio) al 112 (copernicio), representados sólo por un rectángulo gris, ya que se desconocen sus espectros por ser “*muy breves, un juego de ingenio que dura el tiempo de ganar un nombre y se deshace*”, tal como los describe David Jou. El conjunto constituye una reflexión sobre la esencia de la materia y sobre el lenguaje luminoso de la energía.

La instalación Frecuencias, que entrecruza en una sola película los espectros de los elementos, tiene la virtud de emocionar a públicos muy diversos, despertando a un tiempo su curiosidad



Obra Homenaje a los Elementos instalada con carácter permanente en el lucernario de la biblioteca de Física y Química de la Universidad de Barcelona.

científica. Como ejemplifica la comisaria del proyecto, Eulàlia Bosch, escolares de ocho o nueve años se hacían ante la proyección de rayas espectrales preguntas como ¿Dónde empieza la luz? ¿Dónde está la luz entre el proyector y la pantalla? ¿Cuándo se hace de colores? ¿Por qué siempre salen rayas? A los químicos, esta tabla periódica espectral nos evoca a nuestros antecesores, desde Bunsen y Kirchhoff hasta Glenn Seaborg. A otros les hará pensar en los artistas que nos han enseñado nuevas formas de ver el color, como Mark Rothko o Anish Kapoor, o a aquellos que teorizaron sobre la luz y el color, como Newton, Ostwald, Goethe, Delacroix o Josef Albers. Y, ¿por qué no? a escritores como Howard Phillips Lovecraft, quien imaginó “*una substancia misteriosa que, calentada ante el espectroscopio desplegaba bandas brillantes, diferentes a todos los colores del espectro normal. No era nada de esta tierra, sino una pieza del gran exterior y, como tal, dotada de propiedades exteriores y obedientes a las leyes del exterior*”.

Más información sobre Frecuencias y Homenaje a los Elementos: <http://araahoranow.blogspot.com>

Sobre Eugènia Balcells y su obra, ver <http://www.eugeniabalcells.com>

Remitido por: **Santiago Álvarez**
Departamento de Química Inorgánica
Universidad de Barcelona

FisQuiWeb obtiene el Primer Premio Internacional Educared

En este Año Internacional de la Química, **FisQuiWeb**, página dedicada a la enseñanza de la Física y la Química, ha obtenido el primer premio en el Concurso Internacional Educared. El galardón fue entregado el día 20 de octubre en Madrid en el seno del VI Encuentro Educared 2011 al cual los premiados acudieron como invitados.

El Premio Internacional **Educared**, dirigido a docentes de todo el mundo, propone la realización y presentación de trabajos TIC relacionados con las temáticas del currículo escolar con el fin de facilitar al profesorado nuevas herramientas, conocimientos y métodos de trabajo para asumir los cambios que las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC) provocan en nuestra sociedad y en las nuevas generaciones de estudiantes, así como en los métodos de enseñanza y aprendizaje.

En **FisQuiWeb** se ponen a disposición de la comunidad educativa (y del público en general) un amplio espectro de recursos *online* especialmente diseñados para la enseñanza secundaria. Posiblemente una de las características diferenciales de esta web sea *que la totalidad de los materiales*

mostrados son originales y han sido diseñados y elaborados a partir de la práctica docente diaria en el aula.

FisQuiWeb no es sólo una página web de recursos y materiales, *destrás está un intento de renovación didáctica de la asignatura basado en el recurso a plantear su enseñanza como un continuo descubrimiento*, como un proceso cuyo último propósito es conocer mejor el mundo que nos rodea y descubrir las reglas por las que se rige.

En su fallo el jurado ha destacado: la labor de producción de materiales y recursos didácticos, el ponerlos a disposición del público de forma desinteresada, la organización y claridad con que se presentan los contenidos en la página y el impacto del proyecto en la comunidad educativa reflejado en la cantidad de visitas que recibe habitualmente la web.

Para más información se recomienda visitar la dirección web: <http://web.educastur.princast.es/proyectos/fisquiweb/index.htm>

Remitido por: **Luis Ignacio García**
Dpto. Física y Química
I.E.S La Magdalena, Avilés, Asturias

Premio Nobel de Química 2011: lecciones más allá de la química y la ciencia

Michelangelo Buonarroti solía decir que las esculturas residían en el mármol mucho antes que su cincel empezara a trabajar. De ahí la idea de que esculpir significaba quitar lo superfluo, no agregar. Consideraba así su trabajo artístico como el de un descubridor más bien que considerarlo como el propio de un creador. Aunque a los escépticos nos parezca difícil concebir tal hecho, el proceso al que alude Miguel Ángel ilustra lo que no en pocos casos sucede en el mundo de la ciencia. En particular, los químicos no siempre crean nuevas moléculas, materiales o sistemas. A menudo solo descubren lo que estaba allí escondido durante siglos. En muchas ocasiones solo hace falta quitar lo superfluo, es decir eliminar prejuicios, ideas preconcebidas o paradigmas inmutables. Y ante tal testitura, a menudo los hay, que incrédulos, se niegan a aceptar que escondida a su percepción existía una realidad opuesta a los paradigmas en los que se apoyaron ciegamente. El premio Nobel de Química 2011 nos presenta una de estas historias.

Esta historia empieza la mañana del 8 de abril de 1982, en los laboratorios del *National Bureau of Standards* (hoy conocido como *National Institute of Standards and Technology*) en el estado de Maryland, EE UU. Allí, Daniel Shechtman estaba disfrutando de una estancia de investigación durante su año sabático. En ese momento su investigación se centraba en la estructura de unas nuevas aleaciones de aluminio y manganeso. Al mirar el resultado de la difracción de electrones se encontró con algo que en sus propias palabras “era una criatura que no podía existir”. Durante un buen rato se aseguró de que sus mediciones eran correctas. Entusiasmado por este resultado tan excitante se decidió a compartirlo con quienquiera que encontrara por los pasillos, pero no encontró a nadie. Estaba solo en el laboratorio.¹ E ahí una primera lección: los resultados excepcionales a menudo están reservados para aquellos que los buscan incluso cuando los demás duermen... pero, ¿qué vio Daniel Shechtman? y ¿por qué era eso tan excitante?

El difractograma que vio después de sus medidas de difracción de electrones es el que se presenta en la Figura 1.² Los químicos y cristalógrafos obtienen información acerca de la posición relativa de átomos y moléculas al iluminar un cristal con un haz de electrones, neutrones o Rayos X. Solo si el material iluminado es cristalino, se genera (difractando la luz) una constelación de puntos como la que se observa en la Figura, lo cual nos dará información acerca de la simetría

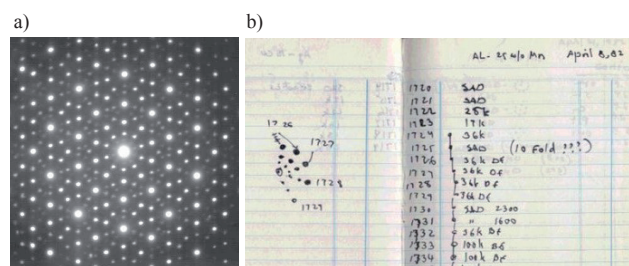


Figura 1. (a) Difractograma de electrones que observó Daniel Shechtman el 8 de abril de 1982. La imagen de la criatura que no podía existir. (b) Cuaderno de laboratorio de Daniel Shechtman, donde pone de manifiesto su sorpresa.

y el ordenamiento en los que los átomos y moléculas se han organizado. Con los datos de difracción, el profesor Shechtman esperaba poder describir cómo se colocaban unos con respecto a otros los átomos de aluminio y manganeso de la aleación que estaba estudiando. ¿Cuál era entonces el problema?

El problema radicaba en lo que por entonces se entendía como cristal. Hasta 1992, la Unión Internacional de Cristalografía definía cristal como “una sustancia en la que los átomos, moléculas o iones que la constituyen están empaquetados ordenados regularmente *repetiendo* un patrón tridimensional”. Dicho de otra manera, los cristales tenían que ser la repetición periódica de una celda elemental. Y esta definición conlleva sus restricciones, lo que implica que los ejes de simetría que se encuentren serán de orden uno, dos, tres, cuatro o seis. Nunca ejes de rotación de orden cinco, ni de orden superior a seis. ¡Y lo que el profesor Shechtman observó aquel día era un patrón con eje de simetría diez! En la Figura 1b se muestra el cuaderno de laboratorio de Daniel Shechtman donde se resalta la sorpresa por la simetría encontrada (*10 Fold???*). Para entender la razón de tal restricción bastará con unos ejemplos en dos dimensiones: intentemos hacer mosaicos con piezas de simetría 2 (por ejemplo, rectángulos), 3 (por ejemplo, triángulos equiláteros), 4 (por ejemplo, cuadrados) ó 6 (por ejemplo, hexágonos equiláteros). Tal como se ve en la Figura 2, podremos encajar todas las piezas como si de un puzzle se tratara, sin que quede ningún espacio libre entre las piezas. En estos casos podemos decir que tenemos una celda elemental que se repite de manera periódica. Ahora intentemos encajar de la misma manera polígonos con simetría 5 ó 7. ¡Es imposible! No encajarán. En este caso polígonos de simetrías 5, 7 o superiores no pueden describir una celda unidad. De la misma manera, ningún poliedro con un eje de simetría 5 ó 10 puede describir un patrón tridimensional que se repita periódicamente. Sin embargo, ¡el difractograma del profesor Shechtman indicaba un eje de simetría 10! El material era cristalino porque tenía un patrón de difracción bien determinado, pero, por otra parte, era incompatible con la definición de cristal en aquellos momentos.

¿Cómo reaccionaron los colegas del profesor Shechtman al escuchar sus hallazgos? Con escepticismo despiadado. La primera respuesta que recibía de sus colegas era que sus datos eran el resultado de medir una macla. Se habla de macla cuando dos cristales crecen en direcciones diferentes a partir de un plano o eje que tienen en común, lo cual puede dar lugar a patrones de difracción tan “exóticos” como el que nos ocupa. Esa también fue la primera explicación que encontró Daniel Shechtman a

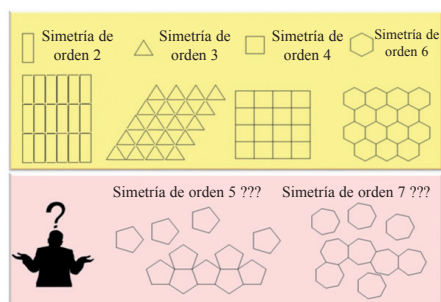


Figura 2. Se pueden construir mosaicos regulares y periódicos solo con piezas de simetría 2, 3, 4, ó 6 pero no con piezas de simetría 5, 7 o mayor.

sus resultados; por eso analizó sus muestras con sumo cuidado en el microscopio electrónico, llegando siempre a la misma conclusión: no se trataba de una macla. Una vez quedaba claro que no se trataba de una macla, el escepticismo se convertía en hostilidad. En una entrevista, el profesor Shechtman explica como un día el jefe del grupo en el que estaba trabajando se presentó en su despacho y le dejó encima de la mesa un libro de texto de cristalografía, y le dijo que leyera ese libro y vería como lo que estaba pregonando era simplemente imposible. La respuesta del Daniel Shechtman fue que sabía perfectamente lo que decía ese libro, de hecho lo enseñaba en sus clases, pero que sus datos eran los que eran, y no estaban equivocados. Esta es una muestra de la presión a la que fue sometido, la cual creció hasta el punto de ser expulsado del grupo de investigación donde estaba trabajando en aquel momento. Daniel Shechtman recuerda que el jefe del grupo había sido su amigo personal, pero que la vergüenza que le causaba que alguien de su grupo defendiera conceptos tan alejados del paradigma vigente no le dejó otra alternativa que despedirlo.³

De vuelta al *Israel Institute of Technology*, durante el verano de 1984, junto con su colega Ilan Blech, envía sus resultados a la revista *Journal of Applied Physics*. El editor de esta revista rechaza directamente el artículo aduciendo que lo que allí se presentaba no era de suficiente interés. Sin darse por vencido, Daniel Shechtman contactó con el físico John Cahn, el cual a su vez consulta con el cristalógrafo francés Denis Gratias. Ambos expertos corroboran la calidad y veracidad de los datos de Shechtman, y finalmente los cuatro científicos publican los controvertidos datos en el número del 12 de noviembre de 1984 de la revista *Physical Review Letters* (Figura 3).² En este artículo corto de tres páginas, en realidad no se provee un modelo de cómo están colocados los átomos, pero presentan los datos que demuestran una fase cristalina sin simetría traslacional. Es decir, estaban cambiando el significado de la palabra cristal. Hasta el momento, este artículo ha sido citado más de 3200 veces. ¡Si lo hubiera sabido el editor de *Journal of Applied Physics*!...

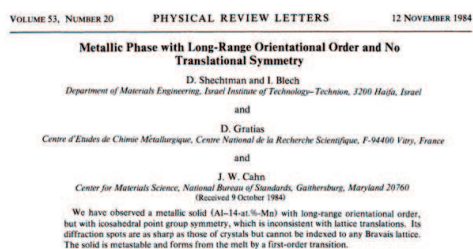


Figura 3. *Physical Review Letters*, 1984, 53, 1951–1953: tres páginas que valieron un premio Nobel.

¿Cómo podemos entender esa nueva manera de ordenar la materia? Al igual que, según Miguel Ángel, el David siempre había estado ahí oculto en una pieza de mármol, la solución al enigma de las simetrías prohibidas había estado ahí durante siglos. Por ejemplo, en los mosaicos de la Alhambra. De hecho, los artistas islámicos medievales llegaron a diseñar mosaicos siguiendo un complejo patrón geométrico dando lugar a teselas traslacionalmente quasi-periódicos: es decir, las frecuencias con que aparecen los distintos tipos de teselas no forman entre sí cocientes de números enteros. Esta ordenación permite simetrías rotacionales prohibidas cristalográficamente (Figura 4a). Y

éstas son, precisamente, las características de la estructura que descubrió el profesor Shechtman. Dicho de otra manera, para que haya orden no es necesario la repetición periódica de un motivo estructural. Que el orden no requiere repetición, es algo que también nos enseñó en el siglo XIII Leonardo Fibonacci. La sucesión de Fibonacci se inicia con 0 y 1, y a partir de ahí cada elemento es la suma de los dos anteriores (0, 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21...). Cada número de la serie puede ser predicho teniendo en cuenta los anteriores, y además la relación entre números contiguos tiende al número áureo, el cual a su vez determina las relaciones matemáticas que definen los mosaicos quasi-periódicos. Una vez más: orden y relaciones matemáticas sin repeticiones. En los años 70, el matemático Roger Penrose también le dió vueltas a un problema similar y se las ingenió para crear un mosaico aperiódico con un patrón que nunca se repite, usando dos azulejos romboidales uno grande y el otro pequeño (Figura 4b). Este mosaico atrajo la curiosidad del cristalógrafo Alan Mackay, quien simuló el difractograma que podría observarse en un material en el que los átomos se colocaran en las intersecciones del mosaico de Penrose. El resultado: una simetría de orden 10 como la observada por Daniel Shechtman. Teniendo conocimiento de ello, los físicos, Paul Steinhardt y Dov Levine conectaron el modelo de Mackay con los datos de Shechtman. En el número del 24 de diciembre de 1984 de la revista *Physical Review Letters*, Levine y Steinhardt muestran como los mosaicos aperiódicos sirven para interpretar los datos de Shechtman, y empiezan a llamar quasi-cristales a esos materiales.⁴

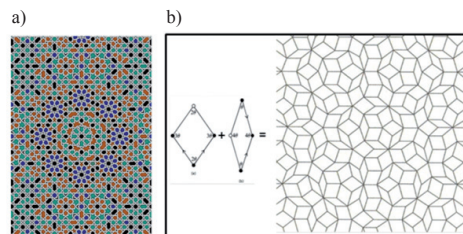


Figura 4. (a) Mosaico quasi-periódico en la Alhambra. (b) Mosaico quasi-periódico de Penrose.

Durante los dos años siguientes (1985 y 1986) Shechtman y colaboradores tuvieron una gran actividad. En la Figura 5 se muestra una fotografía de una de sus reuniones en Maryland.⁵ Durante ese periodo escribieron unos 15 artículos más describiendo diversos aspectos de la estructura de los quasi-cristales. ¿Fueron acogidos estos trabajos con entusiasmo por la comunidad científica? En muchos casos no. El caso más sobresaliente es el de Linus Pauling (posiblemente el químico más brillante del siglo XX) quien dijo en una ocasión: “los quasi-cristales no existen, lo que existen son los quasi-científicos”. Parece que Pauling se tomó el asunto de los cristales aperiódicos como algo personal, claro que tampoco ayudaron a calmar a Pauling artículos como el que tenía por título “*Pauling Model not universally accepted*” publicado por Cahn, Gratias y Shechtman en la revista *Nature* en 1986.⁶ Polémicas aparte, tal como explica Shechtman, la aceptación de sus descubrimientos fue un proceso progresivo. La comunidad de cristalógrafos en muchas ocasiones rechazaba sus descubrimientos por haber utilizado difracción de electrones en lugar de difracción de Rayos X, la cual era una técnica mucho más establecida.

Finalmente, y con la ayuda de resultados de difracción de Rayos X, los quasi-cristales fueron aceptados. De hecho, en 1992 la Unión Internacional de Cristalografía cambió la definición de cristal para poder incluir los quasi-cristales. La nueva definición (vigente hoy en día) es: “cristal es cualquier sólido que esencialmente tenga un diagrama de difracción discreto”. Algo interesante es que, al conocer la existencia de patrones de difracción con órdenes de simetría 5 ó 10, muchos cristalógrafos tuvieron una incómoda sensación en sus estómagos. Muchos ya habían visto patrones similares, pero los habían descartado pensando que eran maclas. El paradigma les decía que aquello no podía existir. ¡Cuántas oportunidades de ganar un premio Nobel perdidas!... Para colmo, resulta que en minerales tales como la khatyrkita y la cupalita encontrados en Koryak (Rusia) se han hallado estructuras que corresponden a quasi-cristales.⁷ Siempre habían estado allí, en la naturaleza...

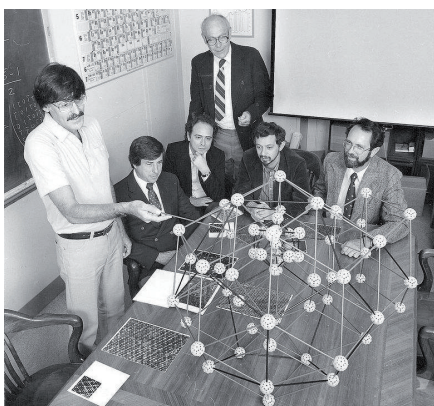


Figura 5. Foto del año 1985. Daniel Shechtman discute la estructura atómica de su quasi-cristal con sus colaboradores. De izquierda a derecha: Daniel Shechtman, Frank Biancanello, Denis Gratias, John Cahn, Leonid Bendersky y Robert Schaefer.

Si a estas alturas el lector aún no se ha hecho una idea clara de cómo se colocan los átomos en un quasi-cristal, que no se preocupe. De hecho, determinar la posición de los átomos en un quasi-cristal es un problema de difícil solución. Pensando en términos de mosaicos, básicamente se trata de determinar primero la forma de las baldosas y luego el orden en que se colocan. Las posibilidades son infinitas y la solución a partir de los datos experimentales mucho más compleja de lo que se encuentran los cristalógrafos en cristales periódicos.⁸ Para hacernos una idea de la complejidad y belleza de la estructura de los quasi-cristales, la Figura 6 presenta el modelo de un quasi-cristal de una aleación de Al-Cu-Fe propuesto por Gratias y colaboradores en el año 2006.⁹

¿Y todo esto para qué? La esperanza que se albergaba con respecto a los quasi-cristales es que estructuras exóticas deberían dar lugar a propiedades exóticas. Sin embargo, casi 30 años después, el rango de aplicación de los quasi-cristales es muy reducido. Algunos ejemplos de estas aplicaciones son aceros endurecidos que se utilizan en maquinillas de afeitar o recubrimientos antiadherentes que se utilizan en sartenes.⁸ También se prevén algunas aplicaciones futuras en el campo de la fotónica, pero eso aún está por demostrar. Tal como diría Pauling, hoy por hoy, “los quasi-cristales no sirven para quasi-nada”. Está claro que este año, a diferencia de años anteriores,

los premios Nobel no se han concedido a un descubrimiento con grandes aplicaciones industriales (económicas). Tampoco se ha concedido en virtud de un curriculum con unos índices bibliométricos extraordinarios (de acuerdo con la *ISI web of Science*, Daniel Shechtman cuenta con 85 artículos y un índice *h* de 21). Este año se ha premiado una victoria de profundas implicaciones intelectuales. Se ha valorado una lucha por cambiar los paradigmas que algunos creían inmutables. Se ha valorado la tenacidad y valentía de un científico que defendió con fe unos resultados que hoy nos permiten tener una comprensión más amplia de la estructura de la materia. ¿Qué lecciones aprendemos de esta historia? Daniel Shechtman respondió a esa pregunta en una entrevista después de conocer la concesión del premio Nobel: “la lección es que un buen científico es alguien humilde, con mente abierta, que esté dispuesto a escuchar novedades inesperadas. De hecho, los descubrimientos realmente siempre son inesperados (si fueran esperados se hubieran descubierto hace tiempo). Si se encuentra algo nuevo, que está prohibido por los paradigmas de la ciencia, la gente debe escuchar”.¹

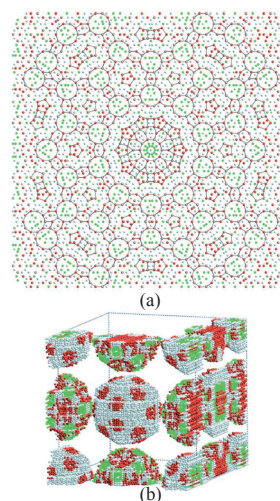


Figura 6. Modelo de la estructura de un quasi-cristal de Al-Cu-Fe.

Bibliografía

1. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2011/press.html, consultada el 15/10/2011.
2. D. Shechtman, I. Blech, D. Gratias, J. W. Cahn, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, 53, 1951–1953.
3. <http://www.youtube.com/watch?v=EZRTzOMHQ4s>, consultada el 15/10/2011.
4. D. Levine, P. J. Steinhardt, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, 53, 2477–2480.
5. http://www.nist.gov/public_affairs/releases/Shechtman-100511.cfm, consultada el 15/10/2011.
6. J. W. Cahn, D. Gratias, D. Shechtman, *Nature* **1986**, 319, 6049, 102–103.
7. L. Bindi, P. J. Steinhardt, N. Yao, P. J. Lu, *Science* **2009**, 324, 1306–1309.
8. W. Steurer, S. Deloudi, *Acta Cryst.* **2008**, A64, 1–11.
9. M. Quiquandon, D. Gratias, *Phys. Rev. B* **2006**, 74, 0214205.

Remitido por: **Rubén Mas-Ballestré**
Departamento de Química Inorgánica,
Universidad Autónoma de Madrid.

Interacciones metalofílicas y enlaces de halógeno para el desplazamiento hacia el azul del máximo de emisión

A través de una estratégica combinación de enlaces de halógeno e interacciones metalofílicas entre centros de Au(I) y Ag(I), un equipo internacional de científicos del Complejo Científico Tecnológico UA-CSIC de Logroño, la Universidad de Zaragoza-CSIC y la Universidad de Osaka en Japón, ha sintetizado una familia de clústers intermetálicos luminescentes Au_2Ag_2 para los que es posible regular sus propiedades de emisión a partir de estímulos mecano-, vapo- o solvatoquímicos (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16358–16361).

Para la síntesis del primero de estos compuestos, los autores parten de trifluoroacetato (*tfa*) de plata y $\text{NBu}_4[\text{Au}(2\text{-C}_6\text{F}_4\text{I})_2]$ en cantidades equimolares, lo que resulta en el producto $(\text{NBu}_4)_2[\text{Au}_2\text{Ag}_2(2\text{-C}_6\text{F}_4\text{I})_4\text{-tfa}]$, (Figura 7, **1**), caracterizado por una luminescencia verde. La adición de unas gotas de MeCN induce la sustitución de los ligandos *tfa* por MeCN, al mismo tiempo que produce la polimerización de los complejos de Au_2Ag_2 (Figura 7, **3**), provocando un cambio en el color de la emisión de verde a naranja/rojo. El paso de **1** a **3** tiene lugar a través de un dímero intermedio en el que se han disociado los ligandos *tfa*, (**2**, Figura 7) que emite a longitudes de onda correspondientes al amarillo ($\lambda_{\text{max}}^{\text{em}} = 580 \text{ nm}$). La interconversión entre **1** y **3** es posible a través del desplazamiento del equilibrio entre estas dos especies mediante la adición o eliminación de MeCN y *tfa*.

Los autores resaltan la emisión de **1** como la de longitud de onda más corta registrada para clústers de núcleo Au_2Ag_2 y apuntan a la formación de complejos intermetálicos cargados negativamente como estrategia para el desplazamiento del máximo de emisión hacia la región azul del espectro.

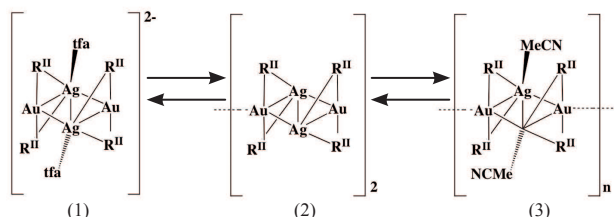


Figura 7. Combinando enlaces entre centros metálicos Au(I) y Ag(I) y enlaces de halógeno un equipo internacional de científicos logra sintetizar una familia de compuestos intermetálicos, cuya emisión abarca 140 nm del espectro de energía. R^{II} simboliza el ligando 2- $\text{C}_6\text{F}_4\text{I}$.

Extensión de la regla de Hirsch de aromaticidad esférica para sistemas de capa abierta

Investigadores del Instituto de Química Computacional de la Universidad de Girona proponen una extensión de la regla de aromaticidad de Hirsch para sistemas esféricos de capa abierta (*Chem. Comm.* **2011**, *47*, 11647–11649).

La famosa regla de Hückel permite estimar si una molécula cíclica conjugada tiene propiedades aromáticas. Cuando la molécula posee $4N+2$ electrones π es aromática y cuando tiene $4N$ electrones π es antiaromática. La regla de Baird representa una extensión de la regla de Hückel para sistemas de capa abierta. Así, de acuerdo con la regla de Baird el estado

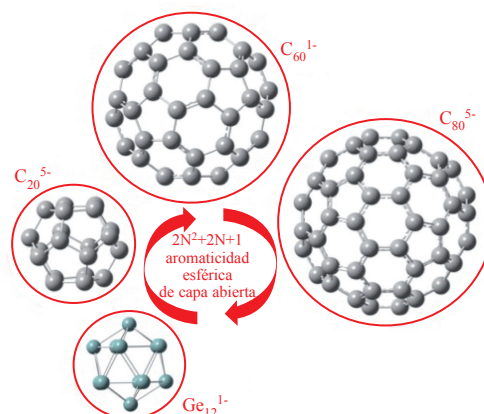


Figura 8. Científicos de la Universidad de Girona extienden la regla de Hirsch a sistemas esféricos de capa abierta permitiendo así predecir su aromaticidad.

tripleto más bajo en energía de un sistema de $4N$ electrones π es aromático y el de un sistema de $4N+2$ electrones π es antiaromático. La estabilidad extra de los sistemas Hückel de $4N+2$ electrones π proviene de su configuración electrónica de capa llena, mientras que la estabilidad de los sistemas Baird de $4N$ electrones π la proporciona una capa semillena con electrones del mismo espín.

En el año 2000 Andreas Hirsch encontró una regla para predecir la aromaticidad de los sistemas esféricos, conocida como la regla $2(N+1)^2$. Siguiendo la misma filosofía utilizada por Baird para extender la regla de Hückel a sistemas de capa abierta, los autores de este trabajo proponen ampliar la regla de Hirsch a sistemas esféricos de capa abierta. Así, los compuestos de simetría esférica que llenen hasta la mitad el nivel de energía más alto con electrones del mismo espín, es decir, aquellos con $2N^2+2N+1$ electrones y espín $N+\frac{1}{2}$, deberían ser aromáticos. Estudios computacionales basados en el análisis de los índices de deslocalización multicéntrico, el análisis de la geometría de los sistemas, y cálculos de desplazamiento químico independiente del núcleo, NICS por sus siglas en inglés, avalan esta hipótesis y demuestran que sistemas como el C_{60}^{19+} ($S=9/2$) y C_{60}^{1-} ($S=11/2$) tienen un carácter claramente aromático (Figura 8). Esta nueva regla de aromaticidad podría resultar una herramienta útil para el desarrollo de imanes moleculares.

A la caza de aniones sulfato

La presencia de iones metálicos en receptores supramoleculares confiere a estos compuestos metalocíclicos una mayor selectividad y fortaleza de la unión huésped-receptor frente a otros ligandos macrocíclicos o moléculas pre-organizadas en procesos de extracción de oxoaniones de interés biológico y medioambiental, como es el caso del ión sulfato.

Siguiendo esta premisa, científicos de la Universidad Massey en Nueva Zelanda han diseñado el ligando helicoidal macrocíclico N,N' -dimetil- N,N' -hexametilendi-(3-hidroxiiminometil-2-hidroxi-5-*tert*-butilbencilamina), capaz de encapsular aniones, una vez complejoado con iones Cu(II) (*Chem. Comm.* **2011**, *47*, 499–501).

Estudios de espectrometría de masas de alta resolución ponen de manifiesto la gran afinidad de dicho ligando por los iones sulfato, incluso en disoluciones donde la concentración de otros aniones, como el anión dihidrógenofosfato, de forma y masa similares, es elevada. Para estas disoluciones, los autores observan una única señal a $m/z=665,2886$ correspondiente a la distribución isotópica del complejo ($C_{64}H_{100}N_8O_8Cu_2SO_4$) $^{2+}$, Figura 9.

Los autores atribuyen la estabilidad del complejo huésped-receptor y por tanto la preferencia del metalomacrociclo por este anión a la coordinación cobre-sulfato, la interacción entre el anión y la cavidad electropositiva creada por los grupos amonio protonados, así como a una adecuada distancia intermetálica que permite optimizar los enlaces con el oxoanión.

En la actualidad los intereses de los autores del trabajo están dirigidos al estudio de receptores tipo $[Cu_2(L-2H)_2]$ que presentan una mayor rigidez y un menor tamaño de la cavidad para albergar el anión, lo que repercute de manera importante en la afinidad receptor-huésped.

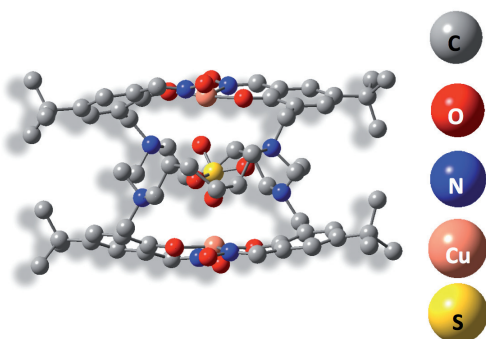


Figura 9. Científicos neozelandeses presentan un nuevo metalomacrociclo helicoidal, formado por la complejación de dos moléculas de 5-*tert*-butilsalicilaldoxima con iones Cu(II), capaz de extraer iones sulfato de soluciones acuosas.

De amarillo a azul y de azul a marrón sin pérdida de cristalinidad

Mientras investigaban la posibilidad de oxidar complejos de Rh(I) enlazados a O_2 y a otros ligandos voluminosos ricos en electrones, científicos de la Universidad Queen's en Ontario, Canadá, descubren una transformación organometálica doble monocristal-monocristal, poco usual en el estado sólido al transcurrir sin pérdida de cristalinidad (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8100–8104).

La primera etapa de esta doble transformación supone la formación del complejo dioxigenado de rodio **2** (Figura 10) a partir de la exposición a O_2 durante un periodo de 15 días de cristales del complejo de rodio y nitrógeno **1** (Figura 10), sintetizados a partir de la reacción de $[\{ Rh(H_2C=CH_2)Cl \}_2]$ y el carbeno N,N' -(2,6- $iPr_2C_6H_3$) $_2C_3H_4N_2$ (SIPr). Esta reacción va acompañada de un cambio de color de los cristales de amarillo a azul. La segunda exposición de los cristales azules de **2** a una atmósfera de CO durante 7 días resulta en la formación de cristales marrones del complejo **3** (Figura 10) en el que el grupo dioxígeno es desplazado por un ligando CO.

Los autores concluyen que la pérdida de nitrógeno (u oxígeno durante la segunda etapa de la transformación) junto a la consiguiente difusión de oxígeno (o CO en la segunda etapa) apenas repercute en el reordenamiento molecular en el estado cristalino, perteneciendo los tres cristales al mismo grupo espacial ortorrómbico $P2_12_12$ y mostrando prácticamente idénticas celdas unidad.

Los autores destacan la mayor afinidad del complejo por moléculas de CO frente a N_2 u O_2 como base para la posible aplicación de estas especies como sensores de CO en aire.

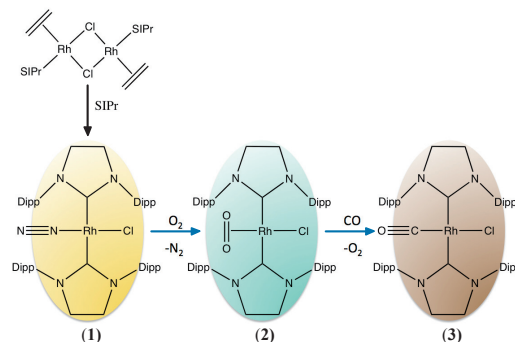


Figura 10. Científicos canadienses sintetizan una familia de compuestos de rodio y ligandos carbénicos *N*-heterocíclicos capaces de activar moléculas de pequeño tamaño, como N_2 , O_2 y CO.

Preparación enantioconvergente y quimioenzimática de amidas α -sustituidas

Considerando la importancia de las amidas enantiopuras sustituidas en posición α como intermedios clave en el campo de la farmacología, un equipo de investigadores del Instituto de Química Stratingh y el Departamento de Bioquímica adscritos a la Universidad de Groningen en los Países Bajos ha diseñado una ruta enantioconvergente y catalizada enzimáticamente para la preparación de estos compuestos (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10712–10715).

Para la síntesis de las amidas α sustituidas, los autores parten de un sustrato racémico de α -bromoamidas, *rac*-**2** (Figura 11). A continuación, y utilizando un enzima haloalcano deshalogenasa catalizan la rotura del enlace C-halógeno del enantiómero (*R*)-**2** e invierten la configuración del centro quiral, tras la hidrólisis del enlace éster enzima-sustrato, generando el producto (*S*)-**3** (Figura 11). En una segunda etapa, la adición de cloruro de metanosulfonilo convierte el alcohol (*S*)-**3** en el éster metanosulfónico (*S*)-**4**. Finalmente, tras experimentar una reacción S_N2 frente a nucleófilos (Nu) tipo etanotiol, fenol, azida o bencilamina, el compuesto (*S*)-**4** junto a la α -bromoamida (*S*)-**2** conducen finalmente al producto (*R*)-**1**. Conviene señalar que a lo largo de la síntesis no son necesarios procesos de separación o purificación, lo que convierte esta metodología en altamente eficiente y práctica.

A partir de este procedimiento, los autores consiguen rendimientos que alcanzan el 96% ($R=Me$, $R'=-CH_2-CO-OtBu$, Nu=bencilamina) y excesos enantioméricos del 98% ($R=Me$, $R'=-CH_2-Ph$, Nu= NaN_3).

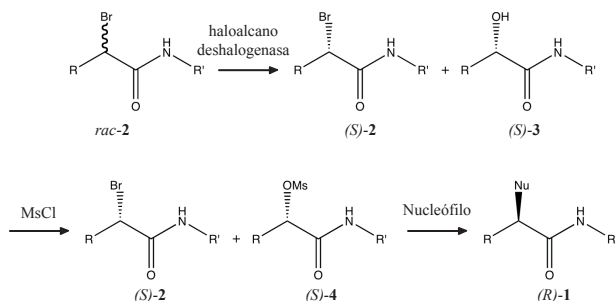


Figura 11. A partir de la inversión catalizada enzimáticamente de uno de los enantiómeros de un racémico de α -bromoamidas y posterior ataque nucleófilo de este producto y del enantiómero no reactivo, científicos de los países bajos consiguen sintetizar amidas α -sustituidas enantiopuras.

Largos pero estables

Un equipo internacional de científicos de la Universidad alemana Justus-Liebig y los Institutos ucranianos y californianos Politécnico de Kiev y para Materiales y Ciencia de la Energía de Stanford, añaden un ejemplo más a la lista de excepciones para el acuerdo generalizado de *a menor longitud de enlace C-C mayor la fortaleza del mismo* y viceversa (*Nature* **2011**, 477, 308–311).

Los compuestos en cuestión consisten en aductos diamantoides para los que los autores del trabajo registran distancias de enlace comprendidas entre 1,647-1,704 Å (Figura 12), calculan, utilizando la teoría del funcional de la densidad incluyendo interacciones de dispersión, DFT-D por sus siglas en inglés, energías de enlace C-C que ascienden a 71 kcal/mol (Figura 12) y caracterizan como especies muy estables térmicamente, descomponiendo por encima de los 200 °C.

La idea que subyace al diseño y síntesis de estos compuestos es contrarrestar las interacciones repulsivas debidas al debilitamiento del enlace C-C introduciendo interacciones atractivas tipo van der Waals entre átomos de hidrógeno cercanos. Asimismo, los autores tratan de minimizar la estabilización por relajación geométrica, seleccionando hidrocarburos para los

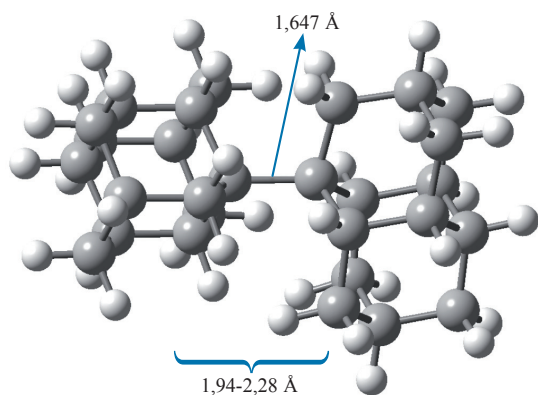


Figura 12. A partir de reacciones de Wurtz entre bromuros diamantoides terciarios, es posible preparar homo- y heterodímeros para los que se registran distancias de enlace C-C extraordinariamente largas y se predicen energías de enlace C-C que ascienden a 70 kcal/mol.

que la estructura de los radicales formados tras la disociación es similar a la estructura de estos fragmentos en el hidrocarburo.

Los autores del trabajo no descartan que interacciones similares van der Waals hidrógeno-hidrógeno entre sustituyentes alquilo voluminosos jueguen un papel importante en la estabilidad de complejos carbénicos de reciente síntesis.

Portadores de carga en materiales para electrónica plástica

El descubrimiento de los polímeros conductores mereció en el año 2000 el premio Nobel de Química. Su vertiginoso desarrollo en los últimos 20 años ha dado lugar a un campo de investigación en Ciencia altamente multidisciplinar y competitivo. La denominada electrónica plástica promete el uso de materiales orgánicos como semiconductores eléctricos y abre una enorme serie de mejoras, que van desde la mayor optimización de recursos energéticos, el mayor respeto al medioambiente, la aparición de la electrónica ligera (papel electrónico), la ultra-miniaturización de dispositivos (electrónica de moléculas individuales), el desarrollo de nuevos sectores de inversión e innovación, o de nuevos materiales biocompatibles tipo implantes.

Inherente al conocimiento intrínseco del modo de operación de los materiales y moléculas orgánicas en electrónica plástica está el reconocimiento molecular de los portadores de carga, responsables últimos de la existencia de una corriente eléctrica modulable, base última a su vez del funcionamiento de un dispositivo electrónico. Entre los pocos portadores de carga de consensuada y reconocida existencia en la comunidad científica internacional, los pares de polarones (traducción del inglés, *polaron-pairs*) han sido elusivos a la demostración de su indudable y definitiva existencia. Se asume que los pares de polarones desempeñan un papel clave en el funcionamiento de dispositivos electrónicos de diferente naturaleza.

En este contexto, el grupo de espectroscopía molecular de la Universidad de Málaga en colaboración con científicos del Instituto para la Investigación Científica e Industrial de la Universidad de Osaka aporta evidencias precisas y definitivas de la existencia de estos pares de polarones en materiales para electrónica plástica, en particular en una de estas grandes familias químicas de moléculas, los *oligotiofenos* (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16350–16353). Los autores proporcionan una elucidación no sólo espectroscópica sino también estructural, y formulan los rangos de estabilidad de estos portadores de carga, y su relación con la arquitectura y composición química del sustrato semiconductor. Esta investigación, además, proporciona nuevas estrategias de trabajo para el descubrimiento y optimización de nuevos materiales. La metodología se ha basado en el uso exhaustivo de la espectroscopía Raman (Figura 13).

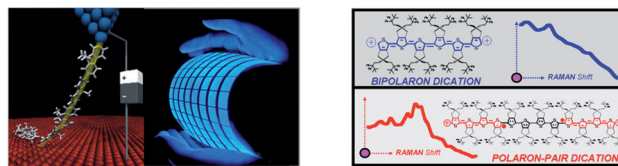
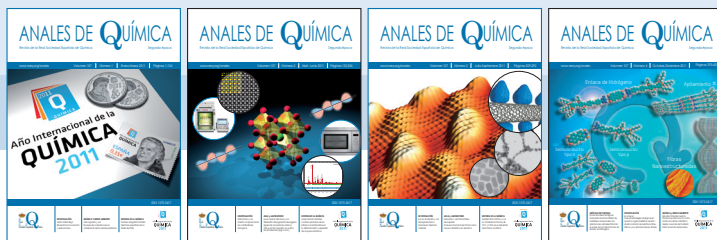


Figura 13. A partir de espectros Raman, científicos de la Universidad de Málaga y de Osaka aportan datos clave acerca de la presencia y estructura química de pares de polarones en oligotiofenos.



Aula y Laboratorio de Química

- **Calvo Pascual, M^a Araceli**
Científicos célebres en el aula. Madame Curie en primera persona • 2011, 107(4), 390–397.
- **Chamón Fernández, Jorge**
Véase Criado Portal, Antonio J.
- **Criado Martín, A. Javier**
Véase Criado Portal, Antonio J.
- **Criado Portal, Antonio J.**
Obtención del pigmento azul egipcio siguiendo la receta de Marcus Vitruvius Pollio descrita en su libro *De Architectura* (siglo I a.C.) • 2011, 107(2), 163–166.
- **De Prada, Fernando Ignacio**
- El Museo Nacional del Prado como recurso didáctico en Química • 2011, 107(3), 253–261.
- **Dietz, Christian**
Véase Criado Portal, Antonio J.
- **García Sánchez, Laura**
Véase Criado Portal, Antonio J.
- **Martínez García, Juan A.**
Véase Criado Portal, Antonio J.
- **Penco Valenzuela, Fernando**
Véase Criado Portal, Antonio J.
- **Roman Polo, Pascual**
La marcha de los elementos químicos • 2011, 107(3), 262–265.

Historia de la Química

- **Álvarez, Santiago**
Los laboratorios químicos, estancias sagradas • 2011, 107(2), 175–184.
- **Bertran, Joan**
Historia de la Química Teórica en España • 2011, 107(1), 102–109.
- **García Martínez, Javier**
La tabla periódica de los isótopos. Incertidumbre en la determinación y expresión de los pesos atómicos • 2011, 107(2), 185–187.
- **Llorca Piqué, Jordi**
Meteoritos: Química e Historia • 2011, 107(2), 167–174.
- **Magallón Portolés, Carmen**
Químicas españolas en la Edad de Plata • 2011, 107(1), 94–101.
- **Martín Sánchez, Manuela**
Véase Pinto Cañón, Gabriel.
- **Martín Sánchez, María Teresa**
Véase Pinto Cañón, Gabriel.
- **Pinto Cañón, Gabriel**
La Conferencia Solvay de 1911: un hito en el desarrollo de la Física Cuántica • 2011, 107(3), 266–273.
- **Sánchez Ron, José M.**
Marie Curie, la radioactividad y los Premios Nobel • 2011, 107(1), 84–93.
- **Serrano-Pérez, Juan José**
De Paracelso a la medicina moderna: donde la química y la física van de la mano • 2011, 107(4), 398–403.

Investigación Química

- **Aguiar, Helio**
Los vidrios bioactivos en el mundo de los biomateriales • 2011, 107(3), 237–242.
- **Aguilera-Herrador, Eva**
Véase Valcárcel, Miguel.
- **Álvarez Puebla, Ramón A.**
Véase Liz Marzán, Luis.
- **Andrés, Juan**
Véase Martí, Sergio.
- **Angulo, Jesús**
Espectroscopía RMN de Diferencia de Transferencia de Saturación (STD NMR). Aplicaciones en Química del Reconocimiento Molecular • 2011, 107(4), 358–366.
- **Barluenga Mur, José**
Los retos de nuestra sociedad en el siglo XXI: una breve reflexión desde el ámbito de la Química • 2011, 107(1), 10–16.
- **Bertrán, Juan**
Véase Martí, Sergio.
- **Campuzano Ruiz, Susana**
Presente y futuro de los biosensores microbianos electroquímicos • 2011, 107(4), 350–357.
- **Garayalde, David**
Véase Nevado, Cristina.
- **Carrillo, Adela I.**
Véase García Martínez, Javier.
- **Coronado Miralles, Eugenio**
Química y Nanociencia Molecular • 2011, 107(1), 21–27.
- **De Haro, Teresa**
Véase Nevado, Cristina.
- **García Martínez, Javier**
Materiales funcionales híbridos: control de la morfología y química de nanoestructuras • 2011, 107(4), 318–326.
- **García-Tellado, Fernando**
Véase Tejedor, David.
- **González, Pío**
Véase Aguiar, Helio.
- **González Rodríguez, David**
Nanoestructuración fibrilar de materiales moleculares con aplicaciones optoelectrónicas: el papel de las interacciones de enlace de hidrógeno • 2011, 107(4), 310–317.
- **Guerrero Martínez, Andrés**
Véase Liz Marzán, Luis.
- **Hevia, Eva**
Nuevas estrategias sinérgicas en química organometálica de Zinc: diseño racional de reactivos bimetalicos y sus aplicaciones en síntesis • 2011, 107(4), 335–342.
- **Juárez, Beatriz H.**
Nanoplasmódica basada en química coloidal • 2011, 107(3), 229–236.
- **Lafleur, Karine**
Véase Nevado, Cristina.
- **Linares, Noemí**
Véase García Martínez, Javier.
- **Liz Marzán, Luis**
Nanoplasmódica basada en química coloidal • 2011, 107(3), 221–228.

- **López-Canut, Violeta**
Véase Martí, Sergio.
- **López, Nuria**
El uso de modelos teóricos en catálisis heterogénea: por qué usamos ordenadores • **2011**, *107(4)*, 343–349.
- **López-Otín, Carlos**
Las claves de la vida: de la Química a la Biología Molecular • **2011**, *107(1)*, 17–20.
- **Martí, Sergio**
Diseño computacional de catalizadores biológicos • **2011**, *107(2)*, 144–153.
- **Martínez Haya, Bruno**
Divide y vencerás: reconocimiento molecular en agregados supramoleculares aislados, estudio mediante espectroscopía láser y espectrometría de masas • **2011**, *107(4)*, 367–374.
- **Millet, Oscar**
Química y vida en ambientes de salinidad extrema • **2011**, *107(4)*, 304–309.
- **Moliner, Vicente**
Véase Martí, Sergio.
- **Morán, Emilio**
Síntesis asistida por microondas de sólidos inorgánicos • **2011**, *107(2)*, 129–136.
- **Nevado, Cristina**
La Química como herramienta interdisciplinar • **2011**, *107(4)*, 297–303.
- **Nieto, Pedro M.**
Véase Angulo, Jesús.
- **Pasán, Jorge**
Ingeniería cristalina de complejos polinucleares: construcción de nuevos materiales moleculares • **2011**, *107(4)*, 327–334.
- **Peláez, Fernando**
Paradigmas actuales en las etapas tempranas del proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos • **2011**, *107(1)*, 36–45.
- **Prado-Gonjal, Jesús**
Véase Morán, Emilio.
- **Rico, Manuel**
Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de alta resolución: una herramienta fundamental en Química y Biología Estructural • **2011**, *107(1)*, 46–57.
- **Rimola, Albert**
Véase Sodupe, Mariona.
- **Roca, Maite**
Véase Martí, Sergio.
- **Serra, Julia**
Véase Aguiar, Helio.
- **Serrano, Elena**
Véase García Martínez, Javier.
- **Silla, Estanislao**
Véase Martí, Sergio.
- **Sodupe, Mariona**
Adsorción y polimerización de aminoácidos en superficies de minerales. Simulaciones computacionales de procesos prebióticos • **2011**, *107(2)*, 137–143.
- **Tejedor, David**
Transformando reacciones bimoleculares en multicomponente. Del concepto al laboratorio: Reacciones ABB' quimio-diferenciales • **2011**, *107(2)*, 154–162.
- **Tuñón, Iñaki**
Véase Martí, Sergio.
- **Ugliengo, Piero**
Véase Sodupe, Mariona.
- **Valcárcel, Miguel**
Información (bio)química de calidad • **2011**, *107(1)*, 58–68.
- **Vallet-Regí, María**
Biocerámicas: evolución y aplicaciones • **2011**, *107(1)*, 28–35.
- **Vázquez de Parga, Amadeo L.**
Ha nacido una estrella. El grafeno • **2011**, *107(3)*, 213–220.

Química y Medio Ambiente

- **Aguado, José**
El papel de la Química en la valorización de los residuos plásticos • **2011**, *107(1)*, 76–83.
- **Balderas Cortés, José de Jesús**
Véase Riojas González, Héctor.
- **Briones, Laura**
Véase Aguado, José.
- **Bustelo Lutzardo, José Antonio**
COV: ¿Rebelión contra el cambio climático? • **2011**, *107(3)*, 250–252.
- **Escola, José María**
Véase Aguado, José.
- **Fierro, José L. G.**
Véase Rojas, Sergio.
- **González, Juan M.**
Véase Rojas, Sergio.
- **Gortáres Moroyoqui, Pablo**
Véase Riojas González, Héctor.
- **Herranz, Tirma**
Véase Rojas, Sergio.
- **Ladera, Rosa M.**
Véase Rojas, Sergio.
- **Luque, Rafael**
Véase Serrano-Ruiz, Juan Carlos.
- **Mondaca Fernández, Iram**
Véase Riojas González, Héctor.
- **Ojeda, Manuel**
Véase Rojas, Sergio.
- **Ordoñez García, Salvador**
Procesos químicos en la lucha contra el cambio climático: desde la escala del material hasta la escala del proceso • **2011**, *107(4)*, 375–382.
- **Pérez, Francisco**
Véase Rojas, Sergio.
- **Riojas González, Héctor**
Sinergia en surfactantes para la remediación de suelos contaminados con hidrocarburos • **2011**, *107(3)*, 243–249.
- **Rojas, Sergio**
Producción de combustibles líquidos sintéticos • **2011**, *107(1)*, 69–75.
- **Serrano, David P.**
Véase Aguado, José.
- **Serrano-Ruiz, Juan Carlos**
Biocombustibles líquidos: procesos y tecnologías • **2011**, *107(4)*, 383–389.

Perspectiva

- **Martín, Nazario**
2011: ¿El comienzo de una nueva revolución química? • **2011**, *107(1)*, 5–7.
- **Oro, Luis A.**
La Química española en el contexto internacional • **2011**, *107(1)*, 8–9.



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:



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

iPhone and iPad are trademarks of Apple Inc., registered in the US and other countries.