

ANALES DE QUÍMICA

Revista de la Real Sociedad Española de Química

Segunda época

www.rseq.org/anales

Volumen 107

Número 1

Enero-Marzo 2011

Páginas 1-124



Año Internacional de la
QUÍMICA
2011



ISSN 1575-3417



INVESTIGACIÓN

María Vallet-Regí
Biocerámicas: evolución
y aplicaciones

QUÍMICA Y MEDIO AMBIENTE

José Aguado y col.
El papel de la Química en la
valorización de los residuos plásticos

HISTORIA DE LA QUÍMICA

Carmen Magallón Portolés
Químicas españolas en la
Edad de Plata



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 M^a Victoria Roux Arrieta

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 Juan L. Delgado de la Cruz

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

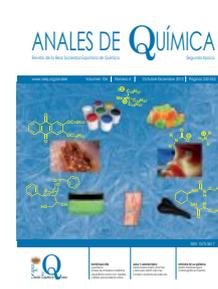
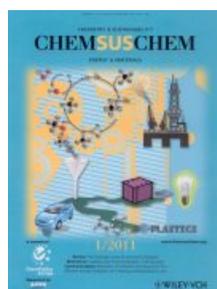
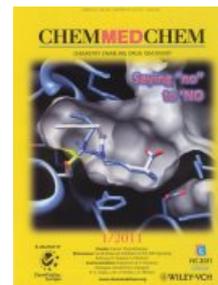
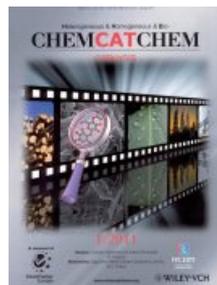
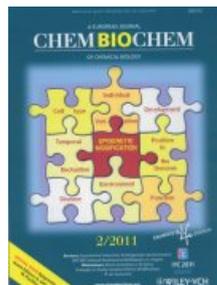
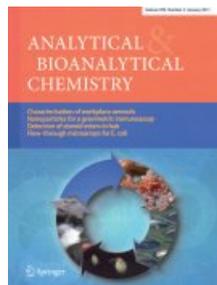
Termodinámica Jaime Amorós Arnau

Representantes

ANQUE Carlos Negro Álvarez

RSEF M^a Victoria Fonseca González

Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química





El año 2011 ha sido declarado Año Internacional de la Química, coincidiendo además con el centenario de la concesión del Premio Nobel de Química a Marie Curie. Para celebrar ambos acontecimientos, la RSEQ ha promovido la emisión de un sello y una moneda conmemorativos del evento.

ANALES de la Real Sociedad Española de Química

Editor General

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

Editora Adjunta

M^a Ángeles Herranz
Universidad Complutense de Madrid
maherran@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



AULA DOCUMENTAL DE INVESTIGACIÓN

C/ Martín de los Heros, 86
28008 Madrid Tel 91 542 82 82 - Fax 91 559 30 60
<http://www.asladoc.com>

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

Anales de la Real Sociedad de Química
Volumen 107 ♦ Número 1 ♦ Segunda época
Enero-Marzo 2011

Sumario

Editorial	4
<i>Manuel Yáñez</i>	
Perspectiva	
2011: ¿El comienzo de una nueva revolución química?	5
<i>Nazario Martín</i>	
La Química española en el contexto internacional	8
<i>Luis A. Oro</i>	
Investigación Química	
Los retos de nuestra sociedad en el siglo XXI: una breve reflexión desde el ámbito de la Química	10
<i>José Barluenga Mur</i>	
Las claves de la vida: de la Química a la Biología Molecular	17
<i>Carlos López-Otín</i>	
Química y Nanociencia Molecular	21
<i>Eugenio Coronado Miralles</i>	
Biocerámicas: evolución y aplicaciones	28
<i>María Vallet-Regí</i>	
Paradigmas actuales en las etapas tempranas del proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos	36
<i>Fernando Peláez</i>	
Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de alta resolución: una herramienta fundamental en Química y Biología Estructural	46
<i>Manuel Rico</i>	
Información (bio)química de calidad	58
<i>Eva Aguilera-Herrador, Miguel Valcárcel</i>	
Química y Medio Ambiente	
Producción de combustibles líquidos sintéticos	69
<i>Sergio Rojas, Manuel Ojeda, Tirma Herranz, Francisco Pérez, Juan M. González, Rosa M. Ladera, José L.G. Fierro</i>	
El papel de la Química en la valorización de los residuos plásticos	76
<i>José Aguado, David P. Serrano, José María Escola, Laura Briones</i>	
Historia de la Química	
Marie Curie, la radioactividad y los Premios Nobel	84
<i>José M. Sánchez Ron</i>	
Químicas españolas en la Edad de Plata	94
<i>Carmen Magallón Portolés</i>	
Historia de la Química Teórica en España	102
<i>Joan Bertran</i>	
Noticias de la RSEQ	110
Inauguración en España del Año Internacional de la Química • Luis Liz-Marzán, XX Premio DuPont de la Ciencia • X Aniversario del Instituto de Ciencia Molecular de la Universidad de Valencia y Acto de Entrega de los Premios Catalán-Sabatier y Elhuyar-Goldschmidt 2010 de la RSEQ • Diez años del programa ICREA • Quinta edición del Certamen de Ensayos de Divulgación Científica y Humanística "Teresa Pinillos": Ensayo '10 • Concepción Foces-Foces: <i>In memoriam</i>	
Acciones del Año Internacional de la Química	115
Normas de Publicación	121

Editorial

¡Felicidades! queridas químicas y queridos químicos que os asomáis a este primer número del Año Internacional de la Química. Es realmente algo grande para todos nosotros pensar que a lo largo y ancho de este ya pequeño planeta, se multiplican los actos para celebrar que la Unesco haya declarado el año 2011 Año Internacional de la Química, para recordar un hecho trascendente, me atrevería a decir que no solo en la historia de la Química, sino en la historia de la humanidad: el premio Nobel de Química concedido a Marie Curie en 1911. Primero porque premiaba la detección, aislamiento y caracterización de dos nuevos elementos químicos con un portentoso poder radiactivo, segundo porque este gran descubrimiento era el resultado de la tenacidad e inteligencia de una gran mujer, y tercero, porque era la primera vez que un Premio Nobel científico se concedía a alguien que ya estaba en posesión de uno, aunque ese primer premio fuese en Física. Cien años después aquí estamos contemplando una evolución de la Química que no solo ha sido portentosa, sino simplemente inimaginable aún por las mentes más osadas. Que duda cabe que este desarrollo ha ido también acompañado de resultados secundarios no siempre deseados o deseables, lo que en terminología bélica, lamentablemente muy de actualidad, se designarían como *daños colaterales*, empañando en parte la deslumbrante trayectoria de nuestra disciplina en el último siglo, y llevando a muchos ciudadanos de todo el mundo a tener una visión negativa de todo lo que suena a química y a ver todo lo que con ella se relaciona, con un injustificado recelo. Por eso, en mi humilde opinión, el lema elegido para presentar este Año Internacional en sociedad no puede ser más acertado: Química, “Nuestra Vida, Nuestro futuro”, porque eso, ¡casi nada!, es la Química. Como muy bien dijo Alfredo Pérez Rubalcaba, Vicepresidente Primero del Gobierno y Químico, en la Inauguración oficial de este Año Internacional en España, la Química nos acompaña desde la cuna hasta el sepulcro. Creo sinceramente, que como gente que amamos profundamente nuestra profesión no podemos dejar pasar esta magnífica oportunidad, no podemos desaprovechar esta incomparable caja de resonancia de tamaño planetario, para transmitir a la sociedad una visión mucho más positiva, y por ende mucho más realista, de lo que la Química representa para el progreso, el confort, la sostenibilidad de la evolución socio-económica y la esperanza de vida de la especie humana. Si lográsemos alcanzar esta meta, este Año Internacional de la Química podría convertirse en un escalón trascendental en la historia reciente de nuestro jardín terrenal. Pero no debemos olvidar que los retos que se nos presentan son casi infinitos. El progreso científico no hace más que abrir más y más ventanas, que nos permiten otear horizontes nuevos y

panoramas absolutamente desconocidos, que espolean nuestra curiosidad y que nos plantean nuevos interrogantes a los que dar respuesta. Quizás sea esta la mayor grandeza de esta parcela científica llamada Química, que el objeto de su estudio es no solo cambiante, sino que crece sin pausa. Minuto a minuto los químicos se afanan, en los más dispares puntos del planeta, para poner sobre el mantel de nuestro festín cotidiano, nuevos y succulentos *platos*, nuevos compuestos, nuevos materiales, nuevos medicamentos, cuya caracterización plantea nuevos retos, exige nuevas y diferentes formas de “mirar” su intrínseca novedad, y nos lleva a nuevos mundos intelectuales.

Pero también la química debe afrontar retos de carácter social, alguno de los cuales, como el ya apuntado del reconocimiento ciudadano, están todavía y desgraciadamente lejos de ser alcanzados. Cuando el lector lea el artículo de Carmen Magallón y el artículo de José Manuel Sánchez Ron se dará cuenta de que otro reto irrenunciable es el adecuado reconocimiento del papel de la mujer en el desarrollo de esta Ciencia Central, sí, con mayúsculas. Demos el reconocimiento que sus grandes aportaciones merecen y derribemos de una vez por todas los muros vergonzantes que impiden, a veces, su acceso a cotas de responsabilidad para las que están sobradamente cualificadas. Rompamos de una vez por todas el ignominioso techo de cristal. Sea la Química uno de los sectores donde, con orgullo, podamos clamar que cualquier ser humano, sea hombre o mujer, con capacidad y amor por la ciencia y por el trabajo bien hecho tiene garantizado un camino de progreso.

El Comité Editorial de Anales, para celebrar esta gran efemérides desea haceros llegar dos regalos, uno es este número especial que tenéis en vuestra manos, y al que se han asomado, con diferentes puntos de vista, investigadores preclaros en las diferentes áreas de nuestra disciplina, y que acumulan un significativo número de galardones, que considero innecesario enumerar aquí. El segundo es una edición especial de la Tabla Periódica, esa especie de carta de navegar que identifica el reducidísimo número de piezas, que permiten construir ese inmenso *puzzle* que llamamos Universo.

¡Que disfrutéis ambos!



Manuel Yáñez
Editor General

2011: ¿El comienzo de una nueva revolución química?

Nazario Martín León

Resumen: El Año Internacional de la Química (AIQ2011) se ha proclamado para celebrar los logros de esta ciencia y mostrar al público sus contribuciones al bienestar de la humanidad. Bajo el lema “Química: nuestra vida, nuestro futuro”, los objetivos del AIQ2011 son incrementar la apreciación pública de la química como herramienta fundamental para satisfacer las necesidades de la sociedad, promover el interés por la química entre los jóvenes, y generar entusiasmo por el futuro creativo de la química. El año 2011 coincide además con el centenario de la concesión del Premio Nobel de Química a Marie Curie, una oportunidad para valorar la contribución de las mujeres a la ciencia.

Palabras clave: Año Internacional de la Química, ciencia central, futuro creativo, Marie Curie, mujeres en ciencia.

Abstract: The International Year of Chemistry 2011 (IYC2011) is a worldwide celebration of the achievements of chemistry and its contributions to the well-being of humankind. Under the unifying theme “Chemistry: our life, our future”, the goals of the IYC2011 are to increase the public appreciation of chemistry in meeting world needs, to encourage interest in chemistry among young people, and to generate enthusiasm for the creative future of chemistry. The year 2011 coincides with the 100th anniversary of the Chemistry Nobel Prize awarded to Marie Curie, an opportunity to consider the contributions of women to science.

Keywords: International Year of Chemistry, central science, creative future, Marie Curie, women in science.

Este será un año singular para todos los químicos del mundo. La Asamblea General de la ONU proclamó 2011 como el Año Internacional de la Química. Pero, además, 2011 coincide con un hecho igualmente excepcional, el centenario del Premio Nobel de Química a Marie Curie. Ambos hechos van a marcar, sin duda, el calendario de muchas de las actividades que tanto nuestra sociedad de química como otras sociedades e instituciones de todo el mundo llevarán a cabo a lo largo de este año.

La andadura dio comienzo el pasado día 27 de enero con el acto inaugural celebrado en París organizado por la UNESCO y la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) en el que participó Hélène Langevin-Joliot, la nieta de Marie Sklodowska-Curie. A partir de este día una avalancha de actos, congresos, escuelas, talleres y exposiciones se desarrollarán en todo el mundo, con el objetivo central de celebrar esta disciplina y ponerla en el contexto que realmente tiene por derecho propio. En España el acto oficial de lanzamiento fue el pasado día 8 de febrero en la sede central del CSIC en Madrid, y fue presidido por el vicepresidente primero del gobierno, Alfredo Pérez Rubalcaba, quien, como es bien sabido, es además químico y profesor de la Universidad Complutense.



N. Martín León

Presidente de la Real Sociedad Española de Química
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química,
Universidad Complutense, 28040 Madrid
IMDEA-Nanociencia, Campus de Cantoblanco, 28049 Madrid
C-e: nazmar@quim.ucm.es

El acto de clausura del Año Internacional de la Química se celebrará el 15 de noviembre de 2011 en el marco del Salón Internacional de la Química-Expoquimia en Barcelona. El objetivo de este año internacional es enfatizar la contribución de la química como ciencia creativa esencial para mejorar la sostenibilidad de nuestros modos de vida y para resolver los problemas globales y esenciales de la humanidad, tales como la alimentación, el agua, la salud, la energía o el transporte. Bajo el lema “*Chemistry: our life, our future*” (“Química: nuestra vida, nuestro futuro”), los objetivos de esta conmemoración son: *incrementar la apreciación pública de la Química como herramienta fundamental para satisfacer las necesidades de la sociedad, promover el interés por la química entre los jóvenes, y generar entusiasmo por el futuro creativo de la química.*

Es evidente que no debemos dejar escapar una ocasión excepcional como esta para contactar con los ciudadanos y hacerles llegar los mensajes necesarios para que, finalmente, nuestra sociedad perciba la química como un bien común que mejora su calidad de vida.

Aunque, frecuentemente, se dice que la química tiene mala imagen en la sociedad, creo que este comienza a ser un discurso obsoleto. Preguntada la sociedad norteamericana sobre el personaje más influyente del pasado s. XX, la respuesta no fue un militar, político, escritor, cantante, actor o deportista, sino un científico, Albert Einstein. Es más, existe cierto consenso social en que el pasado s. XX será conocido como el siglo de la ciencia.

La percepción del ciudadano español no creo que sea diferente a la del norteamericano en lo referente a la ciencia y a su significado en relación a lo que supone en su calidad de vida e incluso en lo que a preguntas esenciales como ser dentro de un contexto más universal nos hacemos. Incluso el más escéptico, seguro que no discute la relación directa existente entre ciencia, tecnología, bienestar y progreso.

Que la ciencia española ha experimentado un avance espectacular en las últimas tres décadas de democracia es un hecho reconocido y fácilmente verificable. Si en términos generales la ciencia española ocupa la decimoprimer posición mundial

en producción científica (esta posición baja en torno a la vigésima posición cuando se refiere a producción de patentes), la química se encuentra en la séptima posición a nivel mundial.

Con todo, esto no es suficiente. La investigación que se realiza en nuestro país se lleva a cabo mayoritariamente en los organismos públicos, especialmente en las universidades y el CSIC y mucho menos en organismos privados. En palabras de la ministra de Ciencia e Innovación, D^a Cristina Garmendia, España ha llegado en el año 2010 a “máximos históricos” en inversión en ciencia e investigación porque actualmente el país cuenta con un 33 por ciento más de investigadores que en 2004 y éstos tienen “el doble” de recursos financieros para poder llevar a cabo sus investigaciones. Esto ha colocado al país en la media europea en financiación pública, aunque considera que “la gran asignatura pendiente” sigue siendo la financiación privada.

Sin embargo, es evidente que la ciencia, ahora más que nunca, precisa de un pacto de estado, un pacto por la ciencia que implique no solo a gobierno y oposición y otras instituciones del estado, sino, también, a la sociedad en su conjunto. La sociedad debe percibir la ciencia como un bien común, necesario y útil, y sentir la ciencia como parte intrínseca de la cultura del ciudadano libre del s. XXI. Esta tarea, en la que debemos implicarnos mucho más los científicos españoles, hará posible que nuestra ciencia, finalmente, pueda codearse con la de los países más avanzados.

Además de la inversión en ciencia y tecnología, en la formación de calidad de nuestros estudiantes de enseñanzas pre-universitarias y universitarias y de nuestros técnicos nos jugamos nuestro futuro. La unión europea así lo reconoce invirtiendo generosos recursos en investigación, buscando competir con los Estados Unidos y Japón y con los países emergentes como China, India y Brasil.

No debe de olvidarse que la ciencia de calidad es cara, pero a cambio, conducirá a una nueva generación de jóvenes españoles más críticos y mejor formados y con muchos más recursos. Sin embargo, la investigación científica en España está seriamente amenazada por la crisis. Las cifras de los fondos destinados a financiar los proyectos de I+D, las becas y los contratos de investigadores, incluidas las convocatorias del Plan Nacional, eje de la actividad científica española de excelencia, no pueden ni deben reducirse sustancialmente.

Si realmente queremos cambiar de modelo productivo y basar nuestro futuro social en el conocimiento, no podemos dejar de invertir en I+D. Hay que seguir apostando por la investigación y por la educación si no queremos que nuestros hijos vivan peor que nosotros. No hay otra alternativa sino la apuesta decidida y sostenida hacia adelante.

¿Una nueva revolución química?

La sociedad actual tiene problemas graves y acuciantes que requieren de la ciencia para su solución de modo racional. Es más, los científicos estaremos llamados a jugar un papel más influyente en posibles decisiones futuras sobre problemas cuya resolución se fundamente en hechos científicos y/o tecnológicos. Sin embargo, los problemas más importantes a los que se enfrenta nuestra civilización requieren el concurso de las ciencias de un modo coordinado, especialmente de la química a la que se le denomina “ciencia central”. Es por tanto, el

momento de utilizar la celebración de este año internacional de la química para impulsar su conocimiento y, también, para señalar aquellos problemas que afectan a nuestra sociedad y cuya solución final no podrá alcanzarse sin su concurso.

La prestigiosa revista *Nature* en su primer número de este año incide en este aspecto señalando lo que, a juicio de ciertos químicos prestigiosos, nos encontraremos en nuestro futuro próximo. Éstos, tal y como señala el propio George M. Whitesides (Massachusetts Institute of Technology) afirman que nunca como ahora la química había tenido mejores oportunidades y una investigación más importante que llevar a cabo para resolver problemas en ciencia fundamental y en ciencia aplicada, que son los que realmente importan a la sociedad.

En este sentido, a pesar de que hay quien considera la química una ciencia ya hecha sin grandes problemas que abordar, es preciso señalar con rotunda contundencia que cuestiones fundamentales en el ser humano tales como la comprensión de la célula y la naturaleza de la vida, el origen de la vida, el reconocimiento molecular en agua o las bases moleculares del sentido de la percepción y la inteligencia son algunas de las preguntas aún sin respuesta que preocupan al ser humano y que serán necesarias responder para llegar realmente a saber y entender lo que somos. Pero, además, hay cuestiones no menos importantes que afectan al desarrollo del bienestar social y mantenimiento del medio donde vivimos que, aunque consideradas cuestiones prácticas, requieren, incluso, ser abordadas con mayor urgencia desde el ámbito de la ciencia. Me refiero al problema central de la energía y los derivados de la misma, como conservación del entorno, calentamiento global, efecto invernadero, contaminación, falta y calidad de agua y de alimentos, etc. Todo esto sin descuidar la necesidad del avance de la química en aspectos tan importantes como el diseño y preparación de nuevos fármacos que permitan atajar enfermedades actuales aún no controladas y afrontar las que están por venir o, por ejemplo, el desarrollo de nuevos y más eficaces catalizadores que optimicen los procesos de producción (economía atómica y eliminación de subproductos y disolventes contaminantes) de la inmensa cantidad de productos químicos que nuestra sociedad demanda. Es decir, el reto será llegar a una “química verde” que exigirá rediseñar nuevos procesos químicos trabajando en condiciones menos extremas, es decir, hacer una química mejor y más creativa.

La química se enfrenta, así, a numerosos retos trascendentales para nuestra sociedad como, seguramente, nunca antes lo haya hecho. Sin embargo, el alto grado de conocimiento generado tanto en la manipulación y modificación de las moléculas (síntesis) como en la determinación estructural de los nuevos compuestos obtenidos (técnicas instrumentales y espectroscópicas) y los nuevos materiales creados con propiedades no convencionales, hacen que nunca como ahora se puedan afrontar estos retos con mayores garantías. Ante tal cantidad de retos importantes no sería casual que los años venideros sean espectadores de una auténtica “revolución química”.

El Premio Nobel de Química de 1911 a Marie Curie

La presencia de la mujer en la ciencia es un hecho relativamente reciente. Baste recordar que, en España, la primera mujer que se matriculó en una universidad fue M^{ra} Elena Maseras quien, en 1872, se matriculó en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona gracias a un per-



Figura 1. Fotografía de Marie Curie en su laboratorio. El impacto de Marie Curie en el mundo científico es de tal magnitud que uno de los cuatro objetivos del Año Internacional de la Química 2011 (AIQ2011) es celebrar el centenario de su premio.

miso especial del rey Amadeo de Saboya y que hace tan solo cien años que se aprobó el decreto por el que se permitía la matriculación de mujeres en la universidad.

Este año se celebra el centenario de la concesión del premio Nobel de química a Marie Curie en 1911 “en reconocimiento a sus servicios al avance de la química con su descubrimiento de los elementos radio y polonio, el aislamiento del radio y el estudio de la naturaleza y compuestos de este notable elemento”, hecho sucedido en 1898. Sin duda que ninguna otra mujer tuvo una transcendencia para la ciencia y para el avance social de la mujer en el ámbito científico y académico como ella, quien además de haber recibido previamente en 1903 el premio Nobel de física (compartido con Henri Becquerel y su esposo Pierre Curie) por sus contribuciones al descubrimiento de la radiactividad espontánea, fue, también, la primera mujer que impartió clases en la universidad, cuando en 1906 aceptó la cátedra de física de la Sorbona en París, que previamente había dejado su marido Pierre Curie tras su fallecimiento en un accidente unos meses antes (Figura 1).

Marie Curie también tuvo un especial reconocimiento en nuestro país, que visitó en tres ocasiones. En particular, en su visita a España en 1931, justo unos días después de la inauguración de la segunda república, visitó, entre otros lugares, Madrid, alojándose en la residencia de señoritas del CSIC. En acta de sesión celebrada el día 25 de abril de 1931 se recoge cómo la junta directiva de la Sociedad Española de Física y Química presidida por el profesor Enrique Moles distingue a Marie Curie con el nombramiento de socio de honor de nuestra sociedad (véase Figura 2), título que ella aceptó dando las gracias “por el honor recibido y las manifestaciones de simpatía que se le tributaban”.

En el ámbito de las ciencias experimentales, la mujer está plenamente integrada, representando hoy las mujeres el mismo número de hombres estudiantes en España. Sin embargo, es preciso corregir defectos aún existentes, como el hecho de que el número de catedráticas en la universidad y profesoras de investigación en el CSIC aún no sea semejante al de hombres. Esta circunstancia también se produce y quizás

Acta de la sesión celebrada el día 25 de Abril de 1931

Fué abierta a las 19 h., ocupando el estrado con el Presidente de la Sociedad, Mme. Curie, en cuyo honor se celebra, con los Secretarios Sres. Palacios y Rodríguez Mourelo, llenando los escaños numerosa y escogida concurrencia.

Saludada que hubo sido, con la reverencia y debido acatamiento que a la insigne y genial investigadora son debidos, dijo el Presidente, Sr. Moles, cómo la Junta Directiva de la Sociedad Española de Física y Química, en vista de la presencia actual de la gran Profesora de la Sorbona de París en Madrid, había tomado el acuerdo que fuese ofrecido a la distinguida señora, honrándose sobremanera con su aceptación el título de «Socio de Honor» de nuestra Sociedad, y acordado así por aclamación, entre nutridísimos aplausos, el Presidente señor Moles entregó el correspondiente diploma a Mme. Curie, quien sencilla y brevemente dió las gracias por el honor recibido y las manifestaciones de simpatía que se le tributaban.

Figura 2. Acta del nombramiento de socio de honor de la sociedad a Marie Curie.

en mayor grado en el ámbito de la empresa privada donde la mujer claramente no tiene una presencia análoga al hombre en los puestos de máxima responsabilidad.

Entre las numerosas actividades promocionales del Año internacional de la Química en España, quiero destacar aquellas relacionadas precisamente con Marie Curie. En concreto, a instancias de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ) y del Foro QUÍMICA y SOCIEDAD, la Dirección de Filatelia de la Sociedad Estatal de Correos y Telégrafos ha emitido un sello conmemorativo del Año Internacional de la Química 2011, que conmemora, también, el centenario del Premio Nobel de Química a Marie Sklodowska-Curie (véase sección Acciones del Año Internacional de la Química)”.

Por otra parte, la RSEQ cursó una solicitud a la Real Casa de la Moneda para emitir una moneda conmemorativa de ambos acontecimientos, es decir, del Año Internacional de la química (AIQ) y del centenario de la concesión del Nobel a Marie Curie. La moneda emitida en plata, tendrá un valor nominal de 10 euros y en su reverso figurará, además del logotipo conmemorativo del AIQ, la imagen de Marie Curie.

Conclusiones

La química se enfrenta en los años venideros a retos científicos y tecnológicos de gran alcance y con una repercusión social inmediata. Debemos de aprovechar esta circunstancia para hacer llegar nuestro mensaje al ciudadano en positivo. Es momento de resaltar los logros de nuestra ciencia y su impacto en la vida cotidiana de todos nosotros y la relación directa existente entre avance científico y tecnológico y bienestar social. Sin embargo, también es una buena ocasión para insistir en el hecho de que hay que educar a los jóvenes en la ciencia desde sus primeras etapas. En este sentido, la posición de la química, y en general de las ciencias, en la escuela secundaria es crítica para fomentar las vocaciones científicas y para dar lugar a una transición racional al nivel universitario. Es más, algunas decisiones éticas del futuro obligarán a que el ciudadano medio posea un conocimiento de la ciencia suficiente para poder tomar sus decisiones con acierto. Aspectos tales como la genómica, proteómica, nanopartículas, energía nuclear, inicio de la vida, etc. influirán su vida cotidiana y un conocimiento al menos a nivel básico de la ciencia será necesario para comprender el mundo que le rodea. Este año es un año de celebraciones pero, también, de una gran responsabilidad para todos los químicos.

La Química española en el contexto internacional

Luis A. Oro

Resumen: La química tiene un brillante futuro. En los últimos años, la centenaria Real Sociedad Española de Química se ha incorporado a relevantes consorcios internacionales de revistas científicas. Las publicaciones españolas en Química representan el 3,91% de las contribuciones generadas en todo el mundo en los últimos diez años, pero su impacto, en lo referente a número de citas, representa el 4,34%.

Palabras clave: Revistas, citas, impacto, inversión, competitividad.

Abstract: Chemistry has a bright future. In recent years, the Spanish Royal Society of Chemistry has been incorporated into relevant international consortia of scientific journals. In the last ten years, Spanish publications in chemistry represent 3.91% of contributions generated worldwide, but their impact, in terms of number of citations, representing 4.34%.

Keywords: Journals, citations, impact, investment, competitiveness.

Química, una ciencia central. La competitividad de la química española

La Química es una ciencia central que por su propia naturaleza ocupa un lugar destacado entre todas las disciplinas científicas, con las que está estrechamente relacionada. Forma la base de todas las ciencias moleculares como la Biología, Farmacia, Ciencia de Materiales, etc. Su ámbito es universal. Con más de cien elementos conocidos y técnicas de síntesis química que evolucionan constantemente, las oportunidades para diseñar y hacer nuevas moléculas son casi infinitas.

La Química es una ciencia con un brillante futuro. No hay que olvidar que esta ciencia ha proporcionado importantes aportaciones y soluciones innovadoras en el pasado y lo va a seguir haciendo en el futuro en aspectos tan relevantes como un mejor entendimiento de la química de la vida o la creación de moléculas y materiales con propiedades y aplicaciones insospechadas.

En estas primeras décadas del siglo XXI la colaboración con otras disciplinas, como la biología, las ciencias computacionales o las ciencias ambientales, implicará una fase expansiva en el estudio de nuevas moléculas. Este progreso se realizará, en un marco de desarrollo sostenible, con un medio ambiente más limpio gracias al diseño de nuevos y mejores catalizadores o de nuevos sistemas químicos de almacenamiento de energía.

Si brillante es el futuro de la Química, no es sino herencia de un pasado igualmente brillante. Esta ciencia floreció en Europa

hace unos doscientos años, y ha sido fundamental en la mejora de nuestra calidad de vida. Se considera a Antoine Lavoisier el padre de la química moderna y fue el fundador, en 1789 en París, de la primera revista del mundo dedicada exclusivamente a la química, *Annales de Chimie*. Pues bien, dos años más tarde nace en España la revista *Anales de Química de Segovia*, que fue dirigida por Luis Proust. Las desgraciadas turbulencias en España al inicio del siglo XIX impidieron su continuidad. La Real Sociedad Española de Química, que ha celebrado el año 2003 su Centenario, ha mantenido el nombre de *Anales de Química* para su revista social. Desde 1998 nuestros *Anales* científicos se fusionaron con las revistas científicas de las Sociedades Químicas del continente europeo para dar lugar a revistas europeas de gran prestigio en las que las aportaciones de nuestros químicos representan alrededor del 10% de las publicaciones. Estas revistas, *Chemistry European Journal*, o los *European Journals of Inorganic and Organic Chemistry*, publicados por el consorcio de sociedades europeas, que actualmente me honro en presidir, junto con las nuevas revistas que nuestro consorcio, ChemPubSoc, ha lanzado en los últimos años, *ChemBioChem*, *ChemCatChem*, *ChemMedChem* o *ChemSusChem*, compiten muy destacadamente en el panorama científico internacional. Junto a ellas, nuestra Sociedad forma también parte del grupo de sociedades que publican *Physical Chemistry Chemical Physics*, y *Analytical and Bioanalytical Chemistry*.

En el contexto internacional las publicaciones españolas en Química representan el 3,91% de las contribuciones generadas en todo el mundo en los últimos diez años, pero debe comentarse que su impacto, en lo referente a número de citas, es superior ya que representa el 4,34%. Las aportaciones de las publicaciones españolas en todas las áreas sitúan a nuestro país en la posición novena en el concierto internacional en cuanto a número de publicaciones pero en la undécima en citas recibidas. Resulta evidente que la competitividad científica española difiere entre las diversas áreas, destacando positivamente la química, ya que es la única área científica española que alcanza el séptimo lugar en número de citas recibidas, mientras que se encuentra en el noveno lugar en número de publicaciones. Creo que podemos afirmar que la química española, en general, y la Real Sociedad Española de Química, en particular, pueden estar orgullosos de su pasado y confiados en su futuro.



L. A. Oro

Dpto Química Inorgánica, Facultad de Ciencias-ICMA
Universidad de Zaragoza-CSIC, 50009 Zaragoza
C-e: oro@unizar.es

Recibido: 14/10/2010. Aceptado: 11/01/2011.

La Real Sociedad Española de Química

Los orígenes de la Real Sociedad Española de Química son comunes con los de su sociedad hermana de Física. De hecho la Sociedad Española de Física y Química surge dentro del denominado regeneracionismo español, movimiento ideológico que, principalmente como consecuencia del desastre de 1898, proponía una serie de reformas políticas, económicas y sociales para la regeneración del país. En esos momentos, se mira a la ciencia como solución y es así como surge la Sociedad Española de Física y Química, como una de las instituciones más destacables de ese periodo.

La reunión fundacional de la Sociedad tuvo lugar el 23 de enero de 1903, siendo su primer Presidente D. José de Echegaray Eizaguirre. Desde el primer momento se trató de extender las actividades de la Sociedad por toda España a través de la creación de Secciones provinciales. La primera creada en el mismo año 1903 fue la de Zaragoza, con 42 socios y presidida por el Catedrático de Química Inorgánica de dicha Universidad, Paulino Savirón, cuyo nieto, un gran físico, José María Savirón, fallecido prematuramente, fue Presidente de la Real Sociedad Española de Física.

Algunos de aquellos científicos pioneros, miembros de la Sociedad, Cajal, Cabrera, Torres Quevedo, Casares, Carracido, Moles, etc., fueron invitados como conferenciantes, traducidos sus trabajos, y distinguidos de formas diversas en instituciones docentes y científicas de Europa y América; en definitiva, se iba consiguiendo darnos a conocer y estimar fuera de España.

El año 1922, con motivo del homenaje que la Sociedad rindió al ilustre socio honorario Ramón y Cajal, se publica un número especial de *Anales* con contribuciones originales de prestigiosos químicos y físicos extranjeros y españoles que reflejan la buena salud con la que se empezó a salir de la crisis. Hay que recordar también que en ese mundo de “hombres”, en 1921 fue admitida como socia la primera mujer, Carmen Pradel, química, quien junto a la también socia Felisa Martín Bravo publicaron en *Anales*, en 1926, el primer trabajo firmado por mujeres.

Dos celebraciones que suponen un cambio en la Sociedad son la celebración de las bodas de plata, en 1928, año en que la Sociedad fue distinguida con el título de Real por el rey Alfonso XIII, y en 1978, que con ocasión del 75 aniversario, se estimó conveniente la separación en las Reales Sociedades Españolas de Química y de Física. Ambas Sociedades celebraron conjuntamente, en julio del 2003, su centenario con una reunión científica con asistencia de siete premios Nobel.

Conviene recordar que desde la fundación de la Sociedad, se depositaron en los *Anales* grandes esperanzas, confiando que por la vía del intercambio con otras publicaciones extranjeras y nacionales, se iría “desvaneciendo, por efecto de nuestra labor, y sobre todo fuera de España, esa desconfianza, muy desconsoladora pero en parte justificada, con que se mira en el mundo científico todo lo que de nuestro país procede” como decía en 1909 uno de sus fundadores, el Catedrático de Química Biológica, Rodríguez Carracido. Afortunadamente, y como consecuencia de la mencionada internacionalización de nuestra ciencia química, no existe desconfianza alguna, sino más bien un creciente respeto científico. Por ello, la situación actual puede calificarse de muy positiva. La presencia de químicos españoles en las revistas de alto impacto se está incrementando

de modo continuado e ilustres colegas forman parte de los consejos editoriales de revistas científicas de alto prestigio.

Retos futuros

Con respecto al futuro próximo, los científicos en general y los químicos en particular percibimos lo delicado del momento actual. La ciencia, como desgraciadamente ha sucedido en momentos pasados en nuestro país, no tiene el apoyo social que sería deseable para el desarrollo de empresas y retos científicos más avanzados. Los contenidos docentes de Física y Química en enseñanza secundaria son insuficientes. Sería conveniente hacer llegar la ciencia a la sociedad y presentarla, tal y como se hizo en 1903, como una solución a los problemas que actualmente presenta nuestra sociedad. En estos momentos de ciertas dificultades, tal vez sea conveniente pensar en un nuevo regeneracionismo.

Nuestra sociedad vive una profunda revolución científica y de generalización del conocimiento científico. Una característica de la sociedad del conocimiento es la ausencia de fronteras debido a la fácil circulación del conocimiento, en la que el potencial de fracaso es igual que el de éxito ya que todos podemos adquirirlo, pero no todos pueden vencer o ganar. Nuestro sistema de investigación académica es razonablemente competitivo a nivel internacional como pone de manifiesto nuestro número relativo de publicaciones y su crecimiento continuado, pero nuestro porcentaje relativo de patentes industriales continúa siendo escaso. En el contexto internacional, España realiza una inversión pública razonable, pero sin embargo el sector privado, a pesar de un marco legislativo muy favorable, realiza una inversión insuficiente. En esta línea, y referidos a un trienio reciente, mientras dos tercios de las empresas introducen algún tipo de innovación, solo un tercio de las empresas españolas lo han hecho, lo que nos sitúa en las últimas posiciones de la zona euro. Por otra parte, sólo el 5% de las empresas innovadoras colaboran con alguna institución universitaria.

Existe un razonable consenso de que nuestro modelo económico, que ha tenido como motores principales de crecimiento la construcción y el consumo, es difícilmente sostenible, especialmente cuando la productividad industrial comparada, según datos de la OCDE, es relativamente baja y nuestra balanza comercial tiene dificultades, de tal modo que el déficit de la balanza comercial de tecnología avanzada, en términos de PIB, supera ampliamente la inversión española en I+D. Por todo ello, parece razonable reflexionar sobre la necesidad de un enfoque regeneracionista que permita a las jóvenes generaciones de científicos y tecnólogos hacer del conocimiento una herramienta para el desarrollo competitivo de nuestro país, en el que las inversiones en I+D, adjudicadas por criterios de excelencia, y la transferencia al sector productivo sean claves para nuestro futuro. El Gobierno ha expresado nítidamente su interés por la investigación y el conocimiento como motores de nuestra competitividad. Esperamos que dicha voluntad se traduzca en inversiones e iniciativas que nos permitan contemplar el futuro con optimismo.

Agradecimientos

Mi agradecimiento a las numerosas colegas químicas con las que he colaborado a lo largo de los años.

Los retos de nuestra sociedad en el siglo XXI: una breve reflexión desde el ámbito de la Química

José Barluenga Mur

Resumen: En este artículo se muestra una breve reflexión sobre la dependencia que tiene nuestra sociedad de la Química en ámbitos tan importantes como la salud, la seguridad nacional la alimentación o la energía y la responsabilidad, que como químicos, tenemos y debemos asumir de cara al futuro.

Palabras clave: Químicos, seguridad nacional, salud, Química Verde, energía.

Abstract: This article is thought to give a brief reflection about the dependence of the society on chemistry. Specifically, it is focused on topics as relevant as health, national security, food, and energy. Finally, the responsibility that we have to assume as chemists in order to propose further actions is taken into consideration.

Keywords: Chemists, national security, health, Green Chemistry, energy.

Introducción

Este año 2011 es el Año Internacional de la Química. La resolución adoptada por las Naciones Unidas propone *celebrar los logros de la Química y su contribución a la Humanidad*. Los químicos tenemos la obligación, no solo, de poner en valor la importancia que la Química ha tenido en el desarrollo de la humanidad desde su origen en el planeta y la influencia decisiva que va a tener en el futuro inmediato de la sociedad moderna, sino también, de esforzarnos para conseguir divulgar la Química de tal forma que no sea preciso ser licenciado en Química para ser consciente de la influencia decisiva que esta ciencia ejerce en nuestra vida cotidiana. En este contexto una de las primeras tareas a las que nos debemos enfrentar es la de intentar derribar y, en el caso más desfavorable, mitigar las connotaciones peyorativas que tiene la Química en nuestra sociedad y en nuestra cultura y que resultan muy difíciles de eliminar.

En primer lugar se deben de recordar algunas cuestiones, que por obvias no son menos relevantes. Todos los minerales, todos, son Química. Los vegetales están constituidos, única y exclusivamente, de un conjunto de compuestos químicos y, en último extremo, el ser humano es la factoría química más compleja que, a día de hoy, podamos imaginar. Nosotros

estamos constituidos única y exclusivamente por moléculas químicas. Nosotros somos el resultado de la Química.

Si los aspectos peyorativos de la Química se refieren al manejo que de los productos químicos hace el químico, en el que la expresión “*esto tiene química*” es sinónimo de nocivo, peligroso y en última instancia artificial, debemos afirmar con total rotundidad que nuestro error es inmenso. Por supuesto, si la aproximación a la Química se hace sin las debidas precauciones, ésta puede convertirse en un arma incluso muy peligrosa, pero exactamente igual sucederá si hacemos la misma aproximación a cualquier otra ciencia, por ejemplo la medicina, la biología, la física, etc. En definitiva, cualquier abuso o mal uso en la vida conduce siempre a resultados negativos.

De la Química, que es la ciencia que estudia la materia y sus transformaciones, se puede afirmar que es una ciencia íntimamente relacionada con la realidad perceptible, que armoniza la curiosidad con la utilidad al servicio del hombre.

Sin comentar aquí la influencia que la Química ha tenido a lo largo de toda la historia de la humanidad desde la aparición del universo tras la gran explosión, el “big-bang”, se puede formular una pregunta muy sencilla ¿hasta qué punto necesitamos la Química en nuestra vida diaria? Para responder se pueden poner algunos ejemplos que resultan ilustrativos.

En primer lugar nos referiremos a un producto químico, que incluso para algunos licenciados puede suponer una sorpresa, se trata del cloro, un gas tóxico que, sin embargo, es esencial para la vida y el bienestar de la humanidad. De forma muy resumida se puede indicar que el cloro interviene de forma directa o como intermediario en más del 50% de la producción química industrial mundial (la producción europea de cloro en 2009 fue de más de 9 millones de toneladas),¹ y es parte de la vida misma de la industria aeroespacial, mecánica, telecomunicaciones, petroquímica, farmacia, cosmética, construcción, nuclear, metalurgia confección, etc. De todas ellas, la más simple de visualizar, por parte de todos, es la potabilización del agua. Dos de cada cinco personas en el mundo no tienen acceso al agua potable, según la UNESCO. Por este motivo la potabilización del agua continúa siendo uno de los mayores problemas actuales de la humanidad. La cloración del agua es el único sistema que garantiza la llegada de ésta a nuestros hogares en



J. Barluenga

Universidad de Oviedo
Departamento de Química Orgánica e Inorgánica,
Instituto Universitario de Química Organometálica “Enrique Moles”
C/ Julián Clavería 8, 33006 Oviedo
C-e: barluenga@uniovi.es

Recibido: 17/01/2011. Aceptado: 24/01/2011.

las debidas condiciones sanitarias. El cloro siendo un producto tóxico se utiliza para salvar millones de vidas al año.

Ya a principios del siglo XVI Paracelsus (1493-1541) afirmaba: *Todas las sustancias son venenosas, no existe ninguna que no lo sea. La debida dosis determina un veneno o un remedio.* Esta afirmación resulta muy aparente y familiar en el caso de los fármacos. Todos ellos en dosis elevadas son tóxicos, incluso letales, sin embargo, la humanidad los utiliza de forma generalizada en busca de la curación.

En segundo lugar podemos centrar nuestra atención en los polímeros, los materiales orgánicos que están cambiando nuestras vidas. Algunos ejemplos pueden ilustrar esta afirmación. La carcasa de muchos electrodomésticos, los envases, los tejidos, las tuberías de transporte de agua potable, los neumáticos, una gran parte de los materiales que constituyen los automóviles y un larguísimo etc. están elaborados con materiales orgánicos poliméricos. Además, los plásticos son materiales fundamentales en el área sanitaria por su adaptabilidad a cualquier necesidad, por su bajo coste, por su asepsia y por su compatibilidad con otros materiales. Los materiales poliméricos son el principal componente de válvulas, jeringuillas, prótesis, tubos quirúrgicos, bolsas de sangre, filtros para hemodiálisis, etc., incluso el principal material en los quirófanos. En España se calcula que el consumo de plásticos en el sector sanitario es de un kilogramo por persona y año.

El químico también prepara moléculas que presentan actividad biológica y que han sido aisladas de fuentes naturales. Sin embargo, estas fuentes no proporcionan las cantidades demandadas.

En los años 60 del siglo pasado el *National Cancer Institute* de los Estados Unidos inició un programa de *screening* biológico de sustratos naturales. Uno de los primeros éxitos se refiere al taxol. Esta sustancia que posee una complejidad estructural muy elevada, presenta una extraordinaria actividad en todos los cánceres específicos de la mujer. Las fuentes naturales no permiten cubrir ni el 1% de las necesidades, por lo que resulta necesaria su síntesis en el laboratorio. Esta síntesis, que fue conseguida en 1.994,² no pasó a escala industrial hasta el año 2.000. A partir de este momento, las farmacias de los hospitales pudieron disponer de este fármaco.

Estos programas de *screening* los están realizando, como no podía ser de otra manera, todos los países avanzados del mundo, incluida España. La preparación en los laboratorios de las moléculas que presentan elevada actividad biológica ha permitido comercializar un elevado número de antitumorales en los últimos años, algunos de estos fármacos han sido descubiertos y puestos en el mercado por la empresa española Pharmamar.

De las actividades socioeconómicas en las que la Química va a jugar un papel central, en el futuro inmediato, voy a referirme a unas pocas, pero que son de una importancia vital.

Seguridad nacional

Hasta hace poco tiempo, la seguridad nacional se identificaba con la industria militar. Desde la Segunda Guerra Mundial esta industria ha recibido la mayor fuente de capitales y la previsión es que continuará siendo uno de los objetivos prioritarios, aunque no el único, de las potencias más desarrolladas del orbe.

Tanto como la industria militar, la pretensión defensiva actual implica un deseo de mantener una posición tecnológica

hegemónica. *La Química continuará suministrando materiales que son clave para la práctica totalidad de los sectores industriales mundiales.*

Salud

La mayor parte de los productos farmacéuticos son compuestos orgánicos preparados en el laboratorio. Hoy existen enfermedades para las que todavía no hay fármacos que permitan combatirlas. Además hay que tener en cuenta que el envejecimiento de la población trae consigo mayores gastos sanitarios por el aumento de enfermedades cardiovasculares, artrosis, Alzheimer, otros procesos degenerativos y un largo etc. Por otra parte, aparecen nuevas enfermedades y epidemias como el SIDA y gripes, entre otras muchas, que harán necesarias inversiones que se verán incrementadas año tras año.

El ritmo vertiginoso en la investigación química en áreas como la Genómica, la Biomedicina, la Ingeniería Molecular, la Nanotecnología o la Biotecnología han abierto un campo de conocimiento con posibilidades difíciles de evaluar hoy en día, pero que con toda seguridad supondrán un avance muy beneficioso en el campo de la salud y en el incremento de la esperanza de vida; además, las terapias génicas y los medicamentos a medida están apareciendo con nitidez en el horizonte.

En definitiva, la sociedad demanda soluciones cada vez más rápidas, lo que implica inversiones cada vez mayores en investigación y desarrollo.

La alimentación

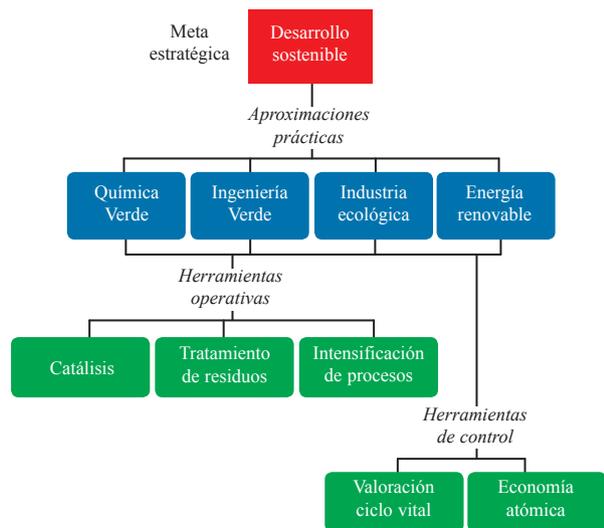
La alimentación es otro problema global al que es menester hacer frente desde ahora mismo. La población mundial en el año 2.000 era de 6.000 millones de habitantes, y se calcula que en el año 2.100 será de 12.000 millones. Este aumento de la población mundial supone un reto implacable para la agricultura y todas las industrias relacionadas con el suministro seguro de alimentos. Es evidente que necesitamos desarrollar nuevas especies más resistentes y productivas. Asimismo, será preciso generalizar las explotaciones modernas y mecanizadas, pero, al mismo tiempo, será ineludible la preparación de abonos y el desarrollo de productos fitosanitarios más eficaces y menos contaminantes que permitan asegurar las cosechas, todo ello, además ha de ser compatible con la conservación del medio ambiente y la biodiversidad.

El medio ambiente

Otro problema al que se enfrenta la humanidad es la conservación del medio ambiente.

El tratamiento de los residuos industriales y urbanos es un reto global con importantes consecuencias técnicas y económicas. Cualquier proceso industrial nuevo debe tener en cuenta, con carácter prioritario, el impacto medioambiental. Al químico moderno se le exige, no solo que desarrolle nuevos procesos, sino que estos sean limpios. Es decir, se le exige más control, más rigor, más eficiencia y, en definitiva, más ciencia. Hoy existen muchas industrias que se ubican cerca de grandes núcleos urbanos, con los que conviven en una perfecta simbiosis, generando bienestar y progreso.

En todo lo que se ha mostrado hasta aquí se pone de manifiesto que la Química ha influido de una forma directa en el progreso y bienestar de la humanidad. Ha sido en el siglo XX donde esta situación se encuentra más claramente reflejada. La Química ha suministrado energía, medicinas, protección de las cosechas, nuevos materiales, etc. A pesar de ello los productos químicos y la Industria Química poseen una pobre imagen pública. Las razones para ello son varias, en primer lugar hay un gran desconocimiento por parte de la sociedad de los grandes beneficios que la Química ha aportado a la humanidad. Existe alguna otra razón válida y es que la Industria Química, hasta bien entrada la segunda mitad del siglo XX, era una industria contaminante. Generaba cantidades ingentes de residuos y causaba contaminación en el aire y en el agua. Los problemas medioambientales y de salud, junto con los problemas económicos asociados con el incremento de los precios de los productos petroquímicos, la demanda de energía y materias primas por parte de los países emergentes, fundamentalmente China e India, fuerzan a un cambio que se ha acuñado como sostenibilidad o desarrollo sostenible. En el siguiente esquema se ilustra una aproximación al problema de la sostenibilidad.



Esquema 1. Desarrollo sostenible.

En este esquema se ilustra el concepto de la denominada *Green Chemistry*. La *Green Chemistry* trata de desarrollar procesos químicos que generen la menor cantidad, preferiblemente ninguno, de residuos peligrosos. El mensaje de la *Green Chemistry* es simple “prevenir antes que curar”. En 1998 Anastas y Wainer formulan los doce principios de la *Green Chemistry*:³

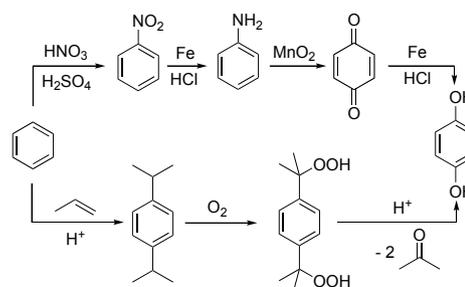
1. Prevenir los residuos en lugar de remediarlos.
2. Eficiencia atómica.
3. Menos productos químicos tóxicos y peligrosos.
4. Diseñar nuevos productos que preserven la funcionalidad al mismo tiempo que se reduzca la toxicidad.
5. Minimizar el uso de disolventes y auxiliares químicos.
6. Eficiencia de energía en el diseño.
7. Uso preferente de materias primas renovables.

8. Evitar la preparación de derivados de forma innecesaria.
9. Procesos catalíticos mejor que procesos estequiométricos.
10. Diseñar nuevos productos que sean biodegradables.
11. Desarrollo de métodos analíticos para prevenir la contaminación.
12. Diseñar procesos seguros que minimicen la posibilidad de accidentes.

En todos estos principios brilla con luz propia el papel de la catálisis. Los residuos que se generan en la manufactura de productos químicos orgánicos consisten, fundamentalmente, en sales inorgánicas como consecuencia del uso de reactivos inorgánicos en cantidades estequiométricas, especialmente en “Química Fina” y productos farmacéuticos.

Una posibilidad de superar estas limitaciones consiste en sustituir el uso de cantidades estequiométricas de ácidos, H_2SO_4 , H_3PO_4 , etc. y bases tales como NaOH, KOH por ácidos sólidos y bases reciclables, preferentemente en cantidades catalíticas.

Un ejemplo muy instructivo lo ofrece la preparación de la hidroquinona (Esquema 2).



Esquema 2. Dos rutas para la síntesis de hidroquinona.

La hidroquinona se produce por oxidación de anilina con cantidades estequiométricas de dióxido de manganeso para dar benzoquinona,⁴ seguida de reducción con hierro y ácido clorhídrico. La anilina se obtiene a su vez por nitración del benceno y reducción con Fe/HCl. El proceso global genera más de 10 kg de sales inorgánicas por kg de hidroquinona. Un nuevo proceso es la oxidación del *para*-diisopropilbenceno, preparado mediante alquilación de Friedel-Crafts del benceno, con oxígeno seguido de una transposición del bis-hidroperóxido catalizada por ácidos. Con este método se genera 1 kg de residuo por kg de hidroquinona producido.

No hay duda de que en el siglo pasado la síntesis orgánica alcanzó un nivel de sofisticación muy elevado de tal forma que puede prepararse, no solo cualquier molécula por compleja que sea, sino que también el desarrollo de métodos de síntesis químico-, regio- y estereoselectivos ha sido espectacular. En algunos aspectos esto ha sido suficiente en determinadas áreas, como por ejemplo el *discovery* en la industria farmacéutica. A escala industrial, y como consecuencia de la presión legislativa en relación con el medio ambiente, es preciso minimizar la producción de residuos y este problema solo se puede resolver mediante la catálisis en todas sus categorías. La catálisis representa una de las tecnologías más importantes en conexión con la Química Verde, de hecho alrededor del 80% de los productos químicos

se preparan utilizando catalizadores químicos. La tendencia debe ser que los nuevos catalizadores, tanto en catálisis homogénea como heterogénea y biológica, han de ser muy selectivos, “altamente eficaces” y aplicables a la producción industrial. En particular, la industria necesita enzimas resistentes y estables a ácidos, bases o sales. Un principio fundamental en el desarrollo sintético eficiente es considerar que cada átomo cuenta. Insistiendo en la síntesis orgánica, campo en el que existen posibilidades de mejora muy importantes, ya que en general las síntesis son multipaso y se realizan paso a paso con rendimientos variables, el proceso ideal debe suponer que el producto se obtenga en una reacción “one-pot” con un rendimiento del 100%, 100% de selectividad y sin generar residuo alguno.

Aunque la catálisis heterogénea supone casi el 90% de los procesos catalíticos industriales,⁵ los procesos homogéneos van incrementando su importancia de manera notoria. La ventaja más importante de la catálisis homogénea es la elevada actividad y selectividad que puede conseguirse mediante el “cambio fino” de las propiedades del catalizador. El mayor inconveniente se encuentra en la separación-recuperación del catalizador. Este hecho supone, muchas veces, que los avances científicos básicos no se transformen en avances comerciales.

Nuestra ciencia está unida de forma directa con el futuro de nuestra sociedad. La Química Verde debe de ser promovida no solo por la comunidad científica, sino también por los gobiernos, las industrias y la sociedad en general. Es cierto que se están haciendo importantes avances en el desarrollo de la Química Verde, sin embargo, queda un largo camino por recorrer; los esfuerzos se presentan todavía fragmentados y con cierta falta de cohesión. En el momento actual, nuestros mejores estudiantes pueden conseguir el título de doctor sin haber recibido *ningún entrenamiento formal* en las consecuencias ecológicas de los materiales que manejan.

La energía

Algunos de los problemas más importantes a los que se enfrenta la sociedad requieren la Química para su solución. Por ejemplo, entender la vida como una red de reacciones químicas que transcurren en agua como disolvente, interpretar las bases moleculares de las enfermedades, el tratamiento del CO₂, la producción, almacenamiento y conservación de la energía. A continuación se va a realizar una breve discusión sobre este último apartado, el problema de la energía.

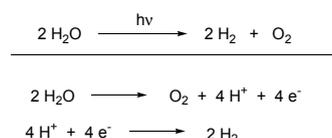
El suministro de energía y el cambio climático son en la actualidad preocupaciones de una gran parte de la sociedad con importantísimas implicaciones para el mundo científico. Las soluciones a estos dos problemas no pueden ser individuales a cada uno de ellos, sino que para lograr un suministro seguro de energía habrá que tener muy en cuenta los efectos en el medio ambiente.

El problema de la energía se circunscribe, fundamentalmente, al problema del aumento de las necesidades energéticas globales. Se calcula que en 2050 la demanda energética será aproximadamente el doble que la actual. Esta demanda podría satisfacerse, en principio, con los combustibles fósiles, principalmente el carbón. Sin embargo, las emisiones de CO₂ que se acumularían en la atmósfera hacen que esta vía sea inasumible con las reducciones de gases de efecto invernadero pactadas en las diferentes reuniones internacionales iniciadas por las Naciones Unidas. Desde diversos foros se ha apun-

tado que el suministro seguro de energía limpia y sostenible es quizá el *reto científico y tecnológico más importante del presente siglo*. En las próximas décadas, la seguridad energética, la seguridad nacional, la seguridad medioambiental y la seguridad económica es probable que solamente puedan conseguirse si se resuelve el problema energético.⁶

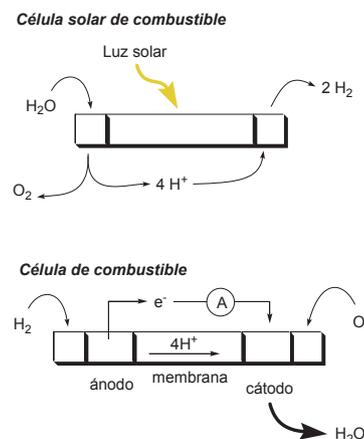
De todas las energías renovables, la energía solar es, con mucho, la que ofrece mayores posibilidades de explotación. El sol proporciona a la Tierra en una hora más energía que la consumida por los humanos en un año. Si la energía solar fuera la mayor fuente de energía primaria sería necesario acumularla para las horas en las que no hay irradiación y poderla suministrar según la demanda. Una aproximación muy atractiva al problema del almacenamiento de la energía solar es transformarla en enlaces químicos, tal y como lo realizan las plantas y las algas en el proceso de la fotosíntesis, pero con una eficiencia mucho mayor para reducir los requisitos de superficie de la tierra. Los desafíos científicos involucrados en este proceso incluyen planes para capturar, convertir y almacenar la energía solar en forma de enlaces químicos, como la producción de oxígeno del agua y de un combustible reducido, como el hidrógeno, metano, metanol, hidrocarburos, etc.⁷

La transformación del agua en oxígeno e hidrógeno y su recombinación para producir agua, es uno de los retos más atractivos. La ecuación mostrada a continuación (Esquema 3) resume el proceso.



Esquema 3. Disociación del agua en sus elementos.

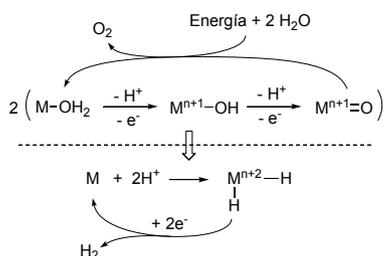
Para que la transformación que se acaba de mostrar tenga lugar son necesarios catalizadores que sean capaces de romper los enlaces H-O del agua y que permitan la transferencia de los electrones a los protones para generar oxígeno e hidrógeno. En la parte superior del Esquema 4 se muestra un diagrama basado en la fotosíntesis natural, como modelo para la fotosíntesis artificial. En la parte inferior se muestra el flujo de electrones y protones en una célula de combustible para la obtención de energía eléctrica a partir del hidrógeno y el oxígeno obtenidos.



Esquema 4. Fotosíntesis artificial y célula de combustible.

La disociación del agua presenta importantes barreras cinéticas y termodinámicas para llevar a cabo la reacción en el sentido deseado; ya que uno de los productos de activación del agua con el catalizador, ya sea molecular o soportado en un sólido, es siempre una especie con un enlace fuerte metal-oxígeno. Para cerrar el ciclo catalítico es necesario que estos enlaces fuertes se rompan por captura de la energía, bien de forma directa o indirecta, y que se produzca el impulso termodinámico suficiente como para que la reacción tenga lugar.

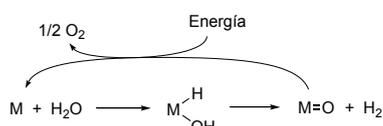
Quizás, el modelo más simple para la disociación del agua es disponer de catalizadores que actúan directamente sobre el agua tal y como se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5. Disociación catalítica del agua.

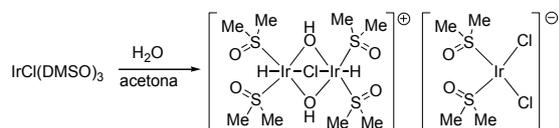
El sistema requiere algún tipo de membrana que permita que los protones generados en el ánodo se transporten al cátodo para su reducción y producción de hidrógeno.

Otro ciclo catalítico que podría aplicarse para la producción de hidrógeno y oxígeno se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6. Adición oxidante seguida de α -abstracción de H para producir hidrógeno y un oxocomplejo metálico.

El proceso se iniciaría por una adición oxidante del enlace H-OH del agua al centro metálico. La adición oxidante de enlaces H-X (X = C, N) es un proceso básico en Química Organometálica pero que no se encuentra bien establecido para el caso del agua. Aunque esta transformación ha recibido bastante atención por su potencial aplicación en la preparación de nuevos catalizadores, solamente se han podido preparar y caracterizar unos pocos complejos. En el siguiente esquema se muestra un complejo de Iridio, caracterizado por difracción de rayos X, obtenido por adición oxidante de agua.⁸

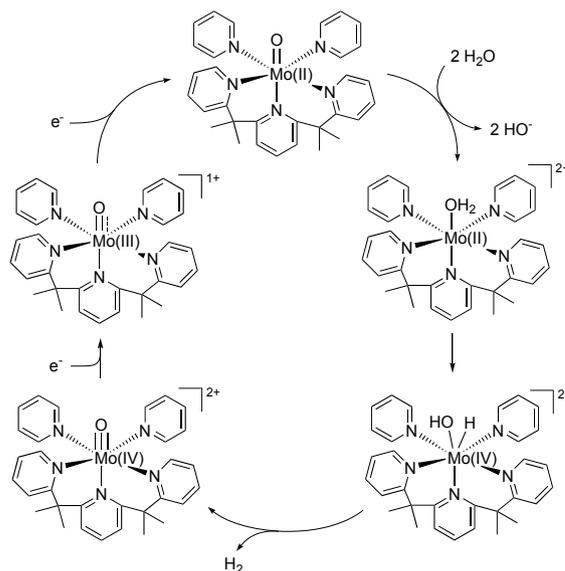


Esquema 7. Adición oxidante de agua a Ir(I).

Si esta primera reacción puede lograrse de forma limpia, podría generarse hidrógeno en un proceso de α -eliminación,

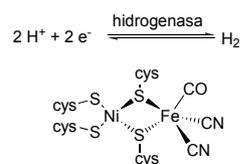
utilizado en Química Organometálica para obtener enlaces múltiples metal-ligando;⁹ sin embargo, la abstracción α para producir hidrógeno y oxo-complejos no se encuentra bien definida para complejos hidroxido-hidruro.

Recientemente se ha descrito un oxo-complejo de molibdeno (Esquema 8) capaz de generar hidrógeno sin usar ácidos ni codisolventes orgánicos y que operaría, según la propuesta mecanística, a través de una adición oxidante de agua.¹⁰ Este compuesto es muy estable y activo, cataliza la generación de hidrógeno a partir de agua neutra tamponada o incluso agua de mar (frecuencia: 2,4 moles de H₂ por mol de catalizador y por segundo; número de ciclos: 6,1x10⁵ moles de H₂ por mol de catalizador) siendo uno de los catalizadores electroquímicos más activos. El ciclo electrocatalítico propuesto para la reducción de agua se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 8. Ciclo electrocatalítico propuesto para la reducción de agua a hidrógeno e hidróxido.

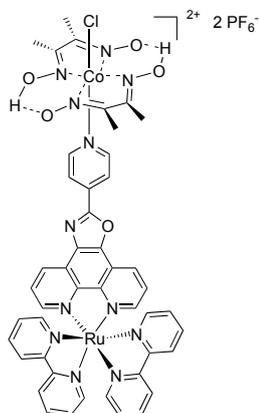
Asimismo, otros grupos de investigación están dirigiendo sus esfuerzos hacia catalizadores que mimetizan el centro activo de las hidrogenasas,¹¹ o bien a estudiar la inhibición de estas metaloproteasas con el oxígeno, dirigiendo sus trabajos hacia la obtención de metaloproteasas mutadas que puedan operar en condiciones aeróbicas.¹² En el siguiente esquema se muestra el centro activo de una hidrogenasa Fe-Ni.



Esquema 9. Centro activo de una hidrogenasa de Fe-Ni.

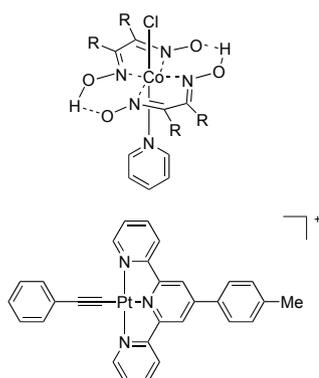
Se han descrito sistemas supramoleculares bimetalicos (Co-Ru) capaces de producir hidrógeno fotoquímicamente en presencia de trietilamina como dador de electrones y tetrafluoroborato de tetraetilamonio como fuente de protones. En estos sistemas se produce una transferencia electrónica

desde el centro fotoexcitado de rutenio al centro catalítico de cobalto (Esquema 10).¹³ Este tipo de asociación se encuentra en las algas verdes que producen hidrógeno, en ellas el fotosistema I se encuentra asociado a las hidrogenasas.¹⁴



Esquema 10. Estructura de complejos bimetalicos Co-Ru para la producción de hidrógeno.

De forma similar produce hidrógeno un sistema homogéneo formado por un complejo de cobalto y un complejo de platino como cromóforo en presencia de etanolamina como dador de electrones y agua como fuente de protones (Esquema 11).¹⁵



Esquema 11. Estructura de los complejos de Co y Pt para la producción de hidrógeno.

Por otra parte, se necesita un proceso eficaz de oxidación que permita la generación de oxígeno para completar la descomposición del agua. Se han descrito tanto nanomateriales¹⁶ como catalizadores moleculares¹⁷ capaces de llevar a cabo la reacción bajo condiciones de irradiación. Por otra parte, el desarrollo de células fotovoltaicas que generen hidrógeno y oxígeno sin aplicación de voltajes externos se ha conseguido utilizando semiconductores.¹⁸

En este apartado se han mostrado algunas de las aproximaciones que se están llevando a cabo para la disociación del agua, pero esto debe enmarcarse en un proyecto científico mucho más ambicioso que es el almacenamiento de la energía solar en forma de enlaces químicos. El camino por recorrer para una disociación del agua eficaz que permita la

producción de hidrógeno barato necesita avances significativos en ciencia básica. La Química tendrá un papel especial en este esfuerzo ya que deberá suministrar los nuevos materiales que se deben crear para la captura y conversión de energía solar, así como los nuevos catalizadores para que la conversión química sea la deseada. Sin embargo, el progreso científico debe de ser, no solo en Química, sino también en Biología, Ingeniería, Ciencia de los Materiales y Física para hacer frente a los desafíos que la ciencia básica se encuentra en la realización de la fotosíntesis artificial y que será fundamental para utilizar el sol de forma sostenible como fuente de energía primaria.

Otro tanto podríamos decir de los temas indicados al principio de este epígrafe. La solución de los problemas requiere un trabajo multidisciplinar que debe conducir, en mi opinión, a una formación también multidisciplinar de nuestros estudiantes y, posiblemente, a enfoques distintos de nuestros estudios.

Creo que el tiempo está maduro para que científicos y políticos discutan estos problemas en busca de mejores alternativas.

Conclusiones

La Química es la ciencia más relacionada con la realidad perceptible, combina curiosidad y utilidad al servicio directo del hombre.

Hace más de una década se reunieron los representantes de los museos más importantes de Europa y sus conclusiones sobre la Química las resume Jorge Wagensberg, director del museo de Barcelona, en los siguientes términos:

- Tú eres química.
- También lo es el resto del Universo.
- La Química inventa materiales a la carta.
- No existen copias mejores ni peores. Solo existen ejemplares originales idénticos.
- No existen sustancias tóxicas, sólo existen dosis tóxicas.
- La Química proporciona soluciones a sus propios problemas. La presencia de una sustancia peligrosa en nuestro entorno acaso provenga de una reacción química, pero será otra reacción química la que nos libre de ella.
- Beethoven, Dante, Velázquez,... Lavoisier, los grandes triunfos de la Química son comparables a los altos logros de la Cultura.
- Ni siquiera los químicos son perfectos. En cuanto a los beneficios, existen sustancias que la Química no ha sabido reproducir, como la de los hilos de una tela de araña. En cuanto a los riesgos, tomar decisiones compete al ser humano que todo químico lleva dentro y, sobre todo, al químico que todo ciudadano moderno debería ir cultivando en su interior. Por ello, entre otras cosas, hay que amar la Química.

*Creo que es de absoluta justicia indicar que la contribución de nuestra ciencia a la calidad de vida ha sido, es y seguirá siendo enorme y que **debemos de estar y llevar con orgullo nuestra condición de químicos.***

Referencias

- <http://www.eurochlor.org/>
- a) R. A. Holton, C. Somoza, H.-B. Kim, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597–1598; b) R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600; c) K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature*, **1994**, *367*, 630–634.
- P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson (Eds), *Green Chemical Synthesis and Processes*, American Chemical Society, Washington D.C., 1994.
- P. M. Hudnall, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Vol A13, VCH, Weinheim, 1991, p. 499.
- G. Rothenberg, *Catalysis, Concepts and Green Applications*, 2008, Wiley-VCH-Weinheim.
- a) N. S. Lewis, D. G. Nocera, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 15729–15735; b) A. J. Esswein, D. G. Nocera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4022–4047.
- a) J. A. Turner, *Science* **2004**, *305*, 972–974; b) J. Tollefson, *Nature* **2010**, *464*, 1262–1264.
- a) R. Dorta, H. Rozenberg, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 188–189; b) O. Blum, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11456–11467.
- R. R. Schrock, S. W. Seidel, N. C. Mosch-Zanetti, K.-Y. Shih, M. B. O'Donoghue, W. M. Davis, W. M. Reiff, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11876–11893.
- H. I. Karunadasa, C. J. Chang, J. R. Long, *Nature* **2010**, *464*, 1329–1333.
- a) L. Sun, B. Aakermark, S. Ott, *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1653–1663; b) A. Le Goff, V. Artero, B. Jusselme, P. D. Tran, N. Guillet, R. Métayé, A. Fihri, S. Palacin, M. Fontecave, *Science* **2009**, *326*, 1384–1387.
- a) S. Dementin, F. Leroux, L. Cournac, A. L. de Lacey, A. Volbeda, C. Léger, B. Burlat, N. Martinez, S. Champ, L. Martin, O. Sanganas, M. Haumann, V. M. Fernández, B. Guigliarelli, J. C. Fontecilla-Camps, M. Rousset, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10156–10164; b) S. Dementin, V. Belle, S. Champ, P. Bertrand, B. Guigliarelli, A. L. De Lacey, V. M. Fernandez, C. Léger, M. Rousset, *Int. J. Hydrogen Energy* **2008**, *33*, 1503–1508; c) A. L. De Lacey, V. M. Fernández, M. Rousset, R. Cammack, *Chem Rev.* **2007**, *107*, 4304–4330; d) C. Gutiérrez-Sánchez, O. Rüdiger, V. M. Fernández, A. L. De Lacey, M. Marques, I. A. C. Pereira, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2010**, *15*, 1285–1292.
- A. Fihri, V. Artero, M. Razavet, C. Baffert, W. Leibl, M. Fontecave, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 564–567.
- A. Melis, T. Happe, *Plant Physiol.* **2001**, *127*, 740–748.
- P. Du, K. Knowles, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12576–12577.
- a) S. D. Tilley, M. Cornuz, K. Sivula, M. Grätzel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6405–6408; b) R. Y. Lin, L.-Y. Chou, S. W. Sheehan, W. He, F. Zhang, H. J. M. Hou, D. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 499–502.
- L. Duan, Y. Xu, P. Zhang, M. Wang, L. Sun, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 209–215.
- S. Ida, K. Yamada, T. Matsunaga, H. Hagiwara, Y. Matsumoto, T. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17343–17345.

4th European Conference on Chemistry for Life Sciences (4ECCLS)
August 31 - September 3, 2011
Budapest, Hungary

Invited plenary speakers:

- Prof. Ivano Bertini (Italy)
- Prof. Iain D. Campbell (United Kingdom)
- Prof. Julio Fernandez (United States)
- Prof. Bernd Krebs (Germany)
- Prof. Wolfgang Lubitz (Germany)
- Prof. Dieter Seebach (Switzerland)

Invited keynote speakers

- Prof. Roger Alberto (Switzerland)
- Prof. Andrea Bottoni (Italy)
- Prof. Thoni Brunner (Switzerland)
- Prof. Dieter Enders (Germany)
- Prof. Ernest Giralt (Spain)
- Prof. Ole Hindsgaul (Denmark)
- Prof. Henryk Kozlowski (Poland)
- Prof. Paul Leeson (UK)
- Prof. Sheref Many (Italy)
- Prof. Bengt Nordén (Sweden)
- Prof. Shuguang Zhang (United States)

Sessions:

- Biomolecules in 3D
- Dynamics in Biology
- Artificial photosynthesis
- Bioinspired Organocatalysis
- Bioinorganic Chemistry
- Computational Aspects of Biomolecules
- Nucleic Acids
- Glycochemistry
- Frontiers in Medicinal Chemistry
- Peptides/proteins Bioconjugates for Diagnosis and Therapy
- Neurochemistry and neurodegeneration
- Metals in Medicine
- Genomics, Proteomics – Systems Medicine
- Bio-nanotechnology
- Synthetic Biology
- Biogeochemistry
- Tutorials towards Biology

www.4eccls.mce.org.hu

Las claves de la vida: de la Química a la Biología Molecular

Carlos López-Otín

Resumen: La convergencia de distintas disciplinas científicas, desde la Química y la Física a la Biología y la Medicina, condujo a la propuesta de que las claves esenciales de la vida podían explicarse a través del estudio de las estructuras, funciones y transformaciones de un conjunto de macromoléculas biológicas. El descubrimiento en 1953 de la estructura en doble hélice del ADN fue el catalizador fundamental para el desarrollo de la Biología Molecular. Desde entonces, el progreso en este campo ha sido extraordinario. En este artículo, se revisan los avances recientes en Biología Molecular y se discuten las fronteras actuales en torno a una disciplina que posee el potencial de transformar nuestra manera de entender la vida y las enfermedades humanas.

Palabras clave: genoma, genes, proteínas, evolución, enfermedades, cáncer.

Abstract: The convergence of several scientific disciplines, from Chemistry and Physics to Biology and Medicine, led to the proposal that all essential aspects of life might be explained through the analysis of structures, functions and transformations of a set of macromolecules of biological interest. The discovery of the double helix structure of DNA in 1953 represented a fundamental impulse for the rapid development of Molecular Biology. Since then, the progress in this field has been impressive. In this work, we revise a series of recent advances in a scientific area that has got the ability to transform our current way to understand life and human diseases.

Keywords: genome, genes, proteins, evolution, diseases, cancer.

Han transcurrido más de 3.500 millones de años desde que en algún lugar del planeta Tierra y en medio de un profundo caos químico, se formaron por azar o por necesidad unos sistemas autorreplicativos de ribonucleótidos que con el tiempo fueron capaces de dirigir la biosíntesis de proteínas. No mucho más tarde, estas macromoléculas primitivas quedaron protegidas en el seno de una estructura lipídica y originaron unas células primigenias y rudimentarias que experimentaron con gran éxito procesos sucesivos de división y evolución, hasta generar el extraordinario panorama de diversidad biológica que, todavía hoy, el mundo muestra ante nuestros ojos. A la luz del conocimiento actual, parece claro que todos los organismos que viven actualmente sobre la Tierra provienen de esas células precursoras y simbólicas que abrieron las rutas de la vida y recorrieron un largo camino hasta convertir nuestro planeta en un territorio de vida pluricelular y en algunos casos, inteligente (Figura 1). Tampoco parece muy arriesgado aventurar que ya desde el principio de su existencia como especie, el *Homo sapiens sapiens* contempló con sorpresa y respeto el mundo

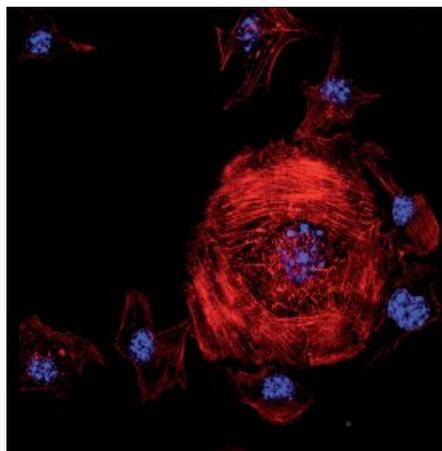


Figura 1. Del mundo unicelular a los organismos pluricelulares. Tras la formación de las primeras células hace más de tres mil millones de años, la vida en nuestro planeta transcurrió en un ámbito exclusivamente unicelular. Milenio tras milenio, la vida unicelular, clónica e inmortal dominó la Tierra hasta que hace unos 800 millones de años, una de estas células primigenias compartió con éxito su vida con otras semejantes, e inició la lenta e imparable transición hacia la pluricelularidad, un logro evolutivo al que debemos nuestra propia vida.



C. López-Otín

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina
Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo,
33006-Oviedo
C-e: clo@uniovi.es

Recibido: 14/10/2010. Aceptado: 14/12/2010.

que lo rodeaba, y comenzó a percibir ciertos acontecimientos cíclicos que encendieron el ambicioso deseo de entender su entorno y su propia vida.

De este incipiente diálogo entre el hombre y la Naturaleza, surgieron notables avances en la observación de los cuerpos celestes, en el conocimiento de los seres vivos y en el tratamiento de las enfermedades, avances que se multiplicaron cuando hacia el año 600 A.C., un grupo de pensadores griegos fueron capaces de meditar profunda y brillantemente sobre el origen del Universo, la estructura de la materia que lo compone y las características fundamentales de los organismos

que en él habitan. Sin embargo, también fue entonces cuando Aristóteles, el más popular de aquellos filósofos, elaboró una teoría basada en la idea de que todos los seres vivos estaban dotados de una fuerza vital misteriosa y sobrenatural, concepto que se instaló en el pensamiento del hombre durante más de dos mil años. Así, se abrió un enorme paréntesis en el progreso científico hasta que, durante los últimos años del siglo XV, la humanidad volvió a recuperar la curiosidad y sembró las semillas del futuro.

Comenzaron entonces a emerger a la luz de la Historia muchos nombres evocadores como Copérnico que movió la Tierra y detuvo el Sol, Galileo que abrió las puertas del Universo con su telescopio y van Leeuwenhoek que con su microscopio se aventuró por primera vez en el mundo de lo minúsculo. Y junto a ellos, Kepler, Newton, Linneo, Vesalio, Servet, Harvey, Lavoisier, Dalton, Wöhler y finalmente Darwin, el más grande entre los grandes, que intuyó la indisoluble relación que une a todas y cada una de las formas de vida de nuestro planeta. Todos ellos lucharon contra los dogmas imperantes en su tiempo, aplicaron métodos científicos en sus estudios, propusieron nuevas leyes físicas y químicas para explicar el mundo y la vida, y contribuyeron a transformar de manera radical e irreversible la visión que el hombre tenía de sí mismo y del Universo.

Desde entonces, el avance de las Ciencias en todas sus dimensiones ha sido vertiginoso hasta desembocar en una nueva generación de científicos, también con nombres evocadores, desde Albert Einstein a Francis Crick o al propio Santiago Ramón y Cajal, que desarrollaron nuevos conceptos que tal vez contribuyan a cambiar definitivamente la manera de interpretar nuestro lugar en el mundo y nuestra propia forma de vivir y morir, dirigiendo la sociedad humana hacia destinos tan fascinantes para unos como perturbadores para otros. En la construcción de este futuro que ya se aproxima, pocas disciplinas van a tener tanto protagonismo como la Biología Molecular, una ciencia muy joven que con espíritu integrador ha explorado las regiones difusas donde convergen las Ciencias, intentando aprovechar el enorme desarrollo alcanzado por otras disciplinas entre las que se incluye la propia Química.



Figura 2. La vida y sus moléculas. El descubrimiento de la estructura en doble hélice del ADN impulsó el desarrollo de la Biología Molecular, una joven disciplina científica que ha demostrado que las claves esenciales de la vida pueden explicarse a través del estudio de las estructuras, funciones y transformaciones de unas complejas y elegantes macromoléculas de incuestionable interés biológico.

No en vano, cuando en 1828 Wöhler sintetizó urea en su laboratorio calentando cianato amónico, no sólo asestó un golpe definitivo al vitalismo sino que abrió una corriente de pensamiento que acabó por cristalizar 125 años más tarde. Así, apenas concluida la Segunda Guerra Mundial, un grupo de científicos diversos en formación e intereses pero homogéneos en talento, intuyeron que las claves esenciales de la vida podían llegar a explicarse a través del estudio de las estructuras, funciones y transformaciones de unas complejas y elegantes macromoléculas de incuestionable interés biológico (Figura 2).

El revelador descubrimiento en 1953 por James Watson y Francis Crick de la estructura en doble hélice del ADN,¹ la definición por parte de Arthur Kornberg de los mecanismos de replicación del ADN, y el desciframiento del código genético por Severo Ochoa y sus colegas, constituyeron los hitos fundamentales sobre los que se cimentó el progreso de la Biología Molecular. Pocos años después, y como herencia científica directa de estos nuevos conceptos moleculares, se desarrollaron tecnologías mediante las cuales el ADN se pudo aislar, fragmentar y multiplicar de forma ilimitada. Además, se establecieron procedimientos para combinar los ADNs de distintos organismos, y con ellos producir proteínas con las características deseadas. Muchas de estas proteínas recombinantes ya se utilizan en la actualidad para tratar enfermedades como la artritis, la diabetes o diversos tipos de cáncer. Asimismo, la Biología Molecular, a través del Proyecto Genoma Humano, también nos ha aproximado al deseo de desvelar nuestros secretos moleculares más complejos.² Así, hoy conocemos el orden preciso de los 3.000 millones de nucleótidos que configuran nuestro material genético, y la forma en la que estas unidades químicas se organizan para construir los aproximadamente 25.000 genes que determinan nuestras características como especie y que nos hacen únicos y distintos a todos los demás seres vivos del planeta. De la misma manera, y apoyados en las nuevas técnicas de investigación biológica, hemos dirigido la atención hacia los genomas de otros organismos para compararlos con el nuestro y así, extraer importantes lecciones acerca de las funciones que se han ido adquiriendo, modificando o incluso perdiendo, a medida que nuestra especie fue evolucionando.³ Por último, a través de la comparación de distintos genomas humanos hemos comenzado a definir las bases moleculares de la diversidad humana, las cuales están escritas en forma de polimorfismos como los denominados SNPs (single-nucleotide polymorphism o polimorfismos de un único nucleótido) o CNVs (copy number variation o variación en el número de copias). Estas variantes estructurales del ADN contribuyen de manera decisiva a configurar nuestras aptitudes y definir nuestras capacidades para unas u otras actividades, desde el Arte a la Ciencia, y también determinan nuestra susceptibilidad individual a numerosas enfermedades.⁴

Sin embargo, no debemos olvidar que una buena medida de la vitalidad de una disciplina científica es el número de preguntas a las que todavía no puede ofrecer respuestas. En este sentido, la Biología Molecular ha demostrado ya su madurez al señalarnos con notable claridad algunas de las fronteras actuales de nuestro conocimiento. Así, y dado que un organismo es mucho más que una gigantesca secuencia

de nucleótidos o una amplia colección de genes, resulta imprescindible conocer la manera en la que la información genética se regula en el espacio y en el tiempo para realizar con absoluta precisión y eficacia los miles de reacciones y transformaciones que permiten cada instante de vida en cada organismo, de la bacteria al hombre.⁵ Este será el marco principal de actuación de la innovadora Biología de Sistemas que ha comenzado ya la difícil tarea de poner orden en toda esta abrumadora complejidad de reacciones químicas, aspirando a interpretar con mayor claridad, o incluso a recrear, la vida en cualquiera de sus manifestaciones.^{6,7} Asimismo, y tras esta era genómica inaugurada hace unas pocas décadas con el descubrimiento de la elegante estructura helicoidal del ADN, ya estamos asistiendo al desarrollo de una era epigenómica y proteómica presidida por proyectos dirigidos al estudio de los complejos mecanismos de regulación de la expresión génica y al análisis de las estructuras tridimensionales, funciones e interacciones de las proteínas que ejecutan las instrucciones vitales especificadas en nuestros genes (Figura 3). En todas estas nuevas aproximaciones, diversas metodologías surgidas en el ámbito de la Química están desempeñando un papel preponderante, y sin duda encontrarán su máxima repercusión en el campo de la Medicina Molecular, esa Medicina individualizada, predictiva y regenerativa que ya se anuncia.⁸

La Medicina Molecular, una disciplina a cuya construcción la Química también está llamada a contribuir,⁹ pretende en primer lugar anticiparse al futuro desarrollo de enfermedades en un individuo a través del estudio de marcadores moleculares inscritos en el genoma, el epigenoma, el varioma, el proteoma, el metaboloma, el degradoma o en cualquiera de los numerosos “omas” que configuran el lenguaje “ómico” de la Biología Molecular actual (Figura 4). Una vez que los estudios de asociación entre variantes génicas y enfermedades comunes se validen en poblaciones amplias y diversas, se crearán herramientas diagnósticas que ayudarán a afrontar estas patologías bajo un nuevo prisma.¹⁰ Es de esperar que las aproximaciones genómicas basadas en estudios de asociación dejen paso a la secuenciación de

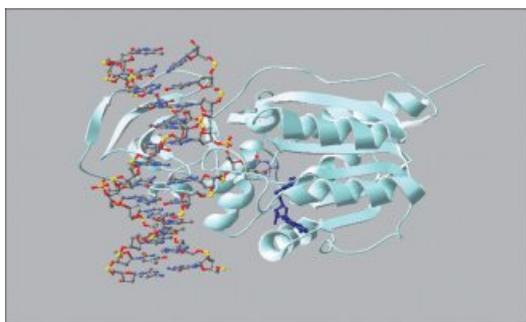


Figura 3. Interacciones macromoleculares. Tras la culminación de la primera fase de la era genómica con el desciframiento de la secuencia de los 3.000 millones de nucleótidos que configuran nuestro ADN, estamos asistiendo al desarrollo de una era epigenómica y proteómica presidida por proyectos dirigidos al estudio de los mecanismos de regulación de la expresión génica y al análisis de las estructuras tridimensionales, funciones e interacciones de las proteínas que ejecutan las instrucciones vitales especificadas en nuestros genes. La figura muestra un ejemplo de interacción entre proteínas y ácidos nucleicos.

los genomas individuales de cada paciente, como estrategia definitiva para conocer las causas últimas que subyacen al desarrollo de las enfermedades humanas. En este sentido, el extraordinario progreso tecnológico alcanzado en áreas como las de la secuenciación paralela y masiva de nucleótidos, y la brillante evolución de disciplinas como la bioinformática, han permitido que se puedan iniciar proyectos que hace muy poco tiempo parecían inimaginables o imposibles de abordar.¹¹ Así, a través de iniciativas como el proyecto de los genomas del cáncer, se pretende determinar la secuencia completa de nucleótidos de al menos 500 genomas tumorales de pacientes con cada uno de los tipos de cáncer más frecuentes, incluyendo enfermos con leucemia linfática crónica que es el proyecto que se va a realizar en España.¹² En este proyecto participan científicos de numerosas Instituciones públicas españolas, coordinados desde el Hospital Clínico de Barcelona por el Dr. E. Campo y desde nuestro propio grupo de investigación, ubicado en la Universidad de Oviedo. Los resultados de este proyecto a largo plazo, sumados a los de otros 10 proyectos equivalentes sobre diferentes tumores, que ya se están desarrollando en otros países, permitirán disponer por primera vez de una información fundamental acerca del paisaje genético del cáncer.¹²

Culminada esta primera fase de la era genómica, que aspira en último término a determinar el genoma de cada uno de nosotros, la Medicina comenzará a afrontar la necesidad de ofrecer terapias individualizadas adaptadas a las necesidades particulares tanto de los pre-pacientes que todavía no habrán desarrollado los síntomas de sus enfermedades, como las de aquellos que hayan alcanzado la categoría definitiva de paciente de una u otra patología. Por ello, en una transición paralela, la Farmacología deberá renovarse y estar preparada para ofrecer tratamientos que idealmente deberían alcanzar una diversidad comparable a la propia diversidad humana. Necesitaremos nuevos medicamentos

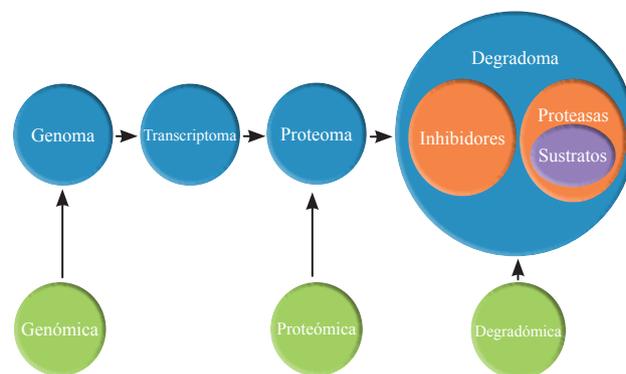


Figura 4. Aproximaciones moleculares globales al estudio de los procesos biológicos. La Medicina Molecular, una disciplina a cuyo desarrollo está contribuyendo de manera importante la Química, pretende anticiparse al futuro desarrollo de enfermedades en un individuo a través del estudio de marcadores moleculares inscritos en cualquiera de los numerosos “omas” que configuran el lenguaje “ómico” de la Biología Molecular actual. La figura muestra el flujo de información en torno al degradoma, definido como el conjunto de genes codificantes de proteasas, y que constituye un objetivo preferente de atención experimental en nuestro laboratorio.

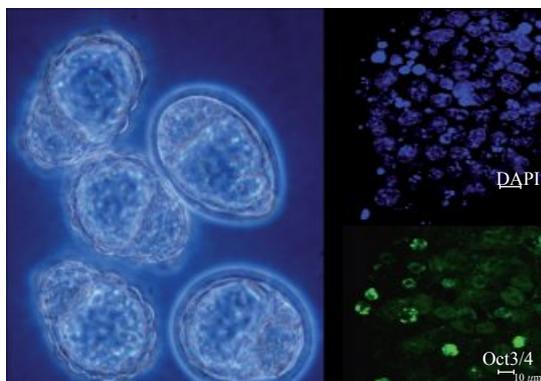


Figura 5. Las fronteras de la Biología Molecular. El progreso tecnológico alcanzado en esta disciplina ha permitido abordar proyectos que hace muy poco tiempo parecían inimaginables, incluyendo el desarrollo de procedimientos para la generación de modelos animales modificados genéticamente o el desarrollo de estrategias de reprogramación celular. La figura muestra en el panel izquierdo células embrionarias de ratón en las que se han modificado genes de interés para la posterior creación de animales mutantes y en el panel derecho, células iPS (*induced Pluripotent Stem cells*) reprogramadas en nuestro laboratorio desde fibroblastos adultos hasta un estado pluripotencial cuasi-embionario, mediante el empleo de factores de transcripción.

para un número creciente de enfermos y cuasi-enfermos y probablemente, las estanterías de las farmacias se repoblarán con una gran variedad de nuevos elixires biomédicos (Figura 5). Entre ellos encontraremos células reprogramadas siguiendo la estela marcada por Shinya Yamanaka,¹³ virus modificados genéticamente y dotados de nuevas capacidades, ARNs interferentes, oligonucleótidos anti-sentido, anticuerpos humanizados y todo tipo de proteínas recombinantes surgidas de la imaginación de los científicos y no de millones de años de evolución biológica. En todos estos terrenos, la Química puede y debe involucrarse ofreciendo soluciones estructurales, sintéticas y analíticas para las nuevas y variadas demandas biomédicas que surgirán del progreso de la Biología Molecular (Figura 6).

Finalmente, es indudable que la complejidad de la vida hará que nuevos retos vayan apareciendo, y ante ellos sólo se podrá oponer investigación y compromiso científico. No olvidemos tampoco que pese al extraordinario conocimiento acumulado en apenas cinco décadas, somos y seremos vulnerables, pues la enfermedad es consustancial a la naturaleza de los organismos pluricelulares y nos ha acompañado siempre desde el principio de nuestra historia como especie. En cualquier caso, como señaló el propio Severo Ochoa en su discurso de aceptación del Premio Nobel hace apenas 50 años, “*es posible que el hombre nunca halle la clave de la naturaleza del sentido de la vida, pero podemos dirigir la vista adelante con confianza y antelación, hacia una mucha mejor comprensión de un gran número de sus misterios*”. Por eso, hoy más que nunca, es tiempo de mirar hacia el futuro y animar a la Sociedad a participar en la investigación científica, ya que

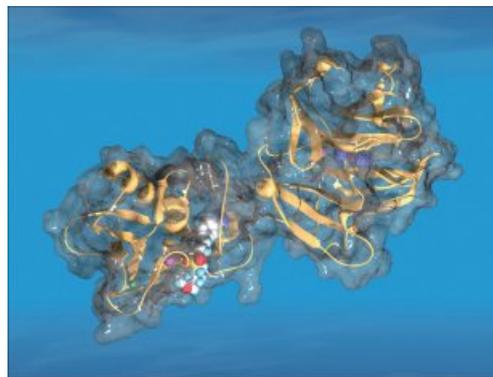


Figura 6. La Química y la Medicina personalizada. La Medicina debe afrontar la necesidad de ofrecer terapias personalizadas adaptadas a las necesidades particulares de los pacientes. En este campo, la Química puede aportar nuevas soluciones estructurales, sintéticas y analíticas para las diversas demandas biomédicas que surgirán del progreso de la Biología Molecular. La Figura muestra un inhibidor sintético de la colagenasa-3 humana, diseñado a partir de la estructura tridimensional de esta proteína identificada por primera vez en nuestro laboratorio y que en la actualidad representa una importante diana terapéutica en distintas enfermedades.

todavía continua siendo el mejor procedimiento concebido por el hombre para guiarnos en nuestro largo viaje por las fronteras de la curiosidad.

Bibliografía

1. J. D. Watson, F. H. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
2. E. S. Lander, L. M. Linton, B. Birren, C. Nusbaum, M. C. Zody, J. Baldwin, K. Devon, K. Dewar, M. Doyle, W. FitzHugh, R. Funke, D. Gage, K. Harris, A. Heaford, J. Howland, *et al.* International Human Genome Sequencing Consortium. *Nature* **2001**, *409*, 860–921.
3. Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. *Nature* **2005**, *437*, 69–87.
4. P. Stankiewicz, J. R. Lupski, *Annu. Rev. Med.* **2010**, *61*, 437–455.
5. C. López-Otín, T. Hunter, *Nature Rev. Cancer* **2010**, *10*, 278–292.
6. E. T. Liu, *Cell* **2005**, *121*, 505–506.
7. D. G. Gibson, J. I. Glass, C. Lartigue, V. N. Noskov, R. Y. Chuang, M. A. Algire, G. A. Benders, M. G. Montague, L. Ma, M. M. Moodie, C. Merryman, S. Vashee, R. Krishnakumar, N. Assad-Garcia, C. Andrews-Pfannkoch, E. A. Denisova, L. Young, Z. Q. Qi, T. H. Segall-Shapiro, C. H. Calvey, P. P. Parmar, C. A. Hutchison 3rd, H. O. Smith, J. C. Venter, *Science* **2010**, *329*, 52–56.
8. M. A. Hamburg, F. S. Collins, *N. Engl. J. Med.* **2010**, 3634, 301–304.
9. Véase por ejemplo: *Nature* **2011**, *469*, 23–25.
10. C. T. Caskey, *Annu. Rev. Med.* **2010**, *61*, 1–15.
11. M. L. Metzker, *Nature Rev. Genet.* **2010**, *11*, 31–46.
12. The International Cancer Genome Consortium. *Nature* **2010**, *464*, 993–998.
13. S. Yamanaka, H. M. Blau, *Nature* **2010**, *465*, 704–712.

Química y Nanociencia Molecular

Eugenio Coronado Miralles

Resumen: Los aspectos moleculares de la Nanociencia apenas han sido investigados, quizás debido a que la complejidad estructural y electrónica de las moléculas, dificulta considerablemente su estudio al nivel de la nano-escala con las técnicas instrumentales disponibles, si se comparan con nano-objetos más simples como los formados por átomos. Sin embargo, es en la región molecular donde los químicos, biólogos, físicos e ingenieros moleculares que trabajan en nanociencias pueden encontrar mejores oportunidades de interacción. En particular, áreas como la química supramolecular, la electrónica molecular y el magnetismo molecular se espera que converjan en esta región. En este artículo emplearé nanomateriales bio-magnéticos y materiales magnéticos multifuncionales como ejemplos ilustrativos de las oportunidades que ofrece este área emergente en química, física y ciencia de materiales.

Palabras clave: Nanociencia, moléculas funcionales, magnetismo molecular, nanomateriales, química supramolecular.

Abstract: In Nanoscience the molecular aspects are still an area of research that has been scarcely explored, maybe because the larger structural and electronic complexity of molecules, compared with that found in simpler atom-based nano-objects, make them more difficult to study at the nanoscale with the available instrumental techniques. Albeit, it is in this molecular region where molecular chemists, biologists, physicists and engineers working in Nanosciences may find the best opportunities to interact. Areas like supramolecular chemistry, molecular electronics and molecular magnetism are expected to converge in this region. Here I will use bio-magnetic nanomaterials and multifunctional magnetic materials as examples to illustrate some opportunities provided by this emergent area in chemistry, physics and materials science.

Keywords: Nanoscience, functional molecules, molecular magnetism, nanomaterials, supramolecular chemistry.

Introducción

El químico, como arquitecto de la materia, es capaz de diseñar y crear moléculas cada vez más complejas, moléculas que presentan propiedades físicas, químicas o biológicas de interés. Por ejemplo, las moléculas pueden realizar funciones electrónicas, lo cual puede ser muy útil para desarrollar una electrónica basada en moléculas que sirva de alternativa a la electrónica basada en el silicio y que permitirá fabricar dispositivos mucho más pequeños, eficientes y rápidos que los actuales.¹ Esta tendencia hacia la miniaturización se inscribe dentro de lo que se conoce como Nanociencia, un área que dispone de técnicas instrumentales capaces de ver, manipular y medir las propiedades de átomos y moléculas de manera individual.

El aspecto “molecular” de la Nanociencia se encuentra todavía muy poco desarrollado, probablemente porque las moléculas son objetos más complejos que los átomos, lo que

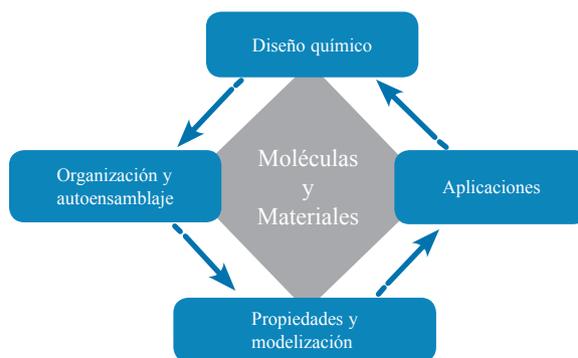
dificulta su estudio en la nanoescala con las técnicas instrumentales disponibles actualmente. Sin embargo, es en esta región donde los químicos y los biólogos/bioquímicos pueden encontrar las mejores oportunidades de interacción con los físicos y los ingenieros. De hecho, la Nanociencia Molecular pretende aprovechar las capacidades sintéticas de los químicos, junto con un conocimiento profundo de los procesos de reconocimiento molecular y auto-organización que ocurren en los sistemas biológicos, para preparar y manipular nuevos sistemas moleculares y supramoleculares funcionales. A su vez, estas nuevas nanoestructuras representan un desafío para las capacidades instrumentales y teóricas actualmente disponibles en física pero, al mismo tiempo, son una oportunidad para desarrollar nuevas aplicaciones en áreas emergentes como la electrónica molecular, la espintrónica molecular o la biomedicina.



E. Coronado Miralles

Instituto de Ciencia Molecular
Universidad de Valencia
C-e: eugenio.coronado@uv.es

Recibido: 14/10/2010. Aceptado: 14/12/2010.



Esquema 1. Una investigación en Nanociencia Molecular consta de cuatro etapas sucesivas, tal y como se puede ver en este esquema. El primer paso es el diseño de moléculas funcionales y de otros nanomateriales moleculares; a continuación la organización y autoensamblaje de estas moléculas para la preparación de nanoestructuras moleculares; la etapa siguiente es el estudio de las propiedades de estos sistemas, y, por último, el desarrollo de aplicaciones.

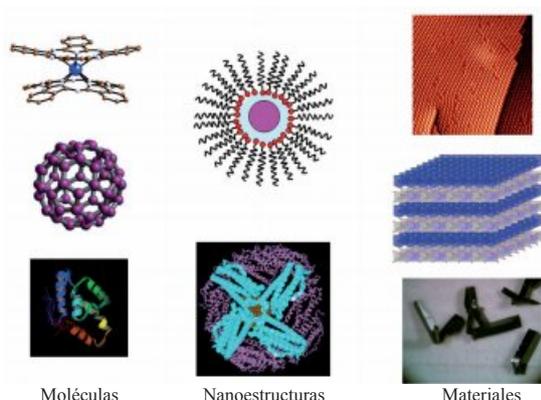


Figura 1. Diferentes nano-objetos moleculares.

Los principales objetos químicos que centran la atención de los científicos que trabajan en Nanociencia Molecular, en orden de tamaño creciente, engloban en primer lugar a las moléculas funcionales, seguidos por las nanopartículas y otras nanoestructuras de tamaño finito, como los nanotubos de carbono por ejemplo, y acaban con las nanoestructuras moleculares de tamaño infinito formadas por unidades moleculares auto-organizadas en una, dos o tres dimensiones (cadenas, monocapas, multicapas y, finalmente, cristales) (Figura 1). En este artículo utilizaré tres ejemplos del magnetismo molecular para ilustrar la relevancia de la Química en la Nanociencia Molecular.

Diseño de moléculas imán

Las moléculas imán (en inglés, *single-molecule magnets*) representan uno de los objetos químicos más atractivos del **nanomagnetismo molecular**.² Generalmente, estos sistemas se basan en complejos polinucleares de coordinación formados por metales de transición acoplados magnéticamente (clústeres magnéticos). El ejemplo paradigmático lo representa el acetato de Mn_{12} , que es un clúster molecular de tamaño nanométrico formado por 12 átomos de manganeso (Figura 2). El interés por estos sistemas lo suscitó la observación en 1993 de que estos clústeres se comportaban a bajas temperaturas (por debajo de 4 K) como imanes diminutos (nanoimanes) que podían almacenar información; es decir, presentaban una histéresis magnética como los imanes duros, pero el origen de este comportamiento no era cooperativo sino molecular.³ Esta característica creó una gran expectación entre la comunidad científica que veía a estos nanoimanes como *bits* de memorias magnéticas de muy alta densidad. El interés se incrementó cuando en 1996 se descubrió que estas moléculas magnéticas presentaban efectos cuánticos, como por ejemplo el tuneo cuántico (*quantum-tunnelling*) de la magnetización.⁴ Este último fenómeno, nuevo en física, ha sido reconocido recientemente por la revista *Nature* como uno de los 23 hitos más importantes relacionados con el espín. De hecho, los físicos trataron de observar en los 90 este tipo de efectos cuánticos en nanopartículas magnéticas. Pero todos los esfuerzos fueron infructuosos debido a la dificultad de obtener conjuntos de nanopartículas idénticas y que no interaccionarán entre sí. Al final, estos efectos cuánticos fueron descubiertos en monocristales de Mn_{12} , formados por clústeres magnéticos idénticos y bien aislados magnéticamente.

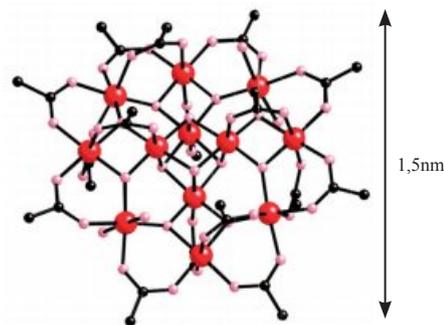


Figura 2. Moléculas-imán basadas en clústeres magnéticos: Estructura de la molécula de Mn_{12} .

Ambos fenómenos (histéresis magnética a bajas temperaturas y efectos cuánticos) tienen su origen en el estado fundamental de estos clústeres que se caracteriza por poseer un espín elevado, $S=10$ en el caso del Mn_{12} , y una anisotropía magnética axial, D , de signo negativo, lo que estabiliza al subnivel con $|M_S|$ máximo frente al resto. Ello da lugar a un desdoblamiento del multiplete de espín $S=10$ de manera que el subnivel $M_S=\pm 10$ se encuentra estabilizado por una energía $\Delta E=DS^2$ con respecto al subnivel con M_S mínimo ($M_S=0$). En esta situación para invertir la dirección del espín (de $+S$ a $-S$) es necesario superar una barrera energética ΔE (Figura 3a), lo que conduce a un bloqueo del espín a bajas temperaturas que, por lo tanto, relaja muy lentamente y origina una histéresis magnética. Por otra parte, la naturaleza cuántica de estos clústeres posibilita la inversión del espín por un mecanismo túnel, es decir, sin tener que superar la barrera energética (Figura 3b).

La investigación actual en este área se centra en los siguientes temas: i) Búsqueda de nuevas moléculas-imán, con mayores temperaturas de bloqueo o con tamaños menores; ii) Organización de estas moléculas-imán sobre superficies (o conectadas a electrodos), con precisión nanométrica y con control sobre la orientación de las moléculas; iii) Estudio de las propiedades de estas moléculas tanto en estado macroscópico (cristales), como de forma individual (i.e., medidas magnéticas/de transporte sobre una molécula única); iv) Desarrollo de aplicaciones (memorias magnéticas, refrigeración magnética, qubits en computación cuántica,...).

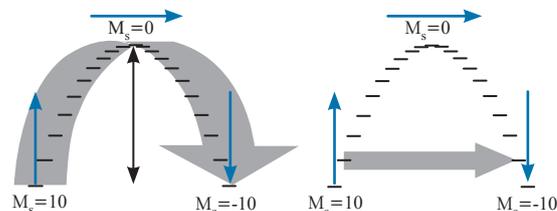


Figura 3. Inversión de la magnetización en la molécula de Mn_{12} : a) Mediante un proceso activado térmicamente; b) Mediante un proceso de tuneo cuántico.

Durante los últimos 15 años el mayor esfuerzo de los químicos que trabajan en nanomagnetismo molecular se ha centrado en diseñar nuevas moléculas-imán con mayores temperaturas de bloqueo que las mostradas por la molécula de Mn_{12} (del orden de 4 K). Sin embargo, aunque se han pre-

parado cientos de clústeres magnéticos que exhiben el comportamiento de molécula-imán, se ha avanzado muy poco en este sentido. La principal razón es que el químico sabe cómo aumentar la nuclearidad de los clústeres magnéticos, y con ello su espín total, pero es incapaz de controlar la anisotropía magnética del clúster. Por otra parte, el control que se tiene sobre la magnitud y el signo de las interacciones magnéticas en el seno del clúster también sigue siendo muy limitado. Todo esto hace que se busquen estrategias alternativas que permitan desbloquear la situación. Un intento para aumentar la anisotropía consiste en introducir en el clúster magnético iones de tierras raras, iones lantánidos en particular. El principal problema de esta aproximación es la debilidad de la interacción magnética entre los iones *d* y los iones *f*, lo que conduce a situaciones en las cuales la separación energética entre el multiplete de espín fundamental del clúster y los estados excitados es muy pequeña, lo que limita el tamaño de la barrera energética. Otra estrategia mucho más prometedora (y sencilla) para preparar moléculas-imán consiste en utilizar complejos mononucleares de tierras raras (formados por un solo centro magnético, en lugar de por un clúster magnético). En este caso se aprovecha la elevada anisotropía magnética del ión lantánido y su elevado momento magnético, que son los dos ingredientes necesarios para diseñar una molécula-imán. El primer ejemplo de este tipo lo constituyen los complejos de bis-ftalocianina con tierras raras descubiertos por Ishikawa⁵ en 2002 (Figura 4). Estos sistemas han mostrado el comportamiento típico de las moléculas-imán con temperaturas de bloqueo superparamagnético de hasta 50 K. El origen de este bloqueo es, sin embargo, diferente al de las moléculas-imán basadas en clústeres magnéticos: En esta clase de nanoimanes la anisotropía magnética requerida para observar una relajación lenta de la magnetización proviene del desdoblamiento del multiplete fundamental, *J*, del ión Ln^{III} causado por el campo de ligandos. Para ciertas simetrías este desdoblamiento puede estabilizar subniveles $\pm M_J$ con valores elevados de $|M_J|$, lo que, al igual que en los nanoimanes basados en clústeres, conduce a la aparición de un eje fácil de magnetización de manera que, para invertir la orientación del momento angular total *J* (de +*J* a -*J*), es necesario superar una barrera energética.

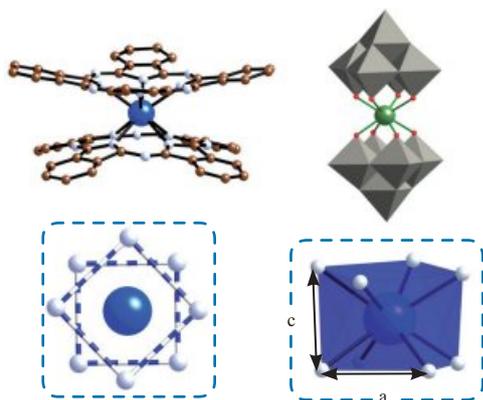


Figura 4. Moléculas-imán basadas en complejos mononucleares de tierras raras. Arriba: Estructura del complejo $[\text{Ln}(\text{Pc})_2]^-$ (Pc =ftalocianina) (izquierda) y del complejo $[\text{Ln}(\text{W}_5\text{O}_{18})_2]^{9-}$. Abajo: Entorno de coordinación alrededor del ión Ln^{III}.

Por lo tanto, la clave para conseguir moléculas imán mononucleares consiste en controlar la simetría del complejo y la intensidad del campo de ligandos. Así, necesitamos que el estado fundamental del sistema sea un doblete $\pm M_J$ con un valor elevado de $|M_J|$, que se encuentre separado lo máximo posible de los subniveles excitados, y que venga descrito por una función de onda lo más pura posible. Intuitivamente, la condición necesaria es que el complejo presente un entorno de coordinación axial de elevada simetría. Los complejos de Ishikawa satisfacen esta condición ya que presentan un entorno octacoordinado de elevada simetría (D_{4d}) y con un eje axial (C_4) (Figura 4). De hecho, en estos sistemas es relativamente fácil extraer a partir de los datos experimentales (medidas de susceptibilidad magnética y espectros de RMN de ¹H) los parámetros de campo cristalino y, con ello, el espectro de niveles. Este tipo de información predice que, de todos los iones lantánidos, únicamente Tb, Dy y Ho presentan estados fundamentales con valores de $|M_J|$ elevados, alcanzando el complejo de Tb el valor máximo de *J* ($M_J = \pm 6$). Además, en este último caso, este subnivel fundamental se encuentra separado del primer estado excitado por una energía del orden de 400 cm⁻¹ (Figura 5). Esto explica que los tres complejos anteriores presenten comportamiento de molécula-imán y que en el caso del Tb el bloqueo se observe a temperaturas elevadas (del orden de 40-50 K).

Es fácil, por tanto, predecir que deben existir muchos complejos de lantánidos que cumplan estos requerimientos estructurales y electrónicos. En este sentido, nuestro grupo ha descubierto recientemente una segunda familia de moléculas-imán basadas en complejos mononucleares de lantánidos.⁶ La familia se basa en complejos de Ln^{III} encapsulados por polioxometalatos. Como podemos ver en la Figura 4, la geometría de estos complejos inorgánicos es muy similar a la que presentan los complejos basados en ftalocianinas, pero se diferencia en la distorsión del antiprisma a lo largo del eje principal. Así, mientras en el complejo de bis-ftalocianina la altura del antiprisma es muy similar a la base ($c=2,76$ Å; $a=2,80$ Å), en el polioxometalato esta altura es significativamente menor ($c=2,47$ Å; $a=2,86$ Å). Esta diferencia conduce a un desdoblamiento

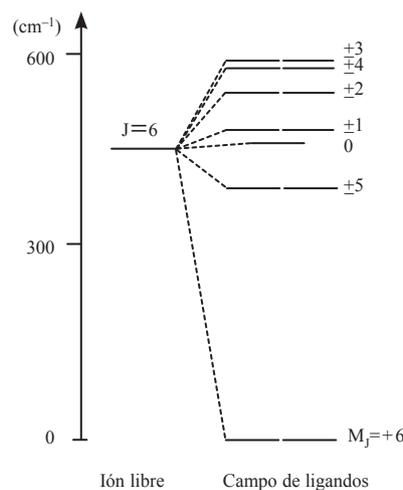


Figura 5. Desdoblamiento energético del estado fundamental del ión Tb^{III} en un campo de ligandos de simetría D_{4d} .

de los niveles muy diferente en ambos casos, de manera que iones que antes presentaban un estado fundamental con un valor elevado de $|M_J|$, como el Tb, ahora presentan el valor mínimo de $|M_J|$, y viceversa. Como consecuencia, el derivado de Tb con polioxometalato no presenta comportamiento de molécula-imán. Por el contrario, el derivado de Er que, en el caso del complejo de bis-ftalocianina presentaba un estado fundamental con $M_J = \pm 1/2$, ahora presenta un estado fundamental elevado $M_J = \pm 13/2$. En este último caso, el subnivel $M_J = \pm 1/2$ es un estado excitado, lo que explica que este complejo muestre a bajas temperaturas el comportamiento magnético característico de molécula-imán con una barrera energética $DE/k_B \approx 55$ K (Figura 6). Es interesante destacar que este valor de DE es muy similar al encontrado en el complejo de Mn_{12} , pero con la diferencia de que ahora este bloqueo superparamagnético está generado por un solo átomo (en lugar de un clúster de 12 átomos). Otro aspecto muy interesante surge del comportamiento magnético a temperaturas más bajas que la temperatura de bloqueo: En una molécula-imán "clásica" (Mn_{12} , por ejemplo), el bloqueo superparamagnético se evidenciaba en las medidas de susceptibilidad *ac* a través de un máximo en la señal fuera de fase (c''), que caracterizaba a la temperatura de bloqueo y que, además, mostraba una fuerte dependencia con la frecuencia *ac* aplicada. Por debajo de esa temperatura c'' disminuía rápidamente al disminuir la temperatura. Por el contrario, lo que se observa en las moléculas-imán mononucleares (el complejo de Er, por ejemplo) es que, a temperaturas por debajo de la temperatura de bloqueo, la señal c'' diverge, en lugar de disminuir (Figura 6). Este comportamiento es específico de este tipo de moléculas-imán y se debe a un proceso de tuneo cuántico muy rápido. Por tanto, en las moléculas-imán mononucleares basadas en tierras raras se observa que ambos procesos, la relajación térmicamente activada, que implica el paso por encima de la barrera y el bloqueo superparamagnético, y la relajación cuántica, que implica el tuneo cuántico a través de la barrera, coexisten. Esta observación puede proporcionar una oportunidad única para estudiar y modular los procesos cuánticos que se manifiestan en este nuevo tipo de moléculas-imán y que pueden ser esenciales para controlar procesos como la coherencia cuántica y sus consecuencias en computación cuántica.⁷ Parece pues que estos nano-objetos cuánticos son una fuente inagotable de sorpresas para los físicos que trabajan en nanomagnetismo.

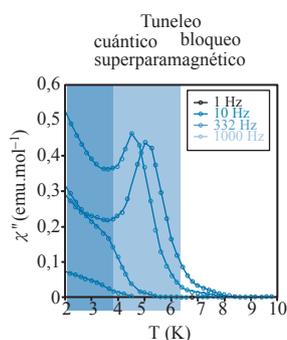


Figura 6. Medidas de susceptibilidad *ac* en la molécula-imán $[Er(W_5O_{18})_2]^{9-}$.

Utilización de biomoléculas como nanoreactores químicos y como transportadores de nanopartículas magnéticas de interés en electrónica y biomedicina

La ferritina es la proteína encargada de almacenar hierro en los animales y las plantas. Esta biomolécula mide unos 12 nm de diámetro y en su interior contiene una nanopartícula formada, como máximo, por 4500 átomos de hierro (Figura 7).

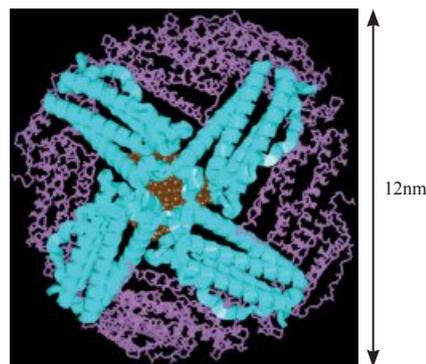


Figura 7. Estructura de la ferritina.

Esta biomolécula es de interés en nanoquímica. Un tratamiento químico en disolución permite extraer la nanopartícula de oxo-hidróxido de hierro de su interior. Se obtiene así la apoferritina, una proteína porosa que los químicos podemos emplear como un nano-reactor biomolecular para hacer química. Por ejemplo, la reducción de distintos iones metálicos en el interior de la apoferritina conduce a la preparación de toda una serie de nanopartículas metálicas (Co, Ni, Pd, ...) (Figura 8). Llegamos, de esta manera, a disponer de nanopartículas de tamaño controlado que, además, son solubles en agua y, a diferencia de las nanopartículas metálicas desnudas, no forman agregados.⁸

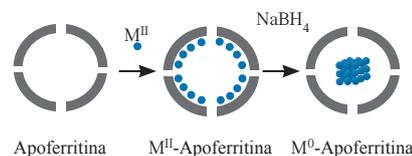


Figura 8. Química en el interior de la ferritina: obtención de nanopartículas metálicas solubles.

Las características anteriores se pueden aprovechar para abordar cuestiones abiertas en nanofísica como, por ejemplo, el magnetismo del paladio. Este metal en estado macroscópico no es magnético, pero teóricamente se postula que puede presentar ferromagnetismo cuando se encuentra en forma de películas delgadas o de nanopartículas. El problema experimental es que no es fácil preparar nanopartículas de tamaño controlado y que, además, no agreguen en estado sólido. Utilizando la apoferritina como un nanoreactor se han podido preparar nanopartículas de paladio aisladas y de tamaño controlado y se ha comprobado que estas nanopartículas muestran ferromagnetismo a temperatura ambiente.⁹

Una vez que hemos demostrado que es posible hacer química en el interior de estas biomoléculas, el desafío que se nos plantea en Nanociencia es el de organizar estos nano-objetos sobre superficies de forma controlada y con precisión nanométrica. A corto plazo, esto permitiría diseñar nanoestructuras magnéticas. A más largo plazo, dichas nanoestructuras podrían ser de interés en *nanoelectrónica* y *nanomagnetismo* para desarrollar memorias magnéticas de muy alta densidad basadas en nanopartículas magnéticas. Un procedimiento para alcanzar este objetivo aprovecha por una parte la precisión nanométrica que ofrece la técnica de nanolitografía de oxidación local para, a partir de un microscopio de fuerza atómica, crear puntos de óxido de silicio de dimensiones similares a la ferritina sobre una superficie de silicio (Figura 9a). Por otra parte, aprovecha las interacciones electrostáticas atractivas y repulsivas que se establecen entre la molécula de ferritina y la superficie para situar a las moléculas de ferritina sobre los puntos de óxido de silicio, única y exclusivamente. Por tanto, este procedimiento permite situar selectivamente la molécula de ferritina sobre una nanoestructura de óxido de silicio fabricada con una técnica litográfica¹⁰ (Figura 9b). El papel de la proteína es el de transportar a la nanopartícula desde la disolución a la superficie. La proteína se puede eliminar por procedimientos físicos (calentando la muestra en presencia de oxígeno). Dado que, como hemos comentado anteriormente, en el interior de la proteína podemos sintetizar nanopartículas de muchos tipos (de metales, de óxidos metálicos, de calcogenuros metálicos, de cianuros bimetalicos, ...), este procedimiento va a permitir organizar a una gran variedad de nanopartículas funcionales.

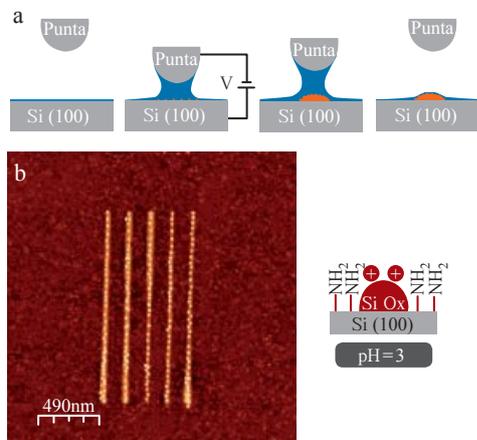


Figura 9. Organización de ferritina sobre una superficie de silicio aprovechando las interacciones electrostáticas que se establecen entre la ferritina, la superficie de silicio y las marcas de óxido de silicio fabricados mediante nanolitografía de oxidación local (LON). (a) La técnica LON; (b) Observación mediante microscopía de fuerzas atómicas de cadenas de ferritina organizadas sobre marcas de óxido de silicio fabricadas con la técnica LON. La ferritina presenta una carga positiva a pH menor de 4,5, y negativa a un pH mayor. Como las marcas de óxido de silicio se encuentran siempre cargadas negativamente, a pH 3 las ferritinas (carga positiva) se sitúan sobre las marcas de óxido de silicio (carga negativa). Para aumentar esta afinidad electrostática la superficie de silicio se recubre con una monocapa de moléculas aminada que, a pH 3, tienen carga positiva, lo que hace que se establezca una interacción repulsiva entre esta superficie funcionalizada y las moléculas de ferritina.

Otra aplicación de estas biomoléculas magnéticas la podemos encontrar en *medicina*. Aprovechando la biocompatibilidad de la apoferritina y su capacidad para acomodar en su interior especies magnéticas, es posible diseñar nuevos agentes de contraste para resonancia magnética nuclear basados en derivados de ferritina de baja toxicidad y alta sensibilidad (Figura 10). La sensibilidad limitada de las imágenes obtenidas mediante RMN hace que sea necesario buscar agentes de contraste con sensibilidades cada vez mayores. Para ello se necesita agrupar a un número elevado de centros magnéticos en un espacio reducido. Otra condición esencial es que el agente no sea tóxico durante el tiempo necesario para el diagnóstico. La molécula de apoferritina puede atrapar en su interior complejos o partículas con muchos centros magnéticos, además de ser biocompatibles. En particular, puede atrapar una partícula de oxihidróxido de manganeso que puede reducirse para dar un gran número de especies paramagnéticas de Mn^{II} , lo que permite mejorar significativamente las propiedades de relajación magnética con respecto a una aproximación alternativa, en la que lo que se introduce en la ferritina son complejos de gadolinio.¹¹

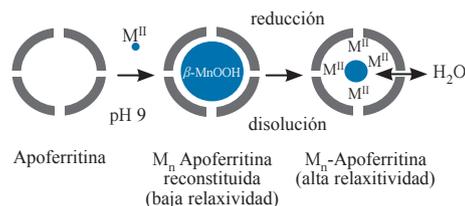


Figura 10. Química en el interior de la ferritina: Obtención de agentes de contraste para RMN.

Diseño de materiales multifuncionales mediante el autoensamblaje de bloques moleculares

La multifuncionalidad es una tendencia general en la Ciencia de Materiales actual. En este contexto los materiales basados en moléculas están suscitando una enorme atención ya que además de exhibir la mayoría de las propiedades de interés tecnológico tradicionalmente asociadas a los materiales inorgánicos basados en átomos (ferromagnetismo, conductividad y superconductividad eléctricas, ferroelectricidad, óptica no lineal, etc.), la química molecular ofrece una gran versatilidad en cuanto al diseño de los materiales se refiere. Así, mediante una elección adecuada de los bloques moleculares de partida es posible construir mediante un proceso de auto-ensamblaje arquitecturas supramoleculares que combinan dos propiedades difíciles o imposibles de mezclar en un sólido inorgánico convencional. Esta posibilidad abre nuevas expectativas de aplicación en electrónica molecular y espintrónica.

Una aproximación atractiva para obtener materiales multifuncionales consiste en construir sólidos híbridos formados por dos redes moleculares de manera que cada una introduzca una propiedad en el material resultante. Para el químico molecular, la búsqueda de multifuncionalidad presenta el desafío de desarrollar estrategias de síntesis apropiadas para obtener selectivamente materiales híbridos de elevada complejidad química y estructural. Para el físico,

estos materiales le pueden proporcionar una oportunidad única para observar nuevos fenómenos físicos debido al acoplamiento o asociación inusual de propiedades.

Como ejemplo paradigmático de esta aproximación híbrida podemos mencionar a los materiales con coexistencia de propiedades eléctricas y magnéticas.¹² Para diseñar conductores magnéticos moleculares necesitamos combinar complejos de coordinación magnéticos con capas conductoras orgánicas basadas en moléculas dadoras π -electrónicas del tipo TTF (tetratrafalvaleno), que se apilan en estado sólido para dar lugar a bandas de energía con electrones deslocalizados. Esta aproximación ha permitido obtener materiales que combinan la conductividad con el paramagnetismo propio de las moléculas magnéticas. Sin embargo, esta aproximación no ha permitido diseñar materiales ferromagnéticos. Para conseguir un comportamiento ferromagnético se ha empleado como componente inorgánico una red aniónica polimérica en lugar de partir de una especie discreta. El primer logro en este sentido utiliza como componente magnético a los complejos bimetalicos de oxalato con estructura en capas.¹³ Comparada con la aproximación anterior, esta vía es mucho más exigente desde el punto de vista de la síntesis y del crecimiento cristalino. Implica la formación de la red polimérica inorgánica, mediante un autoensamblaje de los componentes moleculares de partida al mismo tiempo que la molécula orgánica se oxida electroquímicamente y se empaqueta. Esta aproximación permite obtener cristales de un compuesto híbrido formado por capas alternadas de $[\text{MnCr}(\text{ox})_3]^-$ y de BEDT-TTF que es a la vez ferromagnético, por debajo de 5,5 K, y metálico, al menos hasta 0,2 K (Figura 11).

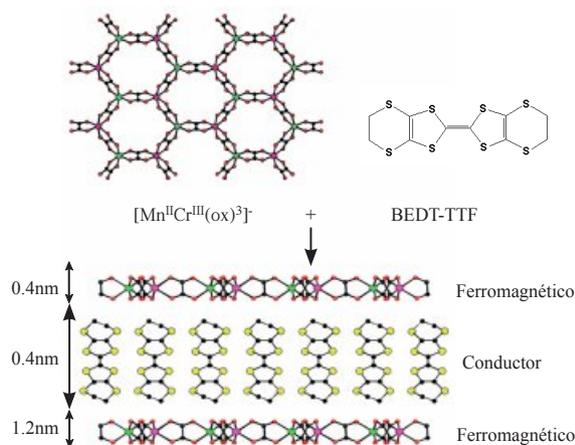


Figura 11. Diseño de un material multifuncional molecular mediante el ensamblaje de capas ferromagnéticas inorgánicas y de moléculas orgánicas conductoras de bis-etilen-ditio-tetratrafalvaleno (BEDT-TTF).

Un desafío que este nuevo tipo de materiales plantea es el de la posible coexistencia de ferromagnetismo y superconductividad en un mismo material, que es un tema ampliamente debatido en física pero no resuelto. De nuevo y al igual que el ferromagnetismo, la superconductividad requiere de un empaquetamiento preciso de las moléculas orgánicas en estado sólido, un parámetro que queda fuera del control del químico. De cualquier manera, como químicos podemos ir un paso más allá y utilizar como bloque de partida una capa superconduc-

tora, al igual que en el ejemplo anterior utilizábamos una capa ferromagnética. Con esta estrategia se ha conseguido preparar un sólido laminar formado por capas alternadas de grosor nanométrico de un óxido bimetalico ferromagnético de fórmula $[\text{Ni}_{0.7}\text{M}_{0.3}(\text{OH})_2]^{+0.3}$ ($\text{M}^{\text{III}}=\text{Al}, \text{Fe}$) y de sulfuro de tántalo superconductor¹⁴ (Figura 12). Las medidas de susceptibilidad *ac* muestran que el material híbrido formado por capas del derivado de NiFe y por S_2Ta se ordena magnéticamente a $T_c=16$ K y, a pesar de este hecho, se comporta como superconductor por debajo de 4 K.

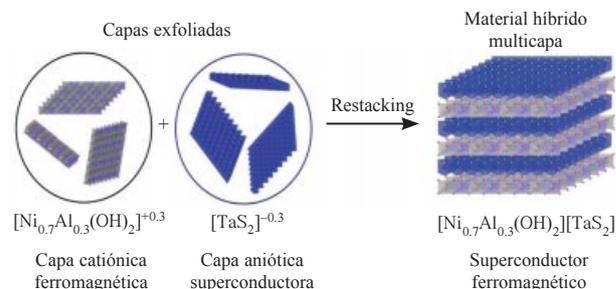


Figura 12. Diseño de un material multifuncional ferromagnético y superconductor mediante el ensamblaje de capas catiónicas de un hidróxido magnético con capas aniónicas de sulfuro de tántalo superconductor.

Este método ascendente de la Nanociencia, basado en el ensamblaje de bloques de partida moleculares o macromoleculares que se encuentran en disolución, contrasta con la aproximación utilizada en física para generar heteroestructuras superconductoras y ferromagnéticas, basada en crecer estas capas mediante una evaporación sucesiva de dos metales. Esta diferencia conduce a situaciones totalmente novedosas desde el punto de vista de la física. Por ejemplo, mientras que en las heteroestructuras físicas la componente magnética es también conductora, en las heteroestructuras químicas, la componente magnética es aislante o semiconductor. De nuevo, es de esperar que esta diferencia conduzca a nuevos fenómenos físicos que motive el desarrollo de nuevas teorías en este campo.

Conclusiones

En este artículo he tratado de ilustrar con algunos ejemplos las enormes posibilidades que ofrece la Nanociencia Molecular como disciplina generadora de nueva química, nueva física y nuevos materiales. En muchos aspectos esta área se encuentra en sus inicios. Así, el químico y el biólogo saben hoy cómo diseñar moléculas cada vez más complejas y cómo aprovechar los procesos de reconocimiento y autoensamblaje molecular para crear asociaciones supramoleculares, o para diseñar nuevos materiales moleculares funcionales. Estos nuevos nano-objetos moleculares pueden permitir observar nuevos fenómenos físicos como el tunelamiento cuántico de la magnetización en las moléculas-imán. Sin embargo, la organización controlada de moléculas sobre superficies, la conexión a electrodos y, sobre todo, la investigación de las propiedades de estas moléculas individuales es todavía un desafío; por ello, el desarrollar aplicaciones en electrónica molecular, basadas en las propiedades individuales de las moléculas, es todavía una incógnita.

En lo referente al diseño de nuevos tipos de materiales moleculares, la química ha hecho avances importantes en la obtención de materiales con propiedades eléctricas, magnéticas y ópticas de interés; incluso, se están empezando a desarrollar las primeras aplicaciones reales de estos materiales (como sensores químicos, como dispositivos emisores de luz, como agentes de contraste en biomedicina, ...). No obstante, al aumentar la complejidad estructural y electrónica del material, también aumenta la dificultad para obtenerlo. De hecho, la ingeniería cristalina necesaria para diseñar un material multifuncional está justo en sus inicios, aunque ya ha proporcionado los primeros frutos tanto en lo referente a la creación de nuevos tipos de materiales multifuncionales (imanes conductores, superconductores paramagnéticos, imanes quirales, ...), como en la observación de nuevos fenómenos físicos. Es de esperar que la imaginación del químico y su pasión por crear objetos cada vez más complejos proporcione en el futuro muchos más ejemplos de este tipo. Evidentemente los logros en este campo dependen en gran medida de un esfuerzo conjunto de químicos, físicos, biólogos e ingenieros. De hecho, en el área de los materiales moleculares multifuncionales Europa, gracias a la larga tradición de colaboración entre los grupos europeos, se encuentra situada en la vanguardia de la investigación, por delante de Japón y de los Estados Unidos. España ocupa una posición muy destacada en este panorama. De hecho, muchas de las iniciativas relacionadas con los aspectos magnéticos de las moléculas y los materiales están lideradas en Europa por grupos españoles.

Agradecimientos

Es un placer expresar mi agradecimiento a las personas de mi grupo de investigación y a todos aquéllos que durante estos últimos años han colaborado en el desarrollo de esta línea de investigación a través del Proyecto CONSOLIDER-INGENIO en Nanociencia Molecular. En particular, quisiera recordar a Luis Serrano Andrés, miembro de este proyecto y del ICMol. Su aportación científica y humana al desarrollo de los aspectos

teóricos de la Nanociencia Molecular ha sido siempre generosa y esencial, y estoy seguro que perdurará en el tiempo. Recibe mi más sincero reconocimiento y admiración.

Bibliografía

1. J. M. Tour, *Molecular Electronics: Commercial Insights, Chemistry, Devices, Architecture and Programming*, World Sci. Publishing, 2003.
2. E. Coronado, K. R. Dunbar, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 3293–3295.
3. R. Sessoli, D. Gatteschi, A. Caneschi M. A. Novak, *Nature* **1993**, *365*, 141–143.
4. a) J. R. Friedman, M. P. Sarachick, J. Tejada, R. Ziolo, *Phys Rev. Lett.* **1996**, *76*, 3830–3833; b) L. Thomas, F. Lioni, R. Ballou, D. Gatteschi, R. Sessoli, B. Barbara, *Nature* **1996**, *383*, 145–147.
5. N. Ishikawa, T. Iino, Y. Kaizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11440–11447.
6. M. Aldamen, J. M. Clemente-Juan, E. Coronado, C. Martí-Gastaldo, A. Gaita-Ariño, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8874–8875.
7. F. Luis, M. J. Martínez-Pérez, O. Montero, E. Coronado, S. Cardona-Serra, C. Martí-Gastaldo, J. M. Clemente-Juan, J. Sese, D. Drung, T. Schurig, *Phys. Rev. B* **2010**, *82*, 060403.
8. N. Gálvez, P. Sánchez, J. M. Domínguez-Vera, A. Soriano-Portillo, M. Clemente-León, E. Coronado, *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 2757–2761.
9. M. Clemente-León, E. Coronado, A. Soriano-Portillo, N. Galvez J.M. Domínguez-Vera, *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 49–51.
10. R. V. Martínez, J. Martínez, M. Chiesa, R. García, E. Coronado, E. Pinilla-Cienfuegos, S. Tatay, *Adv. Mat.* **2010**, *22*, 588–591.
11. F. K. Kálmán, S. Geninatti-Crich, S. Aime, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 612–615.
12. E. Coronado, P. Day, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5419–5448.
13. E. Coronado, J.R. Galán-Mascarós, C.J. Gómez-García, V. L. Lauhkin, *Nature* **2000**, *408*, 447–449.
14. E. Coronado, C. Martí-Gastaldo, E-Navarro-Moratalla, A. Ribera, S.J. Blundell, P. Baker, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 1031–1036.



Biocerámicas: evolución y aplicaciones

María Vallet-Regí

Resumen: La Química ha aportado tanto conocimientos como materiales al mundo de los biomateriales, con los que fabricar implantes y sustitutos óseos. Esta disciplina está claramente situada en un campo multidisciplinar y de ciencia transversal. En este artículo se tratará de ilustrar estas afirmaciones.

Palabras clave: Biomateriales, biocerámicas, hueso, células óseas, nanopartículas magnéticas.

Abstract: Chemistry has provided both knowledge and materials to the world of Biomaterials, in order to produce implants and bone replacements. This field of study is clearly a multidisciplinary area with transverse science. This paper will try to illustrate these statements.

Keywords: Biomaterials, bioceramics, bone, bones cells, magnetic nanoparticles.

Introducción

La primera biocerámica está presente en nuestros huesos.¹ Es una apatita biológica de tamaño nanométrico, deficiente en calcio y carbonatada. La estructura ósea tiene una porosidad jerarquizada que va desde la micra hasta cientos de ellas. Por tanto tenemos varios elementos a tener en cuenta, con dimensiones muy diferentes: huesos con porosidad micrométrica, apatitas biológicas de dimensiones nanométricas, células con dimensiones de tamaño micrométrico y proteínas, péptidos y factores de crecimiento óseo, de tamaño nanométrico (Figura 1).

Es útil entender qué factores rigen la formación de un nuevo hueso para introducirnos en el campo aplicado de los biomateriales. Y aquí se pone de manifiesto el primer encuentro entre biología, materiales y medicina.

Evolución de las biocerámicas

Los biomateriales han experimentado una clara evolución, pasando de utilizar materiales inertes a materiales bioactivos y biodegradables.²⁻⁴ De hecho, en estos momentos se habla de tres generaciones de biomateriales: con la primera generación se buscaba sustituir un tejido dañado, con la segunda el objeti-

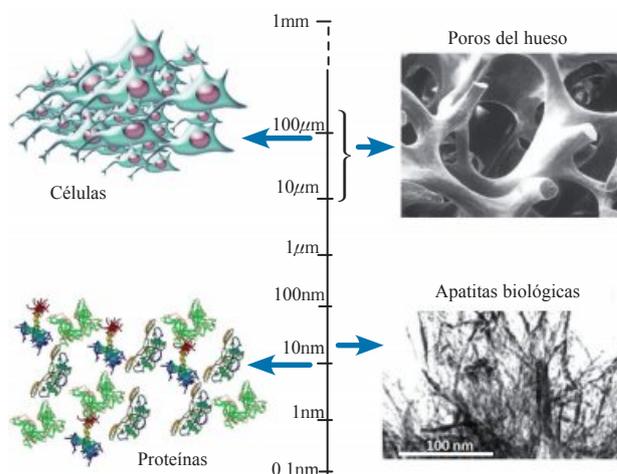


Figura 1. Dimensiones de los elementos participantes en la estructura ósea.

vo se centraba en reparar los tejidos y con la tercera el objetivo es llegar a regenerarlos.⁵

Se empiezan a utilizar cerámicas que posean dos características: *bioactividad* y *biodegradabilidad*. Por bioactividad se entiende que puedan unirse directamente al hueso sin interposición de cápsula fibrosa (Figura 2).

Con la tercera generación se da paso a la biología, que entra de lleno en el campo de los biomateriales reorganizando conceptos y obligando a introducir nuevas disciplinas en este campo tan multidisciplinar. Hay una clara evolución en el conocimiento y enfoque del trabajo a realizar, y los mundos de la medicina y la ciencia de los materiales se abren y coordinan con la *bioquímica* y la *biología* para lograr obtener esos materiales cuya misión es regenerar los tejidos vivos. Las biocerámicas de segunda generación se utilizan como materiales de partida para fabricar las de tercera generación, para lo que es necesario buscar nuevos métodos de conformación a temperatura ambiente de piezas porosas, *scaffolds* (en literatura inglesa), que serán los sustratos sobre los que sembrar células, dando entrada a la **ingeniería tisular**. Se intenta darles un valor añadido funcionalizándolas adecuadamente para que realicen mejor su misión, que es la de regenerar los tejidos



M. Vallet-Regí

Dpto. Química Inorgánica y Bioinorgánica
 Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid
 C-e: vallet@farm.ucm.es

Recibido: 13/10/2010. Aceptado: 14/12/2010.

vivos, para lo que es imprescindible introducir la **química de superficies** para que sea posible una interacción efectiva con el mundo biológico. Si además se pueden diseñar de tal forma que puedan responder a estímulos externos, por ejemplo haciéndolas capaces de cargarse con moléculas biológicamente activas, en unos casos para liberarlas de forma controlada en el momento preciso y en el lugar adecuado, como podría ser el caso de fármacos antitumorales, o en otros para unirlos covalentemente a la superficie del material y facilitar su unión a los osteoblastos y así acelerar la formación de nuevo hueso, las haríamos inteligentes. Éste es un campo en el que ahora se comienza a avanzar y que está lleno de nuevas posibilidades. En biocerámicas de tercera generación se busca dar soporte a las células para que ellas desarrollen el trabajo de regeneración. La ingeniería tisular se sustenta en tres pilares fundamentales, las *células*, las *señales* y los *andamios (scaffolds)*.⁶

La reparación del cuerpo humano se puede abordar por dos vías o aproximaciones: la *aproximación biónica*, que utiliza biomateriales de primera y segunda generación para la fabricación de prótesis e implantes útiles para todas las especialidades clínicas, y la *aproximación de medicina regenerativa* que incluye tanto *terapia celular* como *ingeniería de tejidos*, y utiliza biomateriales de tercera generación.

La evolución de los biomateriales en general y de las biocerámicas en particular está siendo espectacular. En muy pocos años han cambiado muchos conceptos y formas de trabajar. Todo ello impulsado por la demanda social, las necesidades clínicas, el desarrollo tecnológico, el empuje legislativo junto a los programas de financiación tanto internacionales como españoles. El avance de los biomateriales, que no son otra cosa que materiales que se utilizan en la fabricación de dispositivos que interactúan con los sistemas biológicos y que se aplican en diversas especialidades de la medicina y la farmacología no ha cesado de reclutar especialistas de los campos de las ciencias, la ingeniería, la biología y la medicina. Por sistemas biológicos se entienden moléculas de naturaleza bioquímica, tales como células, tejidos, órganos y fluidos corporales. Las especialidades médicas y farmacológicas incluyen la cirugía reparadora y plástica, la medicina regenerativa, la administración de fármacos y la diálisis, entre otros. Y en todo este conjunto no deben olvidarse los dispositivos de diagnóstico y pronóstico clínico

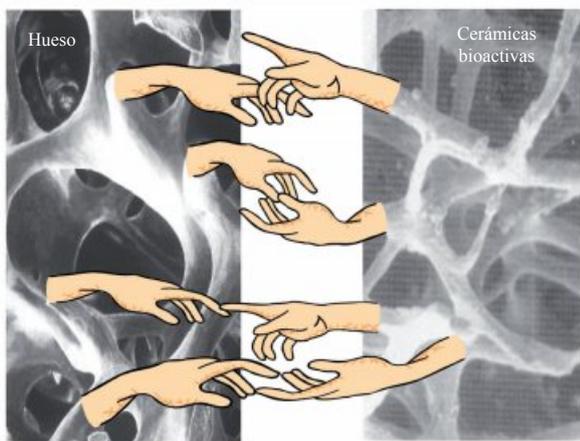


Figura 2. Esquema que ilustra la unión del hueso a las cerámicas bioactivas.

Ingeniería biomédica

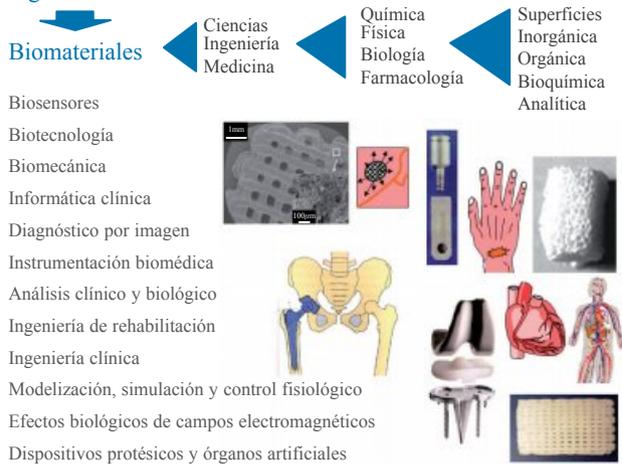


Figura 3. Esquema de distintas disciplinas que forman parte de la ingeniería biomédica. Algunos ejemplos de biomateriales.

en base a sensores o material biológico como el análisis genético y molecular en base a marcadores. Los biomateriales se enmarcan dentro de la ingeniería biomédica, y aglutinan conocimientos del mundo de las ciencias, la ingeniería, la biología y la medicina (Figura 3). La *química* está presente y conjuga conocimientos de muchas áreas como puede observarse en la Figura 3.

Regeneración de tejido óseo

La regeneración de tejido óseo es un proceso natural que involucra tanto a células como a la matriz ósea. Las células son las responsables de la formación de hueso, y en ese proceso intervienen muchos factores. En efecto, la matriz ósea está formada fundamentalmente por materia orgánica (un 25%), materia inorgánica (60-70%) y agua (5-8%). La parte orgánica está constituida mayoritariamente por fibras de colágeno tipo I (90%), y en menor proporción, pero no por eso con un papel menos importante, por proteínas no colagénicas y factores bioquímicos locales (Figura 4). En el hueso se encuentran depósitos de minerales, fundamentalmente calcio y fosfatos. La fisiología del calcio es vital para la función muscular, contracción cardíaca, actividad neuronal, hemostasia y, en general, para la mayoría de los procesos de regulación transmembrana. Y para que estos sistemas funcionen adecuadamente las concentraciones plasmáticas de calcio deben mantenerse dentro de unos límites muy precisos. Las funciones del hueso van mucho más allá de las puramente mecánicas. El hueso es extraordinariamente dinámico, de hecho es el único tejido capaz de regenerarse totalmente de lesiones graves, incluso con pérdidas importantes de tejido.⁷

La estructura del hueso tiene dos formas fundamentales. Tejido compacto, ligero pero extraordinariamente resistente, que constituye el hueso cortical y se encuentra en las diáfisis de los huesos largos. Está formado por laminillas concéntricas de disposición cilíndrica, dejando en su centro unos conductos, los *conductos de Havers*, por donde discurren los vasos. La otra forma tisular forma mallas tridimensionales, como un panel, y se denomina hueso trabecular, y se encuentra en la epífisis de los huesos largos y de la mayor parte del tejido de los huesos planos y de las vértebras. El hueso cortical representa el 80%

del total del esqueleto y el trabecular el 20% restante. La función del primero es fundamentalmente mecánica mientras que el trabecular, donde asienta la médula hematopoyética, es crucial en la regulación metabólica. La estructura ósea sufre un proceso extraordinariamente dinámico, *el remodelado óseo*. Para entenderlo hay que analizar las células que se encuentran en el tejido óseo y que son fundamentalmente tres: el *osteoblasto*, que es una célula de origen mesenquimal y es la responsable de la formación de matriz osteoide sobre la que se depositan cristales de hidroxapatita que forman el hueso mineralizado, el *osteoclasto*, que es una célula gigante, multinucleada, capaz de segregar enzimas proteolíticas que disuelven la matriz ósea. Es, por tanto, la célula que destruye hueso, en el proceso de reabsorción ósea, y el *osteocito*, que es una célula que procede del osteoblasto. Durante la formación de osteoide algunos osteoblastos se quedan atrapados en el seno del mismo y se transforman en osteocitos, la célula ósea más abundante. Estas tres células funcionan con una gran precisión y los osteocitos son las células coordinadoras. A su señal, se produce la activación de los precursores de los osteoclastos, formándose la célula multinucleada que se sitúa en la superficie ósea de las trabéculas o en la pared de los conductos de Havers. Allí se inicia el proceso de reabsorción, destruyendo una zona de hueso durante un período de unas dos o tres semanas. En un determinado momento se detiene la reabsorción ósea y sobre la superficie creada se deposita una capa de osteoblastos. Estos empiezan a formar matriz osteoide en forma de capas sucesivas que se van mineralizando y acaban por rellenar los huecos formados por los osteoblastos, en un proceso que dura entre tres y seis meses. En condiciones fisiológicas sanas, se repone tanto hueso como el que se ha destruido, por lo que la situación está equilibrada con respecto a la masa ósea. Este ciclo celular es lo que se denomina *ciclo de remodelado óseo*. La osteoporosis es una alteración del balance en el remodelado óseo. Cuando la destrucción es superior a la formación, ya sea porque el osteoclasto reabsorbe en exceso, ya sea porque el osteoblasto repone menos tejido del debido, o por combinación de ambas situaciones, el balance se hace negativo y el ciclo se

cierra con una pérdida de masa ósea. La hormona paratiroidea y la vitamina D controlan el equilibrio entre formación y destrucción de masa ósea, al regular la cantidad de calcio en plasma y calcio en hueso. Cuando se producen desequilibrios hormonales se rompe este equilibrio y empieza a disolverse calcio del hueso que pasa al plasma con la consecuente pérdida de masa ósea. Todos estos factores están íntimamente interrelacionados. Esto se puede explicar con más detalle, ya que una actividad celular tan intensa tiene un sentido funcional. Por una parte está el mecanismo por el que se regulan los flujos de calcio y otros minerales entre el reservorio óseo y el plasma. Así, en situación de hipocalcemia se incrementa el remodelado liberándose calcio del hueso. Por otra parte, es un mecanismo de reparación constante del fenómeno de fatiga del hueso. Como toda estructura sometida a fuerzas repetitivas, el tejido óseo sufre un cúmulo de lesiones microscópicas, visibles en forma de microgrietas, que son reparadas durante el proceso de remodelado y que dan lugar a hueso fresco, más joven y mejor desde el punto de vista mecánico. Mediante este proceso se calcula que un adulto reemplaza todo su tejido óseo cada diez años aproximadamente.⁸

Este remodelado óseo se regula en primer lugar por hormonas, fundamentalmente las hormonas calciotropas PTH, calcitonina y vitamina D. La PTH induce la reabsorción estimulando el número y función de los osteoclastos. Es el origen de su acción hipercalcemiante, al liberar mineral desde el hueso al plasma. La acción opuesta la ejerce la calcitonina, que inhibe los osteoblastos y detiene la reabsorción ósea. La vitamina D tiene una acción más compleja, reguladora de la mineralización fisiológica, si bien en niveles elevados puede inducir reabsorción e hipercalcemia. Otras hormonas, en situaciones patológicas, pueden alterar el remodelado produciendo pérdida ósea acelerada, por ejemplo en el hipertiroidismo o en el *Cushing*.

Hay también otros factores reguladores del remodelado. Factores locales como prostaglandinas, factores de crecimiento, interleucinas, etc., contribuyen a esta regulación. Hay, sin embargo, dos sistemas centrales de regulación, el *sistema Rank-Rankl-OPG* y el *sistema Wnt-beta catenina*. Estos mecanismos celulares representan la conexión entre las tres células óseas de forma que funcionan armónica y coordinadamente. Prácticamente todas las hormonas o factores que influyen en el ciclo de remodelado lo hacen a través de estos dos sistemas. El sistema Rank-Rankl-OPG regula la reabsorción ósea.

El remodelado óseo es un proceso de destrucción-formación que ocurre de forma constante en nuestro esqueleto adulto y cuya descompensación conduce a la osteoporosis. Esta enfermedad se describe como el proceso de pérdida de la resistencia ósea, que produce un aumento de la fragilidad de los huesos con un alto riesgo de fractura.

Otro elemento importante es la *microarquitectura* del hueso. En el cortical se plasma en la porosidad que, al aumentar, induce un deterioro de su resistencia mecánica. En el trabecular se refleja en la disposición tridimensional de la malla ósea. El grosor, separación, conectividad, conservación de conexiones transversales o preservación de estructura en forma de plataforma contribuyen a la resistencia mecánica del hueso.

La fatiga de materiales también es un elemento crucial en la calidad ósea. Ante cargas mecánicas repetidas miles de veces, el tejido óseo genera microlesiones en forma de grietas microscópicas. Estas microgrietas se hacen más largas y

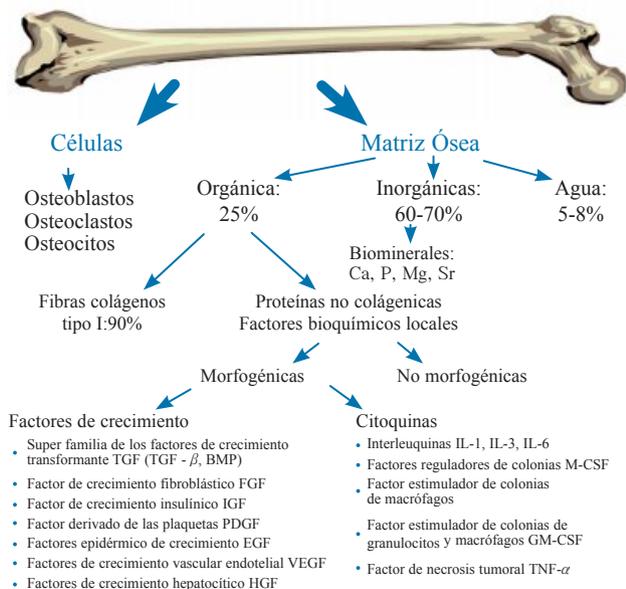


Figura 4. Constituyentes del hueso.

numerosas con el envejecimiento del tejido y su génesis viene muy condicionada por la capacidad elástica del tejido óseo. Cuando un hueso es más rígido tiene más facilidad para generar microgrietas ya que su módulo de elasticidad disminuye y el hueso se hace más rígido. Rigidez y mineralización van muy correlacionadas. A mayor mineralización mayor rigidez. Y la mineralización se incrementa con la edad, que además incrementa la cristalinidad. En efecto, el grado de mineralización es otro de los factores a considerar de la calidad ósea. Al formarse el osteoide durante la producción ósea, se deposita mineral de hidroxiapatita sobre el mismo en un proceso denominado mineralización primaria que a los tres-seis meses induce un grado de mineralización del nuevo hueso de aproximadamente un 70%. A partir de ahí la mineralización sigue progresando, de una manera mucho más lenta, durante años alcanzando grados de mineralización superiores al 90%. Ello induce a que este hueso más mineralizado sea menos dúctil. Precisamente uno de los objetivos del remodelado es reemplazar constantemente este hueso hipermaduro, altamente mineralizado, por hueso fresco más apto mecánicamente.

También el tipo y tamaño de los cristales minerales son importantes. A medida que el proceso de mineralización progresa el tamaño y disposición de los cristales de hidroxiapatita va variando. El envejecimiento conlleva siempre una mayor cristalinidad, y en el caso de los huesos no es una excepción. Los cristales aumentan progresivamente su tamaño, y además se reorganizan de otra forma sobre la malla colágena que conforma la matriz orgánica del hueso, originando una mayor rigidez, lo que propicia las rupturas óseas.

La matriz no mineral, proteica, del tejido óseo, es otro elemento a valorar en la calidad ósea. El colágeno también madura, con formación de polímeros cada vez más complejos, que tienen menos capacidad de resistencia a la deformación. Además, las fibras proteicas constituyen los elementos de ensamblaje entre los cristales del tejido óseo que le dan su capacidad de absorber fuerzas mecánicas con una resistencia elevada, que hace que el tejido óseo se deforme sin dañarse y se recupere intacto tras cesar esta fuerza. El ciclo de remodelado también repone la matriz proteica.

También es importante para la calidad ósea la apoptosis de los osteocitos. Cuando la experimentan desencadenan la señal que inicia focalmente el remodelado óseo. Hay elementos, como el envejecimiento o tóxicos como los corticoides, que promueven esta apoptosis. En sentido opuesto, un gran número de tratamientos protegen a los osteocitos de esta apoptosis y contribuyen de esta forma a evitar fracturas.

El ciclo de remodelado es el mecanismo que condiciona desde la geometría hasta la composición de la matriz ósea, controlando cantidad y calidad del hueso. La osteoporosis es, en el fondo, un síndrome de alteración del remodelado, en respuesta a procesos de involución o de un numeroso grupo de enfermedades que impactan negativamente sobre el esqueleto. El conocimiento del remodelado y de los mecanismos que lo regulan puede ayudar a buscar soluciones para esta enfermedad y sobre todo a entender cómo funciona la naturaleza, para que a la hora de diseñar biomateriales que intenten regenerar el hueso se haga de manera efectiva. Todo esto es imprescindible para abordar la fabricación de andamios o soportes (*scaffolds* en la literatura inglesa) y todos los procesos a seguir en ingeniería de tejidos.

Teniendo en la mente el proceso natural de formación del tejido óseo, no es difícil entender el rumbo que ha tomado el mundo de los biomateriales de tercera generación, donde el papel de las células es prioritario, y la necesidad de funcionalizar la superficie de los biomateriales con diversos grupos funcionales ha pasado a ser una necesidad evidente para poder anclar proteínas y/o factores de crecimiento. Aquí la *química* juega un papel importantísimo, y la inorgánica, la orgánica y la bioquímica deben aunar esfuerzos (Figura 5).

Funcionalizar las superficies

Híbridos orgánicos-inorgánicos

- * Posiciones de reconocimiento celular
- * "Moldeado de proteínas" utilizando diversos ligandos con elevado reconocimiento específico y que su ubicación espacial sólo sea posible en ciertas zonas
- * Evitar que se modifique su conformación
- * Evitar la desnaturalización de las proteínas en la superficie andamio

El reto consiste en obtener superficies a las que puedan unirse proteínas sin modificar la actividad de las células

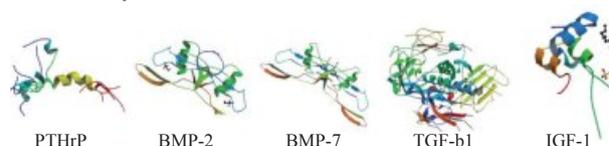


Figura 5. Objetivos a alcanzar al funcionalizar las superficies de los biomateriales.

Cuando un biomaterial se implanta en el cuerpo humano es imprescindible tener en cuenta el contexto biológico que se va a encontrar, que es complejo tanto a escala celular como molecular. Se va a poner en contacto con distintos tipos celulares y diferentes biomoléculas, que van a interactuar y a entrar en contacto directo con el implante. En función de cómo sea esa interacción célula-biomaterial se producirán situaciones muy diferentes: encapsulación del implante en una cápsula colaginoso acelular, que es lo que ocurre con los biomateriales inertes, o por el contrario, si esa interacción es positiva, el tejido dañado se regenerará, y nos encontraremos por tanto, con implantes de tercera generación.

En esta última situación pueden intervenir proteínas y factores de crecimiento, de forma similar a como se produce el proceso natural. Entre las moléculas de interés para unirse covalentemente a la superficie de los biomateriales se encuentran todas aquellas que favorecen la interacción con la matriz extracelular y con la membrana celular, de tal forma que se faciliten los procesos de adhesión y proliferación celular en la zona del implante. Y no hay que olvidar en este contexto a las moléculas que facilitan y promueven la angiogénesis, para favorecer la formación de vasos sanguíneos. Para lograr las mejores condiciones de interacción entre el implante y el mundo biológico en el que va a ser implantado, una vía que actualmente se está investigando es la adecuada funcionalización de la superficie del implante, que tiene como objetivo la modificación de la superficie de los biomateriales, con diversos grupos funcionales, de tal forma que facilite la interacción con las distintas biomoléculas que están presentes en el entorno celular y molecular del entorno del implante. De esta forma, se lograrán biomateriales con superficies funcionalizadas,

que facilitarán la adhesión de las células proporcionándoles un entorno apropiado. Favorecer la interacción de las células que rodean al implante con su superficie las estimulará en sus procesos de adhesión, proliferación y angiogénesis, así como los procesos de mineralización imprescindibles para la regeneración del tejido óseo. Se han utilizado tanto péptidos que contienen una secuencia de aminoácidos presentes en las proteínas implicadas en adhesión celular como otros péptidos no relacionados pero que facilitan la adhesión de las células.⁹ Todos ellos contienen una secuencia de aminoácidos con afinidad por los heparán sulfato, que es un componente de los proteoglicanos de la membrana celular. Los factores morfogenéticos (BMPs) son proteínas que se están utilizando para la regeneración ósea, porque estimulan los procesos de proliferación y diferenciación de las células progenitoras pluripotentes, es decir, las células mesenquimales en osteoblastos, que son las células formadoras de hueso.

Cómo preparar la superficie de los biomateriales

Así como los biomateriales de primera generación no estaban específicamente diseñados para interactuar con el mundo biológico, los de tercera generación, por el contrario, están diseñados teniendo en cuenta que van a estar en contacto con tejidos vivos y que las propiedades de superficie de dichos materiales tales como la *topografía*, la *carga superficial* y todos los aspectos relacionados con la *química de sus superficies* es fundamental para una respuesta positiva cuando dicho material se ponga en contacto con los tejidos vivos. Esto conlleva una funcionalización adecuada de las superficies libres de dichos biomateriales para facilitar la adherencia, proliferación y diferenciación celular en condiciones óptimas, como ya se ha dicho.¹⁰⁻¹³

Los andamios ideales para ingeniería de tejidos deben proporcionar un soporte mecánico biocompatible, que no induzca a una respuesta tisular adversa y que pueda sostener temporalmente carga mecánica. También debe tener una tasa de degradación apropiada, equivalente a la del proceso de regeneración del tejido, y una porosidad interconectada con una distribución de tamaño de poro apropiada, que promuevan la invasión celular y del tejido, el tráfico de metabolitos y con una elevada área superficial para el anclaje celular. Por supuesto debe propiciar el reconocimiento biológico, de tal forma que dé soporte y promueva adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular. Y por supuesto debe constituir un nicho adecuado para el desarrollo de tejido vivo, que permita secuestrar y liberar factores morfogénicos.

La ingeniería tisular

El objetivo de la ingeniería tisular es el desarrollo de compuestos biológicos y biomateriales implantables en el organismo, con intención de reparar, mantener o mejorar la función de órganos y tejidos. Intervienen los andamios, las células y las señales, que si actúan coordinadamente consiguen el objetivo propuesto, esto es, la reconstrucción del hueso natural, cuando de regeneración ósea se trata, evitando la necesidad de utilizar injertos óseos.¹⁴⁻¹⁶ Por tanto, la ingeniería tisular se sustenta en tres pilares, las *células* responsables de la osteogénesis, que es la capaci-

dad de producir tejido óseo por la acción de las células, los *factores bioquímicos* que son las señales y factores de crecimiento responsables de la osteoinducción, que es la capacidad para promover la formación de hueso, y los *andamios*, fabricados con biomateriales naturales y/o sintéticos, que son los responsables de la osteoconducción, que es la capacidad para permitir y favorecer el crecimiento y organización del tejido óseo.⁶ La Figura 6 es un esquema de las distintas posibilidades de implantar un andamio. Lo más sencillo es implantar directamente el andamio con los únicos requisitos de ser biocompatible, poroso, biodegradable o reabsorbible, osteoconductor y con unas propiedades mecánicas mínimas. La siguiente opción sería implantar el andamio en el que previamente se hayan sembrado células del propio paciente, que es lo que se conoce como ingeniería de tejidos. Pero habría otras dos opciones más, implantar el andamio funcionalizado con señales, o implantar el andamio donde estén incluidas tanto señales como células. Estos andamios tridimensionales deben tener una porosidad que permita la entrada de células, a las que debe alojar. Si se implanta directamente *in vivo*, las células del paciente deberán poder entrar y alojarse en todos sus poros. Y si previamente se hace un sembrado de células *in vitro*, las células progenitoras deberán colonizar todo el andamio para posteriormente implantarlo.

Pero, por suerte, las patologías con defectos óseos irreversibles, pueden solucionarse en una inmensa mayoría con sólo el andamio y un tratamiento adecuado; para una minoría de pacientes es necesario la utilización de soportes combinados con factores osteogénicos y sólo para casos muy severos que constituyen realmente una minoría muy pequeña son necesarias células en combinación con soportes y factores osteogénicos.⁶

Las aplicaciones de las biocerámicas se centran en la actualidad en los campos de la cirugía maxilofacial, vertebral y ortopédica fundamentalmente y la investigación para biomateriales del futuro en ingeniería de tejidos y sistemas de liberación de fármacos. Y por supuesto pueden tener proyección en aplicaciones biotecnológicas. En este apartado, las nanopartículas con aplicaciones médicas está siendo en la actualidad ampliamente investigadas.

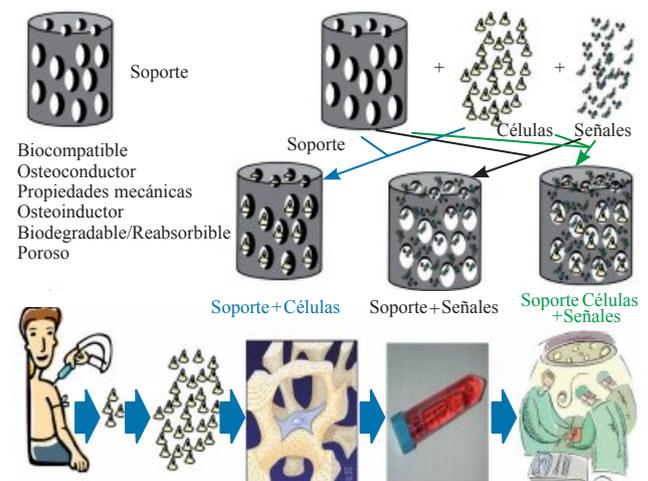


Figura 6. Distintas posibilidades para implantar un "scaffold".

Tendencias en biomateriales

Las tendencias en biomateriales están centradas fundamentalmente en matrices para medicina regenerativa, que deben ser biocompatibles y funcionales y capaces de promover regeneración celular de forma diferenciada para cada aplicación,¹⁷⁻¹⁹ sistemas de liberación controlada,²⁰⁻²⁶ tales como gelificación o encapsulación de moléculas o células con actividad terapéutica incluido el uso de micro y nanopartículas, sistemas de cultivo y validación, donde se incluyen los soportes para cultivo celular o tisular en la fabricación de material de ingeniería de tejidos, producción de ortobiológicos, esto es, sistemas bacterianos modificados genéticamente para la producción y ensamblaje de unidades polipeptídicas que se repiten y producen materiales de origen biológico, superficies bifuncionales, esto es, materiales modificados para albergar componente biológico, como por ejemplo sangre y enzimas, sin contaminar órganos artificiales y dispositivos de diagnóstico, y por último aplicaciones biónicas, es decir, los implantes de materiales tradicionales, bien mejorados o fabricados con nuevos diseños y materiales.

Nanopartículas

Muchas funciones de los organismos vivos tiene lugar en la nanoescala. El cuerpo humano emplea proteínas y otras moléculas, para controlar sus sistemas y procesos, estas moléculas tienen tamaños nanométricos y podrían considerarse como materiales nanométricos naturales. En el laboratorio también se pueden diseñar y fabricar materiales nanométricos, en este caso artificiales, con aplicaciones en biomedicina. Así se pueden diseñar y sintetizar nanopartículas para la liberación de fármacos.²⁷⁻³⁰

El reconocimiento molecular, el encapsulado, la producción de materiales y capas biocompatibles, el análisis molecular y del ADN, híbridos biológico-inorgánicos y técnicas de diagnóstico³¹⁻³⁸ son otras posibles aplicaciones dentro de la nanotecnología dirigida a aplicaciones médicas. En el campo de la ingeniería de tejidos se prevé, en un futuro ya cercano, emplear elementos de construcción a escala nanométrica para la reparación de cartilago, hueso o piel.³⁹

Algunos dendrímeros⁴⁰ y liposomas⁴¹ se utilizan de manera rutinaria en ensayos de *transfección génica* en el laboratorio. La utilización de partículas submicrométricas en las técnicas de diagnóstico se ha practicado durante los últimos 40 años. En gran medida se debe a ventajas tales como la elevada relación entre el área superficial y el volumen, y la posibilidad de una mayor accesibilidad de los tejidos.

Nanopartículas magnéticas

La investigación y el desarrollo de nanopartículas magnéticas⁴² se está desarrollando e incrementando de forma espectacular en los últimos años. Ofrecen un amplio abanico de nuevas posibilidades entre las se pueden destacar la mejora de la calidad de *imagen de resonancia magnética*, el tratamiento de células cancerígenas mediante *terapia hipertérmica*, la *liberación controlada de fármacos* dirigida al área afectada, la manipulación de membranas celulares y la *separación magnética* de células u otras entidades bio-

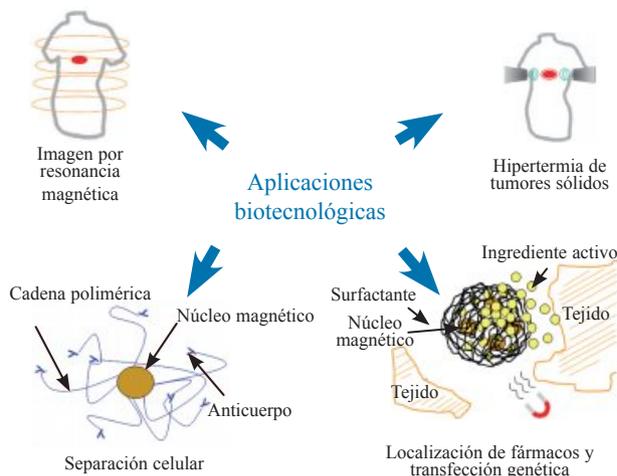


Figura 7. Expectativas de aplicaciones biotecnológicas donde participan nanopartículas magnéticas.

lógicas (Figura 7). Uno de los mayores obstáculos para la aplicación terapéutica de las nanopartículas es la dificultad de dirigir las a una zona específica del cuerpo. Con las nanopartículas magnéticas, se tiene la opción de utilizar gradientes de campo magnético para atraer las partículas a un área determinada del organismo, mantenerlas allí hasta que la terapia finalice y eliminarlas en el momento adecuado. Las propiedades que se buscan con estas nanopartículas magnéticas son la capacidad para ser inyectadas, un alto grado de acumulación en el órgano o tejido cancerígeno, y sobre todo su biocompatibilidad. Los problemas colaterales que existen en la realidad en los ensayos donde ya están utilizando estas nanopartículas es la forma de eliminarlas del organismo una vez que han cumplido su misión. De momento no está siendo fácil llegar a una solución satisfactoria, por lo que la otra vía o estrategia consiste en utilizar la mínima cantidad imprescindible para obtener resultados satisfactorios, con lo que se minimizaría la dosis, lo que de alguna manera mejoraría la parte negativa de este bonito y espectacular sistema.

Como este artículo está centrado en biocerámicas, se seleccionan únicamente nanopartículas magnéticas de óxidos metálicos dejando al margen otro interesante campo de este punto, que lo constituyen las nanopartículas de metales. Su tamaño debe estar comprendido entre 1 y 100 nanómetros. Entre estas nanopartículas de óxidos magnéticos, capaces de formar suspensiones con un comportamiento superparamagnético, en el que la imanación cesa al retirar el campo aplicado, figuran los óxidos de hierro, en particular Fe_3O_4 y $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

Magnetita (Fe_3O_4) y maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) son los óxidos de hierro más empleados para aplicaciones médicas. Las interacciones entre las subredes de magnetita y maghemita son diferentes. La maghemita está compuesta únicamente por iones Fe^{3+} , repartidos en huecos tetraédricos y octaédricos en la estructura cristalina. La magnetita está constituida estructuralmente por $\text{FeO}\cdot\text{Fe}_2\text{O}_3$, por lo que Fe^{2+} y Fe^{3+} comparten estructura en una relación molar 1:2. La mitad de los iones Fe^{3+} ocupan posiciones tetraédricas y la otra mitad octaédricas, y todos los Fe^{2+} se encuentran en posiciones

octaédricas. Debido a estas diferencias, la imanación a saturación es menor en el caso de la maghemita.

En el campo de la ciencia de materiales, no es sorprendente sintetizar productos clásicos con propiedades diseñadas para usos particulares. Un ejemplo se puede encontrar en la síntesis de nanopartículas magnéticas, que pueden sintetizarse por muchos métodos, algunos tradicionales y otros nuevos, como vías a la obtención de éstas nanopartículas.⁴³ Son muchos los parámetros a tener en cuenta, tales como el control de su tamaño, su forma o su composición, que es imprescindible optimizar en función de la aplicación que se busque.

En general, para todas las aplicaciones biomédicas o relacionadas con la bioingeniería, las nanopartículas magnéticas deben tener altos valores de imanación y tamaños menores de 100 nm, además de una distribución estrecha de tamaño de partícula, con el objeto de conseguir uniformidad de propiedades físicas y químicas. En el caso de los óxidos de hierro es necesario recubrir esas nanopartículas para proteger su superficie de posibles oxidaciones o reacciones con el medio, de tal manera que sea segura su inocuidad y biocompatibilidad, sin impedir la liberación dirigida de las nanopartículas en áreas seleccionadas y localizadas del organismo.

Existen diversos procedimientos para preparar materiales compuestos de nanopartículas magnéticas dispersas en matrices orgánicas o inorgánicas. La ventaja de incorporar las partículas magnéticas en matrices diamagnéticas de tamaño submicrométrico es la posibilidad de funcionalizar la superficie del material, así como de hacerlo biocompatible.

Las nanopartículas magnéticas se han propuesto como *agentes de diagnóstico y bioseparación*, para mejorar el contraste de las imágenes de *resonancia magnética*, separar extractos celulares de interés y purificar fluidos biológicos,⁴⁴⁻⁴⁶ así como para otras aplicaciones tales como las terapias contra el desprendimiento de retina.⁴⁷

También en el diseño de materiales inteligentes como integrantes de un conjunto basado en ADN/nanopartículas magnéticas para la dosificación de sustancias terapéuticas, modificando nanopartículas de sílice mesoporosa, para lograr una liberación estímulo-respuesta de fármacos. De esta forma, diseñar materiales inteligentes en estos sistemas ha pasado a ser una realidad. La inmovilización de una hebra sencilla de ADN en la superficie del material, y su hebra complementaria conjugada con nanopartículas de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, ha permitido complejar ADN/nanopartículas magnéticas para actuar de compuertas de los poros de la matriz de sílice a través de la hibridación de ambas hebras. La progresiva deshibridación del ADN con el incremento de temperatura da lugar a una liberación gradual controlada. El enlace reversible de ADN proporciona un mecanismo de dosificación en el que la liberación se detiene cuando cesa el estímulo. Este sistema se puede combinar con el tratamiento por hipertermia de tumores, y abre la puerta al diseño de dispositivos con control remoto para una termoquimioterapia del cáncer.⁴⁸ La transfección génica es otra importante aplicación de estas nanopartículas. Se pueden diseñar y desarrollar nuevos vectores no virales inteligentes para transportar y liberar material genético. Los dendrímeros poli(propilamina) son por sí mismos agentes de transfección génica no virales. Por lo que funcionalizándolos de manera parcial con grupos alcoxisilano, para poderlos

unir covalentemente a la superficie de nanopartículas magnéticas de óxido de hierro, se pueden obtener nanosistemas de transfección en células que, aplicando un campo magnético (magnetofección), reduce el tiempo de liberación de los genes y aumenta la eficiencia del vector de ADN.⁴⁹

Conclusiones

Las aplicaciones médicas de las biocerámicas se centran en la actualidad en campos de la cirugía maxilofacial, vertebral y ortopédica fundamentalmente y la investigación para materiales del futuro en ingeniería de tejidos y sistemas de liberación controlada de fármacos. Y tendrán proyección en aplicaciones biotecnológicas. En esta familia de materiales hay que diseñar y sintetizar *macroestructuras porosas* cuando el objetivo es fabricar andamios para ingeniería tisular. Pero también “*lo nano*” es imprescindible para funcionalizar superficies, liberar y/o fijar moléculas biológicamente activas, sintetizar nanopartículas con aplicaciones biotecnológicas y nanopartículas magnéticas inteligentes.

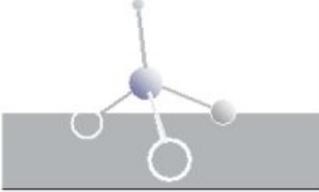
Agradecimientos

Quiero agradecer a todo mi grupo de investigación el trabajo que están realizando en Biocerámicas y al Ministerio de Ciencia y Tecnología, a la Comunidad de Madrid y a la Universidad Complutense de Madrid su ayuda económica. A Pilar Cabañas y Jose Manuel Moreno su amistad y ayuda en el procesado de texto y figuras.

Referencias

1. M. Vallet-Regí, D. Arcos, *Biomimetic nanoceramics in clinical use*. RSC Nanoscience & Nanotechnology. Cambridge. U.K. 2008.
2. M. Vallet-Regí, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 97–108.
3. M. Vallet-Regí, *Dalton Trans.* **2006**, 5211–5220.
4. L. L. Hench, J. M. Polak, *Science* **2002**, 295, 1014–1017.
5. M. Vallet-Regí, *Chem. Eng. J.* **2008**, 137, 1–3.
6. Shinsuke Ohba, Fumiko Yano y Ung-il Chung, *Bone Key*, **6**, **2009**, 405–419.
7. M. Vallet-Regí, J. Faus, E. García-España, J. Moratal. *Introducción a la Química Bioinorgánica*. Síntesis, Madrid, 2003.
8. S. Mann, J. Webb, R.J.P. Williams, *Biomaterialization. Chemical and Biochemical Perspectives*. Edited by VCH. Weinheim-Germany. 1989.
9. D. Lozano, M. Manzano, J. C. Doadrio, A. J. Salinas, M. Vallet-Regí, E. Gómez-Barrena, P. Esbrit. *Acta Biomaterialia* **2010**, 6, 797–803.
10. B. Kasemo. *Surface Science* **2002**, 500, 656–677.
11. D. G. Castner, B. D. Ratner. *Surface Science* **2002**, 500, 28–60.
12. M. Tirrell, E. Kokkoli, M. Biesalski. *Surface Science* **2002**, 500, 61–83.
13. A. Baeza, I. Izquierdo-Barba, M. Vallet-Regí. *Acta Biomaterialia* **2010**, 6, 743–749.
14. R. Langer, *Advanced Materials* **2009**, 21, 3235–3236.
15. D. F. Williams. *Biomaterials* **2009**, 30, 5897–5909.
16. D. W. Hutmacher, J. T. Schantz, *J. Tissue Engin. Regen. Medicine* **2007**, 1, 245–260.
17. D. Arcos, M. Vallet-Regí, *Acta Biomaterialia* **2010**, 6, 2874–2888.

18. M. Vallet-Regí. *C. R. Chimie* **2010**, *13*, 174–185.
19. C. G. Trejo, D. Lozano, M. Manzano, J. C. Doadrio, A. J. Salinas, S. Dapia, E. Gomez-Barrena, M. Vallet-Regí, N. Garcia-Honduvilla, J. Bujan, P. Esbrit, *Biomaterials* **2010**, *31*, 8564–8573.
20. M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7548–7558.
21. M. Manzano, M. Vallet-Regí, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 5593–5604.
22. M. Vallet-Regí, M. Manzano, J. M. González-Calbet, E. Okunishid, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2956–2958.
23. L. Meseguer, A. Bernabeu, M. Clavel-Sainz, S. Sánchez, S. Padilla, A. Martín, M. Vallet-Regí, F. López, Cl. Meseguer, P. Sánchez, *Tissue Engineering* **2008**, *14*, 857–857.
24. M. Vallet-Regí, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5934–5943.
25. F. Balas, M. Manzano, P. Horcajada, M. Vallet-Regí, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8116–8117.
26. M. Vallet-Regí, M. Colilla, B. González. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 596–607.
27. S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray, *Faseb Journal* **2005**, *19*, 311–330.
28. O. C. Farokhzad, R. Langer, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2006**, *58*, 1456–1459.
29. M. Ferrari, *Nature Nanotechnology* **2007**, 37–47.
30. F. Jotterand, *Nanomedicine* **2007**, *2*, 401–405.
31. A. K. Dash, G. C. Cudworth, *J. Pharmacological and Toxicological Methods* **1998**, *40*, 1–12.
32. C. M. Niemeyer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4128–4158.
33. N. L. Rosi, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1547–1562.
34. R. Weissleder, K. Kelly, E. Yi Sun, T. Shtatland, L. Josephson, *Nature Biotechnology* **2005**, *23*, 1418–1423.
35. I. Steinhauser, B. Spänkuch, K. Strebhardt, K. Langer, *Biomaterials* **2006**, *27*, 4975–4983.
36. T.-J. Yoon, K. N. Yu, E. Kim, J. S. Kim, B. G. Kim, S.-H. Yun, B.-H. Sohn, M.-H. Cho, J.-K. Lee, S. B. Park, *Small* **2006**, *2*, 209–215.
37. J.-H. Park, G. von Maltzahn, E. Ruoslahti, S. N. Bhatia, M. J. Sailor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7284–7288.
38. M.-S. L. Raddatz, A. Dolf, E. Endl, P. Knolle, M. Famulok, G. Mayer *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5190–5193.
39. M. Vallet-Regí, *J. Inter. Medicine* **2010**, *267*, 22–43.
40. C. L. Gebhart, A. V. Kabanov, *J. Control Release* **2001**, *73*, 401–416.
41. H. Q. Mao, K. Roy, V. L. Truong-Le, K. Janes, K. Y. Lin, Y. Wang, J. T. August, K. W. Leong, *J. Control Release* **2001**, *70*, 399–421.
42. C. C. Berry, A. S. G. Curtis, *J. Phys. D-Applied Physics* **2003**, *36*, R198-R206.
43. R. Massart, *IEEE Transactions on Magnetics* **1981**, *17*, 1247–1248.
44. L. Babes, B. Denizot1, G. Tanguy, J. J. Le Jeune, P. Jallet, *J. Colloid and Interface Science* **1999**, *212*, 474–482.
45. A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995–4021.
46. J. Cheon, J. H. Lee, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1630–1640.
47. J. P. Dailey, J. P. Phillips, C. Li, J. S. Riffle, *J. Magn. Magn. Mater.* **1999**, *194*, 140–148.
48. E. Ruiz-Hernández, A. Baeza, M. Vallet-Regí. *ACS Nano* **2011**, DOI: 10. 1021/nn1029229.
49. B. González, E. Ruiz-Hernández, C. López de Laorden, D. Arcos, C. Ramírez-Santillán, C. Matesanz, M. J. Feito, T. Portolés, M. Vallet-Regí. *J. Mater. Chem.* **2011**, DOI: 10. 1039/c0jm03526b.



EUCHEM Conference on Stereochemistry
Brunnen, Switzerland

'Bürgenstock Conference'



The 46th Bürgenstock Conference will take place in
Brunnen, May 1-6, 2011

<http://www.stereochemistry-buergenstock.ch/>

Paradigmas actuales en las etapas tempranas del proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos

Fernando Peláez

Resumen: El proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos ha sufrido cambios profundos desde los años 90 hasta la actualidad. El moderno paradigma está basado en el concepto de diana terapéutica como punto de partida, identificándose moléculas que puedan interferir en su función usualmente a través de un proceso de búsqueda masiva (*screening*) a partir de colecciones de compuestos químicos. A partir de los compuestos identificados con mejores propiedades (*leads*) se generan derivados con propiedades optimizadas, hasta que se llega a un candidato a fármaco que pasará a las últimas etapas de desarrollo preclínico y ensayos clínicos antes de su comercialización.

Palabras clave: Fármacos, dianas, cribado, ADME.

Abstract: The process of discovery and development of new drugs has undergone profound changes from the 90s to date. The modern paradigm is based on the concept of therapeutic target as starting point, and molecules able to interfere with its function are usually identified through a massive screening of compound libraries. The compounds identified with the best properties (*leads*) are used to generate derivatives with improved properties, finally reaching a drug candidate that will still have to go through the late steps of preclinical development and clinical trials before marketing.

Keywords: Drugs, targets, screening, ADME.

Introducción

La industria farmacéutica de investigación destina cada vez mayores recursos al descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos (DDNF¹), pero a pesar del aumento de la inversión, el declive en la productividad del sector es evidente. La inversión en I+D creció exponencialmente desde los años 80 hasta alcanzar en 2003, sólo en EEUU, más de 30 mil millones de dólares, el triple de la cantidad gastada una década antes. Sin embargo, el número de nuevos medicamentos lanzados al mercado no ha crecido prácticamente desde los años 70, y desde el 2000 está estabilizado en alrededor de 20 productos al año.¹ Llevar un fármaco al mercado resulta cada

día más costoso, habiendo crecido los costes en progresión geométrica a un ritmo superior al 12% anual desde 1970, siendo hoy superiores a los 1500 millones de dólares, en un proceso que requiere unos 15 años de media.¹ En resumen, el número de nuevas moléculas aprobadas por las autoridades reguladoras en EEUU y Europa no ha crecido al ritmo necesario para mantener las expectativas de crecimiento esperadas por los inversores.

La falta de lanzamientos de nuevos productos está directamente relacionada con la baja tasa de éxito que se observa durante el desarrollo de nuevos fármacos. Las estadísticas recientes apuntan que sólo el 11% de los nuevos productos que entraron en la primera fase de desarrollo clínico durante la última década del siglo pasado llegaron al mercado.²

Las razones detrás de este declive en la productividad de la industria han sido analizadas por varios autores.^{1,2} Entre otras razones se cita el hecho de que la industria se ha enfocado en los últimos tiempos en enfermedades complejas para las que a menudo no existen tratamientos efectivos, en muchos casos existiendo un escaso conocimiento sobre su etiología, y con frecuencia faltando modelos animales con suficiente capacidad de predicción de la situación clínica. Incluso cuando se investiga en patologías mejor conocidas, se exploran nuevas dianas farmacológicas que no suelen estar validadas y que por tanto comportan un mayor riesgo. Los nuevos productos tienen que competir con fármacos ya implantados en el mercado, teniendo que demostrar algún tipo de ventaja para obtener la aprobación de las agencias reguladoras. Estas, por otra parte, y como reflejo de la propia demanda de la sociedad, han elevado paulatinamente las exigencias de seguridad para los nuevos fármacos que se someten a aprobación. Ante esta situación, no es raro que la industria farmacéutica se plantee constantemente cómo modificar sus estrategias de DDNF con el objetivo de incrementar la productividad.

En los años anteriores a la década de los 90, el DDNF se basaba en gran medida en la utilización de modelos animales,

¹ Abreviaturas: DDNF, descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos; HTS, *high throughput screening*; PN, productos naturales; GWAS, *genome wide association studies*; SNP, *single nucleotide polymorphism*; HPLC, *high performance liquid chromatography*; SGDD, *structure-guided drug design*; ADME, absorción – distribución – metabolismo – excreción; PCR, *polymerase chain reaction*.



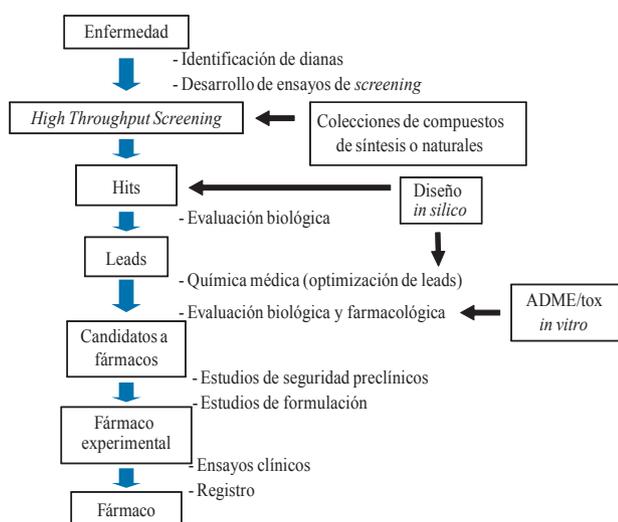
F. Peláez

Programa de Biotecnología. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid
C-e: fpelaez@cnio.es

Recibido: 18/05/2010. Aceptado: 17/07/2010.

existiendo menos herramientas de análisis *in vitro* que hoy en día. La información existente sobre las dianas utilizables para el abordaje farmacológico era obviamente mucho más limitada. Por otra parte, en aquellos momentos los productos naturales representaban una importante fuente de estructuras para el desarrollo de nuevos fármacos, en comparación con las relativamente modestas colecciones de productos químicos de síntesis.

Durante la década de los 90 y el comienzo del nuevo siglo las estrategias de investigación de la industria farmacéutica han sufrido una serie de cambios profundos, facilitados por los avances en diversas áreas científicas y tecnológicas. Estos cambios forman ya parte esencial del moderno paradigma del proceso de DDNF (Esquema 1). Algunos de estos cambios y los aspectos más críticos en las etapas tempranas del proceso se discuten brevemente en esta revisión.



Esquema 1. El proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

Identificación y validación de dianas terapéuticas

El modelo moderno del proceso de DDNF se basa en el concepto de diana terapéutica. Una diana es un gen, producto génico o, por extensión, proceso celular sobre el que actúa un fármaco para producir un efecto clínicamente perceptible. El arsenal de fármacos disponibles hoy día actúa sobre un número de dianas difícil de precisar, pero relativamente limitado, estimado en algo más de 300.³

La identificación de nuevas dianas terapéuticas en la actualidad no se entiende sin contar con la genómica, la genómica funcional y tecnologías relacionadas, desarrolladas en la última década. Cuando el primer borrador del genoma humano fue publicado hace 10 años, se saludó este hito desde los medios de comunicación prácticamente como la solución a todas las enfermedades, pasando por alto la extremada complejidad del proceso que resulta en el lanzamiento de un fármaco a la clínica. Es cierto sin duda que la genómica proporciona un potencial para explotar un gran número de nuevas dianas, pero no menos cierto es que ello requiere examinar los más de 30.000 genes que componen nuestro genoma. Por tanto, el desciframiento

del genoma humano puede servir como punto de partida para el desarrollo de nuevas terapias, pero no es de esperar que salgan fármacos al mercado producto de este nuevo conocimiento antes de al menos una década.

Entre las estrategias utilizadas hoy día para la identificación de nuevas dianas destacan los *genome-wide association studies*, la genómica comparada y el análisis diferencial de la expresión génica. Todas ellas utilizan tecnologías de reciente desarrollo, como la hibridación en *microarrays* de DNA, o la secuenciación de alta densidad o ultrasecuenciación (*next-generation sequencing*), que permite secuenciar genomas completos en un tiempo mínimo. Acompañando estos avances se han tenido que desarrollar herramientas bioinformáticas que permitan interpretar la enorme cantidad de información derivada de la secuenciación de genomas completos.⁴

Genome-wide association studies (GWAS)

El análisis genético clásico en familias con miembros afectados por ciertas enfermedades ha permitido determinar los genes causantes de un alto número de enfermedades monogénicas (producidas por alteraciones en un solo gen). Ejemplos clásicos serían la enfermedad de Huntington o la fibrosis quística.⁵ Sin embargo, pocas enfermedades están causadas por alteraciones en un solo gen, la mayoría son multifactoriales e incluyen asociaciones de múltiples genes (además de cambios epigenéticos y factores ambientales). Los estudios denominados GWAS se basan en el rastreo global del genoma para buscar variantes genéticas asociadas con determinadas patologías. Habitualmente estos estudios se realizan utilizando análisis de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) del genoma, mediante hibridación en DNA *arrays* en plataformas automatizadas, sobre una población relativamente grande de sujetos con una patología, comparados con una población control. Aquellas variantes alélicas más frecuentes a la población con la enfermedad que en la población sana pueden representar genes involucrados en el proceso patológico y por tanto candidatos a dianas. Sin embargo, lo habitual es que la significancia estadística de las asociaciones observadas en este tipo de estudios sea débil, y no siempre (o pocas veces) se puede establecer una relación mecanística entre el gen y la enfermedad.⁶

Genómica comparada

La comparación de secuencias de genomas puede dar información sobre dianas o genes útiles para el diagnóstico. La genómica comparada como herramienta para la identificación de dianas comenzó a utilizarse en el ámbito de la microbiología a finales de los años 90, cuando empezaron a acumularse genomas de especies bacterianas. La comparación de estos genomas con los datos procedentes de eucariotas permite seleccionar genes exclusivos de bacterias (o con un grado de divergencia muy alto con respecto a su ortólogo en eucariotas) como dianas potencialmente selectivas. Igualmente, la comparación de genomas bacterianos proporciona información sobre genes conservados entre organismos patógenos, lo que puede ayudar en el diseño de antibióticos de amplio espectro o de espectro más reducido. También puede proporcionar información sobre genes necesarios para la virulencia o la patogenicidad, comparando cepas de la misma especie o género.⁷

Otro ámbito en el que recientemente se está aplicando la genómica comparada para la identificación de dianas es el cáncer. Teniendo en cuenta que en el proceso de formación de tumores se acumulan mutaciones y múltiples cambios genéticos somáticos, algunos de los cuales son responsables de la transformación de una célula normal en maligna, la comparación de los genomas de tumores con los de tejidos sanos del mismo paciente puede proporcionar información muy útil sobre los cambios genéticos asociados al cáncer, y llevar a la identificación de nuevas dianas (así como identificar genotipos asociados a distinto pronóstico). Existen en la actualidad iniciativas internacionales que se han planteado como objetivo la secuenciación completa de múltiples pacientes en diversos tipos de tumores, con este objetivo.⁸

Análisis diferencial de la expresión génica

Durante la última década se han puesto a punto diversas tecnologías que permiten analizar las diferencias en la expresión de genes entre muestras abarcando todo el genoma. Esta capacidad puede aplicarse a la búsqueda de nuevas dianas, ya que de la comparación de la expresión génica entre tejidos u órganos enfermos vs. sanos se deberían poder deducir alteraciones en los niveles de transcripción o traducción de una serie de genes, entre ellos algunos sobre los que presumiblemente se pueda actuar para devolver a la célula a su estado original.

La tecnología más utilizada para el análisis de la expresión génica global a nivel de mRNA (transcriptómica) está basada en los *arrays* de DNA, que permiten detectar los niveles de un alto número de mRNAs mediante hibridación a sondas de oligonucleótidos fijados a una superficie de cristal en un *chip*.⁹ Últimamente también se están aplicando las tecnologías de la secuenciación de alta densidad para analizar el conjunto de mRNAs presente en una célula o tejido.¹⁰ Es habitual que los hallazgos que se detectan en este tipo de análisis global necesiten confirmarse mediante PCR cuantitativa, que permite determinar con mayor precisión los niveles de mRNAs específicos.

El análisis transcriptómico permite detectar genes que se transcriben en mayor o menor medida en una situación patológica, comparando con una situación normal, pero las diferencias observadas en la abundancia de mRNAs no siempre se trasladan en una diferencia en los niveles de las proteínas codificadas por ellos. Para examinar en detalle las diferencias en los niveles de proteínas se requieren las tecnologías que proporciona la proteómica. Hoy en día las herramientas principales en este campo derivan todas de la espectrometría de masas (habitualmente acoplada a equipos de HPLC). Los avances recientes en este campo están permitiendo cuantificar niveles de proteínas con una exactitud y sensibilidad imposibles hace años, así como detectar modificaciones postraduccionales (fosforilaciones, etc.).¹¹

Validación de dianas

Cualquiera de las técnicas y estrategias mencionadas arriba pueden proporcionar hipótesis sobre posibles dianas terapéuticas, pero si bien dianas hipotéticas hay muchas, dianas válidas hay muy pocas. La validación definitiva de una diana tiene lugar una vez que existe un fármaco clínicamente eficaz que actúa sobre la misma. Como es natural, el proceso de DDNF intenta utilizar dianas sobre cuya validez exista la mayor certeza

za posible. Por ello lo habitual es que las hipótesis sobre dianas sean confirmadas por evidencias desde varios puntos de vista, incluyendo, además de las tecnologías ya mencionadas, otras estrategias que proporcionen un soporte adicional.

De forma general (existen excepciones) los fármacos suelen interferir en la actividad de una proteína (enzima, receptor, canal iónico, etc.) impidiendo que se realice el proceso mediado por la misma. Este mismo efecto se puede conseguir por métodos diversos en modelos celulares o en animales, y el resultado de estos experimentos puede ayudar a determinar la validez de la diana, si el efecto observado coincide con el esperado. Por ejemplo, se puede utilizar la tecnología del RNA de interferencia (RNAi), que permiten abolir la expresión de un determinado gen, o bloquear directamente la diana mediante anticuerpos monoclonales.¹² También es posible hoy día manipular genéticamente animales, anulando genes (modelos *knock-out*) o introduciendo genes nuevos (*knock-in*) con mutaciones presumiblemente asociadas a una determinada patología. Cuando un modelo de estas características recapitula el fenotipo de una patología, supone una evidencia sustancial de la implicación del gen alterado en esa enfermedad.¹³ Habitualmente este tipo de experimentación se hace en ratones, aunque existen otros modelos animales de gran utilidad en estas fases del proceso, incluyendo también no-mamíferos (pez cebra, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*).¹⁴ El desarrollo de tecnologías de imagen molecular no invasivas permite la utilización de estos modelos para el seguimiento del curso de la enfermedad y el efecto de los tratamientos experimentales (Figura 1).

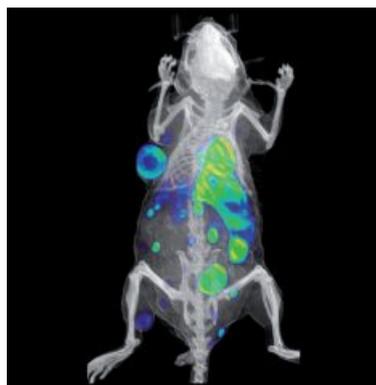


Figura 1. Imagen de PET (tomografía por emisión de positrones) y CT (tomografía computerizada) de un modelo de melanoma de ratón. Las zonas coloreadas muestran la captación de ¹⁸F]-fluorodesoxiglucosa por los tumores, visualizada por PET, sobre la estructura anatómica del ratón obtenida por CT.

Identificación de leads

Uno de los puntos centrales del proceso de DDNF es la selección de *leads* (cabezas de serie), o lo que es lo mismo, compuestos seleccionados con actividad sobre una diana terapéutica, que aunque no han sido optimizados aún, presentan propiedades que les permiten convertirse en precursor de un fármaco. A menudo un *lead* muestra alguna actividad relevante en modelos *in vivo*, pero no está optimizado en sus propiedades farmacocinéticas ni en su especificidad. La industria

farmacéutica puede obtener *leads* para sus proyectos utilizando diversas estrategias. Es habitual que se utilicen múltiples aproximaciones en un mismo proyecto, seleccionando finalmente aquel *lead* que presenta propiedades más atractivas. Las fuentes de *leads* de las que se nutren los procesos de DDNF se detallan en las siguientes secciones.

High throughput screening (HTS)

El término *screening* (cribado) hace referencia al ensayo de un gran número de compuestos de origen sintético o natural, en un test biológico *in vitro* sobre una diana de potencial utilidad terapéutica. Los procesos de DDNF utilizaron estrategias de *screening* desde los años 40 y las décadas siguientes en las que se descubrieron la mayoría de los antibióticos conocidos, si bien las metodologías utilizadas durante esas primeras décadas eran necesariamente rudimentarias y permitían un *throughput* muy modesto.

A principios de la década de los 90 se desarrolló el concepto de *high throughput screening* (HTS) o cribado de alta densidad, como resultado de la conjunción de una serie de factores, incluyendo tanto una serie de avances científicos y tecnológicos que lo hicieron posible, como las necesidades y estrategias de las empresas del sector, relacionadas principalmente con el incremento en el número de dianas terapéuticas accesibles (como consecuencia del desarrollo de la genómica antes mencionado), y el aumento en el tamaño de las colecciones de compuestos (como se comenta posteriormente).

Sin duda el principal factor tecnológico que hizo posible la aparición del HTS fue el desarrollo de las tecnologías de la robótica y la automatización, que permiten la realización de los ensayos con una mínima intervención humana, y con la posibilidad de reducir sustancialmente el tiempo necesario. El pleno desarrollo de este concepto requiere además la implementación de tecnologías de ensayo susceptibles de ser completamente automatizadas. Se desarrollaron así una serie de sistemas de detección que permiten la realización de ensayos biológicos en formato “homogéneo” (mezclar, incubar y leer), sin necesidad de recurrir a etapas de separación (filtración u otras) habituales en las tecnologías de ensayo más clásicas. Muchos de estos nuevos sistemas se basan en el uso de tecnologías de fluorescencia, sumamente sensibles y más “limpias” que las tecnologías basadas en el uso de radioisótopos.¹⁵ Para cualquier diana sobre la que se quiera realizar un *screening* es necesario un paso previo de desarrollo de un ensayo compatible con la plataforma de HTS accesible para el proyecto.

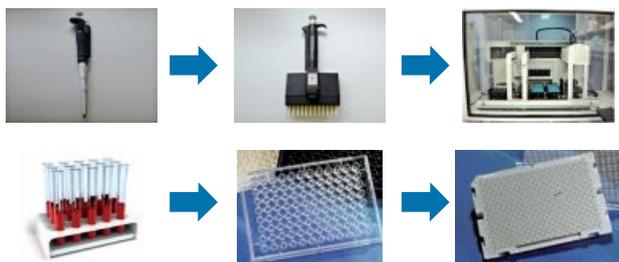


Figura 2. Evolución de las tecnologías de *screening*. Desde el tubo de ensayo y la pipeta monocanal hasta la placa de 1536 pocillos y las estaciones automáticas de pipeteo, pasando por la placa de 96 pocillos y la pipeta multicanal.

El desarrollo del HTS lleva igualmente asociada una necesidad de miniaturizar los formatos de ensayo y los volúmenes de reacción. El formato tradicional de tubo de ensayo fue reemplazado por la placa de 96 pocillos, que facilita la manipulación por estaciones robóticas de elevados números de muestras a ensayar. La tendencia a la miniaturización se acentuó con el desarrollo de la placa de 384 pocillos, en las que los ensayos se realizan en volúmenes significativamente menores, con la consiguiente disminución de costes en reactivos, aunque con el reto de una disminución de la señal detectable en el ensayo. A finales de los 90 se llega todavía más allá en esta tendencia a la miniaturización, con la implantación de las placas de 1536 y de 3456 pocillos, en una especie de “más difícil todavía”.¹⁶ En estas placas los ensayos se realizan en volúmenes de unos pocos microlitros, lo cual requiere la dispensación de cantidades del orden de nanolitros, otro reto tecnológico que se ha resuelto mediante el uso de estaciones de pipeteo basadas en sistemas acústicos o piezoeléctricos (entre otros), y no en los habituales sistemas de presión mediante jeringas y émbolos, utilizados para dispensar cantidades mayores de un microlitro (Figura 2).¹⁵

Otro factor determinante en el desarrollo del HTS fue el aumento en el tamaño de las colecciones de compuestos químicos disponibles para las grandes compañías farmacéuticas. Estas librerías crecieron durante los años 90 como resultado de una estrategia generalizada en el sector,¹⁷ de adquisición de colecciones de compuestos procedentes del entorno académico o de compañías especializadas, y al menos en parte, también como resultado del cambio profundo en las tecnologías de síntesis química, que llevaron al nacimiento a principios de la década de los 90 de la llamada “química combinatoria”, inicialmente basada en los procedimientos de síntesis de péptidos en fase sólida desarrollados por Merrifield, y mediante la cual se hace posible la síntesis rápida de cientos o miles de compuestos.¹⁸ Si bien la química combinatoria no ha sido en realidad capaz de construir librerías de compuestos con la diversidad esperada de forma tan rápida, eficiente y barata como se prometía, las tecnologías asociadas a la química combinatoria (lo que se puede denominar “síntesis en paralelo”, por contraposición a los procedimientos de síntesis química tradicionales, compuesto a compuesto), facilitaron de forma definitiva la expansión de las colecciones de compuestos químicos disponibles, además de resultar en herramientas indiscutiblemente útiles en los procesos de optimización de *leads*, posteriores al proceso de HTS.¹⁹

En la actualidad, los procesos de *screening* pueden estar dirigidos a colecciones masivas de compuestos (usualmente $>10^6$), en lo que se suele denominar ultraHTS, o alternatively, a librerías “enfocadas” (*focused libraries*), de tamaño mucho menor (del orden de 10^4), que contienen (o están enriquecidas en) compuestos pertenecientes a familias estructurales “privilegiadas”, es decir, con capacidad para interactuar con dianas de la misma familia que la que estamos sometiendo a *screening*. Un ejemplo son las librerías enriquecidas en inhibidores de proteína cinasas. Mientras que el ultraHTS requiere de instalaciones especializadas, en las que los procesos suelen estar completamente automatizados, el *screening* de colecciones pequeñas puede realizarse en el entorno de un laboratorio más convencional,

aunque dotado de algunos equipamientos específicos tales como estaciones automáticas de dispensación de líquidos, lectores de placas, etc.

Aunque los sistemas de HTS ocupan hoy un papel central en el descubrimiento de *leads*, también presentan limitaciones, y no siempre una campaña de *screening* resulta en una molécula sobre la que establecer un proceso de optimización. Entre estas limitaciones cabe citar aquellas inherentes a la calidad de las colecciones de compuestos, las características de la diana terapéutica en sí misma, así como la adecuación entre estos dos factores uno con respecto a otro (puede ocurrir que la colección disponible sea adecuada para ciertas dianas pero no para otras). Las consideraciones de coste, sobre todo cuando se trata de ultraHTS, pueden ser también muy relevantes.

La fuente de compuestos para el *screening* alternativa a las colecciones de compuestos sintéticos son los productos naturales (PN). Por otra parte, la alternativa más conceptual a los procesos de *screening* es el denominado diseño racional de fármacos o “*structure-guided drug design*”. De ambos temas se trata a continuación.

Productos sintéticos vs productos naturales

En la segunda mitad de la década de los 90 se produce un declive en el interés de la industria farmacéutica por los PN, que habían representado hasta entonces una fuente prioritaria de nuevos fármacos. Las razones detrás esta tendencia estriban en factores tales como la falta de éxito en la obtención de fármacos a partir de PN desde los últimos años de la década de los 80 (pese a excepciones tales como las equinocandinas²⁰) y la tradicional identificación de los PN como antibióticos, los cuales a su vez iban perdiendo el favor de las grandes compañías farmacéuticas principalmente por razones de índole económica y por una percepción equivocada de falta de auténtica necesidad médica.²¹ Este declive estuvo además muy influido

por la adopción por parte de la industria de los sistemas de HTS y la química combinatoria como forma de generar la diversidad química que anteriormente se esperaba de la naturaleza.^{21,22}

En concreto, la introducción del HTS en los procesos de descubrimiento de fármacos conllevó dos consecuencias negativas para la investigación en PN. En primer lugar, la percepción de que los extractos complejos habitualmente generados a partir de cultivos microbianos o plantas eran incompatibles con las modernas técnicas de detección utilizadas en los ensayos de HTS. Es verdad que los extractos muy coloreados tienden a interferir con algunos sistemas de detección, pero esto no ha sido un obstáculo para el uso con éxito de colecciones de PN en campañas de *screening* usando tecnologías basadas en fluorescencia.^{22,23} En segundo lugar, la idea de que el tiempo necesario para avanzar desde la detección de un extracto con actividad biológica hasta un compuesto activo y eventualmente un *lead* era demasiado largo y los costes demasiado altos para competir con eficacia con el *screening* de colecciones de compuestos sintéticos. Ciertamente, aunque hoy en día existen tecnologías que permiten reducir este tiempo, éste es aún el principal cuello de botella en el proceso de descubrimiento de nuevos PN. Sin embargo, la novedad estructural a la que sólo se tiene acceso mediante la explotación del metabolismo secundario puede justificar la inversión de tiempo y recursos.²²

La complejidad estructural de muchos PN ha sido a menudo percibida también como un obstáculo, ya que puede imponer un auténtico desafío para la síntesis química y la derivatización durante los procesos de optimización de *leads*.²¹ Esta dificultad puede tener también un impacto cuando se hace necesario el suministro de cantidades grandes de producto, necesarias en las fases tardías de desarrollo y de cara a la comercialización, especialmente para productos derivados de plantas u otros macroorganismos.

Sin embargo, es importante recordar que la complejidad estructural de los PN es muy diversa (Figura 3), y lo que es más importante, ello no ha sido un obstáculo para el desarrollo de numerosos PN como medicamentos útiles, con ejemplos tales como los antibióticos vancomicina y daptomicina, el antitumoral taxol o los inmunosupresores ciclosporina y tacrolimus. Además, el campo de la síntesis de PN ha experimentado avances importantes en tiempos recientes.^{22,24} Por otra parte, cada vez se conocen mejor las rutas de biosíntesis de poliquétidos y péptidos no-ribosomales, los dos grupos principales de PN a los que pertenecen la mayoría de los fármacos de origen natural. Este conocimiento puede añadirse a las tecnologías habitualmente utilizadas por los químicos médicos para facilitar la manipulación de las estructuras de PN y generar nuevos compuestos con mejores propiedades.²⁵

En contraste, la diversidad estructural que se puede encontrar en los PN es muy superior a la de cualquier librería generada a través de la química combinatoria, y además los PN poseen propiedades ventajosas, tales como una rigidez comparativamente mayor, propiedad que ha sido asociada a una menor coste entrópico en su unión a macromoléculas y a una mejor disponibilidad oral.²⁴ En realidad, se puede decir que los PN han sido diseñados por la evolución para favorecer las propiedades necesarias para interactuar con macromoléculas.

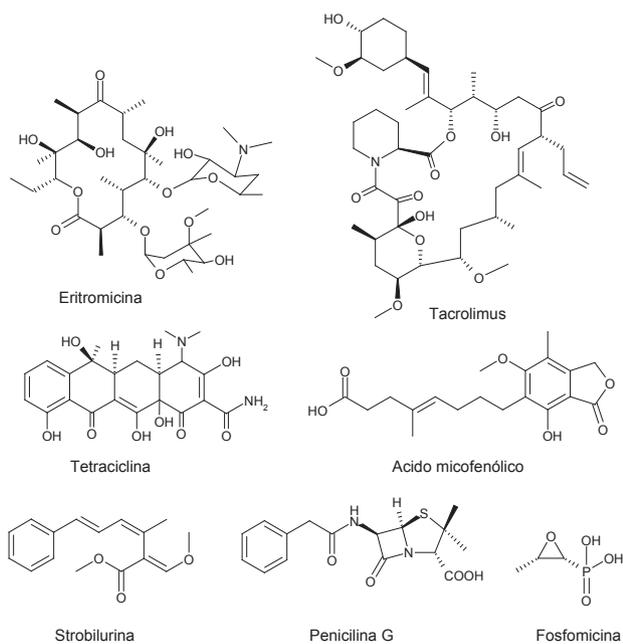


Figura 3. Ejemplos de productos naturales de utilidad terapéutica o en agroquímica, con diversos grados de complejidad estructural.

Diseño racional de fármacos

Ya a finales de la década de los años 80 se empezó a trabajar sobre la idea del llamado “diseño racional” de nuevos fármacos, o diseño de fármacos guiado por estructura (SGDD, de “*structure-guided drug design*”), entre otras denominaciones. La idea inicial, conceptualmente sencilla, era usar las tecnologías relacionadas con la biología estructural para generar la estructura tridimensional de una proteína diana (habitualmente por difracción de rayos X sobre la proteína cristalizada), y a partir de este conocimiento generar *in silico* pequeñas moléculas que pudieran servir de base para el desarrollo de fármacos.²⁶ Habitualmente, una vez se tiene la estructura 3D, se utilizan programas informáticos para predecir la conformación y orientación de un ligando en el sitio de unión al receptor (*docking*).

De alguna forma, en origen se pretendía contraponer este paradigma al del *screening* empírico, en el cual se confía en el azar para encontrar un punto de partida útil. En la práctica, estas estrategias no han reemplazado al paradigma del *screening*, y tras casi dos décadas de evolución el HTS se encuentra firmemente establecido como la piedra angular sobre la que descansa gran parte del proceso de DDFN en la industria, aunque complementado por otras herramientas, entre las que las técnicas computacionales ocupan una posición preeminente.

Inicialmente este tipo de abordajes empezaron aplicándose en el marco de los procesos de optimización de *leads*, pero posteriormente se han extendido también al descubrimiento de *leads de novo*, mediante estrategias tales como el *screening* virtual o el diseño de fármacos basado en fragmentos (FBDD, o *fragment-based drug design*).

El principio básico del FBDD es que la descomposición de los *leads* en fragmentos más pequeños, llegando incluso al nivel de grupos funcionales discretos, permitiría simplificar el análisis computacional de unión de ligandos. A partir de pequeños fragmentos que se unen a distintos sitios de la proteína diana con una afinidad débil (del orden de micro- o incluso milimolar), se busca optimizar las interacciones de cada fragmento con su sitio particular de unión, y posteriormente se integrarían todos estos fragmentos optimizados en una sola entidad molecular, cuya afinidad por la diana sería la suma de las interacciones individuales de cada fragmento. Dado que el análisis *in silico* aún no permite hacer predicciones exactas de la afinidad con que un fragmento se uniría a una diana, para poder utilizar este concepto de forma efectiva es necesario disponer de una herramienta experimental que permita ensayar la afinidad de pequeñas moléculas en número suficiente (habitualmente unos pocos miles). Entre las tecnologías utilizables, la resonancia magnética nuclear es la que probablemente ha tenido un mayor impacto.²⁷

En el caso del *screening* virtual, como su nombre sugiere, se enfrenta una colección de moléculas a una diana terapéutica *in silico* mediante un programa de *docking*, lo cual permite seleccionar un subconjunto, dentro de esa colección, con una mayor probabilidad de contener auténticos *leads*. Posteriormente se ensaya experimentalmente sólo esa parte de la colección. Existen abundantes ejemplos sobre diversas dianas de cómo esta estrategia ha permitido aumentar significativamente las probabilidades de detectar *hits* y *leads*, disminuyendo significativamente los costes asociados al proceso de *screening*.²⁸

Otras estrategias que se suelen englobar bajo el concepto de “diseño racional” incluyen el estudio de modelos de farmacóforos generados a partir de datos empíricos procedentes de ligandos con afinidad conocida por el receptor. Este tipo de modelos no suelen cuantificar la afinidad de los ligandos teóricos, pero pueden proporcionar ideas sobre el potencial de las moléculas diseñadas para interaccionar con su diana. También se analizan colecciones químicas *in silico* mediante búsquedas de similitud estructural, etc.

Existen algunas limitaciones obvias a la utilización de las estrategias de tipo SGDD, desde el hecho evidente de que no todas las dianas farmacológicas son susceptibles de ser abordadas *in silico*, hasta la dificultad para sintetizar en el laboratorio algunas de las moléculas que eventualmente pueden resultar de un proceso virtual, y lo que puede ser más crítico, las limitaciones existentes en las aplicaciones informáticas utilizadas para modelar interacciones moleculares, que aún no son capaces de responder con la precisión necesaria. Hay que considerar que las interacciones entre proteínas y ligandos están influidas por multitud de parámetros (energía conformacional, efectos de solvatación, múltiples modos de unión, etc.), y además con frecuencia el proceso de unión es sumamente dinámico, ocurriendo cambios conformacionales en la proteínas o en el ligando que afectan a la unión óptima. En resumen, los resultados de este tipo de análisis son muy dependientes de los programas de *docking* empleados.²⁶

Sin embargo, es indudable que estas herramientas se han incorporado ya de hecho al abanico de tecnologías disponibles para las compañías de investigación, y se utilizan de forma habitual. Existen numerosos fármacos en el mercado y en ensayos clínicos que reclaman en su origen alguna intervención de este tipo de estrategias. Algunos ejemplos serían los de nelfinavir, amprenavir y otros inhibidores de la proteasa del virus del VIH, o el zanamivir, un inhibidor de la neuraminidasa del virus de la gripe, fármacos generados a partir de la estructura cristalizada de la proteína diana en cada caso.²⁸ También ha sido particularmente relevante la contribución de estos métodos en el desarrollo de las nuevas generaciones de inhibidores de tirosina cinasas de utilidad en oncología.^{28,29} Hay que apuntar también que, en prácticamente todos estos casos, se ha utilizado el SGDD más bien durante la optimización de *leads*, siendo más excepcional el diseño completamente *de novo* de una cabeza de serie que haya resultado en un candidato clínico.^{27,30}

Inteligencia competitiva

Curiosamente, por importantes que sean las contribuciones de los sistemas de *screening* y el SGDD, a menudo la mejor fuente de *leads* es sencillamente otro *lead* anterior (la frase “*drugs come from drugs*” resume bien este concepto). Esto tiene relación con la “inteligencia competitiva”, o lo que es lo mismo, el análisis de la información proporcionada por grupos competidores en el ámbito industrial o académico, accesible a partir de la bibliografía de patentes, publicaciones científicas, congresos especializados, etc. Es evidente que cualquier compuesto de suficiente interés termina siendo patentado antes o después, aunque también que las patentes no suelen describir compuestos únicos sino familias de compuestos relacionados, siendo a menudo oscuro cuál de los muchos compuestos cubiertos por una

patente es en realidad el más interesante. Sin embargo, la redacción de la misma patente puede proporcionar pistas sobre qué compuestos son los más interesantes (probablemente aquellos de los que se hacen reivindicaciones (*claims*) específicas, o de los que se detalla su síntesis a gran escala, o detalles de formulación). En realidad, el esconder los candidatos más interesantes en el cuerpo de una patente donde se protegen múltiples compuestos es todo un arte, al igual que lo es el descubrir cuál de ellos es el más importante. Con respecto a las publicaciones en revistas científicas, la gran mayoría de las publicaciones en este área resumen proyectos antiguos (como mínimo porque las estructuras han tenido que ser patentadas con anterioridad) o fallidos, pero en ocasiones puede encontrarse información útil. En general, los artículos que aparecen en revistas de alto impacto suelen indicar estructuras interesantes.

Un tema relacionado es la reutilización (*reprofiling* o *repositioning*) de fármacos, que pretende encontrar indicaciones nuevas para fármacos ya en el mercado (a veces en áreas alejadas de la indicación original). Este abordaje puede abreviar significativamente el proceso de desarrollo, ya que el fármaco original ha pasado todas las etapas necesarias para su comercialización. Existen varias compañías cuyo modelo de negocio se basa en este concepto.³¹

¿Qué características tiene un buen *lead*?

Los procesos de *screening* suelen resultar en la identificación de una serie de compuestos activos o *hits*, a menudo en un número muy alto (una tasa de activos del 0,1% en un ensayo de *screening*, que ya es bastante baja, implica que del *screening* de una colección de 10^6 compuestos se obtendrían 1000 *hits*). Habitualmente el proceso de *screening* primario se sigue de una evaluación más detallada de los *hits* para determinar sus propiedades biológicas y farmacológicas, que permiten seleccionar de entre ellos los que pueden ser puntos de partida apropiados para un proceso de optimización. Esta caracterización inicial suele incluir, además de datos físico-químicos básicos (solubilidad, polaridad, etc.) ensayos *in vitro* para determinar la potencia sobre la diana primaria, además de su especificidad utilizando ensayos sobre dianas relacionadas. Igualmente, se pueden realizar ensayos secundarios sobre líneas celulares, y según los casos ensayos en modelos animales, estimaciones de farmacocinética y estudios de ADME *in vitro* e *in vivo*. El tipo de ensayos, el orden en que se realizan, y la importancia que se asigna a los datos obtenidos a la hora de decidirse por una estructura determinada es muy variable, dependiendo del tipo de diana, el número de *hits*, los recursos disponibles, y las estrategias establecidas por los grupos de investigación, a menudo basadas en sus experiencias previas. Un buen *lead* debe ser potente (aunque a menudo el compuesto más potente no es el mejor), específico, de bajo peso molecular, soluble en agua, estructuralmente sencillo, sin grupos reactivos (epoxi, nitroso, etc.), e idealmente con biodisponibilidad oral. Los criterios para seleccionar un buen *lead* dependen del área terapéutica, en última instancia.

La inmensa mayoría de los *hits* detectados en cualquier *screening* carecen de las propiedades necesarias para convertirse en *leads*, pero es poco frecuente que una campaña

de *screening* no consiga detectar al menos una estructura útil para iniciar un proceso de optimización, aunque a veces ocurre. Por ejemplo, las interacciones proteína-proteína han sido consideradas tradicionalmente como poco adecuadas para la intervención farmacológica, aunque existen ejemplos de éxito.³²

Uno de los trabajos más influyentes en la forma de abordar los procesos de selección de *leads* (*hit-to-lead process*) por parte de la industria es el publicado en 1997 por Lipinski *et al.*,³³ quienes realizaron un análisis de las características físico-químicas que comparten las moléculas que han llegado a comercializarse como fármacos o alcanzar ensayos clínicos avanzados. Según este estudio, es más probable que una molécula tenga una biodisponibilidad pobre cuando cumple al menos dos de estas cuatro reglas (*rule-of-five*, porque en ellas aparece el número 5 o un múltiplo):

- Peso molecular > 500
- $\text{clogP} > 5$ (ratio de solubilidad en octanol vs agua)
- > 5 grupos donadores de enlaces de H (OH o NH)
- >10 átomos aceptores de enlaces de H (O y N)

Aunque estas observaciones son sin duda interesantes, la aplicación de estas reglas de manera indiscriminada sobre cualquier listado de *hits* obtenido de un proceso de *screening* ha llevado probablemente a descartar injustificadamente moléculas interesantes. Así, tanto los fármacos basados en PN como los sustratos de transportadores incumplen estas reglas de manera general. Estudios posteriores han identificado otros parámetros físico-químicos que correlacionan con la biodisponibilidad, tales como el área de superficie polar.³⁴ A pesar de que las reglas de Lipinski pueden considerarse superadas, dicho trabajo tiene el mérito adicional de haber puesto de manifiesto la importancia de considerar las propiedades farmacocinéticas de los candidatos a fármacos en las etapas más tempranas del proceso, una tendencia que se ha consolidado en el sector, como se comenta más adelante.

Optimización de *leads*

Por muy buenas propiedades que tenga un *lead*, estas moléculas son muy rara vez, por no decir nunca, candidatos directos a fármacos, y es necesario un proceso de optimización, esto es, la síntesis de derivados de la molécula original, en rondas sucesivas. En cada ronda de derivatización las nuevas moléculas son sometidas a un proceso de caracterización biológica y farmacológica, y los mejores derivados son utilizados para una nueva ronda de modificación, procediéndose de esta forma a una mejora en todos los aspectos estudiados (Figura 4). Con frecuencia son necesarios cientos o incluso miles de derivados para llegar a una molécula con las características necesarias para convertirse en auténtico candidato a fármaco.

Posiblemente las excepciones más notables a este paradigma son una vez más algunos PN, que pasaron directamente de su descubrimiento en el *screening* a su utilización como fármacos. Hay múltiples ejemplos en el ámbito de los antibióticos (eritromicina, vancomicina, y tantos otros)

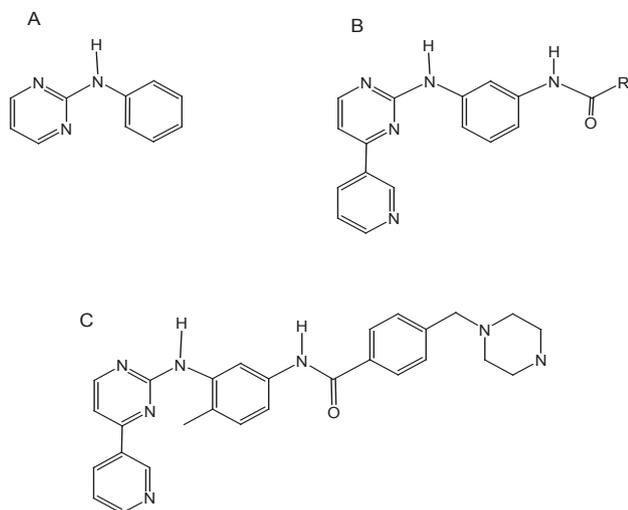


Figura 4. Optimización de un *lead* hasta llegar a un fármaco: el ejemplo del imatinib (Glivec®), in inhibidor de tirosina cinasas útil en varios tipos de cáncer. El *lead* de partida (A) fue identificado en un *screening* contra proteína quinasa C. La adición de un grupo 3'-piridil en la pirimidina aumentó la actividad en células, mientras que el grupo amido proporcionó actividad frente a tirosina cinasas (B). El grupo metilo en el anillo diaminofenil eliminó la actividad inhibitoria de serina-treonina cinasas, y la adición de una *N*-metil-piperazina (C) aumentó la solubilidad y la disponibilidad oral.³⁵

y en otras áreas terapéuticas (ciclosporina, tacrolimus y rapamicina entre los inmunosupresores, lovastatina entre los hipocolesteremiantes, etc.).³⁶ Sin embargo, también es verdad que con frecuencia la modificación química de estas estructuras ha llevado a fármacos con mejores propiedades que el producto natural original (por ejemplo, los antibióticos derivados de la eritromicina, como la claritromicina o la azytromicina, que tienen mejores propiedades farmacocinéticas y un espectro más amplio, o la simvastatina, un derivado de la lovastatina (Figura 5) de características superiores).³⁶

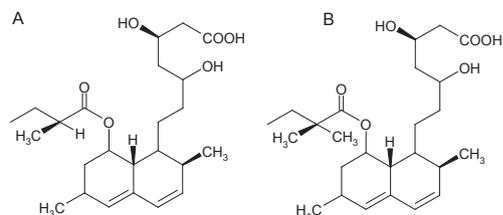


Figura 5. Estructuras de la lovastatina (A) y su derivado la simvastatina (B). La adición de un grupo metilo proporciona a esta última una mayor eficacia *in vivo*, a dosis menores.

El tipo de estudios que se realizan sobre los compuestos sintetizados durante los procesos de optimización de *leads* no difieren mucho de los que se aplican en el proceso *hit-to-lead*, aunque pueden tener un grado de complejidad variable en función del estadio en que se encuentre el proyecto. Por razones de costes, este tipo de ensayos se realizan hasta cierto punto de forma secuencial, de manera que los ensayos más costosos (generalmente *in vivo*) se reservan para moléculas que son positivas en ensayos *in vitro* más preliminares. El tipo

de ensayos a los que se suele someter los compuestos obtenidos durante un proceso de optimización de *leads* se pueden resumir en las siguientes categorías:

1. Ensayos sobre la diana farmacológica
 - a. Ensayos *in vitro* (bioquímicos, o en células completas)
 - b. Ensayos *in vivo* (modelos animales)
2. Efecto sobre dianas relacionadas (especificidad) –habitualmente *in vitro*
3. Toxicidad (*in vitro*)
4. Farmacocinética e interacciones entre fármacos
 - a. ADME *in vitro*
 - b. ADME *in vivo*

Detección temprana de efectos adversos y propiedades de ADME

Una tendencia visible en la industria farmacéutica durante los últimos años ha sido la implantación de sistemas para detectar la existencia de efectos adversos y caracterizar, al menos parcialmente, las propiedades relacionadas con la farmacocinética (ADME) en etapas muy tempranas del desarrollo de fármacos. El objetivo es reducir la tasa de fracaso asociada al descubrimiento de una inadecuada farmacocinética o de efectos adversos una vez que los candidatos a fármacos han llegado ya a las fases de desarrollo clínico, o lo que es peor, con posterioridad a su comercialización. Así, la mayoría de las compañías farmacéuticas utilizan ya una serie de ensayos *in vitro* y de herramientas *in silico* que permiten obtener información relevante sobre el potencial de los compuestos analizados para producir algún tipo de efecto no deseable.³⁷

El clásico ejemplo de este tipo de abordaje es sin duda la cardiotoxicidad mediada por interacción con los canales de potasio hERG (IKr), que causó la retirada de varios fármacos del mercado en la pasada década (terfenadina, astemizol y otros). La inhibición de este canal de potasio, responsable de la corriente de repolarización tardía del músculo cardíaco, puede resultar en una prolongación de la onda QT, y eventualmente en una arritmia ventricular de consecuencias fatales. Las autoridades reguladoras exigen ya a las compañías farmacéuticas, además de la realización de ensayos de riesgo cardiovascular en modelos animales, evidencias de que los futuros fármacos no bloquean de forma significativa el canal hERG mediante ensayos *in vitro*.³⁸

Otro tipo de efectos no deseados que se suelen caracterizar en etapas muy tempranas se refieren a las posibles interacciones entre fármacos. Existe un gran interés en evitar que los medicamentos que se van a lanzar al mercado presenten interacciones con otros ya existentes, debido al cada vez mayor número de pacientes tratados durante largos periodos de tiempo con múltiples fármacos. La mayoría de los eventos de interacción entre fármacos se deben a fenómenos de inhibición o inducción de los citocromos CYP450 implicados en el metabolismo de fármacos, existiendo ensayos *in vitro* que permiten establecer el potencial de los compuestos generados durante el proceso de optimización de cabezas de serie para inhibir estos enzimas o inducir su expresión.³⁹ Aunque la capacidad de este tipo de ensayos para predecir un fenómeno visible en la clínica dista de ser perfecta, los datos generados con este tipo de ensayos, que se pueden realizar en gran número y con un

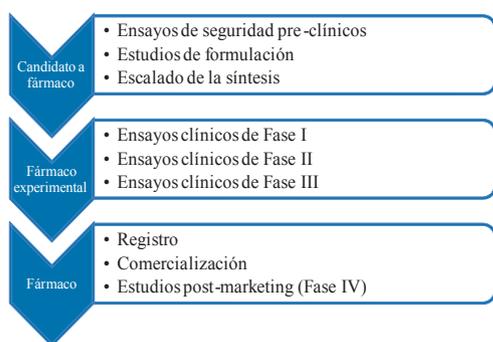
coste relativamente bajo, permiten seleccionar candidatos con menores posibilidades de presentar problemas en posteriores etapas del desarrollo.^{37,40}

Existe, en fin, una cada vez mayor tendencia a la evaluación temprana de las características que pueden hacer que un candidato fracase en su carrera hacia el mercado. Otros muchos parámetros tales como la capacidad de unión a proteínas de plasma, el potencial para modificar covalentemente proteínas, la capacidad para atravesar la barrera intestinal o hemato-encefálica, o el potencial de los compuestos evaluados para ser sustratos de transportadores son estudiados ahora en etapas tempranas de desarrollo, mucho antes de que los compuestos lleguen a los ensayos clínicos.² También es frecuente que los compuestos candidatos a desarrollo clínico pasen por un amplio panel de ensayos *in vitro* (actividades enzimáticas esenciales, receptores de membrana, etc.) al objeto de detectar posibles actividades “*off-target*”. El conocimiento obtenido a partir de este tipo de estudios pretende garantizar que los compuestos tengan las mayores probabilidades de éxito al pasar a los ensayos clínicos, que es donde de verdad el futuro fármaco tiene que demostrar su eficacia y su seguridad.

Candidatos a fármacos

Al finalizar el proceso de optimización se alcanza una estructura que tiene las deseadas propiedades farmacológicas y farmacocinéticas, incluyendo no sólo una adecuada actividad sobre la diana *in vitro* y en los modelos animales disponibles, sino una serie de características fisicoquímicas y farmacocinéticas que incluirían una buena solubilidad en agua, una alta biodisponibilidad y características farmacocinéticas aceptables para el régimen de dosificación y la ruta de administración deseada, poco efecto “*first-pass*” (metabolismo tras el primer paso por el hígado), unión moderada a proteínas de plasma (<90%), mínimo potencial para la modificación covalente de proteínas, generar un número limitado de productos metabólicos y que éstos nos sean farmacológicamente activos (salvo que se trate de un profármaco) ni químicamente reactivos (por su potencial tóxico), metabolismo catalizado por múltiples isoenzimas de los citocromos CYP450 (y no polimórficas), y un mínimo potencial de inhibición e inducción de CYP450.

La molécula resultante de este largo proceso, que constituye el denominado “candidato a fármaco”, todavía debe pasar una serie de estudios antes de llegar al mercado (Esquema 2).



Esquema 2. Etapas necesarias para el desarrollo de un fármaco a partir de un candidato.

En el sector se suelen considerar las etapas descritas en las secciones anteriores como fase de descubrimiento, considerándose las restantes como fases de desarrollo. Estas incluyen la realización de estudios extensivos de seguridad y toxicidad preclínicas sobre modelos animales, estudios de formulación y el escalado de la síntesis del compuesto desde la escala de laboratorio hasta la industrial. Una vez resueltas estas etapas, el candidato pasa a ensayarse en seres humanos, en una serie de ensayos clínicos en varias fases secuenciales. En la fase I se evalúa la seguridad del fármaco experimental en un número reducido de voluntarios sanos (en ciertas circunstancias pueden ser pacientes). De ser los resultados satisfactorios, se procede a la fase II, en la que se prueba su efecto en un número también reducido de pacientes, buscando evidencias de eficacia. De ser así, se procede a la fase III, en la cual el fármaco se expone a miles de pacientes, habitualmente comparándolo con el tratamiento estándar para la misma indicación, y se obtienen datos sobre su eficacia comparada, así como sus efectos adversos en una población más significativa. Habitualmente es tras completar la fase III cuando se solicita a las autoridades sanitarias la aprobación y registro del fármaco para su comercialización, aunque en algunos casos este proceso se realiza directamente tras la fase II (en general para enfermedades muy graves para las que no hay alternativas terapéuticas satisfactorias).

En este contexto, hay que mencionar otro aspecto en el que la genómica está contribuyendo al desarrollo de fármacos, basado en la aplicación del concepto de la “terapia personalizada”, según la cual se utilizarían los fármacos más apropiados para cada paciente en función del genotipo de éste. Ello permitiría reducir la elevada tasa de fracaso en el actual modelo de terapia empírica, por tanteo y error, ya que se estima que de forma general sólo un tercio de los pacientes sometidos a medicación se benefician del tratamiento prescrito.⁴¹ Aunque ello también significa que los mercados potenciales de dichos fármacos serían menores, es posible que el coste del desarrollo sea menor, ya que se podría disminuir el tamaño de los ensayos necesarios para estudiar la eficacia de un nuevo fármaco, utilizando sólo la población que por su genotipo tiene mayores probabilidades de beneficiarse de éste.⁴² Algunos de los conceptos básicos de la terapia personalizada se están aplicando ya hoy en día, especialmente en campos como la oncología.⁴³

Conclusiones

¿Han servido los profundos cambios vividos en el seno de la industria farmacéutica para aumentar la productividad en la investigación? Las voces más críticas auspician que a pesar de la enorme inversión en nuevas tecnologías, este aumento de la productividad no se producirá a tiempo para evitar que un buen número de las compañías existentes en la actualidad desaparezcan del mercado, al menos tal y como las conocemos ahora.³⁸ Además, se ha argüido que el modelo basado puramente en la búsqueda de compuestos que interfieren con dianas terapéuticas perfectamente identificadas (“*target-based drug discovery*”) ha generado una tendencia que puede pecar de un excesivo reduccionismo, al enfocarse demasiado en la diana al nivel molecular, subestimando a veces el papel fisiológico de esa diana en el organismo intacto, y pasando por alto en general la complejidad inherente al funcionamiento de las células, órganos y seres vivos completos.⁴⁴

Es evidente que no se puede esperar que los cambios realizados en las etapas más tempranas de investigación se plasmen en nuevos lanzamientos al mercado hasta pasado un tiempo, que desde luego no es menor de 10 ó 15 años, siguiendo los plazos habituales en la industria. Ello significa que los frutos de las tecnologías implementadas en la década de los 90 deberían empezar a plasmarse en nuevos productos en estos momentos, y es cierto que aunque el lanzamiento de nuevos productos sigue sin proporcionar la renovación de productos a la que la industria aspira, también lo es que los “pipelines” de las compañías farmacéuticas están ahora mismo constituidos por candidatos a fármacos en cuyo desarrollo han contribuido en mayor o menor medida las nuevas tecnologías y estrategias implementadas durante la década de los 90. Sin embargo, abundan los comentarios en la literatura especializada sobre el fracaso del nuevo modelo en cuanto a su capacidad para generar los números prometedidos de nuevos compuestos en el mercado, si bien se añade la reflexión de que seguramente las expectativas eran poco realistas. Sólo el tiempo dirá si las largas listas de productos en desarrollo de las que suelen hacer gala las compañías farmacéuticas, que parecen en general prometedores en las fases más tempranas de desarrollo clínico y preclínico, se traducen en verdaderos fármacos que superen todas las fases de los ensayos clínicos y se puedan lanzar al mercado.

Agradecimientos

La imagen de la Figura 1 ha sido cedida amablemente por Marisol Soengas (Grupo de Melanoma) y Francisca Mulero (Unidad de Imagen), del CNIO.

Referencias

1. a) B. Munos, *Nature Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 959–968. b) B. Hughes, *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 89–92.
2. I. Kola, J. Landis, *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 711–715.
3. J. P. Overington, B. Al-Lazikani, A. L. Hopkins, *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 993–996.
4. D. B. Searls, *Drug Discov. Today* **2000**, *5*, 135–143.
5. M. A. Lindsay, *Nature Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 831–838.
6. a) T. M. Frayling, *Nature Rev. Genetics* **2007**, *8*, 657–662. b) C. S. Carlson, M. A. Eberle, L. Kruglyak, D. A. Nickerson, *Nature* **2004**, *429*, 446–452.
7. a) S. D. Mills, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1096–1112. b) D. J. Payne, M. N. Gwynn, D. J. Holmes, D. L. Pompilano, *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 29–40.
8. The International Cancer Genome Consortium, *Nature* **2010**, *464*, 993–998.
9. S. V. Chittur, *Comb. Chem. High Through. Screen.* **2004**, *7*, 531–537.
10. Z. Wang, M. Gerstein, M. Snyder, *Nature Rev. Genet.* **2009**, *10*, 57–63.
11. a) M. Baker, *Nature Methods* **2010**, *7*, 157–161. b) M. Gstaiger, R. Aebersold *Nature Rev. Genet.* **2009**, *10*, 617–627.
12. J. D. Thompson, *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 912–917.
13. N. E. Sharpless, R. A. DePinho, *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 741–754.
14. a) R. Kramer, D. Cohen, *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 965–972. b) T. Kaletta, M. O. Hengartner, *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 387–399.
15. a) J. Wölcke, D. Ullmann, *Drug Discov. Today* **2001**, *6*, 637–646. b) C. Eggeling, L. Brand, D. Ullmann, S. Jäger, *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 632–641.
16. T. Garyantes, *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 489–490.
17. a) P. Gribbon, A. Sewing, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 17–22. b) B. A. Posner, *Curr. Op. Drug Discov. Develop.* **2005**, *8*, 487–494.
18. A. Mitscher en *Textbook of drug design and discovery* (Eds.: P. Krogsgaard-Larsen, T. Liljefors, U. Madsen), Taylor & Francis, London, **2002**, pp. 1–34.
19. L. J. Gershell, J. H. Atkins, *Nature Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 321–327.
20. F. Vicente, A. Basilio, A. Cabello, F. Peláez, *Clin. Microbiol. Infect.* **2003**, *9*, 15–32.
21. F. Peláez, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 981–990.
22. F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 206–220.
23. A. D. Buss, M. S. Butler, *Drug Develop. Res.* **2004**, *62*, 362–370.
24. D. S. Tan, *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2004**, *7*, 631–643.
25. C.T. Walsh, *Science* **2004**, *303*, 1805–1810.
26. a) T. Liljefors, I. Pettersson en *Textbook of drug design and discovery* (Eds.: P. Krogsgaard-Larsen, T. Liljefors, U. Madsen), Taylor & Francis, London, **2002**, pp. 86–116. b) G. Schneider, U. Fechner, *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 649–663.
27. a) P. J. Hajduk, J. Greer, *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 211–219. b) R. A. E. Carr, M. Congreve, C. W. Murray, D. C. Rees, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 987–992.
28. M. Congreve, C. W. Murray, T. L. Blundell, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 895–907.
29. R. L. M. von Montfort, P. Workman. *Trends Biotech.* **2009**, *27*, 315–328.
30. L. W. Hardy, A. Malikayil, *Curr. Drug Discov.* **2003**, 15–20.
31. a) D. Bradley, *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 446. b) T. T. Ashburn, K. B. Thor, *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 673–683.
32. M. R. Arkin, J. A. Wells, *Nature Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 301–317.
33. C. Lipinski et al. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3–25.
34. P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nature Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 881–890.
35. N. Lydon, *Nature Med.* **2009**, *15*, 1153–1157.
36. a) F. Peláez en *Mycology Series Vol. 22: Handbook of Industrial Mycology* (Ed.: Z. An), Marcel Dekker Inc., New York, **2005**, pp. 49–92. b) S. B. Singh, O. Genilloud, F. Peláez, en *Comprehensive Natural Products II. Chemistry and Biology. Vol. 2* (Eds.: L. Mander, H.-W. Lu), Elsevier, Oxford, **2010**, pp. 109–140.
37. T. Wunberg et al., *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 175–180.
38. K. Finlayson, H. J. Witchel, J. McCulloch, J. Sharkey, *Eur. J. Pharmacol.* **2004**, *500*, 129–142.
39. N. Plant, *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, 328–336.
40. L. C. Wienkers, T. G. Heath, *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 825–833.
41. R. M. Norton, *Drug Discov. Today* **2001**, *6*, 180–185.
42. D. F. Horrobin, *Nature Biotech.* **2001**, *19*, 1099–1100.
43. R. L. Schilsky, *Nature Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 363–366.
44. F. Sams-Dodd, *Drug Discov. Today* **2005**, *10*, 139–147.

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de alta resolución: una herramienta fundamental en Química y Biología Estructural

Manuel Rico

Resumen: Se realiza un recorrido histórico sobre los principales desarrollos de la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de alta resolución, a lo largo de sus más de 60 años de existencia, subrayándose sus aplicaciones en Química y Biología, en sus aspectos estructurales y dinámicos. Se presta especial atención a los desarrollos más recientes y a sus perspectivas futuras.

Palabras clave: Espectroscopía de RMN, hitos históricos, aplicaciones en Química, aplicaciones en Biología Estructural.

Abstract: A historical survey on the main developments in NMR spectroscopy along its more than 60 years of existence is carried out, underlining its structural and dynamic applications in Chemistry and Structural Biology. Especial attention is given to the most recent developments and future perspectives.

Keywords: NMR spectroscopy, historical milestones, applications in Chemistry, applications in Structural Biology, recent developments.

Introducción

Es un hecho ya universalmente reconocido en el mundo científico que la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de alta resolución constituye una de las técnicas de mayor utilidad de las empleadas en Química para la determinación de estructuras moleculares. Las primeras observaciones de transiciones debidas a spines nucleares iban más bien dirigidas al conocimiento del núcleo atómico y, en concreto, a la determinación de propiedades nucleares, tales como la relación giromagnética, una propiedad característica de cada núcleo con spin distinto de cero, que relaciona el momento angular con el momento magnético. Merece la pena recordar el comentario de Félix Bloch (uno de los científicos galardonados, junto con Edward Purcell, con el Premio Nobel de Física de 1952 por la observación de resonancias nucleares) cuando al medir el momento magnético del ^{14}N utilizando NO_3NH_4 para doblar la intensidad de la señal observaron dos señales distintas y descartaron un posible origen nuclear del fenómeno:¹

“...we are probably dealing with some nasty chemical effect. We shall have to correct for it and get down to real physics...”



M. Rico

Instituto de Química Física, CSIC
Serrano 119, Madrid 28006
C-e: mrigo@iqfr.csic.es

Recibido: 13/10/2010. Aceptado: 20/12/2010.

Efectivamente, acababan de descubrirse los desplazamientos químicos, y ahí daban comienzo las aplicaciones en Química de la espectroscopía de RMN.

Parámetros magnéticos

Desplazamientos químicos

Los *desplazamientos químicos* son una medida de cómo la frecuencia de resonancia de los spines nucleares se ve afectada por el campo magnético inducido en las posiciones nucleares por su entorno electrónico local. Según la ecuación de Larmor, la frecuencia de resonancia de un núcleo aislado, por ejemplo el protón, depende de su relación giromagnética y del campo magnético externo:

$$\omega_{\text{H}} = \gamma_{\text{H}} \mathbf{B}_0$$

Para un protón i en una posición dada dentro de una molécula, la ecuación que se aplica es:

$$\omega_{\text{Hi}} = \gamma_{\text{H}} \mathbf{B}_{0i}$$

con $\mathbf{B}_{0i} = \mathbf{B}_0 (1 - \sigma_i)$, en donde σ_i se conoce como apantallamiento nuclear, distinto para cada entorno químicamente distinto. Los desplazamientos químicos, una medida de los apantallamientos, constituyen uno de los parámetros magnéticos fundamentales para la obtención de información estructural y dinámica de las moléculas en estudio. Son muy específicos del entorno nuclear y extremadamente sensibles a pequeñas interacciones.

Acoplamientos spin-spin

Los spines nucleares pueden interactuar entre sí de dos formas principalmente: a través de los electrones de los enlaces, o bien, directamente a través del espacio. En el primer caso, se trata de los acoplamientos escalares cuya medida son las *constantes de acoplamiento*, ${}^n\text{J}$, donde n es el número de enlaces a través de los que se transmite la interacción. Es bien

conocida la relación de estas constantes con determinados rasgos estructurales, principalmente la muy utilizada relación de Karplus² que vincula la constante de acoplamiento vecinal con el ángulo de torsión de enlace. Como veremos más adelante, las constantes de acoplamiento juegan un papel esencial en la transferencia de polarización entre spines en experimentos multidimensionales.

En el segundo caso, se trata de los *acoplamientos dipolares*, cuyo valor depende de la orientación del vector que une a los dos núcleos con respecto a la dirección del campo magnético principal. En medios isotrópicos, los acoplamientos dipolares se promedian a cero, ya que las moléculas en disolución pueden adoptar todas las orientaciones posibles debido a las continuas colisiones originadas por el movimiento browniano. El hecho de que los acoplamientos dipolares se promedien a cero en disolución no impide que jueguen un importante papel en el proceso de relajación nuclear.

Tiempos de relajación de spin nuclear

La relajación nuclear es el proceso inverso a la excitación. Los núcleos se relajan por transferencia al baño térmico de la energía adquirida en la excitación, que se produce por un mecanismo en el que intervienen principalmente los acoplamientos dipolares. Esta transferencia viene modulada por el movimiento global de la molécula (su tiempo de correlación o de difusión rotacional) o por movimientos de segmentos flexibles dentro de la molécula, de ahí su importancia en el estudio de procesos dinámicos. A efectos operativos, se considera independientemente la velocidad de relajación de la componente longitudinal de la magnetización (en la dirección del campo magnético, $R_1=1/T_1$, donde T_1 es el *tiempo de relajación longitudinal*) y la de la componente transversal, en el plano perpendicular al mismo ($R_2=1/T_2$, donde T_2 es el *tiempo de correlación transversal*). El efecto Overhauser nuclear (NOE) mide la transferencia de magnetización entre spines nucleares cuando las poblaciones de equilibrio de alguno de ellos son perturbadas. Al producirse esta transferencia por mediación de los acoplamientos dipolares, su intensidad es una función de la distancia (concretamente de r_{ij}^{-6} donde r_{ij} es la distancia entre los dos spines). La intensidad del efecto NOE ha constituido y constituye aún la base de la aplicación de la espectroscopía de RMN a la determinación de estructuras tri-dimensionales de biomacromoléculas.

Un poco de historia

La principal limitación de la espectroscopía de RMN es su baja sensibilidad, lo que es debido a las pequeñas diferencias de energía entre los niveles de spin nuclear, que conduce a que las diferencias entre sus poblaciones, de acuerdo con la distribución de Boltzman, sean muy reducidas. Es por ello por lo que la mayor parte de los esfuerzos han ido dirigidos a mejorar la sensibilidad de la técnica. La vía más directa para ello es la de incrementar la intensidad del campo magnético, puesto que las diferencias de energía de spin nuclear son directamente proporcionales a ella:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0$$

En los años 60, los imanes que se utilizaban en los espectrómetros eran, o bien electroimanes, o imanes per-

manentes (60-100 MHz para la frecuencia de resonancia del ^1H , $\omega_{\text{H}} = \gamma B_0$). A lo largo de la década de los 70, se introdujeron los primeros imanes superconductores, que permitían alcanzar campos magnéticos más y más altos (220-400 MHz).

Espectroscopía RMN con Transformada de Fourier

Sin embargo, conceptualmente, el desarrollo más importante fue la introducción de la excitación por pulsos de radiofrecuencia (*rf*).³ La magnetización global de un determinado tipo de spines (la suma de los momentos magnéticos individuales), que, en equilibrio, está alineada en la dirección del campo magnético (M_{0z}), se vuelca al plano perpendicular al mismo mediante un pulso de *rf* tal que el producto $\gamma B_1 t_1$, en donde t_1 es la duración del pulso y B_1 la intensidad del campo magnético de *rf*, sea igual a $\pi/2$. La magnetización se deja evolucionar libremente hasta que se restablece la situación de equilibrio ($M_z = M_{0z}$ y $M_{xy} = 0$). En su evolución en el plano, la magnetización describe una oscilación, denominada *fid* (caída libre de la magnetización inducida en el receptor) que decae con el tiempo y que se detecta convenientemente. La transformada de Fourier (FT) de la *fid* proporciona el espectro normal en el dominio de frecuencias. Con la utilización, prácticamente universal en esa década, de la espectroscopía RMN por FT se podía incrementar la sensibilidad de la técnica 10-15 veces

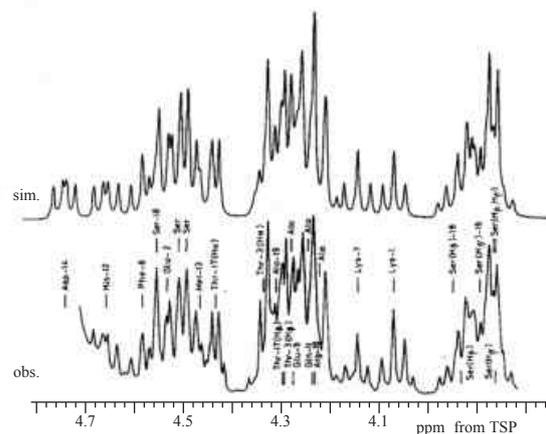


Figura 1. Arriba: asignación de los protones H_α del fragmento N-terminal de 19 residuos de la enzima Ribonucleasa. Abajo: modelo que satisface todas las observaciones respecto a las variaciones espectrales con el pH y la temperatura. La estructura helicoidal coincide con la que el fragmento adopta en la proteína intacta.

para el ^1H y hasta 40-60 veces para el ^{13}C , para espectros obtenidos en un mismo intervalo de tiempo.

En esa época, el trabajo de asignación de señales de resonancia a protones concretos de la molécula era un trabajo arduo y muy laborioso. Como una ilustración, se presenta en la Figura 1 (arriba) la asignación de los protones H_α y H_β que aparecen en la zona comprendida entre δ 3-5 ppm del fragmento N-terminal (19 residuos) de la enzima ribonucleasa de páncreas bovino. A esa asignación pudo llegarse⁴ mediante la realización de experimentos individuales de doble resonancia, las variaciones observadas con el pH y con la ayuda del espectro del fragmento de 13 residuos. A partir de las variaciones observadas en el espectro con el pH y la temperatura, fue posible construir el modelo⁵ que se presenta en la Figura 1 (abajo), que satisface todas las observaciones procedentes de los espectros de RMN. Consistía en una hélice que se extendía entre los residuos 3-13 y cuya estabilidad se favorecía por dos interacciones de cadenas laterales. Era la primera vez que se observaban poblaciones helicoidales sustanciales en un péptido de ese tamaño y el hallazgo generó un método de determinar estructuras residuales en el estado desplegado de una proteína, mediante el estudio de fragmentos bien seleccionados de la misma.

Espectroscopía de RMN de ^{13}C

Gracias a la comercialización de los espectrómetros FT y a la introducción del desacoplamiento de protones por banda ancha, debidos ambos en gran parte a Richard Ernst (Premio Nobel de Química 1991), fue posible la universalización de la utilización de los espectros de ^{13}C , generalmente desacoplados de protón, y en los que cada carbono de la molécula aparece como un singlete. En la Figura 2 se muestra el espectro de ^{13}C del ácido okadaico.⁶ El efecto NOE contribuía a incrementar la sensibilidad de estos espectros. Por otra parte, dicho efecto se comenzaba ya a utilizar con fines estructurales en experimentos individuales ^1H - ^{13}C .

Espectroscopía de RMN bi-dimensional

Aunque los primeros trabajos sobre espectroscopía de RMN bidimensional (2D) aparecieron en los años 70,^{7,8} fue en la década de los 80 cuando se implementó en espectrómetros comerciales. La RMN-2D constituyó una nueva revolución en el campo, puesto que abrió la vía para el estudio de la estructura y dinámica de biomacromoléculas. En la actualidad, este término abarca un gran número de experimentos distintos, pero el principio básico es el mismo para todos. El espectro monodimensional se expande en dos dimensiones de frecuencia ortogonales, con lo que se consigue aliviar en parte el solapamiento de señales.

Un experimento típico de RMN-2D consta de varias etapas, separadas convenientemente por pulsos de *rf* (Figura 3): preparación, evolución después de haber excitado los núcleos, durante un tiempo variable t_1 , mezcla en un intervalo τ , y detección en un tiempo t_2 . La dimensión adicional se origina en el intervalo de tiempo t_1 , durante el cual el núcleo está sujeto a determinadas condiciones. La amplitud de la señal en t_2 es una función de lo que sucedió a los núcleos durante el período de evolución, t_1 . El experimento se repite para un determinado número de valores de t_1 con lo que se obtiene un conjunto de espectros en el que las amplitudes de las resonancias vienen moduladas con las frecuencias que existían

en el período de evolución. Una transformación Fourier con respecto a t_1 define las frecuencias de modulación y da como resultado el espectro 2D.

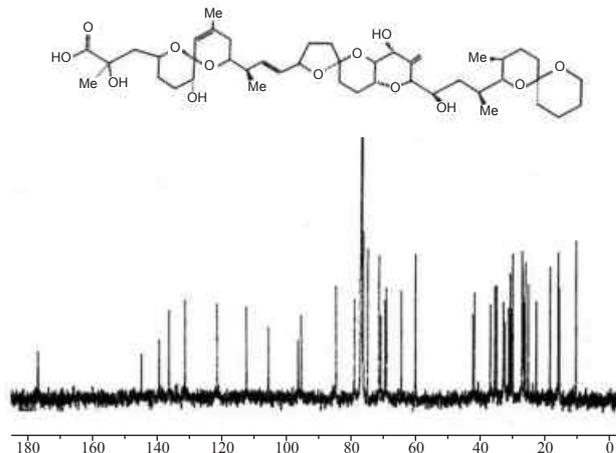


Figura 2. Espectro de ^{13}C en abundancia natural desacoplado del ^1H del ácido okadaico,⁶ una importante toxina, responsable de una intoxicación por mejillones, producida en las Rías Bajas. El producto fue aislado en el Instituto de Productos Naturales de La Laguna y sus espectros de RMN caracterizados en nuestro laboratorio. Cada uno de los carbonos de la molécula da lugar a una señal de resonancia.

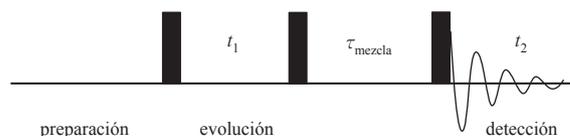


Figura 3. Esquema general de una secuencia de pulsos correspondiente a un experimento de RMN-2D. La dimensión t_2 es la usual en los experimentos mono-dimensionales. El experimento se repite un determinado número de veces con distintos incrementos de t_1 proporcionando una señal bidimensional $s(t_1, t_2)$.

Los principales, así como los más usados, experimentos 2D homonucleares (^1H - ^1H) son: COSY (correlation spectroscopy),⁹ TOCSY (total spectroscopy)¹⁰ y NOESY.¹¹ En el primero de ellos, se obtienen correlaciones cruzadas (picos fuera de la diagonal) entre señales correspondientes a protones acoplados escalarmenete. En el segundo, mediante una combinación adecuada de pulsos de *rf*, se consigue crear una situación de fuerte acoplamiento ($\Delta\delta_{ij} \leq J_{ij}$) entre protones acoplados entre sí, lo que da lugar a la observación de señales entre sistemas completos de spines, de gran utilidad en la asignación de segmentos moleculares que se extienden a lo largo de tres o más átomos de carbono. Por último, en el espectro NOESY se observan correlaciones cruzadas entre protones cercanos en el espacio cuya intensidad proporciona información acerca de la distancia que los separa. Los tres experimentos son esenciales para la asignación¹² de los protones de una molécula y, a partir de las intensidades de las señales NOESY, se imponen las restricciones de distancia en el cálculo de sus estructuras.

La primera estructura de una proteína en disolución obtenida por RMN (el inhibidor IIA de la proteinasa del plasma seminal bovino, 57 aa)¹³ se determinó en el laboratorio de Kurt Wüthrich (Premio Nobel de Química 2002) en 1985.

En esa misma década, en nuestro laboratorio se asignaron los protones de la enzima ribonucleasa (124 aa) a 360 MHz y se determinó poco más tarde su estructura con la ayuda de espectros obtenidos a 600 MHz^{14,15} (Figura 4).

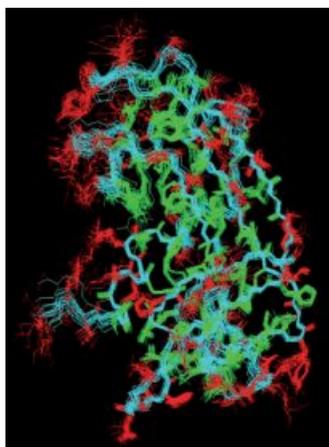


Figura 4. Estructura de la enzima ribonucleasa en disolución acuosa obtenida por RMN-2D. La estructura se presenta como la superposición de 20 estructuras que satisfacen las restricciones de distancia derivadas del espectro NOESY-2D. En azul celeste, se muestra el esqueleto de la proteína; en verde, las cadenas laterales del interior de la misma y en rojo, las cadenas laterales de la superficie.

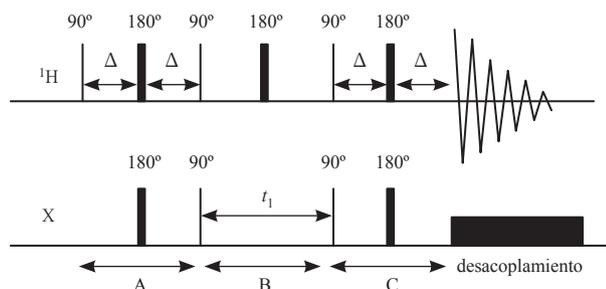


Figura 5. Secuencia de pulsos para el experimento HSQC¹⁷ de correlación de ¹H con un heteronúcleo.

La utilización de la espectroscopía RMN-2D se universalizó, debido en gran parte a la explosión en el desarrollo de los ordenadores, necesarios para el cálculo de la transformación Fourier de la *fid* y obtener así el espectro convencional en el dominio de las frecuencias.

En el aspecto teórico, el modelo vectorial, muy ilustrativo hasta entonces para describir la evolución de la magnetización nuclear en experimentos sencillos, resultaba insuficiente para explicar los experimentos de pulsos, cada vez más complicados. La introducción del formalismo de matrices densidad en su aproximación de operadores producto¹⁶ resultó ser de una enorme utilidad en la explicación de estos experimentos, a la vez que proporcionaba un marco teórico para el desarrollo de un sinnúmero de experimentos con aplicaciones específicas.

Del mismo modo que se obtiene un espectro de correlación COSY-2D homonuclear, es posible plantear la obten-

ción de espectros de correlación del ¹H con algún heteronúcleo, por ejemplo ¹³C o ¹⁵N. El experimento más corrientemente utilizado es el denominado HSQC (heteronuclear single-quantum correlation),¹⁷ cuya secuencia de pulsos se muestra en la Figura 5. Los periodos A y C son los denominados “ecos de spin”, en los que se aplican pulsos de 180° a ambos spines. Los desfases debidos a los desplazamientos químicos se re-enfocan al final del período, pero el acoplamiento evoluciona durante el tiempo total, que se escoge como $2\Delta = 1/(2J_{HX})$, siendo J_{HX} la constante de acoplamiento a través del enlace que une al ¹H con el heteronúcleo. Con ello, se crea la condición necesaria (conversión de magnetización en-fase en anti-fase) para la transferencia de magnetización (más correctamente transferencia de coherencia) al núcleo X, lo que se lleva a cabo mediante pulsos de 90° simultáneos a ambos spines. El conjunto de pulsos en ¹H y X se conoce como experimento INEPT (Insensitive Nuclei Enhancement by Polarization Transfer).¹⁸ En el período B se crea la dimensión correspondiente al heteronúcleo variando el tiempo t_1 a la vez que, mediante un pulso de 180° que afecta sólo al ¹H, se re-enfocan, al final del período, tanto el desplazamiento químico del mismo como el acoplamiento mutuo. La magnetización se devuelve al ¹H (período C). Un nuevo experimento de eco de spin realiza la operación contraria a la llevada a cabo al principio del

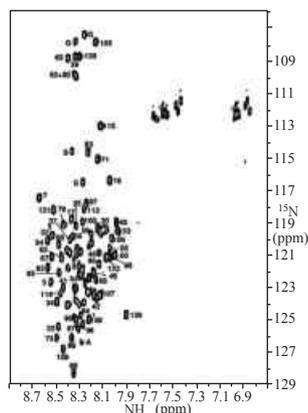
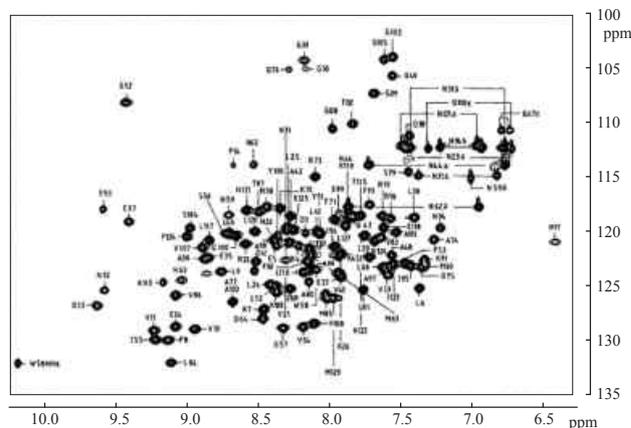


Figura 6. Espectro HSQC ¹H–¹⁵N de la proteína Che Y (129 aa)¹⁹ etiquetada uniformemente con ¹⁵N. Arriba: la forma nativa. Abajo: la forma desnaturalizada en 6M urea. Las escalas de los espectros, horizontal (¹H), y vertical (¹⁵N) son aproximadamente equivalentes. Obsérvese la gran diferencia en la dispersión de señales en ambas dimensiones.

experimento (conversión de magnetización anti-fase en magnetización en-fase), que se detecta, mientras se desacopla el heteronúcleo. Un ejemplo de espectro HSQC en donde se correlacionan los desplazamientos químicos de ^1H y ^{15}N se ilustra en la Figura 6. El espectro¹⁹ corresponde a la forma nativa de la proteína Che Y, un regulador de respuesta quimiotáctica en bacterias. Nuestro interés estaba más bien centrado en su comportamiento respecto al plegamiento. En la Figura 6 (abajo) se muestra el espectro correspondiente a la forma desnaturalizada de la proteína en 6M urea. Hay que hacer notar la gran diferencia en la dispersión de señales entre los espectros de las formas nativa y desplegada. A pesar del gran solapamiento del espectro de ésta última, fue posible la asignación de cada señal a residuos concretos de la proteína. Con ello pudo seguirse la evolución de las señales NH individuales en función de la concentración de urea. Un análisis termodinámico de esos datos proporcionó una descripción detallada, a nivel de residuo, del proceso de plegamiento-desplegamiento, incluyendo la caracterización de un intermediario.

El espectro HSQC es de esencial importancia en el proceso de diseño y descubrimiento de nuevos fármacos por la técnica de RMN,²⁰ debido fundamentalmente a la extrema sensibilidad de los desplazamientos químicos respecto a interacciones receptor-ligando, que pueden detectarse aún en el caso de que éstas sean de muy pequeña afinidad, lo que la hace singularmente útil con propósitos de detectarlas.

Espectroscopía de RMN tri- y multi-dimensional

En el análisis estructural de proteínas por RMN, pronto se vio que, con sólo experimentos homonucleares, no podría sobrepasarse un determinado tamaño (120-140 aa), debido al gran solapamiento de señales que se producía, incluso en los experimentos RMN-2D. La extensión a espectroscopía de RMN tridimensional (3D)²¹ fue inmediata. Los experimentos más usuales eran los correspondientes a un espectro homonuclear 2D (por ejemplo, NOESY-2D), al que se añade una tercera dimensión, el desplazamiento químico de un heteronúcleo, normalmente ^{15}N , lo que requiere el etiquetado uniforme de la proteína, que se lleva a cabo mediante la utilización de

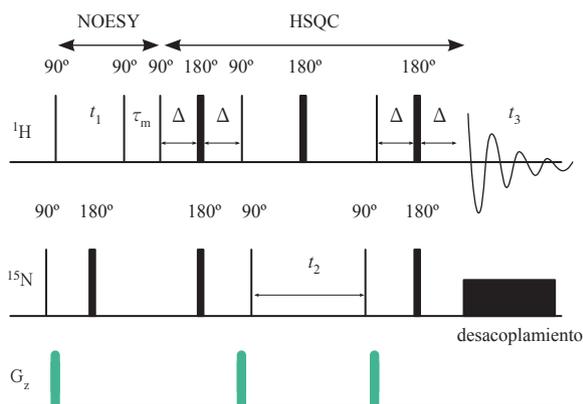


Figura 7. Secuencia de pulsos del experimento 3D ^{15}N -NOESY. Consta de dos partes: la secuencia NOESY homonuclear con desacoplamiento del ^{15}N , y del módulo HSQC, anteriormente descrito. En la fila de abajo se incluyen tres gradientes de campo pulsados, cuya finalidad es la de eliminar coherencias no deseadas.

métodos recombinantes en medios mínimos incluyendo sales de $(^{15}\text{NH}_4)^+$ como única fuente de nitrógeno. En la Figura 7 se ilustra un esquema de la secuencia de pulsos correspondiente al experimento 3D- ^{15}N -NOESY, que proporciona una serie de planos correspondientes a los efectos NOE ^1H - ^1H observados para los protones amídicos unidos a nitrógenos con un determinado desplazamiento químico.

En la Figura 8, se ilustra la estructura de la ribonucleasa α -sarcina,²² determinada en nuestro laboratorio a partir del análisis de los experimentos 2D convencionales, junto con experimentos 3D- ^{15}N -TOCSY y 3D- ^{15}N -NOESY, obtenidos a partir de una muestra uniformemente etiquetada con ^{15}N , obtenida en el Departamento de Bioquímica de la Universidad Complutense de Madrid. La α -sarcina es una ribonucleasa de 150 aa muy específica que escinde un enlace bien determinado del ácido nucleico ribosómico, inactivando el ribosoma y conduciendo a la muerte celular.

El objetivo de extender la metodología de RMN a la determinación de la estructura y dinámica de proteínas de mayor tamaño se enfrentaba al grave problema del solapamiento de señales, debido al gran aumento en el número de ellas a medida que crece el tamaño de la biomacromolécula. A la solución del problema contribuyó la utilización de muestras doblemente marcadas con ^{15}N y ^{13}C , cuya utilización ya es rutinaria en todos los laboratorios, una vez que los precios de la $u\text{-}^{13}\text{C}$ -glucosa empleada como nutriente, se han hecho accesibles. Con estas muestras es posible llevar a cabo experimentos 3D que conducen la asignación de señales a núcleos concretos de la proteína utilizando únicamente transferencias de coherencias escalares (a través de enlaces). Dado el valor similar de la constante $^1J_{^{15}\text{N}^{13}\text{C}\alpha}$ (7-11 Hz) y $^2J_{^{15}\text{N}^{13}\text{C}\alpha(i-1)}$ (4-9 Hz) es posible transferir la magnetización del ^1H amídico al ^{15}N y de éste, simultáneamente, a los $\text{C}\alpha$ del propio residuo y del residuo precedente en la secuencia, con lo que se establece una conexión entre residuos esencial para su asignación. Este experimento 3D se conoce como HNCA,²³ siglas que incluyen a los tres núcleos (^1H , ^{15}N y ^{13}C) implicados en la transferencia de coherencia. Del mismo modo, es posible establecer otras relaciones entre coherencias, tanto como para resolver ambigüedades, caso del HN(CO)CA, en el que se obtiene una correlación del ^1H y del ^{15}N con sólo el $\text{C}\alpha$ del residuo anterior, como para asignar nuevos núcleos, como en el caso del HNC(O), o los HNCACB o similares.²⁴ Con ello quedan asignados las resonancias correspondientes a los núcleos del esqueleto de la proteína, incluyendo los de la posición β .

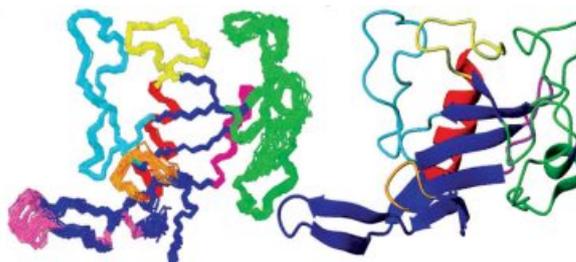


Figura 8. Izquierda: superposición de 20 estructuras obtenidas para la proteína α -sarcina (150 aa). Derecha: representación tipo cinta. La estructura se determinó utilizando una muestra uniformemente etiquetada con ^{15}N .

Los núcleos de las cadenas laterales se asignan mediante los muy eficientes experimentos HCCH-TOCSY y HCC-TOCSY.²⁴ El análisis de estos experimentos es susceptible de ser automatizado, con lo que puede llegarse a una asignación de todas las resonancias implicadas, con una limitada intervención humana.^{25,26} Una vez concluida la asignación, resulta ya más sencillo el análisis y caracterización de los espectros NOESY, de donde se derivan las restricciones de distancia, en las que se apoya la determinación de la estructura 3D de la proteína. Conocida la asignación de resonancias, la asignación de NOEs es también susceptible de ser automatizada.²⁷ Con proteínas doblemente etiquetadas es posible la determinación de estructuras de proteínas de hasta 30-40 kDa.

En la Figura 9 se ilustra la estructura de la proteína estiocolisina I (176 aa),²⁸ una toxina formadora de poros, producida por una anémona de mar, determinada en nuestro laboratorio a partir de una muestra doblemente etiquetada con ¹⁵N y ¹³C, obtenida en el Departamento de Bioquímica de la Universidad Complutense de Madrid. El objetivo era determinar su interacción con membranas y su papel en la formación del poro.

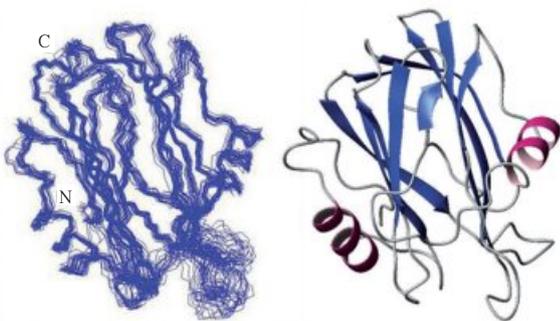


Figura 9. Izquierda: superposición de las 20 mejores estructuras de estiocolisina I (176 aa),²⁸ una toxina formadora de poros en membrana. Derecha: representación tipo cinta. Se utilizó una muestra doblemente etiquetada con ¹⁵N y ¹³C.

Gradientes de campo pulsados

También en el aspecto instrumental conviene mencionar la introducción de los gradientes de campo pulsados,²⁹ una de las técnicas tomadas en préstamo de la Resonancia Magnética de Imagen (MRI, en sus siglas inglesas), que por aquella época había llegado a su mayoría de edad, y competía en términos de igualdad con la Tomografía Axial Computerizada (TAC) e, incluso, presentaba algunas ventajas sobre ella.

Los experimentos multipulso, tales como el HSQC, descrito más arriba, suelen afectar a los spines siguiendo diferentes caminos y, como resultado, el espectro final puede contener más resonancias que las esperadas en el experimento diseñado. Hay dos modos principales de seleccionar las señales que realmente interesan: el primero es el conocido como ciclado de fases en el que el experimento se repite un número de veces en las que las fases de los pulsos se varían de una forma bien establecida. Las correspondiente *fids* se combinan de forma que las señales deseadas se sumen y las no deseadas se cancelen. El segundo, emplea los pulsos de gradiente de campo, con los que deliberadamente se introduce una inhomogeneidad en el campo magnético. Si el pulso de gradiente se establece a lo largo del eje *z* (caso más común) las magnetizaciones (o coherencias) en el plano *xy* se

desfasan y, aparentemente, se pierden. Sin embargo, si se aplica a continuación un nuevo pulso de gradiente con la fase opuesta, hace que las coherencias se re-enfoquen. Mediante una elección cuidadosa de los pulsos de gradiente, dentro de una secuencia multipulso, es posible asegurar que sólo las coherencias deseadas se re-enfoquen. Una vez superadas las dificultades técnicas en su incorporación a los espectrómetros comerciales, hoy se utilizan rutinariamente para la selección de coherencias (véase Figura 7). Una de sus obvias ventajas es su utilización en la eliminación de la señal de H₂O, disolvente empleado normalmente en las muestras de biomacromoléculas.

Aplicaciones en Química Estructural

En cuanto a lo que se refiere a la estructura de productos de interés en Química, con carácter general, y más en particular en la química de productos naturales, con masas moleculares del orden de los 1000 Da o inferiores, podía ya perfeccionarse un protocolo para la determinación de su estructura que comprende las siguientes etapas: a) determinación de la masa molecular por espectrometría de masas o cualquier otro medio; b) espectros mono-dimensionales de ¹H y ¹³C; c) espectro COSY-2D para establecer conexiones ¹H-¹H geminales y vecinales; d) espectro TOCSY-2D para determinar fragmentos moleculares conteniendo protones acoplados entre sí; e) espectro de correlación HSQC ¹H-¹³C, en donde se correlaciona cada carbono con los hidrógenos unidos a él; y f) espectro de correlación HMBC (heteronuclear multiple bond correlation) ¹H-¹³C³⁰ para completar las conexiones estructurales. Las conformaciones moleculares podrían determinarse mediante la utilización de los acoplamientos J_{HH} , y, en su caso, las J_{HC} derivables de espectros *ad hoc* 2D ¹H-¹³C. Ello se complementaría con distancias evaluadas a partir de espectros ROESY (rotating-frame NOE spectroscopy),³¹ una técnica específica para amplificar el efecto NOE para tiempos de correlación correspondientes a masas moleculares de ese orden.

Desarrollos más recientes

En la década de los 90 se continuó la carrera hacia campos más altos, llegándose progresivamente a los 700, 750, 800 y, por último, 900 MHz. Al final de la década se presentaron también los primeros prototipos de criosondas, en las que las bobinas de transmisión y recepción y toda la electrónica de la sonda van enfriadas con helio a 25K, con lo que se consigue incrementar la relación señal/ruido unas 3-4 veces, lo que en ahorro de tiempo significa, como mínimo, un orden de magnitud.

El segundo problema con proteínas de mayor tamaño es el ensanchamiento de líneas debido al aumento del tiempo de correlación τ_c de la molécula. Una solución consiste en el etiquetado de la proteína con deuterio, cuya relación giromagnética (γ_D) es 6-7 veces menor que la del ¹H, con lo que la relajación dipolar, origen de la anchura de las líneas, se reduce considerablemente, ya que depende de los cuadrados de las γ s de los núcleos involucrados. Con ello, sin embargo, se pierde la más importante fuente de información en la determinación de estructuras, los efectos NOE ¹H-¹H. Lo que suele hacerse es conservar como ¹H los protones amídicos, fáciles de introducir por intercambio con los del disolvente y los de determinados grupos metilo de alaninas, valinas, leucinas e isoleucinas mediante la adición al medio recombinante de nutrientes marcados selectivamente.

El experimento TROSY

Dentro de esa línea, a mediados de los 90, el grupo de Wüthrich, desarrolló el experimento denominado TROSY (Transverse Relaxation Optimization Spectroscopy),³² que permite obtener señales relativamente finas de proteínas de gran tamaño.

A campos magnéticos altos, la anisotropía del desplazamiento químico (el campo magnético inducido es una magnitud tensorial) puede contribuir significativamente a la relajación transversal, en competición con el mecanismo del acoplamiento dipolar. El experimento TROSY se basa en la interferencia destructiva de los dos mecanismos. En la Figura 10 (izquierda) puede verse la variación, con respecto a la intensidad del campo magnético externo, de la anchura de línea de ^{15}N , correspondiente a las dos componentes del doblete de ^{15}N acoplado al ^1H al que está unido. En una de ellas, la relajación transversal (y correspondientemente la anchura de la línea) se incrementa, mientras que en la otra componente se reduce, hasta llegar a un mínimo en las proximidades de un campo correspondiente a la frecuencia de 1000 MHz para el ^1H .

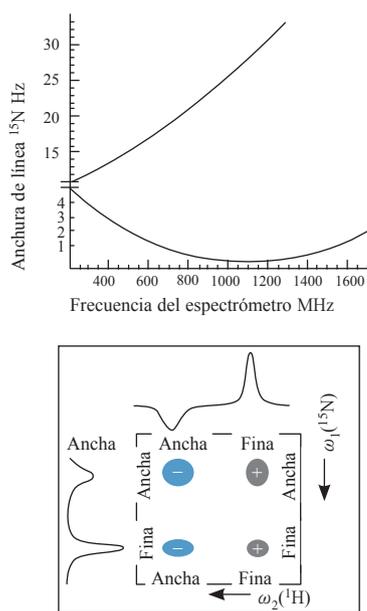


Figura 10. Izquierda: variación de las anchuras de las dos componentes del doblete de ^{15}N acoplado al ^1H al que está unido en un enlace amídico, en función de la intensidad del campo magnético. Derecha: las cuatro componentes del espectro 2D ^{15}N - ^1H acoplado, mostrando las diferentes anchuras. En el espectro TROSY, se selecciona la señal más fina de entre las cuatro.

El efecto del mecanismo de relajación de la anisotropía del desplazamiento químico (CSA en sus siglas inglesas) es mayor para los enlaces N-H amídico, C=O peptídico y C-H aromáticos, en los que la anisotropía es más acusada. En un experimento HSQC sin desacoplar se observan cuatro líneas que muestran distintos tiempos de relajación transversal y, por tanto, diversas anchuras. De ellas, se elige la línea más fina (Figura 10), lo que permite observar espectros con una resolución significativa en proteínas de 100 kDa y mayores.

El experimento TROSY suele acompañarse del llamado CRINEPT³³ (cross-correlated relaxation INEPT), utilizado en la transferencia de polarización inter-nuclear en lugar del más convencional INEPT, y que presenta sobre éste la ventaja de una ganancia en sensibilidad para moléculas grandes (200 kDa).

Acoplamiento Dipolares Residuales (RDCs)

Otro de los recientes desarrollos dignos de ser mencionados es la observación y medida de los acoplamiento dipolares residuales (RDCs).³⁴ En medios anisotrópicos, como, por ejemplo, un disolvente con las características de un cristal líquido, las moléculas en disolución pueden orientarse parcialmente a la vez que gozan de una cierta difusión rotacional, con lo que se hace posible la medida de los acoplamiento dipolares residuales, a partir de los cuales pueden determinarse las orientaciones de los vectores internucleares respecto al eje de orientación molecular (Figura 11, izquierda). Estas orientaciones constituyen una nueva relación entre un parámetro magnético y un parámetro geométrico, que resulta ser de gran utilidad en el análisis estructural. Se utilizan normalmente para refinar estructuras calculadas con base en los NOEs (Figura 11, derecha). Las RDCs presentan la ventaja de ser totalmente independiente de la principal fuente de información estructural (los efectos NOE) y de superar el mayor inconveniente de éstos: su corto alcance. Así los RDCs son especialmente útiles, por ejemplo, en la determinación de la orientación relativa de dominios en proteínas multidominio.

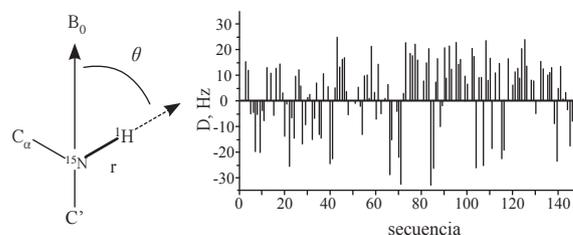


Figura 11. Izquierda: Mediante la medida de los acoplamiento dipolares residuales (RDCs) es posible determinar las orientaciones del vector que une los enlaces ^{15}N - ^1H con respecto al campo magnético. Derecha: RDCs de cada uno de los enlaces ^{15}N - ^1H de los residuos de la proteína α -sarcina (Figura 8), parcialmente orientada en el medio alquil-poli-etilén-glicol C_{12}E_6 . En este caso, los RDCs se utilizaron para refinar la estructura determinada a partir de restricciones de enlace derivadas de NOEs.³⁵

El nuevo siglo: desarrollos y perspectivas futuras

La baja sensibilidad inherente a la espectroscopía de RMN sigue constituyendo su principal problema. La carrera en el desarrollo de campos más altos prosigue con dificultad. Así, se ha tardado casi una década en conseguir la instalación del primer espectrómetro comercial de 1GHz (Lyon, Francia). La búsqueda de otros caminos para incrementar la sensibilidad, o para reducir el tiempo de medida, no cesa. Ello constituye una necesidad esencial en resonancia magnética de imagen (MRI) con fines clínicos, de la que se toman prestadas técnicas y programas.

Polarización Dinámica Nuclear (DNP)

Un importante desarrollo es la denominada polarización dinámica nuclear (DNP), con la que es posible incrementar la sensibilidad de la señal de RMN en sólidos y líquidos. En un experimento de DNP, la polarización de un electrón desapareado, endógeno o exógeno, se transfiere al núcleo de interés I mediante irradiación de la muestra con microondas. Con ello puede lograrse un gran incremento en la intensidad de la señal del núcleo, cuyo máximo teórico es el cociente de las relaciones giromagnéticas del electrón y el núcleo γ_e/γ_n , que resulta ser de 660 para el protón.

En uno de los instrumentos comerciales existentes,³⁶ la muestra, situada en el polarizador, se disuelve en H₂O-DMSO junto con una sustancia con un radical libre, se lleva a una temperatura de 1,4 K y se irradia con microondas durante un tiempo dado (15 minutos a 4 horas). Posteriormente, la muestra se disuelve de nuevo en caliente, se transfiere de forma automática al espectrómetro y se toma el espectro. Todo ello ha de hacerse rápidamente para evitar que la polarización transferida al núcleo se pierda por relajación. La técnica se aplica principalmente a núcleos de una pequeña relación giromagnética como el ¹³C o el ¹⁵N, para los que los máximos teóricos de incremento de sensibilidad son mayores. El grupo de Griffing³⁷ ha propuesto recientemente un dispositivo instrumental, conocido como TJ-DNP (salto de temperatura-DNP) que permite la acumulación de espectros (véase Figura 12), en el que sucesivamente la muestra se enfría (90 K), se polariza, se funde mediante la acción de un láser de IR para obtener finalmente el espectro. La técnica de DNP es de indudable utilidad para reducir cantidades de sustancia, tiempos de adquisición de espectros, lo que la hace especialmente útil para ser aplicada en Cinética Química.

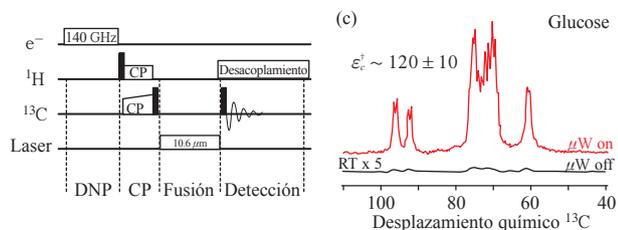


Figura 12. Experimento in situ TJ-DNP (polarización dinámica nuclear con salto de temperatura).³⁷ Izquierda, secuencia de pulsos y ciclo del experimento. Derecha: espectro ¹³C-TJ-DNP de u-¹³C₆²H₇-glucose en H₂O. La muestra contenía 3-5 mM de totalop un biradical utilizado como agente polarizador. El espectro en rojo corresponde a 1 barrido y el negro, sin polarizar, a 256. El incremento en sensibilidad obtenido es de 120.

Micro-crio-sondas

Se han hecho también progresos en el diseño y optimización de las sondas en los espectrómetros dirigidas a mejorar la sensibilidad, en especial, por reducción en el volumen de los tubos muestra y del tamaño de las bobinas de rf y su enfriamiento a temperaturas cercanas al He líquido (micro-crio-sondas). En el análisis estructural de productos naturales se ha podido llegar a obtener espectros mono- y bi-dimensionales, en tiempos razonables, utilizando tubos de 1,7 mm de diámetro (35 μ L de volumen e incluso de 1,0 mm (7 μ L) conteniendo 100-10 μ g de producto, en el rango de los nanomoles.³⁸ También ha sido posible obtener el espectro HSQC

¹H-¹⁵N de 72 μ g (0.7nm) de una pequeña proteína de 63 aa, utilizando una micro-criosonda conteniendo un tubo de 1mm de diámetro en 1,3 horas a 600 MHz.³⁹

Muestreo parcial

Tan importante como incrementar la sensibilidad es reducir el tiempo de adquisición de espectros, sobre todo en el caso de los experimentos multidimensionales, necesarios en la caracterización estructural y dinámica de bio-macromoléculas. Si bien en una de las dimensiones, la evolución de los spines nucleares se detecta mediante el procedimiento clásico de medir la corriente inducida en la bobina receptora, en las demás dimensiones es necesario el registro de un número de espectros (que determina la resolución deseada) con un incremento dado en un tiempo de demora entre pulsos, que determina la anchura de barrido. El tiempo experimental requerido para obtener un espectro n D se incrementa aproximadamente en dos órdenes de magnitud por dimensión,⁴⁰ con lo que un espectro 4D puede llevar varios días, lo que resulta impracticable. La solución al problema está en tratar de reducir el muestreo de espectros en las dimensiones indirectas, sin pérdida de sensibilidad y sin pérdida de información.

El procedimiento más aplicado con carácter general es de evitar el muestreo total de $n_1 \times n_2$, eligiendo incrementos conjuntos de los tiempos de evolución en las dimensiones indirectas (t_1 y t_2), lo que se conoce como muestreo radial: en el primer caso, tendríamos un rectángulo lleno de puntos filas y columnas, mientras que en el segundo, tendríamos rectas de distinta pendiente, partiendo del origen ($t_1=t_2=0$).

Los espectros resultantes de un muestreo radial son equivalentes a proyecciones 2D, a partir de los cuales es posible reconstruir el espectro 3D. Existen distintos procedimientos para la reconstrucción de la información total del espectro 3D.^{41,42,43} Con estas técnicas de reducción de la dimensionalidad es posible ahorrar una enorme cantidad de tiempo experimental, que puede alcanzar varios órdenes de magnitud, en especial para $n > 3$.

Existen otras dos formas de reducir el tiempo de experimento: la primera es la de sustituir una de las coordenadas de muestreo por pulsos selectivos de frecuencia (espectroscopia Hadamar), que exige el conocer de antemano el espectro y suele limitarse a la detección de unas pocas resonancias. En la segunda, que examinaremos a continuación, se sustituye el muestreo en el tiempo por una coordenada (RMN ultra-rápida).

Espectroscopia de RMN ultra-rápida

En el año 2002, el grupo de Frydman introdujo la denominada espectroscopia de RMN ultra-rápida,⁴⁴ por la que es posible obtener un espectro 2D, en un sólo barrido. La evolución de los spines codificada por los incrementos de tiempo en la dimensión indirecta se consigue mediante la utilización de un gradiente de campo en la dirección z , en combinación con un tren de pulsos selectivos en esa dirección. Con la discriminación espacial en la adquisición directa en t_2 y posterior Transformación Fourier se obtiene el espectro 2D. Mediante esta técnica pueden obtenerse los distintos tipos de espectros 2D (COSY, TROSY y NOESY), en un tiempo de fracciones de segundo. La técnica se ha extendido también a la obtención de espectros 3D y 4D. Es especialmente útil para el seguimiento de cinéticas y detección y caracterización de intermediarios de reacción.

Pulsado rápido

En todos los experimentos de RMN, incluidos los mono-dimensionales, es preciso esperar un cierto tiempo antes de reciclar, para permitir que los spines nucleares se relajen y vuelvan al estado de equilibrio. Estos tiempos suelen ser de varios centenares de milisegundos o de segundos. Otra forma de acortar el tiempo de experimento es la de intentar reducir ese tiempo de espera. Eso es lo que se consigue con el método desarrollado por Pervushin,⁴⁵ que consiste en incrementar la relajación longitudinal (LRE, longitudinal relaxation enhancement).

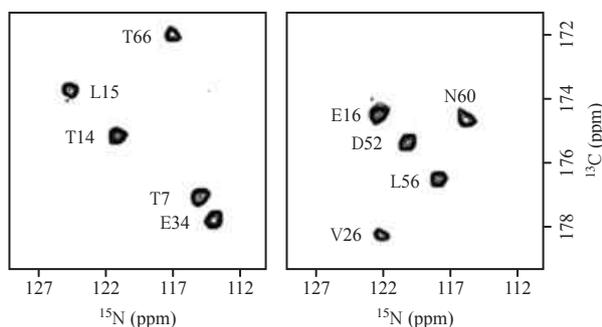


Figura 13. Planos correspondientes a dos valores de δ del protón H-N, de un espectro 3D-HNCO de ubiquitina 1,9 mM, obtenido a 600 MHz mediante la combinación de la técnica BEST con la de la reconstrucción de 6 proyecciones, en un tiempo total de tan sólo 2 minutos.⁴⁶ El tiempo de reciclado fue de 50 ms.

La idea es que los spines nucleares relajan más rápido si los spines nucleares que los rodean (otros núcleos de la molécula o los del disolvente) no están excitados. Por ello, se excitan sólo un tipo de núcleos de la molécula, por ejemplo, los protones de los enlaces amídicos de una proteína. El resultado es que los tiempos de reciclado se reducen significativamente y, con ello, el tiempo de experimento total. Paralelamente se obtiene un incremento de la sensibilidad. Existen varios programas que incorporan esta idea, también conocida como la de pulsado rápido, de los cuales el más general es el denominado BEST (Band Selective Excitation Short Transients).⁴⁶ En la Figura 14, se muestra una aplicación de combinada del programa BEST con la técnica de reconstrucción de proyecciones.

Detección directa de señales de heteronúcleos

Otro de los desarrollos recientes, ligado a un específico diseño de sondas *ad hoc* es la de la detección directa de heteronúcleos, fundamentalmente ^{13}C . Es precisamente ese diseño especial el que logra compensar en parte la menor sensibilidad del ^{13}C , debida a su menor relación giromagnética. Este hecho, sin embargo, puede constituir una cierta ventaja, pues sus interacciones dipolares serán también menores, lo mismo que sus velocidades de relajación, con el resultado de que la anchura de sus señales será menor. Al igual que para los experimentos 3D que involucran al ^1H , existe un conjunto de experimentos en los que las coherencias se transfieren y se detectan exclusivamente a través de heteronúcleos⁴⁷ y que se utilizan en proteínas, de la misma manera que en el caso del ^1H , con propósitos de identificación de residuos y de asignación específica de secuencia. La detección en ^{13}C presenta indudables ventajas en ciertos casos. El espectro 2D-HSQC ^{15}N - $^{13}\text{C}(\text{O})$,⁴⁸ por ejemplo, incluye a las prolinas y presenta una dispersión mucho mayor en la dimen-

sión horizontal (^{13}C) que en el HSQC ^1H - ^{15}N , donde dicha dimensión corresponde al ^1H , lo que resulta ser muy conveniente en el análisis de estructuras residuales en proteínas intrínsecamente desplegadas. Donde la detección directa de ^{13}C resulta ser de especial utilidad es en el caso de proteínas con centros paramagnéticos. De hecho, fue el grupo de Bertini en Florencia,⁴⁹ que trabaja con esos sistemas, quien se mostró muy activo en promover su desarrollo. La interacción dipolar electrón-núcleo es un mecanismo adicional de relajación en esos casos, y el más importante. La velocidad de relajación depende de la distancia del núcleo al centro paramagnético y del cuadrado de la relación giromagnética del núcleo observado, por lo que el ^{13}C se verá mucho menos afectado que el ^1H . En consecuencia, las resonancias protónicas más próximas al centro paramagnético se ensanchan y desaparecen, mientras que las señales de ^{13}C en esas zonas pueden seguir detectándose.

Desplazamientos químicos y estructura molecular

En años recientes se han hecho grandes progresos en la utilización de los desplazamientos químicos como fuente de información estructural. Es bien conocido que, en el proceso de asignación, se obtienen como datos los desplazamientos químicos de todos los átomos que dan lugar a resonancias observables, una riquísima información realmente infrutilizada. En la determinación de estructuras de proteínas, esta información se utiliza de forma parcial, como, por ejemplo, para localizar segmentos de estructura secundaria, o para imponer restricciones sobre los ángulos del esqueleto ϕ y ψ , mediante el frecuentemente utilizado programa TALOS.⁵⁰ Más recientemente, los desplazamientos químicos se han utilizado para refinar estructuras calculadas en base a NOEs e, incluso, para proponer *de novo* una estructura 3D para una proteína a partir de la secuencia y de sólo los desplazamientos químicos.⁵¹ Muchos de los procedimientos utilizados en este sentido (CS-ROSETTA,⁵² CHESIRE,⁵³ y CS23D⁵⁴) se fundamentan en la siempre creciente base de datos de desplazamientos químicos elaborada con datos de proteínas ya analizadas. Lo que se ha denominado el “Santo Grial”,⁵¹ el cálculo de estructuras de proteínas, con base exclusivamente en los desplazamientos químicos, parece estar cercano mediante procedimientos heurísticos.

Cálculos mecano-cuánticos

El verdadero “Santo Grial” consistiría en determinar la estructura a partir de primeros principios, es decir, mediante cálculos de Mecánica Cuántica, lo que involucraría dos pasos: uno, poder calcular con exactitud los desplazamientos químicos a partir de una estructura y dos, realizar el proceso inverso, es decir, determinar la estructura a partir de los desplazamientos químicos.

En el cálculo de desplazamientos químicos por métodos de mecánica cuántica se están consiguiendo importantes progresos. El método más utilizado es el denominado GIAO (gauge-including atomic orbitals).⁵⁵ En los cálculos de apantallamientos, los resultados dependen de la elección del origen o “gauge” del potencial vector que describe el campo magnético total en la posición de cada electrón. En el método GIAO se introduce una base de orbitales atómicos dependientes del “gauge”, con la que se obvia esa dificultad. El método GIAO es rápido, preciso y relativamente insensible a la elección del conjunto de orbitales base y puede incluir los efectos de la

correlación electrónica, imprescindibles para el cálculo de apantallamientos y constantes de acoplamiento. La forma más eficiente de incorporar los efectos de correlación electrónica es mediante la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT),⁵⁶ por lo que los métodos DFT-GIAO son los más utilizados corrientemente. Los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C pueden hoy calcularse, mediante estos métodos, con errores del orden de 0,2 ppm y 1 ppm, respectivamente. Para moléculas pequeñas o péptidos de pocos residuos, los tiempos de cálculo son muy razonables. En el ejemplo de la Figura 14 se pone de manifiesto la utilidad de estos cálculos con efectos estructurales. Veremos cómo con ellos se solucionó de forma tajante el polémico caso del hexaciclínol, un producto natural extraído del hongo *Panus rudis*.

Sobre la base de los espectros de RMN, el grupo de La Clair asignó la estructura 1 al producto natural y realizó su síntesis total.⁵⁷ La estructura fue contestada por el grupo de Rychnovsky⁵⁸ sobre la base de unos cálculos preliminares de desplazamientos químicos de ^{13}C , proponiendo la estructura 2. Porco *et al.*⁵⁹ realizaron la síntesis total sobre la base de la estructura 2, que confirmaron mediante Rayos X.

La Clair sugirió entonces que las dos estructuras podrían dar lugar a un mismo espectro de RMN. La disyuntiva de si dos moléculas, tan complicadas como esas, pueden tener un mismo espectro de RMN fue aclarada por Saiellie y Bugno,⁶⁰ que calcularon con mayor precisión los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de ambas estructuras, así como las constantes de acoplamiento ^1H - ^1H . Las dos estructuras dan lugar a espectros distintos, y los resultados se inclinan sin lugar a dudas hacia la estructura 2: así, los errores medios en los δ 's de ^1H son de 0,2 ppm frente a 0,4, y los de ^{13}C de 4,1 ppm frente a 7,1. Las

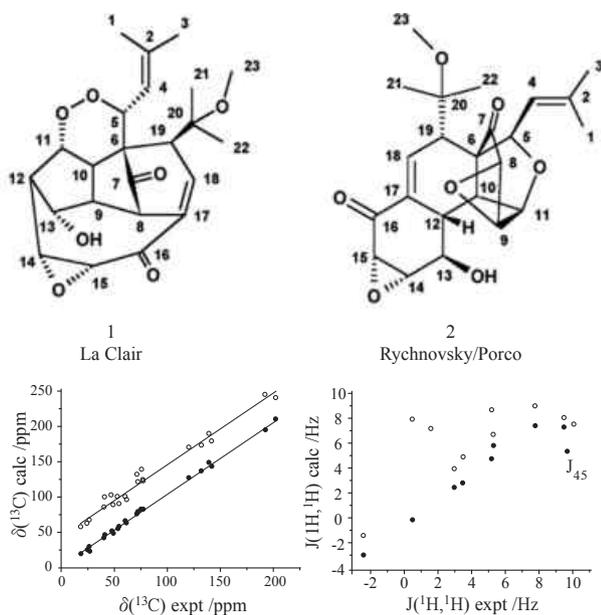


Figura 14. Estructuras propuestas por La Clair y por Rychnovsky/Porco para el hexaciclínol. Abajo, izquierda, δ 's (^{13}C) calculadas y observadas para 1 (sin relleno) y 2 (con relleno). La escala vertical está desplazada para 1, por claridad. RMSDs: para (1) 4,1 ppm; para (2) 7,1 ppm. Abajo, derecha, J_{HH} calculadas y observadas. La señalada con J_{45} puede venir afectada por un equilibrio conformacional.

constantes de acoplamiento corroboran definitivamente a la estructura 2 como la verdadera (véase Figura 14).

Claramente, en el campo de estructura de proteínas estamos lejos de poder alcanzar el objetivo, por el gran número de átomos a tratar y por la naturaleza fundamentalmente terciaria de las interacciones que determinan el plegamiento. Es de esperar que con el desarrollo de ordenadores más rápidos y capaces, ello sea posible en un futuro no muy lejano.

Procesos dinámicos

La información sobre procesos dinámicos ha ido siempre unida a la información estructural en espectroscopía de RMN. La sensibilidad de la misma a movimientos moleculares de un amplio abanico de tiempos, que van desde el los picosegundos a horas o días, es bien conocida.⁶¹ Todos los parámetros magnéticos proporcionan datos que pueden interpretarse en términos de procesos dinámicos, promediándose cuando éstos son rápidos y dando lugar a valores individuales de las estructuras que se intercambian cuando el proceso es lento. Cuando el proceso es muy rápido, caso de los segmentos de proteínas con flexibilidad interna con tiempos de correlación menores que el de difusión rotacional, las velocidades de relajación de los núcleos de ^{15}N ($1/T_1$) y ($1/T_2$) junto con los valores del NOE ^1H - ^{15}N dan una medida de las amplitudes y frecuencias de esas dinámicas. En el extremo opuesto, las medidas de la velocidad de intercambio de los protones ^1H - ^{15}N con los deuterones del disolvente cuando las muestras se disuelven en $^2\text{H}_2\text{O}$ proporcionan o bien la velocidad de desplegamiento, forma nativa \leftrightarrow forma desnaturalizada, o la energía libre correspondiente al equilibrio. En casos intermedios, es posible obtener a la vez información cinética e información termodinámica.

Dispersión de la relajación

Hay que destacar, dentro de este campo, el experimento propuesto por el grupo de Kay,⁶² denominado dispersión de la relajación. El experimento CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gil) es conocido desde los primeros tiempos de la técnica y se utiliza fundamentalmente para la medida de la velocidad de relajación transversal ($R_2=1/T_2$). Consiste en un tren de pulsos de spin-eco con una frecuencia dada (véase Figura 15). La curva de dispersión de la relajación (a la derecha de la Figura) corresponde a un sistema en intercambio rápido. Cuando existe intercambio entre dos posiciones con desplazamientos químicos distintos (Ω_A y Ω_B), en el caso de que la frecuencia $2n$ sea pequeña ($n=2$ en la Figura), las fases en el plano xy ($\varphi_A=\Omega_A\tau$ y $\varphi_B=\Omega_B\tau$) se intercambian, con el resultado de que, el re-enfoque no es tan efectivo y se produce una

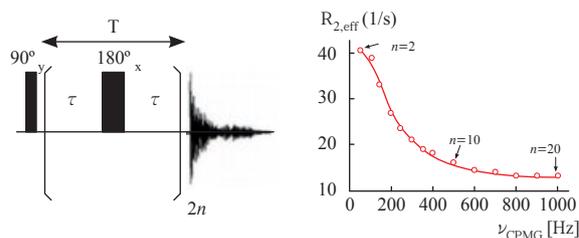


Figura 15. Izquierda: tren de pulsos CPMG. Derecha: curva de dispersión de la relajación, obtenida por un sistema en intercambio conformacional, variando la frecuencia de repetición en el tren de pulsos CPMG.

disminución de la amplitud de la señal, lo que corresponde a una contribución adicional a la relajación. A medida que se incrementa la velocidad de repetición, disminuye la probabilidad de que se produzcan intercambios en el tiempo τ , con lo que la velocidad de relajación eficiente disminuye, hasta que, cuando la frecuencia es muy grande ($n=20$), $R_{2,eff}$ es la misma que si no existiera intercambio. Lo importante es que, a partir del análisis de las curvas de dispersión de la relajación, es posible obtener información cinética (la velocidad de intercambio), termodinámica (la población relativa de los sitios que se intercambian) y estructural (la diferencia entre los desplazamientos químicos de los mismos). El experimento resulta de gran utilidad en la detección y caracterización de estados excitados o intermediarios en el proceso de plegamiento con una población de tan sólo 0.5% en relación a la especie mayoritaria. Es aplicable a procesos dinámicos de intercambio con escalas de tiempos característicos de 100 s^{-1} a 2000 s^{-1} entre los que se encuentran muchos procesos de interés químico y bioquímico.

Junto a la espectroscopía de RMN de alta resolución, se han hecho grandes progresos en espectroscopía de RMN de alta resolución en estado sólido, cuyos resultados prometen ser de gran utilidad, por ejemplo, en la determinación de estructuras de proteínas de membrana. Su descripción merecería la atención y el espacio dedicado al presente trabajo.

Agradecimientos

Quiero agradecer vivamente a todos mis colaboradores del pasado y del presente, por su excelente trabajo, el cual ha contribuido a mantener, durante más de 40 años, a pesar de carencias y dificultades, un nivel más que digno de la Espectroscopía de RMN en nuestro país.

Bibliografía

- J. W. Emsley and J. Feeney, *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1995**, *28*, 1–9.
- M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.
- R. R. Ernst and W. A. Anderson, *Rev. Sci. Instrum.* **1966**, *37*, 93–102.
- E. Gallego, J. Herranz, J. L. Nieto, M. Rico, J. Santoro, *Int. J. Pept. Protein. Res.* **1983**, *21*, 242–53.
- M. Rico, J. L. Nieto, J. Santoro, F. J. Bermejo, J. Herranz, E. Gallego, *FEBS Lett.* **1983**, *162*, 314–319.
- M. Norte, R. González, J. J. Fernández, M. Rico, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7437–7446.
- J. Jeener, Ampère Summer School, Basko Polje, Yugoslavia, **1971**, (no publicado).
- A. Bax, *Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance in Liquids*, Reidel Publishing Co., Dordrecht/ Boston/ Lancaster, **1982**.
- W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2229–2246.
- R. R. Ernst and L. Braunschweiler, *J. Magn. Reson.* **1983**, *53*, 521–528.
- J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachmann, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546–4553.
- K. Wüthrich, *NMR of proteins and nucleic acids*, John Wiley and Sons, New York, USA, **1986**.
- M. P. Williamson, T. F. Havel, K. Wüthrich, *J. Mol. Biol.* **1985**, *182*, 295–315.
- M. Rico, M. Bruix, J. Santoro, C. González, J. L. Neira, J. L. Nieto, J. Herranz, *Eur. J. Biochem.* **1989**, *183*, 623–38.
- J. Santoro, C. González, M. Bruix, J. L. Neira, J. L. Nieto, J. Herranz, M. Rico, *J. Mol. Biol.* **1993**, *229*, 722–34.
- R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaum, *Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions*, Clarendon Press, Oxford, **1987**.
- G. Bodenhausen, D. J. Ruben, *Chem. Phys. Lett.* **1980**, *69*, 185–189.
- G. A. Morris, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 760–762.
- P. García, L. Serrano, M. Rico, M. Bruix, *Structure* **2002**, *10*, 1173–1185.
- 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., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *9*, 738–745.
- D. Marion, L. E. Kay, S. W. Sparks, D. A. Torchia, A. Bax, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1515–1517.
- J. M. Pérez-Cañadillas, R. Campos-Olivas, J. Lacadena, A. Martínez del Pozo, J. G. Gavilanes, J. Santoro, M. Rico, M. Bruix, *Biochemistry* **1998**, *37*, 15865–15876.
- L. E. Kay, M. Ikura, R. Tschudin, A. Bax, *J. Magn. Reson.* **1990**, *89*, 496–514.
- J. Cavanagh, W. J. Fairbrother, A. G. Palmer III, M. Rance, N. Skelton, *Protein NMR Spectroscopy. Principles and Practice*, Academic Press, **2007**.
- M. C. Baran, Y. J. Huang, H. N. Moseley, G. T. Montelione, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3451–3456.
- D. Malmodin, C. H. Papavoin, M. Billeter, *J. Biomol. NMR* **2003**, *27*, 69–79.
- P. Güntert, *Eur. Biophys. J.*, **2009**, *38*, 129–143.
- I. Castrillo, N. A. Araujo, J. Alegre-Cebollada, J. G. Gavilanes, A. Martínez del Pozo, M. Bruix, *Proteins* **2010**, *78*, 1959–1970.
- R. E. Hurd, *J. Magn. Reson.* **1990**, *87*, 422–428.
- A. Bax, M. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093–2094.
- A. A. Bothner-by, R. L. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 811–813.
- K. Pervushin, R. Riek, G. Wider, K. Wüthrich, *Proc. Nat. Sci. USA* **1997**, *94*, 12366–12371.
- Riek R., K. Pervushin, K. Wüthrich, *Trends Biochem. Sci.* **2000**, *25*, 462–468.
- J. R. Tolman, J. M. Flanagan, M. A. Kennedy, J. H. Prestegard, *Proc. Nat. Sci. USA* **1995**, *92*, 9279–9283.
- M. F. García-Mayoral, D. Pantoja-Uceda, J. Santoro, A. Martínez del Pozo, J. G. Gavilanes, M. Rico, M. Bruix, *Eur. Biophys. J.* **2005**, *34*, 1057–1065.
- J. H. Ardenkjaer-Larsen, B. Fridlung, A. Gram, G. Hansson, L. Hansson, M. H. Lerche, R. Servin, M. Thaning, K. Golman, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2003**, *100*, 10158–10163.
- T. Maly, G. T. Debelouchina, V. S. Bajaj, K. Hu, Ch. Joo, M. L. Mak-Jurkauskas, J. R. Sirigiri, P. C. A. van der Wel, J. Herzfeld, R. J. Temkin, R. G. Griffin, *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 52211–52219.
- T. F. Molinski, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 321–329.
- J. M. Aramini, P. Rossi, C. Ankin, R. Xiao, G. T. Montelione, *Nat. Methods* **2007**, *4*, 491–493.
- I. C. Felli, B. Brutscher, *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 1356–1368.
- E. Kupče, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13958–13959.
- S. Kim, T. Szyperski, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1385–1393.
- D. Malmodin, M. Billeter, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13486–13487.
- L. Frydman, T. Scherf, A. Lupulescu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 15858–15862.

45. K. Pervushin, B. Vögeli, A. Eletski, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12898–12902.
46. P. Schanda, H. Van Melckebeke, B. Brutscher *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9042–9043.
47. V. Csizmok, I. C. Felli, P. Tompa, L. Banci, I. Bertini, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16873–16879.
48. W. Bermell, I. Bertini, I. C. Felli, R. Peruzzini, R. Pieratelli, *ChemPhysChem* **2010**, *11*, 689–695.
49. I. Bertini, B. Jiménez, M. Piccioli, *J. Magn. Reson.* **2005**, *174*, 125–132.
50. Y. Shen, F. Delaglio, G. Cornilescu, A. Bax, *J. Biomol. NMR* **2009**, *44*, 213–223.
51. D. S. Wishart, *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2010**, en la imprenta. doi:10.1016/j.pnmrs.2011. 58, 62–87.
52. R. Das, D. Baker, *Annu. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 363–382.
53. K. J. Kohlhoff, P. Robustelli, A. Cavalli, X. Salvatella, M. Vendruscolo, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13894–13895.
54. D. S. Wishart, D. Arndt, M. Berjanskii, P. Tang, J. Zhou, G. Lin, *Nucleic Acid Res.* **2008**, *36*, W496–502.
55. K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251–8260.
56. C. Van Müllen, en *Calculation of NMR and EPR Parameters*, (Eds. M. Kaupp, M. Bühl and V. G. Malkin), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, p. 85.
57. J. J. La Clair, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2769–2773.
58. S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2895–2898.
59. J. A. Porco Jr., S. Su, X. Lei, S. Bardhan, S.D. Rychnovsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5790–5792.
60. G. Saielli, A. Bugno, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1409–1412.
61. A. K. Mittermaier, L. E. Kay, *Trends Biochem. Sci.* **2009**, *34*, 601–611.
62. D. M. Korzhnev, L. E. Kay, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 442–451.

V Reunión Químico- Orgánica del Mediterráneo
III Reunión del Grupo Especializado de Química
de Productos Naturales de la RSEQ

V REQOMED III REGPRONAT

CÁDIZ
8-10 DE JUNIO, 2011

<http://www.vreqomed2011.com/>



UCA | Universidad de Cádiz

JUNTA DE ANDALUCÍA

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN

Información (bio)química de calidad

Eva Aguilera-Herrador, Miguel Valcárcel

Resumen: El producto del Análisis, tercer componente básico de la Química, es la información (bio)química, la cual puede ser de muy variada naturaleza. En este artículo se pretende ofrecer una visión actual y futura de la Química Analítica ampliando sus referencias tradicionales y enfatizando en los denominados compromisos de calidad entre la metrología y la resolución de problemas teniendo siempre presente la calidad de la información generada.

Palabras clave: Química Analítica, información (bio)química, compromisos de calidad, metrología, resolución de problemas.

Abstract: The output of the Analysis, the third basic component of Chemistry, is the (bio)chemical information, which can be of different types. The main purpose of this article is to show a present and future vision of Analytical Chemistry by expanding the traditional references and considering the named "quality compromises" between metrology and problem solving, taking always into account the quality of the information generated.

Keywords: Analytical Chemistry, (bio)chemical information, quality compromises, metrology, problem solving.

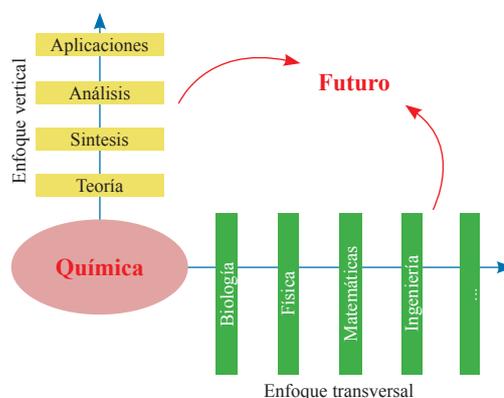
Introducción

Los avances científicos y tecnológicos se encuentran casi siempre en las denominadas interfases entre áreas, subáreas y disciplinas científico-técnicas. Estas interfases no han de entenderse como barreras, sino como lugares de encuentro, crisoles de conocimientos y experiencias diferentes y complementarias, caldos de cultivo que conducen a dichos avances. En el ámbito de la Química se pueden diferenciar dos tipos de interfases: a) *Interfases internas* entre las áreas básicas de la Química (Q. Física, Q. Orgánica, Q. Analítica, Q. Inorgánica y Q. Aplicada), que deben tender a desvanecerse si se consideran como barreras que impiden los avances; así es como ocurre en países tecnológicamente avanzados; y b) *Interfases externas* con otras áreas, como Biología, Física, Matemáticas, Ingeniería, etc.

Una de las tendencias de futuro de la Química es intensificar las actividades científico-técnicas en la gran variedad de interfases mediante la conjunción de un doble enfoque vertical (interno) y transversal (externo), tal como se materializa en el Esquema 1.

Nadie duda que la interdisciplinariedad es una incuestionable vía de progreso. A modo de ejemplo, puede usarse el papel

trascendental de la Química en la evolución desde la Biología Clásica (Genética de las poblaciones, Citología/Histología, Bioquímica Clásica, Botánica, Zoología, etc.) en diferentes etapas hasta la Biología Molecular, que supone ya una de las vías más claras de progreso científico en la Biología.



Esquema 1. El doble enfoque de la Química Actual basado en las interfases interna y externa que se debe establecer para el progreso.

Las reacciones químicas son la base de los procesos naturales que ocurren en los seres vivos: el rol de la Química es indiscutible. Un ejemplo reciente de la débil barrera que separa a la Química de la Biología es el premio Nobel de Química concedido a Tsien, Chalfie y Shimomura por sus trabajos sobre la proteína GFP; tanto ésta como en sus versiones mutadas han servido de base para observar, identificar y codificar otras proteínas y péptidos en células; es decir, se trata de una herramienta para fines info-analíticos en el ámbito de la Bioquímica y la Biología Molecular.¹

Con la mirada hacia adelante pueden considerarse desafíos de la Química, entre otros, los siguientes: 1) La Química de la Vida; 2) La Química Sostenible en el ámbito medioambiental (Química Verde); 3) La Nanoquímica; 4) Las nuevas tecnologías en el sentido más amplio de la palabra; 5) La fuente informativa fiable y eficiente; y 6) La divulgación adecuada e inteligente de lo que es y supone la Química en el ámbito social y económico.



E. Aguilera-Herrador¹



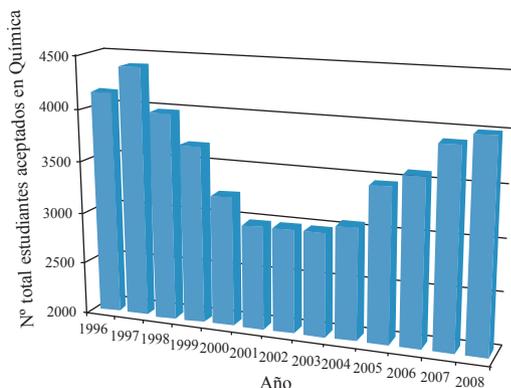
M. Valcárcel²

¹ Technical University of Wien
Inst. Chemical Technology and Analytics, Austria
C-e:a92aghee@uco.es

² Universidad de Córdoba
Dpto. Química Analítica Campus de Rabanales
C-e:qalvacam@uco.es

Recibido: 20/09/2010. Aceptado: 26/10/2010.

Qué duda cabe que la divulgación ha sido un punto débil de la Química, lo que ha podido propiciar que la sociedad tenga una impresión negativa de la misma. Ello se ha reflejado en el notable descenso de estudiantes de nuevo ingreso en estudios de Química en las últimas décadas. En Gran Bretaña esta discriminación se frenó al inicio del siglo XXI y en 2004 ya empezó a crecer el número de estudiantes de nuevo ingreso (ver Esquema 2).² En España se ha producido el mismo fenómeno, pero con un desfase de 4-5 años, de tal forma que actualmente el número de estudiantes de primer curso universitario de Química (2009-2010) ha crecido en casi todas las universidades españolas.



Esquema 2. Evolución del número de estudiantes de nuevo ingreso en los estudios de Química en Gran Bretaña. Adaptado de la referencia 2.

Los estudios universitarios de Química están en expansión debido a la minimización de la mala imagen social de la Química y al creciente grado de empleabilidad de los egresados. La Química se encuentra entre las 15 titulaciones más demandadas en España, según el informe de Infoempleo en 2008.³

En enero de 2006 la revista Química e Industria publicó un artículo en su sección “claves” sobre “Las fronteras de la Química en el siglo XXI”, en el que eminentes químicos españoles resumían magistralmente las tendencias más significativas de la Química,⁴ que vienen a coincidir con los desafíos antes mencionados, con la excepción de no considerar a la Química como una fuente informativa fiable y eficiente tanto para uso interno como externo.

En el presente artículo se pretende racionalizar y enfatizar la importancia de una información (bio)química de calidad para tomar decisiones correctas y a tiempo tanto en el ámbito interno químico (ej. síntesis) como externo (ej. potabilidad de un agua). Es una faceta que no ha sido plenamente reconocida entre los químicos europeos, pero su impacto es de gran trascendencia teórica y práctica en otros países desarrollados como USA y Japón.

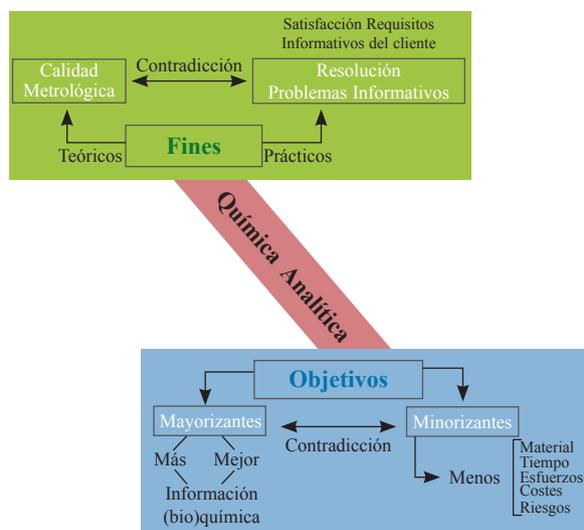
La iniciativa de los países del Tercer Mundo para la declaración de las Naciones Unidas del año 2011 como Año Internacional de la Química⁵ es muy prometedora, ya que se reconoce tanto el importante rol de la Química para contribuir a lograr un mundo mejor como la necesidad de mejorar la deteriorada imagen social que actualmente tiene. Este artículo pretende contribuir a esta celebración considerando al Análisis como tercer componente básico de la Química, además de la Teoría y la Síntesis.

La Química Analítica hoy y mañana

La Química Analítica ha evolucionado espectacularmente en las últimas décadas tanto en España como en Europa. Para alcanzar el ámbito que le corresponde en el seno de la Química se han tenido que redoblar los esfuerzos de los químicos analíticos para *desfacer entuertos* y así desterrar progresivamente la mala imagen que tienen de ella muchos colegas (ej. marchas analíticas). De hecho, hay muchos indicadores (ej. % de profesorado numerario respecto al total de la Química, número medio de sexenios concedidos por la CENAI, etc.), que demuestran avances incontestables. El problema radica en la concepción de la Química Analítica, que si se enfoca correctamente debe equipararse a otras áreas de la Química (Q. Orgánica, Q. Física y Q. Inorgánica).

La Química Analítica se puede definir escuetamente con cuatro aproximaciones simples y complementarias entre sí:⁶ A) Es la disciplina que asume la responsabilidad del Análisis, que es, además de la Teoría y la Síntesis, el tercer componente básico de la Química, diferenciado nitidamente de la faceta aplicada de la Química, que está relacionada con los componentes básicos; B) Es la disciplina cuya diana es la generación de información (bio)química; C) Es la disciplina de las medidas (bio)químicas; y D) Es la disciplina de la Química relacionada directamente con la metrología en Química y Bioquímica. De la conjunción de estos enfoques básicos se deducen otras definiciones^{7,8} más amplias y convencionales, cuyo desarrollo rebasa los propósitos de este artículo.

En el Esquema 3 se muestran de forma gráfica los *finis-diana*, así como los *objetivos* más concretos de la Química Analítica. Ambos complementan su definición. Son dos los fines químico-analíticos: 1) Alcanzar la máxima calidad metroológica (máxima exactitud, mínima incertidumbre); y 2) Resolver problemas analíticos, es decir, alcanzar la satisfacción informativa del cliente que demanda la información. Por otra parte, la Química Analítica tiene objetivos mayorizantes, los cuales pueden resumirse en la búsqueda de información analítica más amplia y de mayor calidad, y

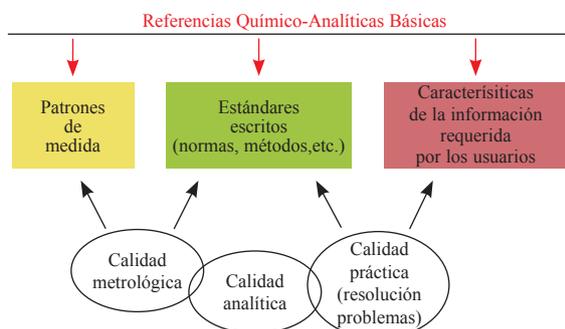


Esquema 3. Visión sintética de los fines y objetivos de la Química Analítica hoy y mañana.

también objetivos minorizantes, que se resumen en el empleo de menos material, menor tiempo, con menores esfuerzos humanos, menos costes y menos peligros para el operador y medioambiente (ej. métodos “verdes” de análisis).⁹

Uno de los aspectos clave de la Química Analítica es la contradicción tanto entre los dos fines entre sí como entre los objetivos, tal como se ha mostrado en el Esquema 3, que conducen a decisiones que son compromisos bien establecidos entre la calidad y la resolución del problema analítico y entre los objetivos mayorizantes y minorizantes. No puede tener el mismo enfoque la determinación de la humedad de un pienso que la determinación de la ley de una partida de oro de importación. Estos *compromisos de calidad analítica*¹⁰ son la esencia de la relación entre la teoría y la práctica en la Química Analítica.

Los *estándares básicos* en Química Analítica han sido desde hace siglos los patrones de medida (medir es comparar) y los estándares escritos (ej. métodos oficiales de análisis). A ellos, y de acuerdo con el Esquema 3, debe añadirse un tercer estándar frecuentemente olvidado: la información requerida por el cliente con todas sus características y el conocimiento del fin con el que se van a emplear. Esto se refleja en el Esquema 4, en el que puede observarse también la integración de los conceptos de calidad en Química Analítica relacionados con sus respectivas referencias.¹¹

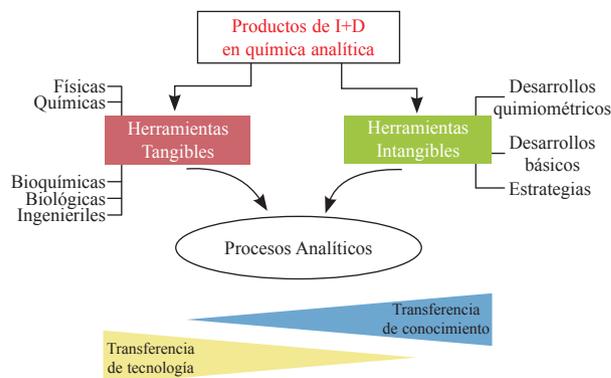


Esquema 4. Los tres estándares básicos de la Química Analítica y su relación con los dos conceptos complementarios de la calidad analítica.

La Química Analítica, como toda disciplina científica tiene unos *fundamentos propios* que la consagran como independiente. Se pueden resumir en las siguientes palabras clave: información, metrología, trazabilidad, propiedades analíticas, procesos analíticos y problema analítico. Asimismo, tiene una serie de fundamentos compartidos con otras áreas de la Química, con la Física, con las Matemáticas, con la Biología y con la Informática, entre otras.

Si se tiene en cuenta la nueva definición de “producto” de la ISO, la Química Analítica como disciplina tiene una serie de *productos de I+D+I* que le confieren esta identidad propia. En el Esquema 5 se resumen los “productos” de I+D y la transferencia diferenciada de conocimiento y de tecnología, aunque la mayoría de las veces es difícil establecer una distinción entre ellas.¹²

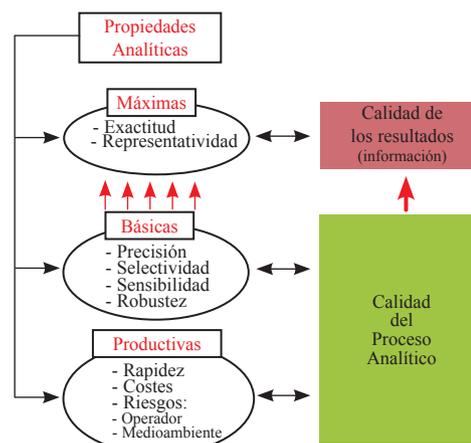
Los “productos” pueden ser herramientas tangibles de variada naturaleza: física (ej. instrumentos de medida), química (ej. nuevos reactivos, sorbentes, disolventes, etc.), bioquímica (ej. enzimas inmovilizadas, anticuerpos), biológica (ej. tejidos naturales como componentes de electrodos) e ingenieriles (ej. extracción de fluidos supercríticos a escala analítica).



Esquema 5. Diagrama de los “productos” (herramientas, procesos) analíticos derivados de la I+D en Química Analítica, así como de la transferencia de tecnología y conocimiento (de la referencia 12).

Los “productos” intangibles de I+D de la Química Analítica, tales como los desarrollos quimiométricos (ej. tratamiento de datos espectrales para que la espectroscopia NIR sea tan útil como método directo de análisis), nuevos métodos de calibración, procedimientos prácticos para medir las incertidumbres, guías y normas escritas (requisitos de calidad para laboratorios de rutina contenidos en la ISO 17025) y estratégicos (ej. sistemas de vanguardia retaguardia, que se comentarán posteriormente). Un aspecto clave de la Química Analítica es la transferencia de tecnología, fundamentalmente de herramientas tangibles (ej. métodos, instrumentos) y de transferencia de conocimiento (ej. tratamiento quimiométrico de datos) a los laboratorios de rutina, a los laboratorios de I+D, a otras áreas de la Química, y a otras disciplinas (ej. Bioquímica, Ingeniería, etc). Los objetivos de I+D+I en Química Analítica pueden centrarse en la mejora de los procesos analíticos ya descritos, o en el desarrollo de nuevos métodos originados por nuevas necesidades informativas.

La *calidad analítica* se mide a través de los indicadores de calidad, que en este contexto se denominan propiedades analíticas. Hasta 1993 no han tenido un tratamiento sistemático y conjunto.¹³ En el Esquema 6 se muestra un diagrama que relaciona los indicadores (propiedades) y la calidad de los



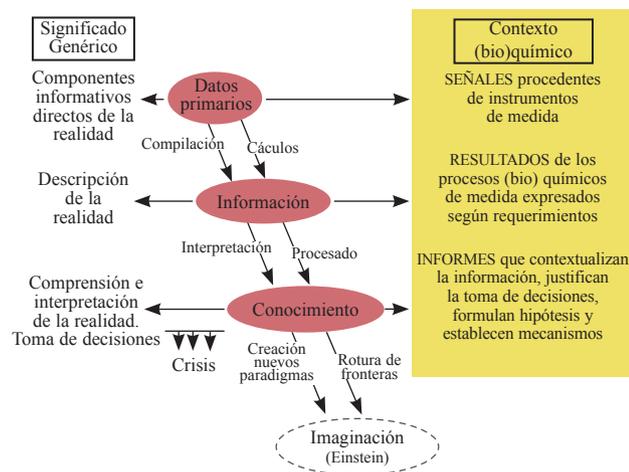
Esquema 6. Panorámica general de la calidad analítica (de los resultados y el proceso) a través de los indicadores de calidad (propiedades analíticas) máximas, básicas y productivas.¹³ Para detalles, ver texto.

procesos analíticos y de los resultados. La calidad de los resultados analíticos se mide a través de la exactitud y representatividad, siendo ambas propiedades máximas independientes e indispensables. Estas propiedades máximas se fundamentan en las cuatro propiedades básicas: precisión, selectividad, sensibilidad y robustez, que son indicadores de calidad del proceso analítico de medida. Las propiedades productivas (rapidez, bajos costes y riesgos) son características del proceso analítico, que pueden llegar a ser más importantes que las propiedades máximas y básicas, lo que supone una rotura de los paradigmas mejor establecidos en la Química Analítica.

La secuencia datos–información–conocimiento

La *información* ha sido un aspecto esencial de la sociedad y la economía en la transición de los siglos XX y XXI. Así, se considera: a) Un elemento básico en I+D+I; b) El “cuarto poder” de la sociedad, además de los poderes clásicos: judicial, legislativo y ejecutivo; y c) El cuarto componente de una economía moderna, además de los clásicos: capital, materia prima y trabajo.

No obstante, la importancia de la información ha sido sobrepasada por el denominado *conocimiento*, cuya gestión¹⁴ se considera una clave económico–social en el siglo XXI, como reconoce la Unión Europea en la Declaración de Lisboa. Obviamente el conocimiento se basa en la información. Su definición así lo indica: “conjunto de experiencias, saberes, valores, información en contexto, percepción e ideas que crean determinada estructura mental en el(los) sujeto(s) para evaluar e incorporar nuevas ideas, saberes y experiencias”.



Esquema 7. Significado genérico de la secuencia datos, información y conocimiento y su adaptación al contexto químico.¹⁴

En realidad, existe un planteamiento jerárquico¹⁵ entre los datos, la información y el conocimiento, que se muestra en el Esquema 7, donde se expone tanto el significado genérico como el adaptado al contexto químico.

Los *datos primarios* son componentes informativos directos de la realidad (objetos, hechos) tangibles o intangibles.

Mediante su compilación y cálculo se obtiene la *información*, que supone la descripción de la realidad. Mediante el procesado e interpretación de la información se alcanza el *conocimiento*, que tiene dos connotaciones: la comprensión e interpretación de la realidad y la toma de decisiones fundamentadas y a tiempo.

En tiempo de crisis (no sólo económica, sino de ideas, de estancamiento intelectual, etc.) Einstein¹⁶ asegura que sólo la *imaginación* es más importante que el conocimiento (intelecto), tal como aparece en el Esquema 7. Es todo un reto lanzado hace casi un siglo que sigue plenamente vigente tanto en ciencia y tecnología como en economía y en política. No cabe duda que un futuro prometedor pasa por la rotura de las “fronteras” actuales del conocimiento, la implantación de nuevos paradigmas, la búsqueda de relaciones sinérgicas entre áreas dispares, etc.

La información (bio)química

Definición

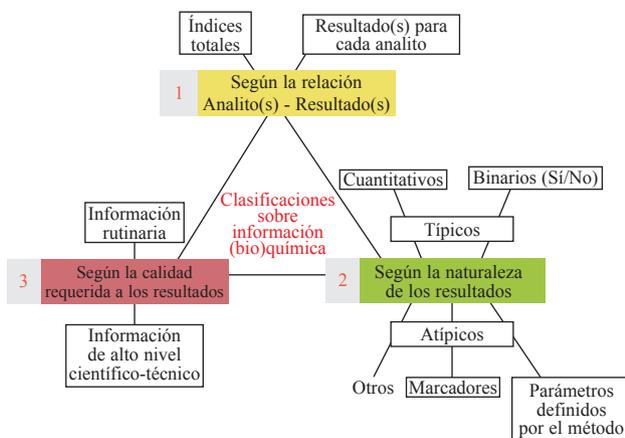
Al mencionar la información (bio)química debe aclararse que, por una parte, al ser el Análisis el tercer componente básico de la Química existe por tanto una equivalencia entre información “(bio)química” y “analítica” y, por otra parte, que se distingue análisis químico y/o bioquímico dependiendo de la naturaleza del analito (ej. cloruros o proteínas), de la muestra (suelo o líquido cefalorraquídeo) y las herramientas utilizadas en el proceso analítico (ej. reactivo orgánico o enzimas inmovilizadas).

La información (bio)química se emplea para describir objetos o sistemas naturales y/o artificiales con el fin de comprender procesos y mecanismos, para apoyar a la I+D+I interdisciplinar y, en definitiva, para tomar decisiones fundamentadas y eficientes en ámbitos científicos, técnicos, económicos y sociales.

La información (bio)química tiene misión de enlace entre los datos primarios y el conocimiento, tal como se ha mostrado en el Esquema 7 en la adaptación de la secuencia datos–información–conocimiento al contexto (bio)químico. En el ámbito químico, los eslabones de esta secuencia toman nombres específicos. Los datos primarios son *señales* ópticas, eléctricas, mágicas, térmicas, etc., que proporcionan los instrumentos de medida en la segunda parte del proceso analítico. Los denominados *resultados* analíticos proceden de la compilación y tratamiento de los datos primarios (señales). Por último, los *informes* corresponden al conocimiento que contextualizan e interpretan la información (bio)química, formulan hipótesis, establecen mecanismos y se toman decisiones fundamentadas y a tiempo. Así pues, en el contexto (bio)químico la secuencia señales–resultados–informes sustituye a la genérica del Esquema 7. La aportación final de Einstein es totalmente aplicable al campo de la Química, ya que podrían describirse épocas de “sequía” en originalidad que han alcanzado un punto de inflexión gracias a la imaginación de algunos químicos privilegiados. No es el lugar para una descripción de este tipo, pero una “historia” de la Química estructurada en rotura de fronteras/paradigmas sería de gran interés para las nuevas generaciones de jóvenes científicos.

Tipos de información analítica

Se ha hecho un esfuerzo para sistematizar los diferentes tipos de información analítica que pueden distinguirse según criterios complementarios (no excluyentes).¹⁵ Se expone a continuación en el Esquema 8 una aproximación simplificada al tema procurando abarcar todas las posibilidades a través de varias clasificaciones, que responden a los criterios de la naturaleza de los resultados, su asignación a uno o varios analitos y al nivel de calidad asignada para que sean la base del conocimiento y se tomen decisiones fundamentadas y a tiempo.



Esquema 8. Clasificaciones de la información (bio)analítica según tres criterios. Para detalles, ver texto.

Según la primera clasificación, los resultados pueden estar discriminados por analito (un analito–un resultado), lo que ocurre generalmente si en el proceso analítico está involucrada una separación cromatográfica (ej. cromatografía de líquidos, LC, o de gases, GC), y electroforética (ej. electroforesis capilar de zona, CZE) o se trata de un proceso muy selectivo (ej. inmunoensayo). Pero es creciente el interés por los denominados “índices totales”,¹⁷ que se definen como mesurandos que describen un grupo de especies (bio)químicas (analitos) que tienen una naturaleza/estructura similar (ej. grasas, polifenoles, PAHs, PCBs, etc.) y/o muestran un comportamiento operacional similar (ej. toxinas, adulterantes, disruptores del endocrino, antioxidantes, etc.). Más del 50% de la información requerida actualmente para tomar decisiones es de estas características. Se ha desarrollado un gran número de procesos analíticos para ofrecer este tipo de resultados. Probablemente el mayor problema sea alcanzar el soporte metrológico adecuado.

La naturaleza de los resultados es el criterio que se utiliza para definir una doble serie de los mismos: los ordinarios o típicos y los no convencionales o atípicos. Los resultados ordinarios son de tipo cuantitativo y cualitativo. Los resultados cuantitativos son datos numéricos que reflejan la concentración-cantidad de analito, que deben acompañarse por el intervalo de incertidumbre (ej. contenido proteico en leche $12,3 \pm 0,2$ g/L). La respuesta binaria (SÍ/NO) correspondiente al análisis cualitativo se ha revitalizado como consecuencia de que este tipo de información es muy demandada por los clientes para tomar decisiones.¹⁸ Es curioso que el análisis cualitativo (ej. marchas sistemáticas) fue uno de los argumen-

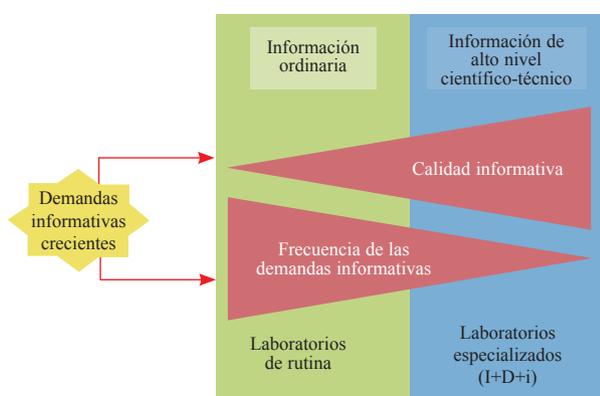
tos principales para minusvalorar a la Química Analítica en el pasado, mientras que ahora supone, por una parte, una proporción considerable de la información (bio)química demandada y, por otra, un reto para lograr su fiabilidad.

Es creciente el amplio número de resultados no convencionales o atípicos surgidos de las demandas informativas económico-sociales que precisan de un soporte científico-técnico básico. A continuación se van a describir dos de los más característicos. Los *parámetros definidos por el método aplicado* (MDP: Methods Defined Parameters) se emplean con frecuencia en el laboratorio de rutina y han sido objeto de escasa atención en I+D. Pueden definirse como mesurandos (parámetros) que sólo se pueden obtener utilizando un detallado protocolo de un método analítico, que generalmente es un proceso para generar un resultado (parámetro) que responde a una demanda informativa bien definida sobre un(unos) mismo(s) analito(s) en el mismo tipo de muestra en una determinada área.¹⁹ Son ejemplos característicos: “fracción de material extraíble con hexano”, “amargor en cervezas”, “elementos asimilables en suelos” o “metales que pueden desprenderse de una chatarra”. El mismo resultado (parámetro) no se obtiene mediante la aplicación de otro método y no se basa en patrones, salvo materiales de referencia certificados (MRC) preparados con este propósito. La mayoría de los MDP son índices totales expresados de forma cuantitativa (ej. 0,4 mg/Kg de fenoles totales en aguas, 0,02 mg/L de hidrocarburos en aguas) o pueden ser números empíricos (ej. amargor en cervezas) y también pueden ser transformados en respuesta binaria SÍ/NO si se establece un límite legal permitido.

Los *marcadores* son sustancias de notable interés en la Química Analítica actual debido a su impacto en la información requerida para tomar decisiones correctamente más allá de lo convencional.²⁰ Son interesantes sus relaciones contradictorias y complementarias con otras palabras clave, tales como trazadores, indicadores, índices, etc. Pueden desarrollarse muchas clasificaciones de marcadores en Química Analítica basadas en criterios complementarios, tales como: el fin para el que van a utilizarse, su naturaleza, composición, origen, concentración y su campo de aplicación. De todas ellas, las más relevantes son las que se refieren al uso (interno y externo respecto a la Química Analítica) y a su naturaleza radioactiva o no radioactiva. Así, se usan marcadores internos para mejorar la metodología analítica (ej. estándares internos en GC o el marcador cero para determinar el flujo electroosmótico en electroforesis capilar (EC)), pero la mayor parte del empleo de la palabra marcador se hace con fines informativos extrínsecos (ej. marcadores de tumores cancerosos, marcadores en saliva para heroína o cocaína, etc.).

La tercera clasificación del Esquema 8 se fundamenta en la calidad requerida a los resultados solicitados. Según se expone en el Esquema 9, existen dos tipos de información química: a) La denominada ordinaria corresponde a los resultados generados en laboratorios de rutina medioambientales, industriales, clínicos, agroalimentarios, etc.; y b) La información de alto nivel científico-técnico, de gran calidad, que corresponde a los resultados proporcionados por procesos analíticos multietapa con instrumentación sofisticada y cara, que generalmente están especializados e inmersos en departamentos de I+D+I de empresas públicas o privadas.

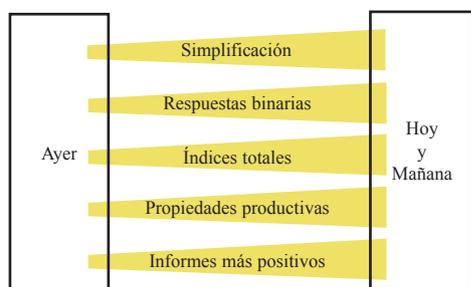
La evolución casi frenética de las actividades sociales y económicas ha propiciado una demanda de información creciente (casi asfixiante) de información (bio)química sobre objetos y sistemas. En este contexto (ver Esquema 9), la calidad de la información (bio)química crece desde la generada por los laboratorios de rutina a la que producen los especializados, pero la frecuencia de las demandas informativas decrece en el mismo sentido. En casos especiales, hay que buscar un compromiso entre la calidad informativa y la rapidez con que debe producirse. El panorama del Esquema 9 es esencial para enfocar adecuadamente todas y cada una de las connotaciones que tiene la información (bio)química.



Esquema 9. Contradicción entre la frecuencia de las demandas de información y la calidad de la misma. Para detalles, ver texto.

Evolución de la información (bio)química

De forma breve, se exponen lo que al entender de los autores suponen líneas genéricas de evolución de la información (bio)química de rutina, las cuales se materializan en el Esquema 10. Es obvio que la información (bio)química de alta calidad (ver Esquema 9) tiene unas tendencias no plenamente coincidentes con la información (bio)química de rutina. El “motor” de esta evolución es la demanda (información requerida), que ha cambiado, paulatina pero drásticamente en las últimas décadas, los paradigmas de la Química Analítica, que han sido sustituidos o complementados por otros.



Esquema 10. Evolución de la información (bio)química generada por los laboratorios de rutina.

A continuación se exponen estas tendencias, que no pretenden ser las únicas y excluyentes en el ámbito de la

información analítica de rutina, sino las que se consideran más relevantes:

1. **Simplificación.** Es de prever un aumento de la información más simplificada y útil, ya que la generada habitualmente está sobredimensionada y una gran parte de ella no se usa. Esta tendencia es de gran significación práctica, ya que aproximadamente un 40-50% de la información (bio)química generada por los laboratorios de rutina no se emplea para tomar decisiones, pero, eso sí, se archiva cuidadosamente para las auditorías de calidad (ISO 18025), que no cuestionan la utilidad de los resultados generados. Tal es el caso de la determinación de hidrocarburos en aguas, siendo el límite máximo permitido por una Directiva Europea de 0,1 $\mu\text{g/L}$ (ppb). El procedimiento tradicional es largo y tedioso (clean-up, cambio de disolvente, cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) y su resultado es un listado interminable de hidrocarburos alifáticos y aromáticos a niveles de ppm y ppb con sus respectivas incertidumbres). Es un resultado caracterizado por la sobre-información, para cuya obtención se emplean recursos temporales, humanos y económicos desproporcionados para el fin previsto. Un procedimiento simplificado (ej. extracción en Cl_4C y medida en FTIR) proporciona un índice total que es apto para el fin previsto (ej. declaración como no potables de las aguas cercanas a un aeropuerto).
2. **Análisis cualitativo.** Las respuestas binarias se han revitalizado como consecuencia de las demandas informativas de los clientes, que visualizan esta información más útil para tomar decisiones rápidas y a tiempo respecto a la información cuantitativa clásica. Por ejemplo, los controles para la exportación de productos hortofrutícolas dependen, entre otros factores, de la presencia o no de residuos de plaguicidas, cuyo nivel máximo permitido por la UE es de 0,05 ng/Kg. El procedimiento analítico tradicional, denominado de “multirresiduos”, es largo y complejo (extracción líquido-líquido, preconcentración, clean-up, evaporación a sequedad, determinación por LC-MS) y el resultado es un listado de plaguicidas de diversas familias (ej. compuestos organoclorados, organofosforados, epinefrinas, etc.), que no responde a la cuestión clave planteada: ¿la concentración de plaguicidas de esta partida de pimientos es inferior al límite legal permitido para que se pueda exportar? El procedimiento simplificado (extracción e introducción directa en un espectrómetro de masas) ofrece como resultado una respuesta binaria SÍ/NO, que es la esperada para que el camión salga o no. El problema de esta respuesta cualitativa es su fiabilidad, ya que no pueden producirse falsos negativos.
3. **Índices totales.** En la clasificación 1 del Esquema 8 se contemplaba la posibilidad de que un resultado correspondiera a un conjunto de analitos con estructura y/o comportamiento común. Es un tipo de información genérica muy diferente a la clásica (que es cuantitativa y diferenciada por analito). En los dos ejemplos anteriores se ha hecho uso de los índices globales. Otro ejemplo de la demanda creciente de índices totales es la caracterización del

carácter antioxidante de los alimentos (ej. vinos, aceites de oliva, galletas, etc.). El procedimiento tradicional es multietapa (largo y complejo) y origina una lista discriminada de diferentes tipos de antioxidantes (ej. polifenoles, tocoferoles, resveratrol, etc.) que no proporcionan directamente lo que se busca: un valor global indicativo del carácter antioxidante del alimento. El procedimiento que actualmente se aplica es extremadamente simple: se introduce el alimento (tanto sólido como líquido) en un analizador y en pocos minutos ofrece un índice total de antioxidantes que es apto para el fin previsto. Hay que hacer constar que el concepto tradicional de una propiedad analítica clave, como es la selectividad (ver Esquema 6), cambia de enfoque y paradigma. Esta propiedad ha sido la que más ha marcado la evolución de la Química Analítica en el último siglo.

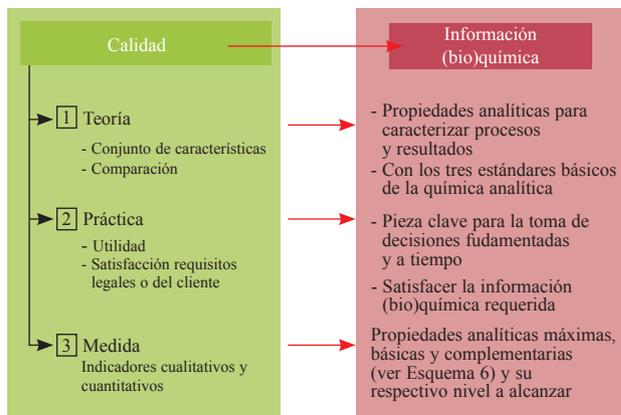
Importancia de propiedades productivas. El cambio más importante que se ha producido respecto a la información (bio)química clásica nace de la consideración de las propiedades analíticas (ver Esquema 6) en su conjunto y teniendo en cuenta sus relaciones complementarias y contradictorias,¹³ que pueden ser tan o más relevantes que cada propiedad considerada de forma aislada. Al ser las propiedades máximas (y por ende las básicas) contradictorias respecto a las productivas, es importante que el problema analítico opte por un compromiso entre las contradicciones de los fines y objetivos de la Química Analítica (ver Esquema 4), de tal forma que se tenga en cuenta el estándar químico-analítico frecuentemente olvidado: la información requerida con todas sus características. Un ejemplo de prevalencia de las características productivas (ej. rapidez, comodidad, etc.) frente a las máximas (ej. exactitud) lo constituyen los point-of-care-testing (POCTs),²¹ siendo el más conocido de ellos el glucosímetro, que permite el control “casero” de la glucosa en sangre y evita así las esperas en los laboratorios clínicos de los enfermos diabéticos. Estos glucosímetros han supuesto un notable incremento de la calidad de vida de estos enfermos. Con una simple gota de sangre se conoce en 1-2 minutos el nivel de glucosa en sangre de forma aproximada, con un nivel de error (10-15%) que sería inaceptable desde un punto de vista metrológico clásico de la Química Analítica: la simplicidad y comodidad del análisis predomina sobre la exactitud.

4. **Empleo de enfoques más positivos al transmitir la información (bio)química.** En general, el químico (a diferencia de otras profesiones) tiende a enfatizar las connotaciones negativas al ofrecer la información (bio)química. Tal es el caso del empleo de “incertidumbres” (heredado de la metrología física) asociado a los datos cuantitativos. Esta palabra puede causar interpretaciones equivocadas en los receptores de la información (economistas, funcionarios, gestores, jueces, etc.), que interpretan que el resultado tiene asociada una duda y, por tanto, no es fiable. Si se sustituye el término “incertidumbre” por el de “intervalo de confianza”, que técnicamente tiene el mismo sentido, éste será mucho mejor aceptado e interpretado por los clientes no expertos.²² Igual ocurre al denominar como falsos

positivos y falsos negativos los errores de la respuesta binaria. Es obvia la necesidad de una revisión terminológica de la información (bio)química para sustituir palabras con connotaciones negativas por otras que enfatizen aspectos positivos, aunque tengan igual significado.

La calidad de la información (bio)química

Una definición coherente y completa de la calidad y sus implicaciones pasa por la integración de tres enfoques, tal como se representa en el Esquema 11.



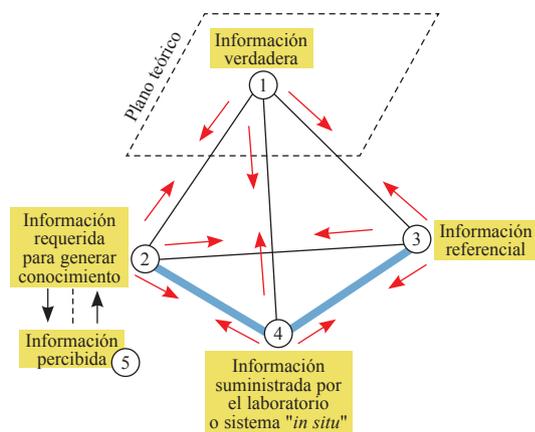
Esquema 11. Aplicación del concepto integral de calidad a la información (bio)química. Para detalles, ver texto.

En el plano teórico, la calidad se basa en un conjunto de propiedades, características o atributos y debe implicar siempre comparación. En el plano práctico, la calidad significa utilidad, aptitud para el fin previsto, satisfacción de requisitos legales o del cliente. Pero no puede haber calidad sin medición, que se concreta en indicadores tanto cuantitativos como cualitativos (de percepción). En el ámbito de la información analítica estos tres enfoques se concretan en el plano teórico en las propiedades analíticas¹² y la comparación con los tres estándares analíticos básicos (ver segundo apartado); en el plano práctico se concreta en la coherencia entre la información producida y requerida (estándar básico); los indicadores de calidad cualitativos y cuantitativos se corresponden con los tres tipos de propiedades analíticas y sus relaciones entre sí (ver Esquema 6).

La información analítica se puede clasificar según el nivel de calidad en cinco tipos, de los que cuatro están situados en los vértices de un tetraedro, tal como se representa en el Esquema 12.

Los lados de este tetraedro muestran las cinco relaciones tensionadas entre los cuatro tipos según la calidad de la información (de 1 a 4) y los dos tipos relativos al cliente (2 y 5). Se comentan a continuación los cinco tipos de información química según su nivel de calidad:

1. **Información verdadera**, que es la información intrínseca del objeto o sistema en estudio y es inasequible para los analistas. Corresponde a la veracidad y no tiene incertidumbre asociada.



Esquema 12. Tipos de información analítica según su nivel de calidad. (1) se encuentra en el ámbito teórico, en contraste con todas las demás (triángulo 2-3-4). El triángulo 1-2-4 es el de la resolución de problemas, mientras que el 1-3-4 es el de la metrología química.

- Información referencial**, que es la información especial asociada a los estándares de referencia más conocidos: los patrones de medida (materiales de referencia). En general, se trata de información de alta calidad, fruto de experimentación no rutinaria, compleja y cara (ej. ejercicios interlaboratorio). Es conveniente que la garantía de calidad de la información la ofrezca una entidad independiente de reconocido prestigio internacional. Tal es el caso de los MRC, que tienen certificada determinada información. Uno de los problemas más acuciantes de la Química Analítica es que sólo están cubiertas del 3 al 5% de las necesidades de patrones, por lo que hay que recurrir a otras estrategias (ej. calibración mediante el método de la adición estándar). Este tipo de información es la que se considera como la verdadera en la práctica.
- Información rutinaria**, que es la generada por los laboratorios de rutina o por los crecientes sistemas "in situ" fuera del laboratorio.
- Información requerida**, que es la que precisa el cliente o destinatario de la información para tomar decisiones fundamentadas y a tiempo. Es el tercer estándar básico de la Química Analítica, frecuentemente olvidado, pero que es clave teniendo en cuenta sus fines y objetivos (ver Esquema 4).
- Información percibida** por el usuario, que puede ser igual, superior o inferior a la esperada. Por ejemplo, si se requiere conocer la concentración de mercurio y se ofrece no sólo el mercurio total sino la concentración discriminada de las especies del mismo (ej. mercurio inorgánico, metilmercurio, fenilmercurio, etc.), el usuario quedará sobre-satisfecho, ya que podrá tomar decisiones más fundamentadas en el ámbito de la contaminación medioambiental.

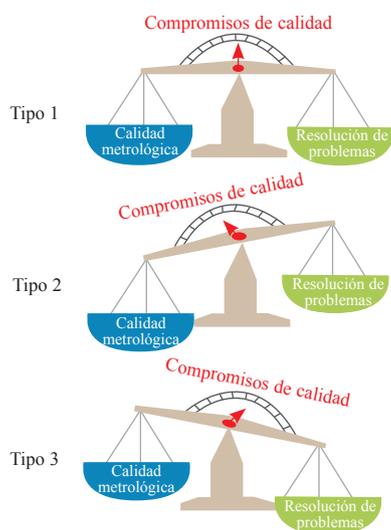
La relación entre los cinco tipos de información es obvia.²³ La información verdadera (1) se sitúa en un plano teórico y a ella tienden los demás tipos de información (2, 3, 4, Esquema 12). Existen dos relaciones de gran interés para

la definición de la Química Analítica: A) La información requerida y la suministrada (2-4, Esquema 12), que representa la resolución o no de los problemas informativos (analíticos); si coinciden se ha alcanzado el fin práctico de la Química Analítica (ver Esquema 3); y B) La información referencial y la suministrada rutinariamente (3, 4, Esquema 12); si coinciden se alcanza el fin metrológico de la Química Analítica (ver Esquema 3). Nótese gráficamente que las contradicciones entre ambos fines se plasman en las dos direcciones opuestas a las que debe tender la información generada rutinariamente, que también se expresa en el Esquema 3. Es interesante hacer constar la diferenciación entre la información requerida y la que se origina (2, 5, Esquema 12). Desde el punto de vista del laboratorio, lo más conveniente es que sean iguales. Si la suministrada es menor que la requerida el fracaso es evidente. Si la suministrada es mayor que la requerida el usuario queda muy satisfecho, pero el laboratorio debe plantearse si está justificado el exceso de inversión de recursos humanos y materiales. Obviamente el precio euros/muestra debería ser mucho más alto.

Existen, pues, dos *facetas contradictorias* (metrología y resolución de problemas, Esquema 3) de la Química Analítica, que se encuentra en la interfase de las mismas.¹⁰ Los aparentes *conflictos* que se generan son: 1) Relaciones contradictorias entre propiedades máximas (exactitud y representatividad) y básicas (precisión, robustez, sensibilidad, selectividad) con las productivas (rapidez, costes y riesgos);¹³ 2) No considerar como referencia básica la requerida por el usuario/cliente, además de las referencias tradicionales (patrones y estándares escritos); y 3) Los diferentes conceptos de excelencia analítica: el intrínseco (relacionado con la metrología) y el extrínseco (relacionado con la resolución de problemas). Pero estos aparentes conflictos deben generar *sinergias* para una mejora integral de la calidad de la información (bio)química. Estas sinergias pueden generarse por diferentes vías complementarias no excluyentes, tales como: 1) Reconocer explícitamente una mayor flexibilidad para abordar metrológicamente las medidas (bio)químicas introduciendo en los documentos oficiales aproximaciones adecuadas a la práctica de la Química; 2) Aceptar metrológicamente como resultados las respuestas binarias, los índices totales y los parámetros definidos por el método, además de los resultados cuantitativos; 3) Abordar distintas alternativas más prácticas para el cálculo de las incertidumbres en los procesos (bio)químico-analíticos; 4) Diferenciar entre la incertidumbre de un resultado cuantitativo del de la respuesta binaria; 5) Usar palabras sin connotaciones negativas que puedan malinterpretarse por los usuarios, de acuerdo con la opinión de Thomas;²² 6) Emplear sistemáticamente la certificación de instrumentos usados en las medidas (bio)químicas, que es una práctica usual en metrología física; 7) Dedicar recursos de I+D+I para el desarrollo de MRC para el mayor número posible de pares "muestra (matriz)-analito (mesurando)"; 8) Explotar las posibilidades que ofrece la norma ISO 17025:1999, que contiene los requisitos de gestión y técnicos para acreditar laboratorios, al objeto de buscar nexos de unión entre la metrología y la resolución de problemas; de ahí, la coherencia entre el "servicio al cliente" (requisito de gestión 4.7 de la norma ISO 17025) y la

“validación de métodos” (requisito 5.4 de la ISO 17025); 9) Considerar que la Química Analítica no empieza en las puertas del laboratorio ni puede terminar en un “boletín de resultados”; por una parte es necesario su participación en el diseño del muestreo y, por otra, debe ser co-responsable de la generación del conocimiento (interpretación de los resultados, ver Esquema 7); y 10) La postura de las personas que están a cargo de la metrología y de los análisis (bio)químicos de rutina, que deben tener una actitud permeable y buscar los puntos de enriquecimiento mutuo más que enfatizar los que son aparentemente divergentes.

Desde un enfoque práctico, los *compromisos de calidad* entre la metrología y la resolución de problemas se pueden materializar en tres situaciones representadas en el Esquema 13.



Esquema 13. Tres tipos genéricos de compromisos de calidad en función del balance entre la calidad metrológica y la resolución de problemas.

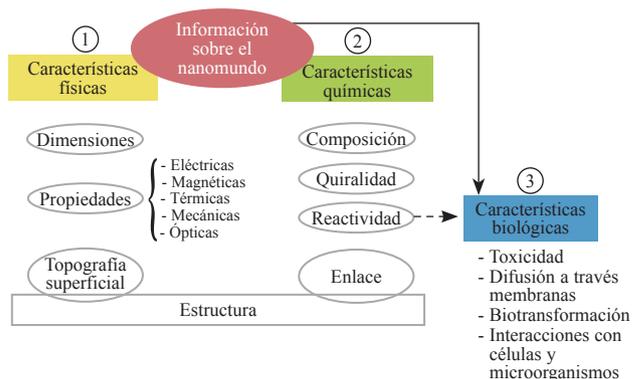
En el tipo 1 existe una aproximación compensada entre la calidad metrológica y la resolución de problemas, tal es el caso de la determinación de las proteínas en leche, con la que se puede alcanzar una calidad metrológica razonable a la vez que se satisface el interés informativo del cliente. En el tipo 2 la calidad metrológica debe prevalecer, como en el caso de la determinación de drogas en los fluidos de un atleta, ya que variaciones en las décimas influyen en la decisión sobre dopaje. En el tipo 3 predomina la resolución de problemas en detrimento de la calidad metrológica, tal es el caso del empleo de los glucosímetros ya mencionados para monitorizar el nivel de glucosa en la sangre de los clientes. Es un procedimiento que se caracteriza por su rapidez y comodidad, que resuelve “*in situ*” el problema informativo de los diabéticos, pero en el que los resultados tienen asociada una incertidumbre de $\pm 10\text{-}20\%$, lo que sería metrológicamente inadmisibles.

Un enfoque global más completo de la calidad analítica puede encontrarse en la referencia 25, donde se abordan temáticas complementarias a las tratadas en este artículo.

Retos de la generación de la información (bio)química

Se comentan a continuación aquellos aspectos que suponen *desafíos* para los que se dedican a suministrar información (bio)química de calidad. Se han obviado los potenciales desarrollos de herramientas tangibles (ej. instrumentación, reactivos, etc.) para simplificar el apartado.

1. *Balance fundamentado entre la metrología y la resolución de problemas en cada demanda informativa.* Si se tienen en cuenta los dos tipos genéricos de información (bio)química que se representan en el Esquema 9 es obvio que los retos sean diferentes, con el objetivo común de satisfacer al usuario demandante de la información. Para la denominada “información rutinaria” el reto es alcanzar los compromisos de calidad, lo que supone una adaptación de los procesos analíticos al fin previsto. Para las demandas de información de alto nivel científico-técnico, para la identificación y la cuantificación de sustancias (bio)químicas en procesos de I+D+I (ej. materias primas, productos intermedios, productos finales en una síntesis orgánica) es necesario un alto nivel metrológico (alta exactitud y pequeña incertidumbre), como es obvio. Sólo en este caso será imprescindible la instrumentación sofisticada y cara (ej. EC-MS, GC-MS, LC-MS o ésta acoplada a plasma inducido LC-ICP-MS, etc), además de un tratamiento exhaustivo de la muestra.



Esquema 14. Tipos de información sobre el nanomundo.

2. *Información de objetos/sistemas lejanos al nivel macroscópico ordinario.* Del análisis destructivo (o no) de objetos/sistemas de tamaño coherente con la realidad humana (ej. análisis de alimentos, control de la contaminación ambiental, análisis clínicos, etc.) al análisis de objetos/sistemas inasequibles directamente para el hombre. Son ejemplos representativos la materia nanoestructurada y todos los aspectos relacionados con el espacio exterior a la Tierra. Ambos se comentan sucintamente a continuación.

El *análisis del nanomundo* es un verdadero reto para la Química Analítica. Se trata de un área en la que la extracción de la información de la materia nanoestructurada debe tener un planteamiento multidisciplinar.²⁶ Hay que tener en cuenta el triple enfoque que puede tener la información de la misma, según se muestra en el Esquema 14. La información puede

ser de tres tipos: física (la más desarrollada), química y bioquímica-biológica. Son necesarios muchos esfuerzos en el ámbito (bio)químico para lograr información fiable. La nanometrología (física y química) es una asignatura pendiente en este contexto. La tendencia actual es la utilización de forma simultánea de tecnologías informativas físicas (ej. microscopio de fuerzas atómicas, AFM) y químicas (ej. espectroscopio de infrarrojo y Raman, electroquímica). Ya existen instrumentos comercializados AFM-Raman y es de esperar un gran auge en este campo dada la importancia e impacto creciente de la nanotecnología.

La extracción de información relacionada con el espacio exterior a la Tierra constituye un reto importante en el otro extremo pendular del nanomundo. Aquí se precisan instrumentos miniaturizados que requieran poca energía y un mantenimiento casi nulo. En este contexto pueden contemplarse tres planteamientos: A) Análisis (espectroscópico) remoto desde vehículos espaciales en órbita. Son ejemplos característicos el empleo de un espectrómetro miniaturizado de rayos X en el vehículo "Messenger" de la NASA (USA)²⁷ y un espectrómetro de masas miniaturizado (0,5 Kg) para analizar el polvo cósmico;²⁸ B) Análisis desde robots situados en superficies de planetas en estudio. Tal es el caso de los esfuerzos realizados para confirmar la presencia de agua en Marte²⁹ o el diseño de un espectrómetro de masas con ionización de la muestra por láser,³⁰ que es parte del programa MOMA; C) Control (a través de la monitorización) de las atmósferas interiores y exteriores de los vehículos espaciales en órbita, para lo que se han diseñado tubos multisorbentes³¹ y estándares de gases para la calibración instrumental.³² Un desarrollo detallado de la evolución y del estado actual del tema desborda los límites de este artículo.

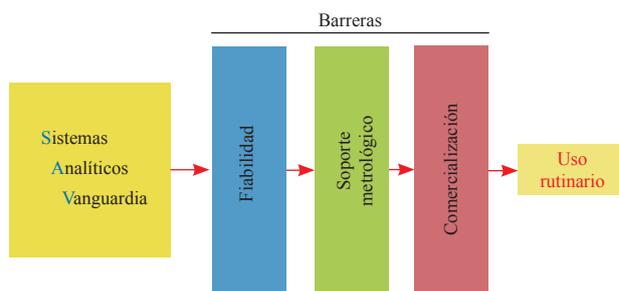
3. Rotura de las fronteras tradicionales del laboratorio (bio) químico. Este enfoque puede tener dos interpretaciones complementarias:

a. Tal como se ha indicado anteriormente, la información (bio)química a suministrar sobre objetos y sistemas no puede centrarse exclusivamente en el proceso analítico,⁷ sino que debe enmarcarse primero en la resolución de problemas de demanda de información (bio)química.³³ Esto implica tanto la participación en el muestreo (que es ya un requisito de la norma ISO 17025:1999) al menos en su diseño y control, y también que la generación de conocimiento a partir de los resultados (ver Esquema 7) tenga un planteamiento multidisciplinar, donde la opinión (bio) química tenga el peso que le corresponda para la interpretación, contextualización y toma de decisiones.

b. Otra tendencia que se está imponiendo es el denominado análisis "in situ" con sistemas autoanalizadores que generan los datos que acumulan, los impriman o los envían al laboratorio central. En el ámbito industrial, el seguimiento "in situ" de procesos se puede realizar "in line" y "on line". En el ámbito clínico se utilizan los sistemas POCTs.²¹ En otros ámbitos toman diferentes denominaciones. En este contexto, los verdaderos sensores (ej. electrodo de pH) tienen un gran porvenir. El problema no es que se suministren datos, sino que éstos se correspondan a la realidad. Dos puntos débiles a superar son tanto la autocalibración como la fiabilidad de los resultados.

4. Estrategias de vanguardia-retaguardia. Tal como se constata en el Esquema 9, la demanda de información (bio)química está creciendo de forma espectacular en los últimos años. Consecuencia de ello es que los laboratorios de análisis no están capacitados para responder con fiabilidad y a tiempo a esta demanda creciente. Por ello, es imprescindible un nuevo enfoque o estrategia (herramienta intangible entre los productos de I+D+I de la Química Analítica, Esquema 5), tanto para minimizar el impacto negativo del tratamiento de muestra como para alcanzar los compromisos de calidad antes mencionados. Es curioso el hecho de que se estaba y se está aplicando esta estrategia sin una mención expresa a la misma. Consiste en la combinación de los sistemas de vanguardia y retaguardia que se comentan a continuación.

Los sistemas de vanguardia son en realidad sistemas de criba o "screening"^{35,36} que están bien definidos y ampliamente usados en muchas áreas donde se necesita información rápida para tomar decisiones. Fundamentalmente son características de los mismos: 1) Simplicidad (escaso o nulo tratamiento de muestra); 2) Bajo coste por muestra; 3) Rapidez de respuesta; 4) Generalmente ofrecen resultados binarios, índices totales, parámetros definidos por el método, etc., con prioridad frente a los datos cuantitativos discriminados; y 5) Fiabilidad de la respuesta (correspondencia entre la información ofrecida y la realidad). Posiblemente el punto más débil es el nivel de las propiedades analíticas de los resultados y del proceso (ej. es normal aceptar incertidumbres del 5 al 15%). No cabe duda de que es una opción muy atractiva para la extracción de información de objetos y sistemas, sobre todo si existe "presión" de una alta frecuencia de muestreo. Los sensores fiables constituyen el ejemplo más representativo, siempre que puedan introducirse en la muestra sin tratar. También los desarrollos comerciales de sistemas directos de análisis no sofisticados y complejos son representativos de los sistemas de screening. No obstante, tal como se muestra en el Esquema 15, estos sistemas tienen que superar una serie de barreras difíciles para su implantación en el empleo rutinario. No cabe duda que se trata de un reto importante para la información (bio)química hoy y mañana.

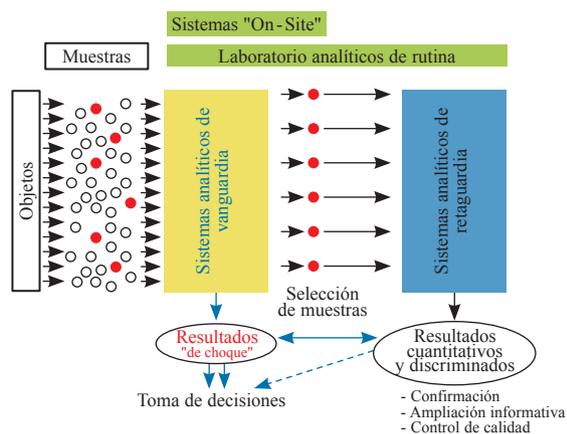


Esquema 15. Obstáculos reales para la implantación de los sistemas de vanguardia (screening) en laboratorios de rutina.

Los sistemas de retaguardia son en realidad sistemas analíticos que llevan a cabo el proceso analítico convencional. Se caracterizan por: 1) Operaciones preliminares (ej. disolución, extracción en fase líquida y sólida, cambio de disolvente, etc.) exhaustivas, lentas y requieren una amplia participación del operario; 2) Empleo de instrumentación sofisticada y cara

tanto en su adquisición como en mantenimiento (ej. GC-MS, LC-MS, LC-ICP-MS, EC-MS, etc.); 3) Proporcionan niveles de sensibilidad y, sobre todo, de selectividad que confieren al resultado una elevada exactitud; 4) Uso de sistemas potentes de toma (de miles de datos) y tratamiento de datos para ofrecer la respuesta requerida; y 5) Son procesos analíticos lentos y caros, pero ofrecen resultados (generalmente cuantitativos y discriminados por analitos) de alta calidad (ej. exactitud).

La aportación de nuestro grupo de trabajo en esta estrategia es la combinación secuencial de ambos sistemas, tal como se expone en el Esquema 16. Un elevado número de muestras se someten al sistema de vanguardia (screening) y en un corto intervalo de tiempo se obtienen respuestas de tipo binario para cada muestra y/o índice total. Son los denominados resultados de choque, que sirven para tomar decisiones urgentes. En realidad, el sistema de vanguardia actúa como selector de muestras-diana (ej. nivel de toxicidad superior al permitido). Son estas muestras las que se someten al sistema analítico de retaguardia, que ofrece resultados clásicos (cuantitativos y asignables a cada analito) de gran calidad.



Esquema 16. Estrategias analíticas de vanguardia-retaguardia. Adaptado de la referencia 34. Para detalles, ver texto.

Estos resultados pueden usarse con tres fines complementarios: A) Confirmación de la respuesta del sistema de vanguardia, que es trascendental cuando se trata de evitar falsos positivos en respuestas cualitativas. En este ámbito, el gran problema son las respuestas NO, ya que las correspondientes muestras no se someten al sistema de retaguardia; B) Ampliación informativa, ya que un SÍ o un índice global (resultados de un sistema de “screening”) puede transformarse en un listado de analitos con su concentración e incertidumbres asociadas; y C) Control de calidad de los sistemas de vanguardia a través de un plan sistemático de muestreo para garantizar la calidad de los resultados de choque ofrecidos por los sistemas de “screening”.

Agradecimientos

Los autores desean hacer constar que este artículo se inscribe en el contexto de los proyectos de “excelencia” del MICINN (CTQ2007-60426) y de la Junta de Andalucía (FQM-2300), organismos a los que agradecen su apoyo.

Bibliografía

1. C. Arnaud, *C&EN News (ACS) October 13* **2008**, 86, 7.
2. “University chemistry numbers bounce back”. *RSC News February* **2009**, 5.
3. L. Sevilla, *Informe Infoempleo* **2008**. <http://www.infoempleo.com> (Acceso en enero de 2011).
4. P. Francescutti, *Química e Industria* **2005-2006**, 562, 17–26.
5. G. Hess, *C&EN News (ACS) January 12* **2009**, 87, 6.
6. R. Kellner, J. M. Mermet, M. Otto, H. D. Widmer, M. Valcárcel, *Analytical Chemistry* (2nd edition), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
7. M. Valcárcel en *Principles of Analytical Chemistry*, Springer-Verlag, Heidelberg, **2000**, pp. 1–35.
8. M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.* **1997**, 16, 124–131.
9. S. Armenta, S. Garrigues, A. de la Guardia, *Trends Anal. Chem.* **2008**, 27, 497–511.
10. M. Valcárcel, B. Lendl, *Trends Anal. Chem.* **2004**, 23, 527–534.
11. M. Valcárcel, A. Ríos, *Anal. Chim. Acta.* **1999**, 400, 425–432.
12. M. Valcárcel, B. M. Simonet, S. Cárdenas, *Analyst.* **2007**, 132, 97–100.
13. M. Valcárcel, A. Ríos, *Anal. Chem.* **1993**, 65, 781A–787A.
14. “Guía práctica de gestión del conocimiento”. **2008**. UNE 412001 IN, AENOR.
15. M. Valcárcel, B. M. Simonet, *Trends Anal. Chem.* **2008**, 27, 490–495.
16. A. Einstein, en *Wikiquote La colección libre de citas y frases célebres* http://es.wikiquote.org/wiki/Albert_Einstein (Acceso en enero de 2011).
17. J. R. Baena, M. Gallego, M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.* **2003**, 22, 641–646.
18. M. Valcárcel, S. Cárdenas, M. Gallego, *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2000**, 30, 345–361.
19. B. M. Simonet, B. Lendl, M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.* **2006**, 25, 520–527.
20. J. R. Baena, M. Gallego, M. Valcárcel, *Trends Anal. Chem.* **2002**, 21, 878–891.
21. E. Aguilera-Herrador, M. Cruz-Vera, M. Valcárcel, *Analyst.* **2010**, 135, 2220–2232.
22. J. D. R. Thomas, *Analyst.* **1996**, 121, 1519.
23. M. Valcárcel, A. Ríos, *Trends Anal. Chem.* **2000**, 19, 593–598.
24. “General requirements of the competence of testing and calibration laboratories”. **1999**. ISO 17025:1999, ISO, Geneva, Switzerland.
25. M. Valcárcel, A. Ríos, *Trends Anal. Chem.* **1994**, 13, 17–23.
26. M. Valcárcel “Los nanotubos de carbono como objetos y herramientas en la Nanociencia y Nanotecnología analíticas”. *Discurso leído el 26 de mayo*. **2010**. Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Madrid. ISBN: 0214-9540.
27. C. E. Schlemm et al., *Space Sci. Rev.* **2007**, 131, 393–415.
28. D. E. Austin, T.J. Ahrens, J. L. Beauchamp, *Rev. Sci. Instrum.* **2002**, 73, 185–189.
29. E. K. Wilson, *C&E News (ACS) December 1* **2008**, 86, 59–61.
30. B. Sallé, J. L. Lacour, E. Vors, P. Fichet, S. Maurice, D. A. Cremers, R. S. Wiens, *Spectrochim. Acta B.* **2004**, 59, 1413–1422.
31. M. L. Matney, S. W. Beck, T. F. Limero, J.T. James, *AIHAJ.* **2000**, 61, 69–75.
32. G. G. Rhoderick, W. J. Thor III, W. R. Miller Jr. F. R. Guenther, E. J. Gore, T. O. Fish, *Anal. Chem.* **2009**, 81, 3809–3815.
33. M. Valcárcel, A. Ríos, *Trends Anal. Chem.* **1997**, 16, 385–393.
34. M. Valcárcel, S. Cárdenas, *Trends Anal. Chem.* **2005**, 24, 67–74.
35. M. Valcárcel, S. Cárdenas, M. Gallego, *Trends Anal. Chem.* **1999**, 18, 685–694.
36. M. Valcárcel, S. Cárdenas, *Anal. Bioanal. Chem.* **2005**, 381, 81–83.

Producción de combustibles líquidos sintéticos

Sergio Rojas, Manuel Ojeda, Tirma Herranz, Francisco J. Pérez-Alonso, Juan M. González, Rosa M. Ladera, José L.G. Fierro

Resumen: Este artículo presenta el estado actual sobre la producción de hidrocarburos y alcoholes mediante la síntesis Fischer-Tropsch a partir de precursores renovables. Se dedica especial atención a distintos factores relacionados con el desarrollo de catalizadores y definición de estrategias de diseño, así como a la visión actualizada de los mecanismos de reacción y del conocimiento de los sistemas catalíticos a escala esencialmente atómica. El control de la actividad y selectividad aún son los objetivos principales de la mayor parte de los estudios de laboratorio. A ello hay que añadir la aplicación de sistemas catalíticos complejos que permanece como un área fértil de investigación.

Palabras clave: Hidrogenación de óxidos de carbono, Fischer Tropsch, oxigenados, catalizadores de cobalto y hierro.

Abstract: This paper provides a comprehensive synopsis of the Fischer-Tropsch (FT) synthesis for the production of hydrocarbons and alcohols from renewable C-sources. Emphasis is placed on issues related to catalyst development and design strategies, contemporary views on the reaction mechanisms and the significant advancement in their understanding. Activity and product selectivity control still remain major incentives for continued research activities and the application of complex catalysts still remains as fertile area of research.

Keywords: Carbon oxides hydrogenation, Fischer Tropsch, oxygenates, cobalt and iron catalysts.

Introducción

La catálisis es un actor fundamental en el desarrollo presente y futuro de nuestra sociedad. Procesos tales como la producción de hidrógeno y de combustibles limpios, la eliminación de contaminantes en agua o aire, la síntesis selectiva de fármacos y productos de alto valor añadido, así como la obtención de polímeros, resinas, fibras, lubricantes y combustibles limpios, entre miles de otros, conllevan al menos una etapa catalítica. Se estima que entre el 85-90% de los productos en la industria implican al menos un proceso catalítico en su producción.¹

En la mayor parte de los procesos catalíticos, especialmente en los relacionados con el sector de la energía, se emplean catalizadores heterogéneos. Estos consisten en sólidos de alta área sobre los que se depositan partículas metálicas en un intervalo de tamaños de unos pocos nanómetros. De hecho,

es en el campo de la catálisis donde primero se reconocen las propiedades *especiales* de los materiales cuando adquieren un tamaño nanométrico; mucho antes del reciente auge de la generalización del uso del término nanociencia.

Entre los ejemplos más característicos del uso de catalizadores heterogéneos a nivel industrial pueden citarse los catalizadores de tres vías para la eliminación de contaminantes derivados de uso de la gasolina en motores de combustión interna, los procesos relacionados con la transformación de CO, la producción de hidrógeno a partir del reformado de metano, la reacción de desplazamiento de gas de agua para la purificación de hidrógeno, la síntesis de amoníaco y sus derivados, etc. Las etapas básicas más relevantes que ocurren en los procesos catalíticos gas-sólido son: (i) difusión externa de reactivos en la capa que rodea al sólido; (ii) difusión interna de reactivos en el interior del sólido poroso; (iii) adsorción de los reactivos; (iv) reacción catalítica; (v) desorción de productos; (vi) difusión interna de productos; y (vii) difusión externa de los productos de reacción.

En la actualidad, el sector del transporte es responsable del consumo del 35 % de la energía a nivel mundial, y lo hace primordialmente empleando combustibles líquidos derivados de recursos fósiles. Además, se estima un incremento importante en la demanda de dichos combustibles en los próximos años, pasando de unos 84 millones de barriles en la actualidad a unos 113 millones en el año 2030.² Ante esta perspectiva, surgen las siguientes preguntas: ¿es posible mantener dicho consumo con las reservas de petróleo actuales? ¿Es posible obtener combustibles líquidos a partir de fuentes alternativas tales como carbón, gas natural o biomasa? Más aún, ¿es compatible el uso de combustibles líquidos con la disminución de las emisiones de agentes contaminantes tales como CO₂, NO_x, SO_x y materiales particulados?

En este artículo se pretende dar una visión general de una serie de procesos catalíticos relacionados con la hidrogenación de CO para la obtención de combustibles líquidos limpios dada su relevancia en el escenario energético *sostenible*. Estos procesos pueden dividirse en: (i) procesos de obtención de hidrocarburos, fundamentalmente combustibles líquidos (Síntesis



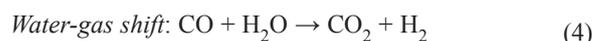
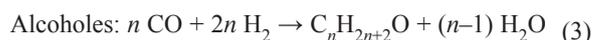
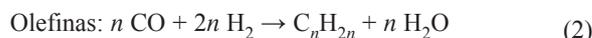
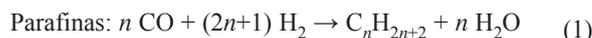
de Fischer-Tropsch, FTS); y (ii) procesos de obtención de productos oxigenados, principalmente alcoholes. Ambos son procesos catalíticos en los que el paso común es la activación de la molécula de CO, disociándola por completo en el caso de la síntesis de hidrocarburos, o activándola sin romper el enlace C-O en la síntesis de alcoholes. En general, los catalizadores están basados en metales como Fe, Co, Ni, y Ru, que son muy activos en la disociación de CO y por lo tanto son candidatos ideales para la síntesis de hidrocarburos. Otros metales, como el Cu, Ir, Pd y Pt son capaces de activar la molécula de CO sin disociarla, por lo que producen preferentemente metanol a partir de gas de síntesis. El Rh, cuya posición en la Tabla Periódica está en la frontera entre los metales que disocian CO y aquéllos que simplemente la activan, es un catalizador empleado para la síntesis de alcoholes superiores (dos o más átomos de carbono) a partir de gas de síntesis. En su conjunto, el proceso de síntesis de hidrocarburos y oxigenados engloba dos etapas. La primera de ellas es la obtención del llamado *gas de síntesis*, una mezcla de H₂ y CO cuya concentración relativa dependerá del precursor de carbono utilizado. Estas fuentes son el carbón, el gas natural y la biomasa; el proceso toma su nombre de la fuente de gas de síntesis, denominándose carbón-a-líquidos (*carbon-to-liquids*, CTL), gas-a-líquidos (*gas-to-liquids*, GTL) o biomasa-a-líquidos (*biomass-to-liquids*, BTL).

El proceso de obtención de hidrocarburos mediante la hidrogenación de CO fue descrito por primera vez por Franz Fischer y Hans Tropsch en la década de 1920.³ En la síntesis de Fischer Tropsch se obtiene un amplio espectro de hidrocarburos, principalmente *n*-parafinas y 1-olefinas lineales. El rango de pesos moleculares de los hidrocarburos obtenidos incluye productos en fase gas (C₁-C₄), hidrocarburos líquidos (C₅-C₁₈) y ceras (C₁₉₊). La fracción de hidrocarburos C₁₃-C₁₈ es de especial relevancia en el sector energético ya que es la fracción correspondiente al combustible diésel. De hecho, el combustible diésel producido mediante el proceso FTS posee unas características superiores al diésel obtenido a partir del destilado de petróleo. Entre otras propiedades, el combustible diésel producido mediante la síntesis Fischer Tropsch es un combustible limpio ya que no posee en su formulación compuestos aromáticos ni heteroátomos tales como N o S, por lo que no se emiten NO_x y SO_x en la combustión. Además, posee un número de cetano superior al del diésel tradicional (>75 frente a 45-50, respectivamente). El combustible diésel obtenido a partir de la síntesis Fischer Tropsch usando gas de síntesis producido a partir de la biomasa (típicamente material lignocelulósico) es un biodiésel de segunda generación denominado biodiésel sintético.

Los catalizadores más activos en la síntesis Fischer-Tropsch son Ru >>Co> Fe. Debido al alto precio del Ru, a nivel industrial sólo se utilizan catalizadores de Fe y Co. Los catalizadores de Fe, además de ser activos en la hidrogenación de CO hacia hidrocarburos, catalizan la reacción de desplazamiento de gas de agua o *water-gas shift* (WGS), es decir, son activos en la reacción entre H₂O y CO para originar H₂ y CO₂. Esta característica hace que sean principalmente utilizados para ajustar la relación H₂/CO en aquéllos procesos con un gas de síntesis pobre en H₂, es decir en los procesos CTL y BTL, que generan un gas de síntesis con una relación H₂/CO próxima a 1. En cambio, los catalizadores de Co son utilizados en plantas con un gas de síntesis que posee una relación H₂/CO estequiométrica, es decir, cercana a 2 (proceso GTL).

Aspectos generales de la síntesis de hidrocarburos (síntesis Fischer-Tropsch)

La reacción principal del proceso FTS es la síntesis de parafinas y olefinas lineales (Ecuaciones 1 y 2). No obstante, también se producen una serie de reacciones secundarias, entre las que cabe mencionar la síntesis de productos oxigenados (Ecuación 3), la reacción del gas de agua o *water-gas shift* (Ecuación 4), y la reacción de Boudouard (Ecuación 5):



Aunque los detalles del mecanismo de la síntesis Fischer-Tropsch no se conocen totalmente, la mayoría de los investigadores aceptan que la formación de hidrocarburos ocurre a través de una reacción de polimerización de unidades CH_x^{*} formadas *in situ* en la superficie del catalizador a partir de CO e H₂ y que actúan como especies iniciadoras y monoméricas en el proceso de crecimiento de cadena (Figura 1). Existen diversas posibilidades de terminación del crecimiento de la cadena: (i) hidrogenación para formar parafinas; (ii) deshidrogenación para originar preferentemente 1-olefinas; y (iii) inserción de CO y posterior hidrogenación para generar compuestos oxigenados.

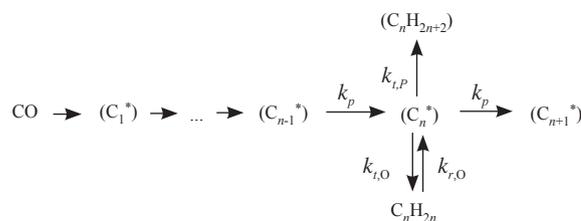


Figura 1. Formación de CH₂^{*} a partir de CO y reacciones de crecimiento de cadena y terminación en la síntesis Fischer-Tropsch (k_p , $k_{t,p}$, $k_{t,o}$ y $k_{r,o}$ son, respectivamente, las constantes cinéticas de la velocidad de crecimiento de cadena, terminación como parafinas, terminación como olefinas, y reabsorción de éstas).

La ruta de formación de las especies monoméricas tradicionalmente aceptada ocurre según el mecanismo conocido como *tipo carburo*, propuesto inicialmente por Fischer y Tropsch,³ y que implica la adsorción y disociación de H₂ y CO y la formación posterior de especies CH₂^{*} por hidrogenación de átomos de carbono superficiales. Una variación de este tipo de mecanismo consiste en la disociación de CO asistida por hidrógeno.⁴ Este mecanismo no considera la formación de compuestos oxigenados. Otros mecanismos de reacción propuestos son el mecanismo *hydroxy-carbene*, en el que se forma una especie *CHOH adsorbida en la superficie del catalizador por la hidrogenación no disociativa del CO. El crecimiento de cadena se produce por combinación de

dichas especies y posterior eliminación de agua. Finalmente, el mecanismo de inserción de CO propone que esta molécula se inserta en un enlace metal-H (etapa de iniciación) hidrogenándose a M-CH₃. El crecimiento de cadena se da por la inserción de CO en el enlace M-C. Lo cierto es que ninguno de estos mecanismos explica por sí mismo el amplio espectro de productos encontrado en la reacción FTS. Es posible que varios mecanismos operen simultáneamente.

La distribución de productos obtenida en la síntesis Fischer-Tropsch se ajusta al modelo conocido como Anderson-Schulz-Flory (ASF):

$$W_n = n \cdot (1-\alpha)^2 \cdot \alpha^{n-1} \quad (6)$$

donde W_n es la fracción en peso de la cadena con n -átomos de carbono y α es la probabilidad de crecimiento de cadena o grado de polimerización, de tal forma que éste es independiente de la longitud de cadena. En la Figura 2 se representa la selectividad hacia diversos grupos de productos en función de la probabilidad de crecimiento de cadena α . En cualquier caso, cabe señalar que en la síntesis Fischer-Tropsch se produce un amplio espectro de hidrocarburos C₁-C₅₀₊, siendo uno de los mayores retos de este proceso encontrar catalizadores que consigan producir selectivamente el producto, o la fracción de producto, deseada. Generalmente, esta fracción es la comprendida entre C₁₃-C₁₈ (fracción diésel), ya que presenta unas propiedades excelentes, tales como un elevado número de cetano (>70).

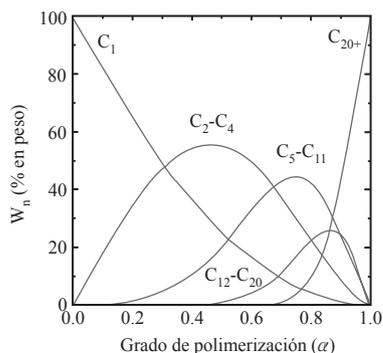


Figura 2. Distribución de productos en función del parámetro α .

Típicamente, la síntesis FT se lleva a cabo en un intervalo de presiones comprendido entre 2 y 6 MPa, así como de temperaturas: temperatura baja (200-250 °C, LT-FTS), y temperatura alta (300-350 °C, HT-FTS). En el primer caso se suelen emplear catalizadores de Fe y/o Co, obteniéndose fundamentalmente hidrocarburos de cadena larga, mientras que en el segundo proceso, en el que se emplean mayoritariamente catalizadores de Fe, se forman fracciones de hidrocarburos más ligeras.

Catalizadores de Fe y Co para la síntesis Fischer-Tropsch

El Fe es el cuarto elemento más abundante en la Tierra, y sus óxidos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. Existen 16 tipos de óxidos o hidróxidos de Fe, siendo hematita (α -Fe₂O₃), maghemita (γ -Fe₂O₃),

ferrihidrita (FeOOH), magnetita (Fe₃O₄) y wüstita (FeO) los más relevantes para la síntesis Fischer-Tropsch.

Debido a su bajo coste, los catalizadores de Fe se preparan másicos, no soportados, y se suelen dopar generalmente con elementos alcalinos o alcalinotérreos, típicamente K, y con promotores como el Cu, Mn, y/o Ru.⁵⁻⁶ En los catalizadores promovidos con K, se ha observado un aumento de la fortaleza del enlace Fe-CO que se traduce en un mayor recubrimiento superficial de especies CO adsorbidas (CO_{ad}). Esto provoca un menor recubrimiento de la superficie catalítica por hidrógeno (H_{ad}), y por tanto, se observa una mayor producción de olefinas. El papel del Cu es favorecer la reducción de las especies oxidadas de Fe y la posterior formación de carburos de Fe, que constituyen las especies activas en la reacción FTS. Generalmente, los catalizadores de Fe se someten a un pretratamiento en atmósfera controlada para desarrollar la fase activa de la reacción. Este tratamiento puede llevarse a cabo en H₂, CO o mezclas H₂/CO, originándose así distintas fases de Fe (óxidos, carburos o hierro metálico), cuya abundancia relativa varía en función del tratamiento específico (Figura 3).⁷

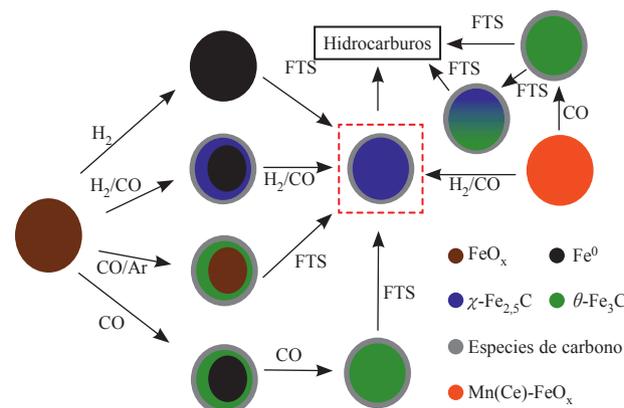


Figura 3. Diferentes rutas de transformación del óxido de hierro sin promover y promovido con Mn o Ce durante el pretratamiento y la síntesis Fischer-Tropsch.

Los óxidos de Fe son los precursores de las fases activas de los catalizadores para la síntesis Fischer-Tropsch. Además, se sabe que la magnetita es la fase activa en la reacción de desplazamiento de gas de agua, una reacción esencial en el proceso FT (ver arriba). Sin embargo, ninguno de ellos parece ser la especie activa en la formación de hidrocarburos, existiendo un amplio consenso en que la fase activa es un carburo de hierro. De hecho, numerosos estudios han puesto de manifiesto la relación inequívoca entre la cantidad de carburo de Fe presente en el catalizador con la velocidad de producción de hidrocarburos. Los carburos de Fe (carburos intersticiales) se clasifican en función de la posición que ocupan los átomos de carbono en la red. Así, en el carburo de Hägg (χ -Fe_{2.5}C), Fe₇C₃ y cementita (θ -Fe₃C), el carbono ocupa una posición trigonal prismática (TP), mientras que en carburos tales como ϵ -Fe₂C y ϵ' -Fe_{2.2}C, los átomos de carbono ocupan posiciones octaédricas. Debido a la baja cristalinidad de los carburos de hierro, especialmente de los carburos TP, es difícil determinar con precisión la verdadera naturaleza de la fase activa de Fe en la síntesis Fischer-Tropsch. Además, la naturaleza del centro activo sólo podrá comprenderse si se entiende el

comportamiento dinámico de las distintas fases de Fe durante la síntesis FT.⁷⁻⁸ La reacción de FTS transcurre en una atmósfera de H₂/CO a alta temperatura. Esta atmósfera posee un alto carácter reductor, por lo que en una primera etapa, el óxido de hierro (fundamentalmente hematita, α -Fe₂O₃) se transforma en magnetita (Fe₃O₄) y posteriormente en hierro metálico (α -Fe⁰), que en presencia de CO puede transformarse en un carburo de Fe (FeC_x). La extensión de esta transformación, así como la naturaleza y abundancia relativa de las diferentes fases de Fe obtenidas, dependen de la atmósfera de reacción, composición exacta del gas de reacción, temperatura, presión, naturaleza del catalizador, presencia de promotores, etc.⁷ De hecho, el comportamiento dinámico de las fases de Fe continúa durante la propia síntesis FTS. Diversos trabajos han demostrado que la evolución continúa en la velocidad de producción de hidrocarburos durante la síntesis FT está directamente relacionada con la evolución de las fases de Fe durante el proceso catalítico, demostrando que la velocidad de síntesis de hidrocarburos aumenta al aumentar el contenido de carburo de Hägg (χ -Fe_{2,5}C), siendo el carburo tipo cementita (θ -Fe₃C) una fase inactiva en la síntesis de hidrocarburos. En la Tabla 1 se recogen datos obtenidos en nuestro laboratorio⁹ que muestran la evolución de la velocidad de formación de hidrocarburos y la concentración de las distintas fases de Fe con el tiempo de reacción.

Tabla 1. Evolución de la velocidad de reacción (formación de hidrocarburos) y fases presentes en un catalizador de hierro con el tiempo de reacción.

T (h)	Velocidad (g _{CH₂} h ⁻¹ g _{cat} ⁻¹)	Composición catalizador (%)			
		χ -Fe _{2,5} C	θ -Fe ₃ C	FeO _x	α -Fe
2	0,55	50,2	15,4	33,1	1,3
40	0,32	84,8	10,0	5,2	0,0
120	0,50	91,9	0,0	8,1	0,0

Los fenómenos de desactivación que se suelen observar en los catalizadores de Fe puede deberse a la combinación de diversos factores.¹⁰ En un primer grupo se encuentran las propuestas relacionadas con la transformación del catalizador hacia fases de hierro inactivas en la síntesis Fischer-Tropsch, tales como maghemita (γ -Fe₂O₃) o incluso algunos carburos de Fe, especialmente θ -Fe₃C. En paralelo a esta transformación, se ha observado la formación de depósitos grafiticos o de carbono amorfo en la superficie del catalizador. Estos depósitos impiden la adsorción de los reactivos en los centros de Fe, por lo que la velocidad de reacción disminuye. Otras propuestas de desactivación incluyen la aglomeración de las partículas de Fe y el envenenamiento por heteroátomos, principalmente compuestos con S, contenidos en el gas de síntesis.

Los catalizadores de Co, junto con los de Fe, han sido los primeros sistemas propuestos para la síntesis FT. Debido al elevado precio del Co en comparación con el del Fe, los catalizadores de Co se preparan como partículas soportadas con objeto de aumentar la actividad que presenta el catalizador másico. En general, los catalizadores de Co favorecen la producción de hidrocarburos de cadena larga, usándose con un gas de síntesis obtenido a partir de gas natural con una relación H₂/CO cercana a 2. Son algo más sensibles que los catalizadores de Fe al envenenamiento por S (tolerancia al contenido de

S < 0,1 ppm) y no son activos en la reacción de desplazamiento de gas de agua. La fase activa es Co metálico (Co⁰), por lo que el pretratamiento de los catalizadores de Co consiste en una etapa de reducción en atmósfera de H₂. En general, los catalizadores consisten en pequeños *clusters* de Co (10-20 nm) depositados en un soporte tipo Al₂O₃, SiO₂ o TiO₂ a partir de sales de Co²⁺. La descripción de los métodos más usados para la síntesis de catalizadores de Co puede encontrarse en la reciente revisión de Khodakov *et al.*¹¹ Como se ha indicado, la fase activa en la síntesis Fischer-Tropsch es Co metálico, por lo que los principales promotores usados son metales nobles, típicamente, Pt, Pd, Re y Ru, para facilitar dicha reducción. Por otra parte, se ha observado un efecto positivo en la dispersión de Co mediante la adición de promotores tipo óxidos, tales como ZrO₂, La₂O₃, MnO y CeO₂.

Uno de los aspectos más relevantes de los catalizadores basados en Co es el marcado efecto del tamaño de partícula en su comportamiento catalítico.¹²⁻¹⁵ Los catalizadores muy dispersos (Co < 6-8 nm) muestran un marcado descenso en la velocidad FTS así como una menor selectividad hacia hidrocarburos de cadena larga. En cambio, la velocidad intrínseca (*turnover frequency*, TOF) de hidrogenación de CO es independiente del tamaño de partícula a partir de 6-8 nm. Un efecto análogo se observa también para los valores de selectividad a la fracción C₅₊ (permanece constante cuando Co > 6-8 nm). Algunos autores señalan la posibilidad de que este efecto se deba a la baja reducibilidad de las partículas más pequeñas.¹² Estudios cinéticos e isotópicos (SSITKA, *steady-state isotopic transient kinetic analysis*) en la hidrogenación de CO pusieron de relieve que la actividad intrínseca de las partículas de Co permanece constante en el rango de tamaños comprendido entre 4 y 15 nm, mientras que el número de intermedios de reacción presentes en el catalizador aumenta con el tamaño de partícula.¹⁶⁻¹⁷ Por otra parte, el recubrimiento de la superficie catalítica por especies CO adsorbidas de forma irreversible aumenta a medida que disminuye el tamaño de las partículas de Co pequeñas debido a una mayor proporción de sitios superficiales de baja coordinación.¹⁴ Esto hace que la actividad de las partículas de Co con un tamaño inferior a 6 nm disminuya drásticamente, ya que en éstas, la fracción de sitios coordinativamente insaturados aumenta, y dichos sitios se bloquean por moléculas de CO fuertemente adsorbidas y que no participan en la síntesis FT.¹⁴ En cualquier caso, el efecto del tamaño de Co en la actividad y selectividad de la síntesis Fischer-Tropsch es aún materia de debate.

Producción de metanol a partir de gas de síntesis

Comercialmente, el metanol se produce a partir de gas de síntesis obtenido de gas natural (metano), carbón o biomasa, que contienen principalmente H₂, CO, y cantidades menores de CO₂ (Ecuaciones 7 y 8).



En las condiciones típicas de reacción, también ocurre la reacción de *water-gas shift*. Las reacciones de formación de metanol mediante hidrogenación de CO/CO₂ son exotérmicas

y resultan en una reducción del número de moles. Por tanto, los valores de conversión se ven favorecidos a bajas temperaturas y altas presiones.

La síntesis de metanol mediante la hidrogenación de CO/CO₂ fue desarrollada por la compañía BASF (*Badische Anilin und Soda Fabrik*) en los años 1920. Este proceso fue la tecnología dominante durante más de 45 años para la fabricación de metanol. Dado que el gas de síntesis empleado en ese momento procedía fundamentalmente del carbón (con importantes cantidades de compuestos de S y Cl), se desarrolló un catalizador de ZnO/Cr₂O₃ resistente a dichos contaminantes. En la década de 1960, *Imperial Chemical Industries* (ICI, ahora Syntex) consiguen importantes avances en la síntesis de metanol mediante catalizadores de cobre. Desde entonces, los catalizadores más efectivos hasta la fecha siguen siendo aquellos basados en Cu como metal activo, a pesar de que la naturaleza y funcionamiento del sitio activo no ha llegado a determinarse con suficiente detalle.

El catalizador convencional empleado hoy en día en la síntesis de metanol está compuesto por una mezcla de óxidos del tipo CuO-ZnO-Al₂O₃ (40-80% CuO, 10-30% ZnO, y 5-10% Al₂O₃). El cobre es un metal activo en la síntesis de metanol por hidrogenación de CO/CO₂ ya que no es activo en la ruptura del enlace C-O y es además capaz de activar simultáneamente la molécula de H₂. A pesar de esta propiedad característica del Cu que le confiere una alta selectividad en la formación de metanol, aún existen discrepancias importantes acerca de la naturaleza de los centros activos que participan en la reacción. Algunos investigadores han propuesto que los centros activos en la síntesis de metanol están constituidos por átomos metálicos de Cu,¹⁸ siendo la actividad del catalizador directamente proporcional a la superficie metálica del Cu. Sin embargo, en presencia de CO₂ y con una fracción elevada de la superficie de Cu⁰ cubierta por especies oxigenadas, se ha reportado también que la actividad catalítica hacia la síntesis de metanol es independiente de la superficie de cobre metálico.¹⁹ Este resultado se explica considerando que las especies Cu⁺ podrían estar actuando como sitios activos en la síntesis de metanol a partir de mezclas H₂/CO/CO₂. Finalmente, otros investigadores²⁰ han encontrado que la actividad del catalizador es directamente proporcional al área total de Cu expuesto en la superficie, siendo por tanto independiente de la naturaleza de dichos centros (Cu⁰ o Cu⁺). En definitiva, a pesar de los importantes esfuerzos que se han dedicado a resolver esta cuestión, aún existen controversias substanciales en cuanto a la identidad de los sitios activos de los catalizadores para la síntesis de metanol. Además, el efecto significativo que posee el uso de diferentes soportes y promotores no ayuda a determinar inequívocamente la naturaleza del centro activo.

Debido a que la síntesis del metanol con un catalizador de Cu es una reacción sensible a la estructura, resulta útil el empleo de diferentes soportes y/o promotores para mejorar la actividad, selectividad, o la estabilidad del catalizador. De entre todos los óxidos metálicos, ZnO, ZrO₂, y SiO₂ son los materiales más comúnmente usados como soportes (aunque en algunos casos también tienen un efecto catalítico importante) para los catalizadores de síntesis de metanol. El ZnO es un buen catalizador de hidrogenación porque es capaz de activar el hidrógeno. Además, se han observado fenómenos de

spillover de hidrógeno sobre la superficie de ZnO, por lo que puede actuar como un reservorio de H₂ para la reacción de hidrogenación de CO/CO₂ sobre superficies de Cu. También se ha postulado un efecto del ZnO sobre la morfología de las partículas de Cu. Así, el ZnO puede dar lugar a una dispersión óptima de las partículas de Cu y minimizar la inevitable aglomeración de las partículas de cobre que se suele observar cuando se usan en reacción durante periodos largos. En cambio, otros autores han propuesto que el soporte ZnO es también un componente activo en la síntesis de metanol.²¹ Así, se observó que en una mezcla física de Cu/SiO₂ y ZnO/SiO₂, las especies de Zn podrían migrar a la superficie del Cu durante el proceso de reducción con H₂. Este hecho indica que se produce un aumento de la cantidad de centros activos a medida que se incrementa la temperatura de reducción. Se puede concluir, por lo tanto, que el papel del ZnO es la creación de sitios activos Cu-Zn.

También se ha investigado el ZrO₂ como promotor y/o soporte para los catalizadores de síntesis de metanol.²² Se ha observado que la actividad catalítica en la síntesis de metanol cuando se emplea ZrO₂ como soporte es mejor que cuando se usa Al₂O₃, SiO₂, y otros sustratos. Por otra parte, el CuO se dispersa uniformemente sobre una superficie de ZrO₂, formando una interfaz específica que resulta favorable en la reacción de síntesis de metanol. El Al₂O₃ se utiliza ampliamente como tercer componente de los catalizadores de Cu-ZnO debido a sus óptimas propiedades como promotor catalítico. Además de formar un aluminato de zinc que evita la aglomeración de los sitios activos, es capaz también de acelerar la adsorción y la activación de CO.

La preparación de los sistemas convencionales CuO-ZnO-Al₂O₃ para la síntesis de metanol se realiza por coprecipitación a pH constante (pH = 7). En líneas generales, dicho método consiste en mezclar una disolución de los nitratos metálicos con una disolución de carbonato sódico. Este procedimiento conduce a la formación de ciertos precursores hidroxicarbonatos, que una vez lavados y secos, se descomponen en aire para generar las fases que tras un proceso de activación, darán lugar a las especies activas desde un punto de vista catalítico. Es importante destacar que las condiciones (tiempo de envejecimiento, temperatura, pH, agitación, disolvente) empleadas durante la preparación de los precursores pueden tener un efecto significativo sobre las propiedades finales de los precursores catalíticos.

Las condiciones empleadas durante la síntesis de metanol afectan en gran medida a los valores de rendimiento que se obtienen. Se sabe que la velocidad de hidrogenación de CO/CO₂ aumenta con la temperatura. Sin embargo, debido a que es una reacción exotérmica y reversible, la distribución de productos está controlada tanto por aspectos cinéticos como termodinámicos. Así, la constante de equilibrio disminuye con el aumento de temperatura, y por lo tanto, el aumento de la temperatura supone una desventaja en el rendimiento a metanol. Las temperaturas usadas en la síntesis de metanol oscilan entre 473 y 523 K. Análogamente, las presiones de operación típicas oscilan entre 5,0 y 10,0 MPa, dependiendo de la naturaleza del catalizador y otras variables experimentales. La velocidad espacial es también otro factor que afecta considerablemente al rendimiento en producción de metanol. Por lo general, un aumento de la velocidad espacial resulta en

la disminución de la tasa de conversión, aunque el rendimiento de metanol y la velocidad intrínseca de formación de metanol aumentan para velocidades espaciales más elevadas. Es interesante comentar que los efectos de la velocidad espacial son diferentes en función de la naturaleza de los reactivos. Así, en la hidrogenación de CO sobre un catalizador Cu/ZnO/Al₂O₃, la conversión de CO disminuye rápidamente con el aumento de la velocidad espacial, mientras que la selectividad hacia metanol permanece invariable. Sin embargo, en la hidrogenación de CO₂, los valores de conversión disminuyen mucho más lentamente a velocidades espaciales más elevadas y se observa un aumento en la selectividad hacia metanol.

La síntesis de metanol a partir de gas de síntesis es un proceso que sigue planteando grandes desafíos. Por un lado, la conversión de gas de síntesis por paso está limitada por la termodinámica de la reacción. Para minimizar en lo posible esta limitación, una posibilidad consiste en disipar de forma más efectiva el calor generado durante la reacción. Otra medida puede ser el desarrollo de un catalizador eficaz que presente un buen rendimiento a temperaturas más bajas. Esto requiere que se dediquen importantes esfuerzos a elucidar la verdadera naturaleza de los centros activos y los efectos de diferentes promotores y soportes. Resulta especialmente relevante la preparación de catalizadores que posean altas dispersiones metálicas, elevada área superficial, y que estén constituidos por partículas ultrafinas para así minimizar los fenómenos de desactivación causados por la aglomeración de los sitios activos. En este sentido, algunos grupos de investigación han demostrado que el uso de partículas ultrafinas de catalizador son más activas y selectivas para la síntesis de metanol.²³

Producción de alcoholes superiores (etanol) a partir de gas de síntesis

La producción de etanol como combustible renovable ha recibido una atención considerable en los últimos años para su uso como combustible de automoción y como fuente potencial de hidrógeno o como combustible para pilas de combustible. Actualmente, el etanol se produce fundamentalmente mediante fermentación de azúcares derivados de la biomasa. Sin embargo, la gasificación de biomasa para originar gas de síntesis (CO, CO₂, H₂) y la posterior conversión catalítica proporciona una vía alternativa de gran potencial para producir etanol en grandes cantidades. A pesar de los considerables esfuerzos dedicados a esta ruta de conversión catalítica, no existe ningún proceso comercial debido a los bajos rendimientos que se obtienen. Por tanto, resulta esencial y crítico desarrollar catalizadores más eficaces para hacer esta ruta de conversión catalítica atractiva desde un punto de vista comercial.

Entre los catalizadores existentes, aquéllos basados en Rh son, sin duda alguna, los que han mostrado ser más eficaces.²⁴ Esto es debido a su gran versatilidad con respecto a la adsorción de CO (disociativa y asociativa simultáneamente), así como por su capacidad de inserción de CO en cadenas hidrocarbonadas. Todo esto hace que el Rh sea activo en la síntesis de compuestos oxigenados superiores (2 o más átomos de carbono), principalmente 1-alcoholes (Ecuación 9).



Según la bibliografía científica, se puede establecer que el comportamiento catalítico del Rh depende fundamentalmente de tres factores:

- Soporte.* La naturaleza del soporte sobre el que se dispersa el Rh afecta a la actividad catalítica, y en especial medida, a la selectividad. Cuando se usan óxidos de metales básicos (ZnO, MgO o CaO), se obtiene una alta selectividad hacia metanol.²⁵ Por otro lado, el uso de óxidos de metales oxofílicos (ZrO₂, TiO₂, La₂O₃, V₂O₃, etc.) permite la obtención de etanol con una selectividad alta.²⁶⁻²⁷

Promotor. Se han estudiado numerosos compuestos como posibles promotores del Rh para la síntesis de compuestos oxigenados. Algunos óxidos de metales de transición (Mn, Ti, V, Zr, Mo, etc.) afectan sensiblemente la actividad catalítica del Rh mientras que mantienen o aumentan la selectividad hacia oxigenados. De hecho, estos óxidos presentan el mismo efecto tanto al usarse como promotores o como soportes.²⁸⁻²⁹ Las tierras raras (La, Ce, Sm, etc.) también son capaces de promover la formación de compuestos oxigenados. Por último, los óxidos de metales alcalinos (Li, Na, K, etc.) pueden inhibir la formación de hidrocarburos y aumentar la selectividad hacia los oxigenados, pero disminuyen la actividad catalítica.³⁰

- Precursor.* Además del soporte y promotores, el precursor de rodio puede tener una gran influencia en su comportamiento catalítico. Los precursores más usados son el nitrato y el cloruro de rodio, Rh(NO₃)₃·2H₂O y RhCl₃·xH₂O respectivamente. Algunos investigadores han encontrado que el precursor de rodio afecta a la geometría de las partículas metálicas, y que estas variaciones pueden jugar un papel importante en su comportamiento catalítico.³¹ Por el contrario, otros investigadores señalan que la presencia de iones residuales sobre la superficie apenas afecta a la conversión y/o a la distribución de los principales productos de la reacción.³²

Se han desarrollado diferentes teorías que han tratado de explicar la influencia de los soportes y promotores sobre el comportamiento catalítico del Rh, aunque ninguna de ellas explica totalmente los efectos observados. Así, se sugiere que el soporte/promotor puede afectar a: (i) tamaño de las partículas de rodio, y puesto que la hidrogenación de CO sobre rodio es una reacción sensible a la estructura, esto significa que un cambio en el tamaño de las partículas metálicas se ve reflejado en variaciones de la actividad y/o selectividad del catalizador;³³ (ii) estado de oxidación del metal. La formación de hidrocarburos tiene lugar sobre partículas de Rh totalmente reducidas (Rh⁰), mientras que los sitios responsables de la inserción de CO y formación de oxigenados están constituidos por especies de rodio parcialmente oxidadas (Rh^{δ+}). Algunos soportes/promotores mantienen al Rh parcialmente oxidado debido a la presencia en ellos de centros con acidez de Lewis, lo que explica la mayor selectividad hacia oxigenados;³⁴ y (iii) modo de adsorción de la molécula de CO. Así, si el soporte o promotor dona (o acepta) densidad electrónica hacia (desde) las partículas metálicas, la retrodonación se ve aumentada (o disminuida), y por tanto la fuerza del enlace C-O se ve afectada. Otra posibilidad consiste en la formación de nuevos modos de adsorción de CO en presencia de ciertos soportes/promotores, como, por el ejemplo, el

denominado “CO inclinado”. En la estructura de este modo de adsorción, el átomo de carbono de la molécula de CO se une al átomo de Rh y el átomo de oxígeno al promotor. De esta forma el enlace C-O se debilita, por lo que se disocia con mayor facilidad y se aumenta la conversión de CO.

Puesto que la inserción de CO en las cadenas hidrocarbonadas es determinante para la formación de compuestos oxigenados superiores, el conocimiento de la naturaleza de los centros activos capaces de llevar a cabo esta reacción es de gran importancia. Existe cierta controversia acerca de la naturaleza del centro activo responsable de la inserción de CO. Estudios en química organometálica han mostrado que las reacciones de inserción de CO pueden tener lugar en metales con un estado de oxidación +1. Esto sugiere que la inserción de CO ocurre preferentemente en centros Rh^+ .³⁵ El mecanismo de inserción de CO se ha propuesto en base a las siguientes observaciones: (i) la oxidación previa de una lámina de Rh aumenta la velocidad de hidrogenación de CO, así como la selectividad de formación de oxigenados; y (ii) los catalizadores que contienen especies Rh^+ presentan velocidades de reacción más elevadas en la síntesis de oxigenados C_2 y en la reacción de hidroformilación de etileno en comparación con aquellos catalizadores que sólo contienen Rh^0 . Estudios más recientes^{28,33} han mostrado que ambos tipos de centros, Rh^0 y Rh^+ , son activos en la reacción de inserción de CO.

Conclusiones

En este trabajo se revisa el papel de los sistemas catalíticos en la síntesis de hidrocarburos y alcoholes mediante hidrogenación de óxidos de carbono. Mediante catalizadores de Fe o Co es posible obtener hidrocarburos mediante la hidrogenación total de CO. Esta reacción, conocida como síntesis Fischer Tropsch es la base para la obtención de combustibles líquidos limpios, principalmente diésel, a partir de fuentes sólidas, como el carbón o la biomasa, o gaseosas, como el gas natural. Sin embargo, si la reacción está catalizada por catalizadores basados en Cu o Rh, los productos principales de la misma son productos oxigenados, principalmente metanol y etanol.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos ENE2007-67533-C02-01 (HIREUS) del Ministerio de Ciencia e Innovación y P2009/ENE-1743 (RESTOENE) de la Comunidad de Madrid.

Referencias

1. *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics* (2nd edition). (Eds: I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet), Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
2. International Energy Outlook, Energy Information Administration (EIA), U.S. Department of Energy, 2008. <http://www.eia.doe.gov/oiaf/ieo/index.html>. (Acceso en enero de 2011).
3. F. Fischer, H. Tropsch, *Brennst. Chem.* **1926**, 7, 97–104.
4. M. Ojeda, R. Nabar, A. U. Nilekar, A. Ishikawa, M. Mavrikakis, E. Iglesia, *J. Catal.* **2010**, 272, 287–297.
5. S. Li, S. Krishnamoorthy, A. Li, G. D. Meitzner, E. Iglesia, *J. Catal.* **2002**, 206, 202–217.

6. N. Lohitharn, J. G. Goodwin Jr, *J. Catal.* **2008**, 257, 142–151.
7. T. Herranz, S. Rojas, F. J. Pérez-Alonso, M. Ojeda, P. Terreros, J. L. G. Fierro, *J. Catal.* **2006**, 243, 199–211.
8. E. de Smit, F. Cinquini, A. M. Beale, O.V. Safonova, W. van Beek, P. Sautet, B. M. Weckhuysen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14928–14941.
9. F. J. Pérez-Alonso, T. Herranz, S. Rojas, M. Ojeda, M. López Granados, P. Terreros, J. L. G. Fierro, M. Gracia, J. R. Gancedo, *Green Chem.* **2007**, 9, 663–670.
10. E. de Smit, B. M. Weckhuysen, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2758–2781.
11. A. Y. Khodakov, W. Chu, P. Fongarlan, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1692–1744.
12. G. L. Bezemer, J. H. Bitter, H. P. C. E. Kuipers, H. Oosterbeek, J. E. Holewijn, X. Xu, F. Kapteijn, A. J. van Diilen, K. P. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3956–3964.
13. O. Borg, V. Froseth, S. Storster, E. Rytter, A. Holmen, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **2008**, 167, 117–122.
14. J. P. Den Breejen, P. B. Radstake, G. L. Bezemer, J. H. Bitter, V. Froseth, A. Holmen, K. P. de Jong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7197–7203.
15. A. Martinez, G. Prieto, *J. Catal.* **2007**, 245, 470–476.
16. W. Yang, D. Fang, H. Xiang, Y. Li, J. Liu, *Chinese J. Catal.* **2006**, 26, 329–334.
17. J. Yang, E. Z. Tveten, D. Chen, A. Holmen, *Langmuir* **2010**, 26, 16558–16567.
18. T. H. Fleisch, R. L. Mieville, *J. Catal.* **1984**, 90, 165–172.
19. G. C. Chinchon, K. C. Waugh, D. A. Whan, *Appl. Catal.* **1986**, 25, 101–107.
20. K. Klier, *Advances in Catalysis* **1982**, 31, 243–313.
21. Y. Choi, K. c, T. Fujitani, J. Nakamura, *Appl. Catal. A* **2000**, 191, 111–129.
22. M. S. Wong, D. M. Antonelli, J. Y. Ying, *Nanostruct. Mater.* **1997**, 9, 165–168.
23. J. F. Deng, Q. Sun, Y. L. Zhang, S. Y. Chen, D. A. Wu, *Appl. Catal. A* **1996**, 139, 75–85.
24. J. J. Spivey, A. Egbebi, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1514–1528.
25. M. Kawai, M. Uda, M. Ichikawa, *J. Phys. Chem.* **1985**, 89, 1654–1656.
26. A. G. T. M. Bastein, W. J. van der Boogert, G. van der Lee, H. Luo, B. Schuller, V. Ponc, *Appl. Catal.* **1987**, 29, 243–260.
27. T. Inoue, T. Iizuka, K. Tanabe, *Appl. Catal.* **1989**, 46, 1–9.
28. M. Ojeda, M. López Granados, S. Rojas, P. Terreros, F. J. García-García, J. L. G. Fierro, *Appl. Catal. A* **2004**, 261, 47–55.
29. R. Burch, M. I. Petch, *Appl. Catal. A* **1992**, 88, 39–60.
30. S. Kesraoui, R. Oukaci, D. G. Blackmond, *J. Catal.* **1985**, 105, 432–444.
31. S. D. Jackson, B. J. Brandreth, D. Winstanley, *J. Chem. Soc. Faraday T.* **1988**, 84, 1741–1749.
32. M. Ojeda, M. López Granados, S. Rojas, P. Terreros, J. L. G. Fierro, *J. Mol. Cat. A* **2003**, 202, 179.
33. M. Ojeda, S. Rojas, M. Boutonnet, F. J. Pérez-Alonso, F. J. García-García, J. L. G. Fierro, *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, 274, 33–41.
34. A. Boffa, C. Lin, A. T. Bell, G. A. Somorjai, *J. Catal.* **1994**, 149, 149–158.
35. F. G. A. van der Berg, J. H. E. Glezer, W. M. H. Sachtler, *J. Catal.* **1985**, 93, 340–352.

El papel de la Química en la valorización de los residuos plásticos

José Aguado, David P. Serrano, José María Escola, Laura Briones

Resumen: La preocupación por el continuo incremento de residuos plásticos, junto con una legislación cada vez más restrictiva, ha supuesto la búsqueda de nuevas alternativas que permitan recuperar estos residuos más allá de las vías tradicionales, incineración con recuperación energética y reciclado mecánico. Los tratamientos químicos son una alternativa muy prometedora cuyo objetivo no es sólo reducir las tasas de vertido, sino, además, obtener productos útiles para la industria química y como combustibles. En este artículo se pasa revista a las alternativas posibles para la valorización química de los residuos plásticos, incluyendo menciones a los principales procesos industriales existentes.

Palabras clave: Tratamiento químico, residuos plásticos, quimiólisis, termólisis.

Abstract: An ever growing plastic wastes generation together with an increasingly restrictive legislation have caused new treatment alternatives to be investigated, apart from the well known energy-recovery incineration and mechanical recycling processes. Chemical treatments are a promising alternative which allows reducing disposal rates as well as obtaining raw materials for chemical industry or fuels. This paper reviews the different possibilities for chemical valorization of waste plastics, including the main industrial processes.

Keywords: Chemical treatment, plastic wastes, chemolysis, thermolysis.

1. Introducción

Los plásticos, después del acero, son los materiales con mayor volumen de producción a nivel mundial, 230 millones de toneladas en el año 2009. Es fácil imaginar que la cifra de residuos plásticos generada cada año sea también muy elevada. En concreto, en ese año y para el conjunto de la Unión Europea más Noruega y Suiza, se generaron 24,3 millones de toneladas de residuos plásticos.¹ La preocupación por la gestión de estos residuos no sólo se debe a esta elevada cifra, sino a sus características: su baja densidad, que hace que los plásticos supongan el 20% en volumen del total de los residuos sólidos urbanos; y su potencial como materia prima o recurso energético, dado su elevado poder calorífico.

Los esfuerzos por recuperar estos materiales y transformarlos en recursos aprovechables han sido muchos y han estado auspiciados por las legislaciones nacionales y comunitarias. La nueva Directiva Marco de Residuos de 2008² tiene como claro objetivo reducir la generación de residuos y su

impacto sobre la salud y el medio ambiente. Para ello se basa en la jerarquía clásica de cinco principios que deben cumplirse, y que son: *reducir* la generación de residuos; *reutilizar* los objetos o componentes; *reciclar* los materiales; recuperar y valorizar energéticamente los materiales que no puedan ser reciclados; y *vertido* final de los residuos que no puedan someterse a ningún tratamiento de los mencionados. El objetivo es que, para el año 2020 al menos el 50% del papel, metal, plástico y vidrio procedente de residuos domésticos o asimilables a éstos pueda ser recuperado para su reutilización o reciclado.

Otra novedad relevante que recoge esta Directiva es la exclusión de la categoría de reciclado de todos aquellos tratamientos físicos o químicos cuyo producto final vaya a ser empleado como combustible, debiendo considerarse como valorización energética.

Así pues, las posibilidades de gestión de los residuos plásticos son diversas, aunque no todas se aplican en la misma extensión. Del total de residuos plásticos generados en Europa en 2009, 11,2 millones de toneladas, alrededor del 46%, acabaron en vertedero. El resto, un 54%, fueron recuperados de diferentes formas. El reciclado fue el tratamiento escogido para el 22% del total de residuos plásticos. Prácticamente la totalidad de los tratamientos de reciclado corresponden a procesos mecánicos. Por su parte, la valorización energética supuso un 32%.

Aunque las tasas de recuperación mejoran cada año, en España el destino final de los residuos plásticos continúa siendo mayoritariamente el vertedero controlado (aproximadamente un 66%, en 2009), seguido del reciclado mecánico (21%) y la valorización energética (13%).³

Los tratamientos químicos consisten en la transformación de los residuos plásticos en productos de interés, que pueden ser los monómeros de partida o mezclas de hidrocarburos con posibles aplicaciones como combustibles o como materias primas para la industria química. El interés que ha despertado este tipo de tratamientos se debe en parte a las limitaciones que presentan las demás opciones disponibles.



J. Aguado¹

D. P. Serrano^{2,3}

J.M. Escola¹

L. Briones¹

¹ Dpto. Tecnología Química y Ambiental

² Dpto. Tecnología Química y Energética

Universidad Rey Juan Carlos, Tulipán s/n, 28933, Móstoles, Madrid

³ IMDEA Energía

C-e: jose.aguado@urjc.es

Recibido: 23/12/2010. Aceptado: 10/01/2011.

La imposición legal de reducir las tasas de deposición en vertedero, la imposibilidad para incrementar la capacidad de incineración en muchos países, debido en gran medida al rechazo social, y ciertas limitaciones del reciclado mecánico, entre las que destacan la necesidad de segregar los distintos tipos de polímeros y el reducido número de ciclos de fusión y moldeado que un mismo material puede soportar manteniendo una calidad aceptable,⁴ son algunos de los principales motivos que llevaron a buscar otros procesos alternativos para la valorización de los residuos plásticos. Desde otro punto de vista, el de los productos resultantes, surgen nuevos motivos para desarrollar tratamientos químicos. La creciente necesidad de materias primas para la industria, así como de combustibles, hace necesaria la búsqueda de nuevas fuentes para estos recursos, fuentes que sean accesibles y económicamente competitivas. En este sentido, los residuos plásticos presentan dos grandes ventajas. Por una parte, se generan en elevadas cantidades, y por otra parte son un recurso barato para la industria.

Aunque industrialmente la aplicación de los tratamientos químicos para la valorización de residuos plásticos es aún escasa, su desarrollo se encuentra en una fase avanzada, por lo que es previsible que en un futuro cercano se conviertan en una importante alternativa de gestión de estos residuos.

En los epígrafes siguientes se exponen las diferentes alternativas que se contemplan para el tratamiento químico de residuos plásticos y que se resumen en la Figura 1.

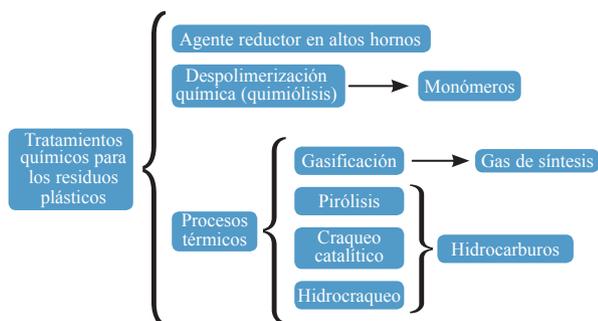


Figura 1. Esquema de los tratamientos químicos existentes para la degradación de plásticos residuales.

2. Uso de residuos plásticos como agentes reductores en altos hornos

Uno de los tratamientos químicos de residuos plásticos más sencillos y que ya se ha implantado a escala industrial es el uso de estos residuos como agentes reductores para la producción de hierro en altos hornos. Los plásticos contienen una relación hidrógeno:carbono superior a la del carbón o el aceite mineral y su gasificación da lugar a un gas de síntesis rico en hidrógeno, que le confiere una mayor capacidad de reducción. La Figura 2 muestra las reacciones de reducción del óxido de hierro cuando se utiliza carbón y cuando se utiliza plástico como agentes reductores. Cuando se emplea plástico, el hidrógeno contribuye a la reacción de reducción, disminuyéndose la cantidad de CO₂ generada en, aproximadamente, un 30% en comparación con la cantidad obtenida empleando coque o carbón.

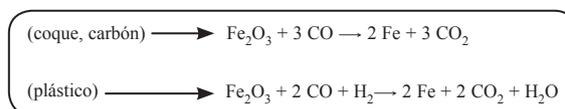


Figura 2. Reacciones de reducción del óxido de hierro utilizando coque o residuos plásticos como reductores.

En Europa, desde el año 2006, la empresa siderúrgica Voestalpine utiliza como agente reductor en sus altos hornos de Linz (Austria) los plásticos residuales que le proporciona la empresa AVE, dedicada a la gestión de residuos municipales e industriales.⁵ Para la producción de una tonelada de metal fundido se requiere el uso de alrededor de 370 kg de coque y unos 90 kg de aceites pesados, que pueden sustituirse parcialmente por residuos plásticos. De esta manera, Voestalpine podría llegar a gestionar hasta 220.000 toneladas de residuos plásticos al año.

En Japón, la empresa Nippon Steel alimenta a sus altos hornos desde el año 2000 con residuos plásticos provenientes de envases y embalajes.⁶ Los residuos plásticos se peletizan, se mezclan con carbón y se introducen en hornos de coquización donde se someten a elevadas temperaturas (1100-1200 °C) sin aporte de oxígeno.⁷ La descomposición térmica de esta mezcla da lugar a hidrocarburos líquidos y gaseosos y coque. El coque se utiliza como agente reductor para la obtención del acero.⁸

Existen otros procesos similares al de Nippon Steel que consiguen coque de buena calidad con diferentes mezclas de plásticos.⁹ Los residuos plásticos también se han empleado en hornos de arco eléctrico con resultados satisfactorios.¹⁰

3. Despolimerización química o quimiólisis

La despolimerización química consiste en la ruptura de las cadenas poliméricas mediante la adición de un reactivo químico, obteniéndose los monómeros originales u oligómeros que se pueden volver a polimerizar, cerrándose así el ciclo, tal como se muestra en la Figura 3.

La quimiólisis incluye procesos como hidrólisis, metanólisis, glicólisis y otros procesos menos comunes como puede ser la aminólisis o la saponificación. Estos procesos sólo son aplicables a los polímeros de condensación y existen procedimientos para reciclar poliuretanos (PU), polietileno tereftalato (PET), poliamidas, polimetilmetacrilato (PMMA), polietileno naftalato (PEN) o polibutileno tereftalato (PBT).¹¹

Los poliuretanos pueden reciclarse mediante hidrólisis en atmósfera inerte a una temperatura de 200-290 °C para obtener una mezcla líquida de polioles y diferentes compuestos aminados. Los polioles pueden recuperarse y volver a polimerizarse, mientras que los compuestos aminados apenas tienen aplicaciones. El tratamiento más habitual para los PU es la glicólisis a temperaturas entre 180-220 °C.¹² Dado que una de las principales aplicaciones de los poliuretanos es la fabricación de asientos de automóviles, las compañías automovilísticas más importantes, como Ford y General Motors vienen reciclando espumas de PU mediante procesos quimiolíticos desde los años 70.

La hidrólisis ácida de poliamidas, utilizando ácido fosfórico como catalizador, permite recuperar la caprolactama

de diferentes tipos de nylon y ha sido empleada por muchas compañías, como BASF, Zimmer AG o Snia. Sin embargo, la imposibilidad de recuperar el ácido adípico y la formación de sales inorgánicas que consumían el catalizador, llevaron a la empresa BASF en los años 90 a diseñar un proceso de hidrólisis en medio básico para el reciclado del nylon 66 con el que se recuperaba tanto la hexametildiamina como el ácido adípico, pudiendo utilizar ambos compuestos para la síntesis de nuevas poliamidas. La empresa DuPont ha investigado en procesos para el reciclado de nylon 6 y 66 desde 1944, aunque no fue hasta 1991 cuando desarrolló un proceso de amonólisis (aminólisis con amoníaco) en presencia de diferentes fosfatos a escala industrial.¹³

Varios poliésteres pueden despolimerizarse mediante un proceso en dos etapas: una primera de glicólisis seguida de una segunda etapa de aminólisis.¹⁴ El PET, polímero de condensación de mayor consumo mundial, puede despolimerizarse para recuperar sus monómeros constituyentes (etilenglicol y ácido tereftálico) mediante procesos de hidrólisis,¹⁵ metanólisis,¹⁶ glicólisis,¹⁷ aminólisis¹⁸ y saponificación.¹⁹ La Figura 4 muestra algunas de las reacciones posibles de despolimerización química del PET.

A nivel comercial, el proceso UNPET²⁰ es el principal proceso hidrolítico de despolimerización de PET. Utilizando NaOH como catalizador, se consiguen elevados rendimientos en etilenglicol y tereftalato disódico. Se trata de un proceso sencillo y de bajo coste que se comercializa en EEUU a través de la United Resource Recovery Corporation, y en Europa a través de la compañía Bradford, perteneciente al grupo Stephenson. El proceso RECOPET,¹³ desarrollado por el Instituto Francés del Petróleo y la compañía Technochim Engineering es un proceso en tres etapas: saponificación a presión atmosférica con recuperación de etilenglicol; purificación de los tereftalatos en soluciones acuosas; y precipitación del ácido tereftálico mediante acidificación. Este proceso permite obtener ácido tereftálico de buena calidad con costes moderados. Una ventaja adicional es el menor consumo de energía que supone frente a otros procesos y la posibilidad de

recuperar sulfato sódico que puede comercializarse. La glicólisis del PET comporta un menor consumo de energía y menores costes que los procesos anteriores. Muchas compañías emplean la glicólisis de PET a escala industrial. Entre ellas Shell, que en 1992 compró a Goodyear el proceso REPETE,²¹ que venía comercializando desde finales de los años 70. En este proceso se emplea etilenglicol para despolimerizar el PET hasta cadenas de 2 a 10 monómeros de longitud que posteriormente se repolimerizan con material virgen en una proporción del 25% de material reciclado.

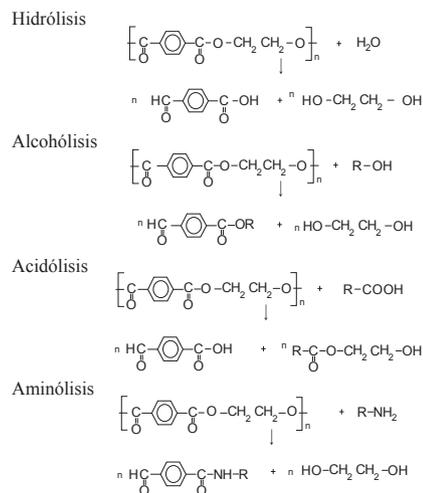


Figura 4. Diferentes reacciones de despolimerización química de PET.

4. Termólisis

Los tratamientos termolíticos degradan los polímeros para dar lugar a mezclas de hidrocarburos que puedan utilizarse como materias primas en la industria química o como combustibles. La Figura 5 muestra un Esquema general de este tipo de procesos, que se comentan a continuación.

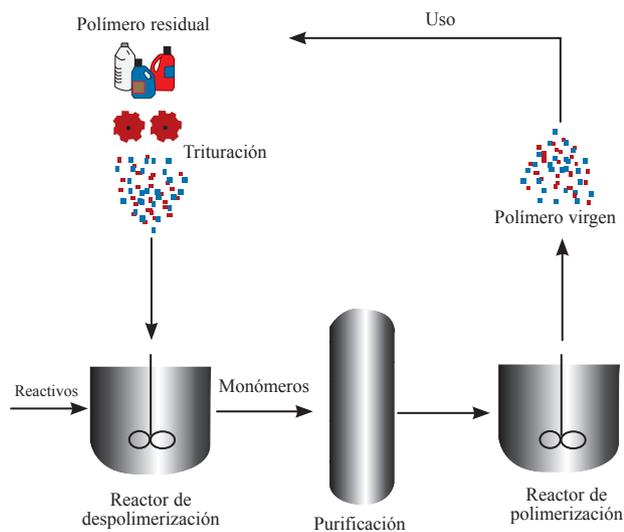


Figura 3. Reciclado de plástico residual mediante quimiólisis para obtener de nuevo polímero virgen.

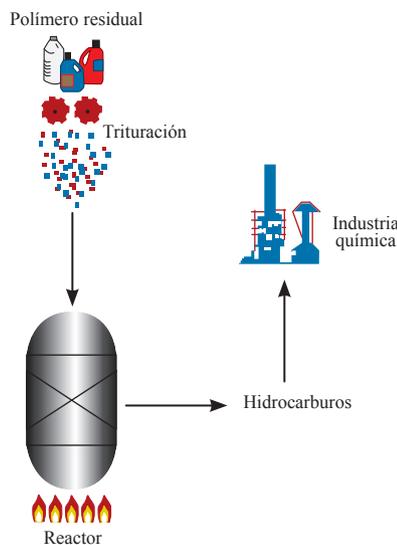


Figura 5. Esquema general de los procesos termolíticos de valorización de plásticos residuales.

4.1 Gasificación

La gasificación consiste en el tratamiento térmico de los materiales a gasificar en presencia de una cantidad controlada de oxígeno y/o vapor de agua, inferior a la estequiométrica, de manera que se produzca una oxidación parcial de los mismos. Es una tecnología madura y ampliamente implementada industrialmente en el caso del carbón y algunas fracciones petrolíferas. El producto de estos tratamientos es gas de síntesis ($\text{CO} + \text{H}_2$), lo que requiere necesariamente acoplar estas tecnologías dentro de un complejo químico que permita el aprovechamiento de dicho producto.

Generalmente, los procesos de gasificación de hidrocarburos o biomasa constan de tres etapas: pirólisis del sólido y formación de hidrocarburos volátiles; craqueo secundario de los compuestos no volátiles formados; y gasificación de los productos obtenidos. La gasificación propiamente dicha de la fracción sólida carbonosa ocurre, a su vez, a través de diferentes reacciones, como se muestra en la Figura 6, teniendo en cuenta que suele emplearse como agente gasificante una mezcla de oxígeno o aire y vapor de agua.

La gasificación es un tratamiento muy versátil y puede aplicarse sin necesidad de una segregación previa de los componentes de los residuos. De esta manera, los proyectos industriales de gasificación suelen emplear diferentes tipos de materias primas (carbón, biomasa, residuos plásticos o aceites minerales) y mezclas de las mismas con el fin de obtener una corriente homogénea de entrada y una calidad predefinida de los productos. Pinto et al.²² estudiaron la co-gasificación de residuos de pino y polietileno. Determinaron que la madera podía sustituirse hasta en un 60% por polietileno (PE), obteniendo, hasta esa proporción, un mayor rendimiento a gases y un producto más rico en H_2 (hasta el 50%) y con menos CO que utilizando sólo la madera. Mastellone et al.²³ han estudiado la co-gasificación de carbón, madera y plásticos residuales, concluyendo que la madera contribuye a la formación de menores cantidades de residuos sólidos, mientras que los plásticos aumentan el poder calorífico del producto obtenido.

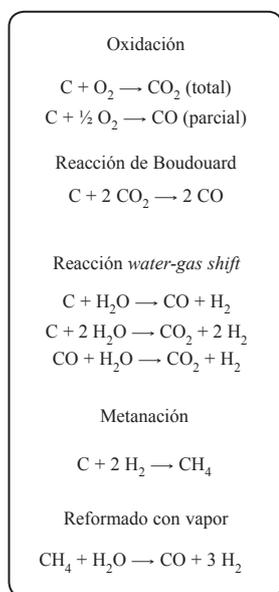


Figura 6. Reacciones asociadas a los procesos de gasificación.

De entre todos los procesos de gasificación existentes a escala industrial en los que intervienen plásticos residuales, el Texaco Gasification Process (TGP) es uno de los de mayor difusión. El TGP es un proceso en dos etapas, una etapa inicial de licuefacción de los productos alimentados seguida de otra posterior de gasificación propiamente dicha. Durante la licuefacción el plástico es parcialmente despolimerizado en condiciones suaves de craqueo térmico, obteniéndose un aceite pesado y una mezcla de gases compuesta por una fracción condensable y otra no condensable. Los gases no condensables se añaden a una corriente de gas natural para utilizarse como combustible en esta etapa de licuefacción. El aceite y el gas condensable se inyectan a la segunda etapa de gasificación. La gasificación se lleva a cabo con oxígeno y vapor de agua a temperaturas entre 1200-1500 °C. Los productos obtenidos se someten a sucesivas etapas de limpieza, recogiendo al final de los mismos un gas de síntesis limpio y seco formado principalmente por CO y H_2 y, en menor medida, por CH_4 , CO_2 y H_2O , así como por algunos gases inertes.²⁴

Otro proceso interesante es el Multi-purpose Gasification Process (MPG) de la compañía alemana SVZ que opera con diferentes materiales residuales, incluidos plásticos, para obtener gas de síntesis y a partir de él metanol y electricidad. Los residuos sólidos se alimentan a dos hornos consecutivos de gasificación de lecho fijo, junto con lignito y aceites pesados residuales. Se inyectan también en contracorriente oxígeno y vapor de agua. Los gases obtenidos en ambas etapas se purifican, obteniéndose un gas de síntesis limpio que se destina principalmente a la producción de metanol (alrededor del 70%) y electricidad (sobre un 20%).^{24a, 25}

Otras tecnologías disponibles para gasificación de residuos plásticos son el proceso Waste Gas Technology UK Limited (WGT) y el proceso Akzo Nobel.²⁶ En el WGT, diferentes corrientes de residuos municipales e industriales se peletizan y alimentan a un reactor cilíndrico donde se gasifican a 700-900 °C para dar lugar a un gas de elevado valor calorífico. Los productos gaseosos se separan de los residuos sólidos carbonosos, que se incineran para producir vapor en una caldera. Por su parte, el proceso Akzo Nobel consta de dos reactores de lecho fluidizado que trabajan a presión atmosférica. El primero de ellos es un reactor de gasificación que transforma los residuos (incluyendo policlorigenuro de vinilo, PVC) a 700-900 °C en productos gaseosos (combustibles y HCl) y alquitrán. La segunda unidad es un reactor donde se produce la combustión de los alquitranes para proporcionar calor al primer reactor. Mediante la circulación de arena entre ambos reactores se consigue la transmisión de calor.

Las investigaciones más recientes se centran en el estudio por separado de la gasificación de cada tipo de polímero y de las condiciones de reacción con el objetivo de maximizar la producción de hidrógeno y mejorar la calidad del gas de síntesis obtenido. En este sentido son destacables los trabajos de Ahmed y Gupta sobre la producción de hidrógeno mediante pirólisis y gasificación de estireno a diferentes temperaturas en el intervalo 700-900 °C.²⁷ y los trabajos de Arena et al. sobre la gasificación de polietileno a 850 °C y el efecto de la extracción continua de los alquitranes para mejorar la cantidad y calidad del gas de síntesis obtenido.²⁸

4.2 Pirólisis o craqueo térmico

La pirólisis o craqueo térmico se basa en la ruptura de las cadenas poliméricas en atmósfera inerte a temperaturas habitualmente comprendidas entre 400-800 °C. Con algunos polímeros de condensación, como PMMA o politetrafluoroetileno (PTFE), o de adición, como el poliestireno (PS), es posible obtener los monómeros originales con un rendimiento superior al 80%. Sin embargo, con la mayoría de los polímeros se obtiene una amplia distribución de productos debido al mecanismo radicalico de la pirólisis térmica.

Los resultados obtenidos por los diferentes autores difieren como resultado del uso de distintos tipos de reactores y condiciones de reacción. Sin embargo, las principales conclusiones son cualitativamente coincidentes. El PS produce elevados rendimientos a productos líquidos, principalmente aromáticos, siendo el estireno y el etilbenceno los mayoritarios, y genera una elevada cantidad de residuo sólido carbonoso, duro y similar al carbón, resultado de la condensación de anillos aromáticos. El PVC genera elevados rendimientos a gases, principalmente por la formación de HCl, y una cantidad destacable de residuos carbonosos. La pirólisis de PET produce también elevadas cantidades de sólidos y gases, principalmente CO y CO₂. Las poliolefinas (PEAD, PEBD y PP) generan menores cantidades de gases y residuos y elevados rendimientos a líquidos y ceras, con ligeras diferencias entre los tres polímeros en función del sistema de reacción.²⁹ Un estudio detallado de la composición de los productos líquidos del craqueo térmico de poliolefinas residuales se encuentra en el trabajo de Soják *et al.*³⁰

Uno de los procesos más conocidos para el craqueo térmico de polímeros residuales es el desarrollado por Kaminsky³¹ y denominado Proceso Hamburgo. Se trata de un proceso en lecho fluidizado de arena con nitrógeno como agente de fluidización.

En lo referente a los procesos industrialmente disponibles para la pirólisis de plásticos residuales, uno de los más importantes es el Polymer Cracking Process desarrollado por la compañía BP. El proceso comienza con un tratamiento previo que incluye trituración y eliminación de los compuestos no plásticos. El alimento así preparado se introduce en un reactor de lecho fluidizado precalentado que opera a 500 °C en ausencia de aire. Los productos de reacción abandonan el reactor junto con el gas de arrastre. El HCl formado en la descomposición del PVC se neutraliza haciendo pasar el gas por un lecho de caliza. Alrededor del 85% en peso del plástico que entra en el proceso se transforma en hidrocarburos líquidos aptos para los procesos de refinación. Se obtiene, además, casi un 15% de gases que se emplean como combustible en el propio proceso. Los materiales sólidos se separan como residuos.^{24a}

4.3 Craqueo catalítico

El craqueo catalítico consiste en promover la degradación de los plásticos mediante un catalizador, normalmente un sólido con propiedades ácidas (zeolitas, sílice-alúminas, etc.). Las ventajas del uso de un catalizador para la obtención de combustibles a partir de residuos plásticos pueden resumirse en los siguientes puntos:³²

- Reduce significativamente las temperaturas y tiempos de reacción. Se obtienen conversiones mayores con temperaturas y tiempos menores en comparación con el craqueo térmico.

- Proporciona un mejor control sobre la distribución de productos en el craqueo de PEBD, PEAD y PP. Mientras la degradación meramente térmica da como resultado un amplio intervalo de productos, la selectividad hacia determinadas fracciones puede incrementarse mediante la utilización de un catalizador adecuado. Por ejemplo, la selectividad a productos en el intervalo de la gasolina (C5-C12) aumenta en gran medida usando catalizadores. Los aceites obtenidos mediante craqueo catalítico contienen, además, menos compuestos lineales y más compuestos ramificados y aromáticos.

No obstante, el empleo de catalizadores directamente en contacto con los residuos plásticos presenta una serie de problemas operativos, como su posible desactivación por coquización³³ o envenenamiento provocado por la presencia de heteroátomos tales como Cl, N, S y diversos metales presentes en los residuos plásticos. Asimismo, la elevada viscosidad de los polímeros plantea problemas operativos en los reactores. Una de las alternativas que se plantean en la actualidad es la utilización de una etapa previa de craqueo térmico seguida de un reformado catalítico de los productos del craqueo térmico.

Son muchos los catalizadores que se han evaluado en la degradación de plásticos. Estos catalizadores suelen ser sólidos con propiedades ácidas, aunque se han utilizado también catalizadores homogéneos³⁴ y alcalinos.

Los primeros catalizadores heterogéneos utilizados para el craqueo de plásticos fueron óxidos amorfos con propiedades ácidas, como la alúmina, sílice-alúmina, sílice-magnesia, sílice-titania, entre otros,³⁵ y arcillas.³⁶ La escasa fuerza ácida de los materiales amorfos y la ausencia de una estructura ordenada que permita controlar la selectividad hacia productos de mayor valor añadido determinaron el desarrollo de nuevos tipos de catalizadores de mayor actividad y selectividad.

Las zeolitas, aluminosilicatos cristalinos microporosos, han sido los catalizadores más empleados por su elevada acidez y selectividad de forma.³⁷ Las primeras investigaciones atañen a catalizadores empleados en los procesos de refinación,³⁸ como las zeolitas Y, X, ZSM-5 o mordenita.³⁹ Más recientemente se ha investigado la aplicación de otros tipos de zeolitas, como la zeolita Beta,⁴⁰ y galiosilicatos⁴¹ para obtener mezclas de hidrocarburos ricas en compuestos aromáticos. A modo de ejemplo, la Figura 7 recoge la estructura cristalina de una zeolita Beta y su sistema de canales microporosos.

Debido al gran tamaño que poseen las macromoléculas de plástico, éstas ven restringida su difusión a través del sistema microporoso de las zeolitas (diámetro de poro inferior a 12 Å),

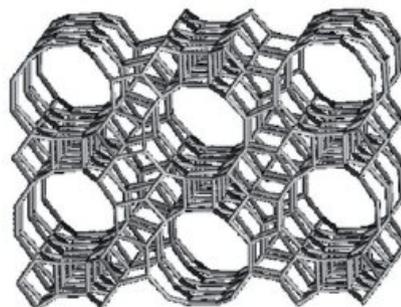


Figura 7. Estructura cristalina de la zeolita β .

de manera que sólo los centros activos situados en la superficie externa del catalizador son accesibles a las mismas, lo que limita la actividad de estos catalizadores.

Para minimizar este problema, se han desarrollado materiales mesoestructurados (tipo MCM-41 o SBA-15), que presentan un sistema ordenado de canales mesoporosos⁴² (ver Figura 8). Estos materiales consiguen elevadas conversiones y elevados rendimientos a hidrocarburos líquidos, en detrimento de los gases, debido a su menor acidez y mayor tamaño de poro, entre 2,5 y 30 nm, según el material. Además, muestran menores selectividades hacia aromáticos y mayores rendimientos a isoparafinas y olefinas. La principal desventaja de estos catalizadores es su moderada acidez, debido a que sus paredes no presentan una estructura cristalina.⁴³

La utilización de zeolitas con cristales de tamaño nanométrico y, por tanto, de elevada superficie externa, solventaría, por un lado, los problemas difusionales que presentan las zeolitas microcristalinas convencionales y, por otro, el problema de moderada acidez encontrado para los materiales mesoestructurados. Las investigaciones con zeolitas nanocristalinas están demostrando que las propiedades texturales mejoradas de estos catalizadores redundan en mayores actividades en la degradación de plásticos.⁴⁴ Estas investigaciones han dado lugar a otra estrategia en la síntesis de catalizadores: la creación de zeolitas que incorporan mesoporos a su estructura microporosa original, obtenidas mediante diferentes procedimientos,⁴⁵ denominadas zeolitas de porosidad jerarquizada.

Kaminsky modificó posteriormente su proceso térmico para sustituir el lecho de arena del reactor por un catalizador de craqueo catalítico en lecho fluidizado (FCC).⁴⁶ Este diseño se probó en la degradación de PE y PS a temperaturas entre 450-515 °C y alimentando 1 kg h⁻¹ de polímero al reactor.

A escala industrial, la compañía japonesa Fuji Recycle desarrolló junto con Mobil Oil un proceso que actualmente se lleva a cabo en una planta con capacidad para tratar 5000 toneladas al año de residuos plásticos. Previamente a ser alimentados, los residuos plásticos se trituran y lavan, separándose el PET y el PVC del resto por flotación. La mezcla de poliolefinas resultante se calienta a 250 °C y se alimenta a un reactor de craqueo térmico a 400 °C. Los gases generados se llevan a un reactor catalítico donde se produce su reformado. El catalizador utilizado es zeolita ZSM-5. Los productos están constituidos por un 80% de líquidos (50 % gasolina, 25 % queroseno y 25 % gasóleo), 15 % de gases y un 5 % de residuos sólidos.^{24a}

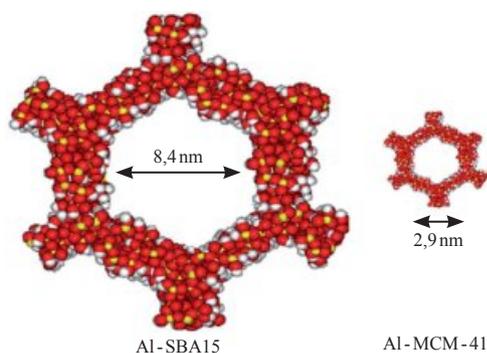


Figura 8. Estructura y comparación del tamaño típico de poro de dos materiales mesoestructurados conteniendo aluminio: SBA-15 y MCM-41.

4.4 Hidrocraqueo

El hidrocraqueo consiste en la degradación de los polímeros mediante calentamiento en atmósfera de hidrógeno a elevadas presiones y en presencia de catalizadores bifuncionales capaces de promover asimismo la hidrogenación de los productos. Es un tratamiento versátil que permite obtener elevados rendimientos a hidrocarburos líquidos operando a temperaturas entre 300-500 °C. Sin embargo, la necesidad de trabajar con hidrógeno a presiones entre 20 y 100 bares encarece de manera notable el proceso.

Los catalizadores de hidrocraqueo han de ser bifuncionales, esto es, deben contar con una fase metálica con función hidrogenante/deshidrogenante y un material ácido con función de craqueo e isomerización, que puede ser cualquiera de los materiales habitualmente utilizados en el craqueo catalítico. La apropiada combinación de ambas funciones da lugar a una variedad de reacciones de reformado (isomerización de parafinas lineales a ramificadas; deshidrociclación de parafinas lineales a naftenos; deshidrogenación de naftenos hacia aromáticos; entre otras), además de la saturación de los dobles enlaces y el craqueo de las moléculas.³⁶

Los catalizadores más habituales son sílice-alúminas o zeolitas impregnadas con metales, que pueden ser, tanto metales nobles, generalmente Pt o Pd, como de transición, siendo los más habituales, en este caso, Ni, Mo, W y Co.

A nivel industrial, el principal proceso de hidrocraqueo de residuos plásticos era el Veba Combi Cracking Process, operado por la compañía alemana Veba Oel AG entre 1993 y 1999. La planta, situada en la localidad alemana de Botrop, procesaba en exclusiva plástico residual de envases y embalajes y tenía una capacidad de 80.000 t/año. La primera etapa del proceso consistía en una despolimerización y deshalogenación del plástico a 350-400 °C. El producto líquido obtenido se dirigía a la siguiente etapa, y la fracción gaseosa se sometía a un lavado para absorber y recuperar el cloro en forma de HCl comercializable. Los líquidos y gases limpios se llevaban a la etapa de hidrogenación a 400-500 °C bajo una presión de 100 bares de hidrógeno en un reactor en fase líquida. Los productos se separaban en dos fracciones y la más pesada (alrededor del 2%), contaminada con metales, cenizas y sales inorgánicas se utilizaba, junto con carbón, para la producción de coque. La fracción más ligera se sometía de nuevo a un reformado con hidrógeno en un reactor de lecho fijo para obtener crudo sintético que, tras los necesarios tratamientos para eliminar H₂S y amoníaco, podía incorporarse a las corrientes de refinería.^{31a}

5. Conclusiones

Los residuos plásticos pueden ser valorizados por diferentes vías. Además de los procesos más tradicionales de incineración con recuperación energética y reciclado mecánico, los tratamientos químicos se han presentado en los últimos años como una alternativa de gran potencial para la valorización de estos residuos. Estos tratamientos presentan una ventaja adicional: la posibilidad de obtener productos de valor añadido, utilizables como materias primas para la industria química o como combustibles en automoción.

Los tratamientos químicos son muy variados y su aplicación depende del tipo de polímero. Los polímeros de condensación, como los poliésteres, poliuretanos y poliamidas,

pueden despolimerizarse mediante la acción de reactivos químicos para obtener los monómeros originales. Esta quimiólisis implica reacciones de hidrólisis, alcoholólisis, aminólisis, etc., en función del reactivo empleado.

Mediante tratamientos térmicos, pueden degradarse los residuos plásticos, generalmente polímeros de adición, como las poliolefinas, para obtener mezclas de hidrocarburos líquidos y gaseosos con diferentes aplicaciones. Existen diferentes procesos: gasificación, pirólisis, craqueo catalítico o hidrocrqueo. En los dos últimos casos, la presencia de un catalizador permite utilizar condiciones de operación más suaves y controlar la distribución de tamaños moleculares de los productos. La selección adecuada del catalizador es, por tanto, un factor fundamental.

Finalmente, los residuos plásticos pueden utilizarse como agentes reductores en altos hornos, sustituyendo parcialmente al coque proveniente de las fuentes tradicionales, como son carbón y aceites minerales, proporcionando un gas más rico en hidrógeno y monóxido de carbono y con mayor poder reductor.

Algunos de estos tratamientos se han desarrollado a nivel industrial, principalmente en Europa y Japón, aunque en menor medida que el reciclado mecánico. Es previsible que en un futuro cercano el importante esfuerzo investigador en este campo de lugar a una mayor presencia de los tratamientos químicos en la valorización de los residuos plásticos.

6. Referencias

1. *Plastics. The Facts, 2010*. APME, **2010**. En www.plasticseurope.org.
2. Directiva Marco de Residuos **2008/98/CEE**, de 19 de Noviembre.
3. *Residuos Plásticos Urbanos, Ficha Técnica*. Centro de Estudios y Experimentación de Obras Públicas, Ministerio de Fomento, y Ministerio de Medio Ambiente, **2008**.
4. J. Aguado, D. P. Serrano, *Feedstock recycling of Plastic Wastes* (Ed. J. H. Clark) The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1999**, pp. 19–20.
5. *Plastics convert iron ore to steel*, APME, **2009**. Disponible en www.plasticseurope.org.
6. <http://www.nsc.co.jp/en/eeco/recycle/plastic.html>.
7. K. Kato, S. Nomura, H. Uematsu, *J. Mater. Cycles Waste Manag.* **2003**, *5*, 98–101.
8. *Plastic Recycling System*, Nippon Steel Corporation. En <http://www.nsc.co.jp/en/tech/report/pdf/n9221.pdf>.
9. H. G. Liao, G. W. Yu, P. Zhao, Y. B. He, J. J. Cai, B. G. Li, *New process of co-coking of waste plastics and blend coal*. Coke Oven Managers Year Book, **2006**.
10. a) V. Sahajwalla, L. Hong, N. Saha-Chaudhury, *Iron Steel Tech.* **2006**, *3*, 91–96. b) S. Gupta, V. Sahajwalla, J. Word, *Energy Fuels* **2006**, *20*, 2257–2563. c) M. Asanuma, T. Ariyama, M. Sato, R. Murai, T. Sumigama, *Tetsu-to-Hagane* **1997**, *83*, 617–622.
11. S. M. Al-Salem, P. Lettieri, J. Baeyens, *Waste Management* **2009**, *29*, 2625–2643.
12. K. M. Zia, H. N. Bhatti, I. A. Bhatti, *React. Funct. Polym.* **2007**, *67*, 675–692.
13. L. Bontoux. *Prospective technological study on materials/chemical-feedstock recycling and energy recovery from municipal plastics waste: Survey of current projects for plastic recycling by chemolysis*. Institute for Prospective Technological Studies, European Commission, Joint Research Centre, **1996**.
14. M. Yamaye, Y. Nago, M. Sasaki, T. Tsuru, K. Mukae, T. Yoshinaga, R. Murayama, C. Tahara, *Polym. Degrad. Stab.* **2006**, *91*, 2014–2021.
15. J. Brandrup, M. Bittner, W. Michaeli, G. Menges, *Recycling and Recovery of plastics*. Hanser Publishers, Munich, **1996**, 499–500.
16. Y. Yang, Y. Lu, H. Xiang, Y. Xu, Y. Li, *Polym. Degrad. Stab.* **2002**, *75*, 185–191.
17. a) S. R. Shukla, V. Palekar, N. Pingale, *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, *110*, 501–506. b) N. D. Pingale, V. S. Palekar, S. R. Shukla, *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, *115*, 249–254.
18. a) S. R. Shukla, A. M. Harad, *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *91*, 1850–1854. b) T. Szychaj, E. Fabrycy, S. Szychaj, M. Kacperski, *J. Mater. Cycles Waste Manag.* **2001**, *3*, 24–31.
19. a) R. López-Fonseca, M. P. González-Marcos, J. R. González-Velasco, J. I. Gutiérrez-Ortiz, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2009**, *84*, 92–99. b) R. López-Fonseca, J. R. González-Velasco, J. I. Gutiérrez-Ortiz, *Chem. Eng. J.* **2009**, *146*, 287–296.
20. J. Schwartz Jr., *Process for Recycling Polyesters*, US Patent 5580905, **1996**, United Resource Recovery Corporation.
21. R. E. Richard, W. H. Boon, M. L. Martin-Shultz, E. A. Sisson en *Emerging Technologies in Plastic Recycling, Vol. 513*, (Ed. G. D. Andrews, P. M. Subramanian) American Chemical Society, **1992**, pp. 196–204.
22. F. Pinto, C. Franco, R. N. André, M. Miranda, I. Gulyurtlu, I. Cabrita, *Fuel* **2002**, *81*, 291–297.
23. M. L. Mastellone, L. Zaccariello, U. Arena, *Fuel* **2010**, *89*, 2991–3000.
24. a) A. Tukker, H. de Goot, L. Simons, S. Wieggersma, *Chemical recycling of plastic wastes: PVC and other resins*. Netherlands Organization for Applied Scientific Research, para la Comisión Europea, **1999**. b) *Texaco Gasification Process*, Agencia de protección medioambiental de los Estados Unidos (EPA), **1995**.
25. W. Liebner, *MPG-Lurgi/SVZ Multi Purpose Gasification, another commercially proven gasification technology*. EPRI/CTG Gasification Technologies Conference, **1998**.
26. S. M. Al-Salem, P. Lettieri, J. Baeyens, *Prog. Energy Comb. Sci.* **2010**, *36*, 103–129.
27. I. I. Ahmed, A. K. Gupta, *Int. J. Hydrogen Energy* **2009**, *34*, 6253–6264.
28. U. Arena, L. Zaccariello, M. L. Mastellone, *Waste Management* **2009**, *29*, 783–791.
29. a) P. T. Williams, E. A. Williams, *Energy Fuels* **1999**, *13*, 188–196. b) J. Walendziewski, *Fuel Process. Technol.* **2005**, *86*, 1265–1278. c) J. M. Encinar, J. F. González, *Fuel Process. Technol.* **2008**, *89*, 678–686.
30. L. Soják, R. Kubinec, H. Jurdáková, M. Bajus, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2007**, *78*, 387–399.
31. W. Kaminsky, *Macromol Symp.* **1991**, *48/49*, 381–393.
32. a) A. K. Panda, R. K. Singh, D. K. Mishra, *Renewable Sustainable Energy Reviews* **2010**, *14*, 233–248. b) J. Walendziewski, M. Steininger, *Catal. Today* **2001**, *65*, 323–330. c) J. Aguado, D. P. Serrano, J. M. Escolá, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 7982–7992. d) D. W. Park, E. Y. Hwang, J. R. Kim, J. K. Choi, Y. A. Kim, H. C. Woo, *Polym. Degrad. Stab.* **1999**, *65*, 193–198. e) S. Y. Lee, *Polym. Degrad. Stab.* **2001**, *74*, 297–305.
33. a) Y. H. Lin, R. N. Sharrat, A. A. Garfoth, J. Dwyer, *Thermochim. Acta* **1997**, *294*, 45–50. b) A. Marcilla, M. I. Beltrán, F. Hernández, R. Navarro, *Appl. Catal. A* **2004**, *278*, 37–43.
34. a) S. R. Ivanova, E. F. Gumerova, K. S. Minsker, G. E. Zaikov, A. A. Berlin, *Prog. Polym. Sci.* **1990**, *15*, 193–215. b) I. de Marco, B. M. Caballero, A. López, M. F. Laresgoiti, A. Torres, M. J. Chomón, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2009**, *85*, 384–391.

35. a) W. B. Ding, W. Tuntawiroon, J. Liang, L. L. Anderson, *Fuel Process. Technol.* **1996**, *49*, 49–63. b) R. Ochoa, H. van Woert, W. H. Lee, R. Subramanian, E. Kugler, P. C. Eklund, *Fuel Process. Technol.* **1996**, *49*, 119–136.
36. G. Manos, I. Y. Yusof, Y. N. Papayannakos, N. H. Gangas, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 2220–2225.
37. a) J. Walendziewski, M. Steininger, *Catal. Today* **2001**, *65*, 323–330. b) Y. Sakata, M. A. Uddin, A. Muto, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **1999**, *51*, 135–155. c) J. Aguado, D. P. Serrano, G. San Miguel, J. M. Escola, J. M. Rodríguez, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2007**, *78*, 153–161.
38. a) K. Lee, N. Noh, D. Shin, Y. Seo, *Polym. Degrad. Stab.* **2002**, *78*, 539–544. b) S. C. Cardona, A. Corma, *Appl. Catal. B* **2000**, *25*, 151–162.
39. a) R. Bagri, P. T. Williams, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2002**, *63*, 29–41. b) A. Marcilla, A. Gómez-Siurana, F. J. Valdés, *Microporous Mesoporous Mater.* **2008**, *109*, 420–428. c) J. Aguado, D. P. Serrano, J. M. Escola, A. Peral, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2009**, *85*, 352–358.
40. a) J. Aguado, D. P. Serrano, J. M. Escola, E. Garagorri, J. A. Fernández, *Polym. Degrad. Stab.* **2000**, *69*, 11–16. b) C-E. Hédoire, C. Louis, A. Davidson, M. Breysse, F. Maugé, M. Vrinat, *J. Catal.* **2003**, *220*, 433–441.
41. a) K. Takuma, Y. Uemichi, A. Ayane, *Appl. Catal. A* **2000**, *192*, 273–280. b) J. Nishino, M. Itoh, H. Fujiyoshi, Y. Uemichi, *Fuel* **2008**, *87*, 3681–3686.
42. a) Z. S. Seddegi, U. Budrthumal, A. A. Al-Arfaj, A. M. Al-Amer, S. A. I. Barri, *Appl. Catal. A* **2002**, *225*, 167–172. b) A. De Stefanis, S. Kaciulis, L. Pandolfi, *Microporous Mesoporous Mater.* **2007**, *99*, 140–148.
43. a) J. Aguado, J. L. Sotelo, D. P. Serrano, J. A. Calles, J. M. Escola, *Energy Fuels* **1997**, *11*, 1225–1231. b) D. P. Serrano, J. Aguado, J. M. Escola, *Appl. Catal. B* **2000**, *25*, 181–189.
44. a) D. P. Serrano, J. Aguado, J. M. Escola, J. M. Rodríguez, *Studies Surface Sci. Catal.* **2002**, *142A*, 77–84. b) D. P. Serrano, J. Aguado, J. M. Escola, J. M. Rodríguez, *Microporous Mesoporous Mater.* **2004**, *75*, 41–49. c) D. P. Serrano, J. Aguado, J. M. Escola, J. M. Rodríguez, G. San Miguel, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2005**, *74*, 370–378.
45. a) A. H. Janssen, A. J. Koster, K. P. de Jong, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1136–1138. b) J. C. Groen, J. C. Jansen, J. A. Moulijn, J. Pérez-Ramírez, *J. Phys. Chem.* **2004**, *108*, 13062–13065. c) J. Pérez-Ramírez, D. Verboekend, A. Bonilla, S. Abelló, *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 3972–3979. d) M. Kustova, K. Egeblad, K. Zhu, C. H. Christensen, *Chem. Mater.* **2007**, *19*, 2915–2917. e) D. P. Serrano, J. Aguado, J. M. Escola, J. M. Rodríguez, A. Peral, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2462–2464.
46. J. Mertinkat, A. Kirsten, M. Predel, W. Kaminsky, *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **1999**, *49*, 87–95.



Oct 13-17, 2011. Beijing, China

10th International Symposium on Functional π-Electron Systems

<p>Honorary Chair Daoben Zhu (ICCAS)</p> <p>Co-chairs Xi Zhang (Tsinghua Univ.) Deqing Zhang (ICCAS)</p> <p>Secretary-General Zhigang Shuai (Tsinghua Univ.)</p> <p>Topics: Design and synthesis of new π-conjugated molecules and polymers, organic and polymeric semiconducting materials and devices, organic and polymeric photovoltaic and photo-detective materials and devices, organic light-emitting materials for display and lighting application, carbon electronic materials including graphene and carbon nanotubes, conjugated polymers and oligomers in chemo/bio-sensors.</p> <p>Organized by Institute of Chemistry, CAS Tsinghua University</p> <p>Sponsors Chinese Academy of Sciences (CAS) National Natural Science Foundation of China (NSFC) Beijing National Laboratory for Molecular Sciences (BNLMS) Solvay</p>	<p>Plenary Speakers: Ben Feringa (The Netherlands) Richard Friend (UK) Jeff Moore (USA) Klaus Müllen (Germany) Eiichi Nakamura (Japan) Ben Zhong Tang (China)</p> <p>Invited Lecturers: A. Ajayaghosh (India) John Anthony (USA) Peter Bäuerle (Germany) Guillermo C. Bazan (USA) P. W. M. Blom (Netherlands) Zhisian Bo (China) Neil Branda (Canada) Jean-Luc Bredas (USA) Yong Cao (China) Ronald K. Castellano (USA) Maxwell J. Crossley (Australia) Chin-Ti Chen (Taiwan) Steven De Feyter (Belgium) Yanhou Geng (China) Georges Hadziioannou (France) Sören Hecht (Germany) Wenping Hu (China) Donglin Jiang (Japan) Antoine Kahn (USA) Norbert Koch (Germany) Karl Leo (Germany) Emil J. W. List (Austria) W. A. Li (The Netherlands) Seth R. Marder (USA) Nazario Martín (Spain) Yung Woo Park (Korea) Jian Pei (China) Jingui Qin (China) John Reynolds (USA) Thomas Riedl (Germany) Marc Saille (France) Paolo Samori (France) Kirk S. Schanze (USA) Masaki Shimizu (Japan) Toshikazu Takata (Japan) Kenzo Takamiya (Japan) H. Hatt (China) Zhaohui Wang (China) Jenshan Wu (Singapore) Frank Würthner (Germany) Shigetaro Yamaguchi (Japan) Egbert Zojer (Austria)</p>
--	--

Marie Curie, la Radiactividad y los Premios Nobel

José M. Sánchez Ron

Resumen: En este artículo se analizan los trabajos en el dominio de la radiactividad por los que Marie Curie recibió el Premio Nobel de Física en 1903 y el de Química en 1911. Se considera, asimismo, la cuestión de cuáles pudieron ser los motivos por los que recibió un segundo Premio, y la situación institucional de la radiactividad hacia 1911.

Palabras clave: Marie Curie, Radiactividad, Radio, Premio Nobel.

Abstract: In this article, the works in the domain of radioactivity for which Marie Curie received the Nobel Prize of Physics in 1903 and the Chemistry one in 1911 are analyzed. We consider also the question of the possible motives for which she received a second Prize, as well as the institutional situation of radioactivity around 1911.

Keywords: Marie Curie, Radioactivity, Radium, Nobel Prize.

Introducción

En 2011 se celebra el centenario de la concesión del Premio Nobel de Química a Marie Curie (1867-1934). Fue la primera persona que recibió un segundo Premio Nobel, puesto que, como es bien sabido, antes, en 1903, obtuvo el de Física, compartido con Henri Becquerel (1852-1908) y con su esposo, Pierre Curie (1859-1906). La mitad de aquel primer Premio correspondió a Becquerel, “en reconocimiento” según la notificación del Comité Nobel, “a los extraordinarios servicios que ha prestado con su descubrimiento de la radiactividad espontánea”, mientras que la otra mitad fue para el matrimonio Curie, “en reconocimiento a los extraordinarios servicios que han prestado con sus investigaciones conjuntas sobre los fenómenos de radiación descubiertos por el Profesor Henri Becquerel”.

Los “extraordinarios servicios” que habían prestado al descubrimiento de Becquerel fueron, por supuesto, el descubrimiento del polonio y el radio en 1898. Ahora bien, cuando se analizan las publicaciones de Marie Curie posteriores a 1903 surge la pregunta –y la duda– de por qué recibió el segundo Premio Nobel, más aún cuando se lee la comunicación oficial del Comité Nobel: “En reconocimiento a sus servicios al avance de la química con su descubrimiento de los

elementos radio y polonio, el aislamiento del radio y el estudio de la naturaleza y compuestos de este notable elemento”.¹ De nuevo fue, por tanto, por investigaciones relacionadas con el radio y el polonio, aunque se hacía hincapié en el aislamiento de radio y en el estudio detallado de sus propiedades. Analizar si esta fue una razón suficiente, o si es posible imaginar otras, es uno de los objetivos del presente artículo, que también se ocupará de señalar el papel de la química en los primeros trabajos de Marie y Pierre Curie, al igual que en los que Marie realizó sin su marido.²

Primeros trabajos sobre la “radiación de Becquerel”

La biografía de Marie Sklodowska, Marie Curie después de que se casase (el 26 de julio de 1895) con Pierre Curie, es lo suficientemente bien conocida como para que me exima de ocuparme de detalles que no son necesarios para el presente trabajo. Puedo, por consiguiente, obviar la parte de su biografía anterior a noviembre de 1891, cuando llegó a París desde Varsovia para matricularse en la Facultad de Ciencias de la Sorbona. Allí, una de las 23 mujeres de un total de 1.825 alumnos, Marie Sklodowska obtuvo el título de licenciada en Ciencias en 1893 (aquel año sólo otra mujer se licenció en la Universidad de París), al que añadió un año después –el mismo en que conoció a Pierre Curie– la licenciatura de Matemáticas.

Conseguida su segunda licenciatura, Marie decidió doctorarse. Y no encontró mejor tema que el de estudiar el fenómeno descubierto no hacía mucho por Henri Becquerel: “Mi atención”, recordó en su autobiografía, “había sido atraída por los interesantes experimentos de Henri Becquerel con las sales del raro metal uranio [...] Mi marido y yo estábamos muy excitados por este nuevo fenómeno, y decidí emprender un estudio especial de él. Me parecía que lo primero que había que hacer era medir el fenómeno con precisión. Para ello decidí utilizar la propiedad de los rayos que les permitían descargar un electroscopio. Sin embargo, en lugar del electroscopio habitual, utilicé un aparato más perfecto [...] No tardé mucho en obtener resultados interesantes. Mis determinaciones demostraron que la



José M. Sánchez Ron

Departamento de Física Teórica
Facultad de Ciencias, Mod. 15
Universidad Autónoma de Madrid
C-e: josem.sanchez@uam.es

Recibido: 13/10/2010. Aceptado: 11/01/2011.

emisión de rayos es una propiedad atómica del uranio, cualquiera que sean las condiciones físicas o químicas de la sal. Cualquier sustancia que contiene uranio es tanto más activa emitiendo rayos, cuanto más contenga de este elemento”³.

A pesar de lo que, más de un siglo después, estemos inclinados a pensar, en su momento el descubrimiento de Becquerel no atrajo excesiva atención; los rayos X seguían en la cresta de la ola de la popularidad. Es cierto que podemos encontrar algunos ejemplos de científicos que se interesaron, pero no eran demasiados.⁴ Marie fue, por consiguiente, uno de los pocos pioneros que se adentraron en aquel nuevo campo de investigación.

El primer fruto de aquel interés de Marie fue un breve artículo publicado en la revista de la Académie des Sciences, *Comptes rendus* (que Gabriel Lippmann, académico desde 1886, presentó a la Academia el 12 de abril de 1898) y titulado “Rayons émis par les composés de l’uranium et du thorium”. Para sus experimentos, Marie utilizó las instalaciones de la École Municipale de Physique et de Chimie industrielles, en la rue Lhomond, el centro en el que Pierre Curie era profesor; se trataba, en realidad, de un húmedo y frío cobertizo de ladrillo y cristales destinado a servir de lugar de almacenaje para la Escuela.



Figura 1. Pabellón de la École de Physique et de Chimie Industrielles de París (Rue Lhomond) donde Marie y Pierre Curie realizaron sus trabajos sobre el Polonio y el Radio.

Lo que hizo Marie en aquellas sus primeras investigaciones en el campo de la radiactividad fue, por un lado, estudiar –como señalaba en la cita que utilicé hace un momento– la conductibilidad del aire bajo la influencia de la radiación emitida por el uranio, y, por otra parte, buscar si existían otras sustancias, aparte de los compuestos del uranio, que convirtiesen al aire en conductor de la electricidad. El procedimiento experimental era, en principio, sencillo: colocaba el material a estudiar sobre una placa metálica frente a la que se encontraba otra placa, también de metal, que hacía las veces de condensador; utilizaba entonces el electrómetro de cuarzo piezoeléctrico (desarrollado, por Pierre Curie) para comprobar si pasaba alguna corriente eléctrica por el aire contenido entre las placas. Cuanta mayor fuese la intensidad de esa corriente, mayor la “actividad” (es decir, la “potencia”) radiactiva de la sustancia. Se trataba, en suma, de procedimientos básicamente físicos, no químicos.

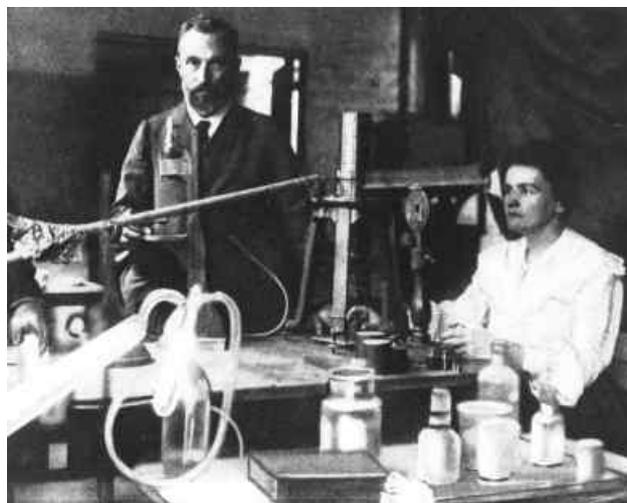


Figura 2. Pierre y Marie Curie realizando medidas con la ayuda del electrómetro de cuarzo piezoeléctrico.

De esta manera, Marie examinó un gran número de metales, sales, óxidos y minerales. Los resultados que obtuvo indicaban que:⁵ (1) “Todos los compuestos de uranio son activos y lo son, en general, tanto más cuanto más uranio contienen”; y (2) “Los compuestos del torio son muy activos. El óxido de torio incluso sobrepasa en actividad al uranio metálico”. El niobio (número atómico 41), cerio (58), y tantalio (73) también parecían ser ligeramente radiactivos, pero sin duda los más activos eran el uranio (92) y el torio (90), “que son los que poseen los mayores pesos atómicos”.

En sus experimentos, Marie se había encontrado con unas sustancias especialmente activas: “de los minerales que se han mostrado activos, todos contienen elementos activos. Dos minerales de uranio: la pechblenda (óxido de uranio) y la calcolita (fosfato de cobre y de uranio) son mucho más activos que el propio uranio. Este hecho es muy sorprendente e induce a creer que estos minerales pueden contener un elemento mucho más activo que el uranio”. Pronto comprobaría que tal suposición era correcta.

El descubrimiento del polonio y del radio

Tenía, por consiguiente, que intentar aislar el o los elementos que creía haber detectado indirectamente en esos minerales. Pero la tarea que se vislumbraba parecía demasiado exigente para ella sola, así que solicitó la ayuda de su marido, un maestro consumado, además, en el manejo del electrómetro piezoeléctrico. Pierre aceptó interrumpir, en principio temporalmente, las investigaciones que estaba realizando con cristales. Sería una interrupción menos temporal de lo que pensaba.

En la colaboración de Marie y Pierre, y en la medida en que sea posible distinguir con claridad responsabilidades diferentes, ella asumió sobre todo las tareas asociadas a los análisis químicos y él la de los físicos. Para hacernos una idea de lo complicado que era separar un elemento radiactivo del compuesto en el que se encontraba, citaré unos párrafos de la sección introductoria al capítulo dedicado a “La separación de sustancias radiactivas” de uno de los textos canónicos de la época, *Practical Measurements in Radio-activity*, de Walter Makower y Hans Geiger, publicado en 1912 cuando ambos eran *lecturers*

en la Universidad de Manchester; de hecho, el libro estaba pensado como un curso introductorio para estudiantes que pretendían realizar investigaciones originales en radiactividad, y una buena parte de los experimentos que incluía habían sido diseñados por Ernest Rutherford, entonces (desde 1907) en Manchester. He aquí lo que Makower y Geiger escribían:⁶

“*Métodos generales de separación.*”

Ya se ha señalado que cuerpos radiactivos pueden ser separados entre sí a veces por el método de retroceso [este método se basa en el hecho de que cuando se produce una transformación radiactiva que involucra la emisión de una partícula α , el átomo del que ésta escapa sufre un retroceso abandonando la superficie en la que se había depositado el producto radiactivo, con lo que se separa de la sustancia madre]. El método es muy conveniente para obtener grandes cantidades de radio B, actinio D y torio D en estado de gran pureza. Pero el método se aplica únicamente a un número limitado de casos, y con frecuencia se tienen que emplear otros métodos de separación. En algunas situaciones, es posible aislar productos por destilación, ya que las temperaturas de volatilización de miembros diferentes de series radiactivas no son iguales; pero el método, aunque aplicable a veces, se complica por el hecho de que el punto de volatilización de un producto depende de la naturaleza de la superficie sobre la que está depositado el material. Otro método que puede utilizarse es el de la electrolisis, que ha sido desarrollado con detalle por von Hevesy. Se pueden separar también sustancias radiactivas precipitando el material que habitualmente se presenta en cantidades minúsculas en presencia de un elemento que se le parece en propiedades químicas. En estas circunstancias, la materia radiactiva es transportada con el precipitado, y de esta manera separada.”

Parece que la colaboración entre Marie y Pierre Curie comenzó de forma sistemática hacia mediados de marzo de 1898, lo que significa que, de hecho, empezó antes de que el primer artículo de Marie fuese presentado a la Academia de Ciencias (lo fue, recordemos, el 12 de abril). Tardarían unos tres meses en obtener su primer gran resultado, el que les animó a anunciar la existencia de un nuevo elemento químico: el polonio (bautizado así en honor de la patria de Marie). En efecto, fue el 18 de julio (1898) cuando presentaban en la Académie des Sciences su artículo: “Sur une substance nouvelle radioactive, contenue dans la pechblende”.⁷ Fue en él, por cierto, la primera vez que se utilizó la expresión *radiactiva*; esto es, activa en radiación, que emite radiaciones. Al mismo tiempo, Marie y Pierre introducían un término, *radiactividad*, que se impondría, frente a otros, ya olvidados, como la *hiperfosforescencia*, propuesto por el británico Silvanus Thompson.

Durante las investigaciones que les condujeron al descubrimiento del polonio, Marie y Pierre hallaron indicios de que, acompañando al bario separado de la pechblenda, podía existir otro elemento. Pero para continuar avanzando, los Curie pensaron que necesitaban más conocimientos y habilidades químicas que las que ellos poseían, y en consecuencia solicitaron la ayuda de Gustave Bémont (1857-1932), un químico que entonces era jefe de los trabajos de química mineralógica en la École de Physique et Chimie Industrielles. Tras varios meses más de duro trabajo, fueron capaces de separar ese segundo nuevo elemento, al que denominaron radio, un elemento que después demostró ser mucho más importante que el polonio.

El anuncio del descubrimiento lo efectuaron en la sesión de la Académie celebrada el 26 de diciembre. “Sur une nouvelle substance fortement radioactive, contenue dans la pechblende” fue el título que dieron a su artículo.⁸ En él señalaban que a lo largo de sus investigaciones habían “encontrado una segunda sustancia fuertemente radiactiva y totalmente diferente de la primera [el polonio] por sus propiedades químicas”, una sustancia que tenía “todas las apariencias químicas del bario casi puro”. Pero sabían que ni el bario ni sus compuestos son normalmente radiactivos, y por ello aplicaron procedimientos químicos dirigidos a intentar aislar el elemento radiactivo. En primer lugar obtuvieron una sustancia, en estado de cloruro hidratado, con una radiactividad 60 veces más fuerte que el uranio metálico. Insistiendo con más fraccionamientos, llegaron a una sustancia que poseía una actividad 900 veces mayor que el uranio. “En este punto”, manifestaban, “tuvimos que detenernos por habérsenos acabado la sustancia; pero por la evolución de las operaciones, cabe prever que la actividad habría aumentado todavía mucho más si hubiéramos podido continuar”. Además, análisis espectrográficos realizados por Eugène Demarçay (1852-1903) daban resultados esperanzadores.

Esas razones les hacían “creer que la nueva sustancia radiactiva contiene un elemento nuevo, al que proponemos dar el nombre de *radio*”. Es de suponer que lo bautizaron de esta manera porque, debido a la intensidad de su actividad, parecía ser el prototipo de elemento *radioactivo*.

El radio mostró ser un elemento extremadamente difícil de obtener. Tras cuatro años de duro trabajo, los Curie sólo pudieron separar 100 miligramos (aproximadamente la cabeza de una cerilla) de elemento bastante puro, a partir de varias toneladas de mena de uranio. No es extraño, por consiguiente, que su precio fuese muy elevado: en 1921, por ejemplo, un gramo de radio costaba 100.000 dólares. Sin embargo, sus características justificaban semejante valor. Su vida media (el tiempo que tarda en desintegrarse la mitad de átomos de una muestra, básicamente también el tiempo que tarda en disminuir a la mitad su actividad) es de 1.600 años, frente a los sólo 138 días del polonio y los 4.500 años millones de años del uranio. El radio es, por tanto, una fuente de radiación estable durante cientos de años, y tiene, además, una intensidad 3.000 veces superior a la de una cantidad igual de uranio. En otras palabras, combina una vida larga y una intensidad elevada mucho mejor que cualquier otro elemento o sustancia radiactiva.

El primer Premio Nobel

Una forma de medir el reconocimiento que tiene un descubrimiento científico es a través del Premio Nobel. No sólo cuando fue concedido –si lo fue– a los responsables del mismo, sino también mediante el número de personas que propusieron a un científico determinado para que recibiese el galardón. Afortunadamente, en 1974 la Fundación Nobel relajó la exigencia de sus estatutos de que las deliberaciones relativas a la concesión de los premios permaneciesen secretas, autorizando que las cuatro instituciones que otorgan los premios permitan el acceso a sus archivos para propósitos de investigación histórica, con la restricción de que los documentos en cuestión tengan al menos medio siglo de antigüedad. Gracias a esta apertura disponemos ya de algunas publicaciones en las que se recoge información acerca de quiénes fueron

los científicos propuestos a lo largo del período 1901-1937, y quiénes los propusieron, un material que utilizaré aquí (recordemos, eso sí, que las elecciones recaen en última instancia en las correspondientes academias suecas, y que las propuestas recibidas no son, en absoluto, vinculantes).⁹

Los Premios Nobel fueron instituidos, como es bien sabido, gracias a las provisiones que hizo al respecto en su testamento (fechado el 27 de noviembre de 1897) Alfred Nobel (1833-1896). He aquí lo que dejó escrito (*Código de Estatutos de la Fundación Nobel, dado en el Palacio de Estocolmo, el 29 de junio del año 1900*):¹⁰

“Con el resto de mis bienes citados que sean convertibles, deseo que mis albaceas procedan de la siguiente manera. Deben convertir los mencionados restos de propiedad en dinero, que invertirán en títulos seguros; el capital asegurado de esta manera formará un fondo, de cuyos intereses se concederán anualmente premios para aquellas personas que hayan contribuido muy eficazmente a beneficiar a la humanidad durante el año inmediatamente precedente. Dichos intereses se dividirán en cinco partes iguales, a repartir de la manera siguiente: una parte a la persona que haya realizado el descubrimiento o invento más importante en el dominio de la Física; una parte a la persona que haya realizado el descubrimiento o mejora en Química más importante; una parte a la persona que haya realizado el descubrimiento más importante en el dominio de la Fisiología o la Medicina; una parte a la persona que haya producido en el campo de la Literatura el trabajo de una tendencia idealista más distinguido; y, finalmente, una parte a la persona que haya promocionado más o mejor la Fraternalidad de las Naciones y la Abolición o Disminución de los Ejércitos Permanentes y la Formación y Aumento de Congresos de Paz. Los Premios para Física y Química serán otorgados por la Academia de Ciencias (Svenska Vetenskapsakademien) en Estocolmo; el de Fisiología o Medicina por el Instituto Médico Carolino (Karolinska Institutet) en Estocolmo; el premio para Literatura por la Academia de Estocolmo (Svenska Akademien), y el de la Paz por un Comité de cinco personas elegidas por el Parlamento Noruego. Declaro que es mi expreso deseo que, en la concesión de los premios, no se preste consideración de ningún tipo a la nacionalidad de los candidatos; esto es, que el premio se conceda a quien más lo merezca, sea o no de origen escandinavo”.

Sabemos que el matemático sueco Gösta Mittag-Leffler (1846-1927), una figura destacada en la comunidad matemática internacional de la época (había estudiado con Weierstrass en Berlín y con Hermite y Liouville en París; fue, además, el fundador en 1882 de la revista *Acta Mathematica*), desempeñó un papel destacado en que Marie Curie recibiese el Premio Nobel de Física. Si hubiese sido solo por las propuestas recibidas, su elección hubiese sido dudosa. Pero antes de detenernos en la intervención de Mittag-Leffler, veamos cuáles fueron esas propuestas.

En primer lugar, hay que señalar que ya en 1901, el primer año de vida de los premios (lo obtuvo Wilhelm Röntgen), Becquerel fue propuesto una vez, por su compatriota Marcellin Berthelot, mientras que nadie se acordó de los Curie. El año siguiente, 1902, cuando lo recibieron Hendrik Lorentz y Pieter Zeeman, las propuestas a favor de Becquerel fueron tres (de Berthelot, de nuevo, y de Gaston Darboux y Emil Warburg), pero los Curie ya aparecieron también en escena: tres nominaciones para Pierre (de Darboux, Warburg

y Eleuthère Mascart) y dos para Marie (Darboux y Mascart). Y así, la ola a favor de premiar a la radiactividad se plasmó en que en 1903, el año en que recibieron el Premio, Becquerel fue apoyado por seis colegas (Berthelot, Darboux, Mascart, Charles Bouchard, Gabriel Lippmann y Henri Poincaré), Pierre Curie por cinco (Bouchard, Darboux, Lippmann, Mascart y Poincaré) y Marie Curie sólo por Bouchard.

Cuatro de los apoyos que recibieron Becquerel y Pierre Curie llegaron en forma de una carta firmada conjuntamente por Poincaré, Mascart, Darboux (los tres miembros de la Académie des Sciences de París y también miembros extranjeros de la Academia de Ciencias sueca) y Lippmann, que había sido invitado aquel año a realizar propuestas junto a otros dieciséis académicos que no tenían facultad para presentar candidaturas. La carta (sin datar) en cuestión es larga, pero merece la pena extraer de ella algunos pasajes:¹¹

“Uno de los descubrimientos más importantes que se haya hecho en Física en los últimos años es el de la radiactividad de la materia. Se trata, en efecto, de un hecho absolutamente nuevo y que toca a la vez a las propiedades más íntimas de la materia y del éter. El que conserve todavía tal misterio no constituye sino una razón más para esperar que producirá aún descubrimientos interesantes e inesperados.

Este descubrimiento es debido a MM. Becquerel y Curie.

Después del descubrimiento de los rayos X, M. Becquerel tuvo la idea de buscar si los cuerpos fosforescentes emitían radiaciones análogas [...]

En 1898, M. [Monsieur] Curie se ocupó a su vez de esta cuestión [probar con uranio] y estudió diferentes minerales de uranio y de torio, algunos de los cuales aparecieron dotados de una radiactividad particularmente intensa”.

Y continuaban de manera parecida, siempre sin nombrar a Marie Curie.

Sin embargo, Mittag-Leffler, uno de los pocos científicos de entonces que estimaban y animaban el trabajo de mujeres (era amigo y protector de la matemática rusa Sofia Kovalevskaïa), no veía ningún motivo para que Marie no fuera incluida entre los premiados. En consecuencia, informé, sin precisar los detalles –eran secretos–, a Pierre de las iniciativas en curso. El 6 de agosto de 1903, éste le respondió:¹²

“Ha sido usted muy amable al informarme que he sido mencionado para el Premio Nobel. No sé si este ruido tiene mucha consistencia, pero en el caso de que fuese cierto que estoy siendo considerado seriamente, desearía mucho que se me considerase conjuntamente con Mme. Curie en nuestras investigaciones sobre los cuerpos radiactivos. Es, en efecto, su primer trabajo el que ha determinado el descubrimiento de nuevos cuerpos y su parte es muy grande en este descubrimiento (también ha determinado el peso atómico del radio). Creo que el que estuviésemos separados en esta circunstancia sorprendería a mucha gente [...] He enviado a Suecia la tesis de Mme. Curie y pienso que ellos mismos verán que su parte es tan grande como la mía en este trabajo”.

Por otra parte, el 8 de septiembre Mittag-Leffler escribía a Poincaré:¹³

“Mi querido amigo,

¿Querría decirme sinceramente y de manera absolutamente confidencial, su opinión sobre la cuestión siguiente? Sería más justo otorgar el Premio Nobel de Física a M. y Mme. Curie solos, o repartir el premio entre Becquerel por un

lado y los Curie por otro? ¿Puede indicarme al mismo tiempo las razones de su opinión?”.

La respuesta de Poincaré (del 12 de septiembre) es difícil de entender, pues entra en conflicto con la carta conjunta sin datar de los académicos mencionada antes (aun así no hay duda de que las firmas que aparecen en ella son auténticas):¹⁴

“Yo creo que lo más justo sería repartir el premio entre Becquerel y los Curie; porque si los Curie son más finos y han avanzado más, Becquerel ha sido el iniciador”.

Finalmente, el premio fue otorgado a los tres, una mitad (el equivalente a 70.000 francos) a Becquerel, y la otra a Marie y Pierre Curie.



Figura 3. Caricatura de Marie y Pierre Curie de la época en la que obtuvieron el Premio Nobel.

Reconocimientos diferentes para Marie y Pierre

Incluso aunque la fama social del Premio Nobel no era todavía la que es en la actualidad, cuando prensa, radio y televisión no sólo aguardan impacientes los anuncios de los galardonados sino que antes hacen cábalas acerca de en quiénes pueden recaer (sobre todo en los casos de los Premios de Literatura y de la Paz), en 1903 ya tenía –o comenzaba a tener– el suficiente prestigio como para que los premiados traspasasen las estrechas fronteras del mundo académico, penetrando en el social.

Entre los temas recurrentes a la hora de las informaciones publicadas en la prensa sobre el Premio de Física de 1903, destacan dos: el primero, la Figura de Marie Curie, una mujer en un mundo de hombres; el segundo, el descubrimiento del radio, que, curiosamente, no había sido mencionado en la notificación oficial. Las supuestas maravillosas

propiedades (físicas, médicas, químicas) del nuevo elemento también fueron aireadas constantemente por la prensa. Y el reconocimiento internacional repercutió en Francia: “No conocemos a nuestros científicos”, se leía en *La Liberté* del 15 de noviembre, “son los extranjeros los que nos los descubren”. El 31 de enero de 1904, el presidente de la República, Émile Loubet, y el ministro de Instrucción Pública, Joseph Chaumié, visitaban el laboratorio de los Curie y prometían nuevos locales. El director de la Académie des Sciences Morales et Politiques, Louis Liard, pedía al Parlamento que crease una cátedra en la Sorbona para Pierre, quien en 1900 había rechazado, tras grandes vacilaciones, una cátedra en la Universidad de Ginebra. El 1 de octubre del mismo año, Pierre Curie era nombrado, por fin, catedrático de la Facultad de Ciencias de la Sorbona, tras muchos años en la en algunos aspectos interesante pero también oscura École Municipale de Physique et Chimie Industrielles (donde le sustituyó Paul Langevin). La cátedra que recibió se denominó “Física general y radiactividad”.

En octubre de 1905, Pierre era elegido para ocupar un sillón en la Académie des Sciences, la misma institución que en 1902 había preferido elegir a Emile Amagat, y no a Curie, que también era candidato. Fue entonces también, en plena fiebre “radiactiva”, cuando Henri Farjas creó la revista *Le Radium*.

En cuanto a Marie, los honores académicos que recibió fueron mucho más modestos: simplemente fue nombrada, el 1 de noviembre de 1904, *chef des travaux* en el laboratorio de su marido en la Facultad de Ciencias (hasta entonces, y desde el 26 de octubre de 1900, ocupaba el puesto de *chargée des conférences* de Física de primer y segundo curso en la École Normale Supérieure de enseñanza secundaria para mujeres de Sèvres). No sería, sin embargo, hasta finales de 1905 cuando el laboratorio de los Curie fue transferido de la École de Physique et Chimie Industrielles a un anexo de la Facultad de Ciencias situado en la rue Cuvier. Allí trabajaría Marie Curie hasta 1916.

Pero Pierre no disfrutó demasiado de la celebridad y oportunidades que le brindaba el ser un laureado Nobel. Falleció pronto. La muerte le llegó en un accidente, el jueves 19 de abril de 1906, cuando se dirigía andando hacia la redacción de los *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences*, en la casa Gauthier-Villars. Llovía y el suelo estaba resbaladizo. Cuando atravesaba la rue Dauphine, un camión cargado con más de cuatro mil kilos de material militar, tirado por caballos, no pudo frenar y arrolló a Pierre. Su muerte fue instantánea. Iba a cumplir los cuarenta y siete años. Marie tenía treinta y ocho.

En una iniciativa excepcional, la Facultad de Ciencias decidió proponer a Marie Curie para que sucediese a su marido en la cátedra de la Sorbona. Aceptó después de algunas dudas. Al principio tuvo el título de *professeur-adjoint*, pero en 1910 recibió finalmente el nombramiento de catedrática (*professeur titulaire*). Hasta 1940 sólo otra mujer, la química orgánica Pauline Ramart-Lucas (1880-1953), disfrutó de semejante oportunidad (Ramart-Lucas obtuvo la cátedra de Química orgánica de la Sorbona en 1935, pero fue apartada del puesto en septiembre de 1941, debido a las medidas contra el trabajo femenino tomadas por el Gobierno de Vichy; en octubre de 1944 le fue restituida su cátedra).

La consolidación de la radiactividad

Hemos visto cómo la carrera científica de Marie Curie llegó en 1898, con el descubrimiento del polonio y el radio, a una de esas raras cumbres que alcanzan algunos, pocos, científicos. En realidad, y aunque su carrera no hizo sino prosperar desde entonces en el plano profesional e institucional, en el ámbito científico nunca volvería a alcanzar cotas semejantes a las de 1898.

Ahora bien, dicho lo anterior hay que añadir que Marie contribuyó más que nadie a que el nuevo campo de la radiactividad se estableciese académica y socialmente. Esto es algo que consiguió desde varios frentes. Así, tenemos que contribuyó a difundir el conocimiento de la radiactividad dentro de la comunidad científica con dos obras: primero con la publicación en 1904 del texto (revisado) de su tesis doctoral de 1903, *Recherches sur les substances radioactives* (Gauthier-Villars, París), y luego, en 1910, con su *Traité de Radioactivité*, dos densos volúmenes de 426 y 548 páginas. En la "Introducción" de este libro, se puede leer su origen y objetivos:¹⁵

"Esta obra representa el conjunto de lecciones que durante estos últimos años han constituido el curso de Radiactividad profesado en la Sorbona. La redacción de estas lecciones ha sido completada por algunos desarrollos que no habían podido encontrar lugar en la enseñanza.

El descubrimiento de la radiactividad es relativamente muy reciente, ya que se remonta solamente a 1896, año en el que las propiedades radiantes del uranio fueron puestas en evidencia por Henri Becquerel. Sin embargo, el desarrollo de esta ciencia ha sido extremadamente rápido, y entre los numerosos resultados obtenidos los hay cuyo alcance general es tan grande que la Radiactividad constituye hoy una importante rama de las ciencias físico-químicas, con un dominio que le pertenece por derecho propio y que se encuentra definido con una especial nitidez".

En inmediatamente insistía en algo que nos interesa aquí especialmente: la conexión de la radiactividad con la física y con la química:¹⁶

"Estrechamente ligada a la Física y a la Química, toman-do prestado los métodos de trabajo de las dos ciencias, la Radiactividad les da a cambio elementos de renovación. A la Química le aporta un nuevo método de descubrimiento, la separación y el estudio de elementos químicos, el conocimiento de un cierto número de nuevos elementos con propiedades muy curiosas (en primer lugar el radio); en fin, la noción capital de la posibilidad de transformaciones atómicas en condiciones accesibles al control de la experiencia. A la Física, y sobre todo a las teorías corpusculares modernas, le aporta un mundo de nuevos fenómenos, cuyo estudio es una fuente de progreso para estas teorías; se puede citar, por ejemplo, la emisión de partículas que transportan cargas eléctricas y que están dotadas de una velocidad considerable, cuyo movimiento ya no obedece a las leyes de la Mecánica ordinaria, y a las cuales se pueden aplicar, con el fin de verificarlas y desarrollarlas, las recientes teorías relativas a la electricidad y a la materia".

Sin embargo, la radiactividad no necesitaba sólo de monografías científicas, de obras técnicas que pusiesen al día a los interesados. Requería también de otros elementos. Y éstos llegaron sobre todo a través de la medicina y de la industria.

Los efectos biológicos del radio fueron observados muy pronto, al menos en 1900, en Alemania, por, de manera independiente, Friedrich Giesel y Walkoff, que se expusieron ellos mismos a radiación del radio. Pierre Curie se interesó enseguida por estos resultados y en 1901 publicaba un artículo conjunto con Henri Becquerel sobre "La acción fisiológica de los rayos del radio". Merece la pena reproducir algunos pasajes de este trabajo:¹⁷

"El Sr. Curie ha reproducido sobre él mismo la experiencia del Sr. Giesel, haciendo actuar sobre su brazo, a través de una hoja delgada de gutapercha, y durante 10 horas, cloruro de bario radiactivo, de actividad relativamente débil (la actividad era 5.000 veces la del uranio metálico). Tras la acción de los rayos, la piel se ha enrojecido sobre una superficie de seis centímetros cuadrados; la apariencia es la de una quemadura, pero la piel apenas se hace dolorosa. Al cabo de unos días, el enrojecimiento, sin extenderse, aumenta de intensidad; a los veinte días se forman costras, después una llaga que se ha curado utilizando apósitos; a los cuarenta días la epidermis comenzó a regenerarse por los bordes, llegando al centro, y cincuenta y dos días después de la acción de los rayos queda todavía una especie de llaga, que toma un aspecto grisáceo, indicando una mortificación más profunda".

Hacia 1904, la atención que la clase médica—especialmente la francesa—prestaba a la radiactividad como posible instrumento terapéutico iba en aumento. En el Instituto Pasteur se llevaban a cabo investigaciones acerca de la acción del radio sobre tejidos orgánicos, para lo cual se utilizaban conejos, y en la Facultad de Medicina de París, A. Darier dictó un curso sobre "Las aplicaciones médicas del radio", cuya primera lección tuvo lugar el 3 de mayo de 1904. Y si miramos las páginas de los primeros tomos de *Le Radium*, la revista dedicada por completo a la radiactividad, éstas están llenas de informaciones—y de fotografías—de estudios sobre, por ejemplo, "Un caso de epiteloma vegetativo de la región temporomaxilar curado por la radioterapia", "Acción del radio sobre el sistema nervioso central" o "Las sales del radio en el cáncer".

En semejante atmósfera, no es extraño que también aparecieran anuncios de productos radiactivos con supuestas ventajas médicas. Así, el Laboratoire Pharmaceutique du Radium del Dr. A. Jabon, de París, anunciaba la preparación de medicamentos radiactivos, como quininas, mercurio, vaselina, lanolina, glicerina o pomada "radiactivados". Comenzaron, asimismo, a proliferar los libros dedicados a los aspectos médico-terapéuticos del radio. Libros como, por citar un ejemplo, el de Dawson Turner, *lecturer* de Física médica en el Surgeons' Hall de Edimburgo y *fellow* de la Royal Society de Edimburgo, *Radium, its Physics and Therapeutics* (1911), en el que se pasaba revista a una larga serie de tratamientos e historiales concretos en los que se había aplicado radio, en males como neuralgias, reumatismos gonorréicos, glándulas tuberculosas, linfomas, artritis reumáticas, úlceras en corneas o afecciones catarrales.

Se trataba, sobre todo, de aplicar sustancias que contuviesen radio sobre superficies con tumores, con el propósito de disminuir su tamaño o eliminarlos completamente, en base a la capacidad energético-destructiva de esas sustancias. Y, efectivamente, desde el principio la utilización del radio mejoró sustancialmente la calidad de vida de muchos

pacientes, estableciéndose de esta manera una nueva disciplina médica, la radioterapia. De hecho, la popularidad del radio como panacea cuasi-universal continuó durante las tres primeras décadas del siglo XX. Entre los milagros que se adjudicaba se encontraban cremas faciales que contenían radio, y que prometían rejuvenecer el cutis, o baños de radio que devolverían el vigor perdido. Pero semejantes promesas terminaron por conducir a grandes desencantos y acusaciones, aunque ya fuera del periodo temporal del que me estoy ocupando aquí.

Por motivos como los anteriores, y también otros (las aplicaciones médicas de la radiactividad no fueron las únicas), la demanda de radioelementos, en particular del radio y de uno de los derivados del torio, el mesotorio (una mezcla de ^{228}Ra [radio de peso atómico 228] y ^{228}Ac [actinio de peso atómico 228], descubierta por Otto Hahn), aumentó rápidamente, sobre todo en Francia, Austria (donde se construyó una factoría cerca de las minas de pechblenda de San Joachimsthal) y en Alemania, en donde el químico orgánico Friedrich Giesel (ya nos apareció como pionero de los estudios de los efectos fisiológicos de la radiactividad), que trabajaba en una factoría de quinina en Braunschweig, había organizado rápidamente una industria del radio, y Otto Hahn una de mesotorio. La producción mundial de sales de radio no podía satisfacer entonces los requerimientos del mercado internacional, más aún si se tiene en cuenta que las cada vez más amplias aplicaciones médicas hacían crecer la demanda. Y la escasez de minerales, el laborioso proceso de extracción y el aumento de las peticiones, contribuyeron a la subida de precios: en 1902-1903 un miligramo de sales de radio costaba entre 20 y 125 francos, en 1904, 400 francos; a partir de entonces el precio se estabilizó hasta la Primera Guerra Mundial en 750 francos un miligramo.

Surgió así una nueva industria, que intentaba cumplir con una fuerte demanda y que cobraba precios muy altos. Precisamente debido a esto, las cantidades solicitadas eran minúsculas, del orden de unos pocos miligramos o menos, exigiéndose certificados de peso y pureza, exigencias que llevaban aparejadas la necesidad de establecer normas, patrones comunes, ante la cual la comunidad científica reaccionó en 1910, con ocasión de la celebración del Segundo Congreso Internacional de Radiología y Electricidad, que tuvo lugar en Bruselas, del 12 al 15 de septiembre (el primer Congreso se había celebrado en Lieja en 1905).

Los Curie no permanecieron al margen de estos desarrollos. Desde 1904, su laboratorio comenzó a colaborar con regularidad con un químico industrial, Armet de Lisle, quien, después de consultar con Marie, estableció una factoría de radio en Nogent-sur-Marne, a la que llamó "Sels de Radium". El objetivo principal era obtener compuestos de radio que se pudiesen vender con vistas a sus aplicaciones médicas. De hecho, no se colaboró sólo con "Sels du Radium"; también se hizo con otras dos fábricas: con la establecida por Jacques Danne, inicialmente en 1907 y ya de forma más definitiva en 1911 con el nombre de "Laboratoire d'essais des substances radioactives", "Société Industrielle du Radium" a partir de 1912, y con otra en la que desde 1911 trabajaba como supervisor otro investigador del laboratorio de los Curie, Albert Laborde, "Société Anonyme de Traitements Chimiques", fundada por Henri de Rothschild.

Aislando el radio

Volviendo a aspectos de índole científica, tenemos que aunque Marie y Pierre Curie anunciaron en 1898 que habían descubierto el radio, la cantidad de éste obtenida en la pechblenda era minúscula, por lo que no podían decir realmente que lo hubieran aislado. Y querían hacerlo, sobre todo Marie. Para lograrlo era evidente que se necesitaban tratamientos semindustriales. Una vez que consiguieron, gracias al gobierno austriaco, varias toneladas (se recibieron 8 entre julio de 1899 y marzo de 1900) de pechblenda de las minas de San Joachimsthal, solicitaron –y obtuvieron– la colaboración de la Société Centrale de Produits Chimiques, que estaba encargada de la venta de instrumentos (como el electrómetro) desarrollados por Pierre. Y en este punto entra André Debierne (1874-1949), un antiguo estudiante de Pierre en la École de Physique et Chimie Industrielles, en donde fue *chef de travaux pratiques* de termodinámica y química-física ente 1904 y 1905 (antes, y durante un tiempo compatibilizando ambos puestos, fue, de 1901 a 1905, profesor de ciencias en la Escuela Alsaciana). Además de estudiar en la École Municipale, en donde se graduó en 1890, Debierne se licenció (1895) en Ciencias Físicas en la Facultad de Ciencias de París, obteniendo el doctorado en 1914 con una tesis titulada *Recherches sur les phénomènes de radioactivité*. Tras la muerte, en 1906, de Pierre Curie, se convirtió en el principal ayudante de Marie Curie, con el título de *chef-de-travaux* (retuvo el puesto hasta noviembre de 1925), en la dirección de su laboratorio en la Facultad de Ciencias. Entre 1925 y 1927 fue *maître de conférences* en esa misma Facultad, pasando a continuación a profesor (sin cátedra) de Química y Física y de Radiactividad, cargo que mantuvo hasta diciembre de 1934 cuando fue nombrado, para suceder a Marie Curie, catedrático titular de Física general y de radiactividad, cátedra que ocupó hasta su jubilación en 1946. También se convirtió en director del Instituto del Radio (del que no he tratado, al ser



Figura 4. André Debierne hacia 1901.

posterior al periodo del que me ocupo aquí) tras la muerte de Marie Curie. Fue, sin duda, uno de los colaboradores de Pierre y Marie Curie que más distinción alcanzó.

Con la ayuda de Debierne, Pierre y Marie organizaron el tratamiento de la pechblenda. Las operaciones correspondientes comenzaron en julio de 1899 y duraron, con interrupciones, hasta el final de 1903. La Société Centrale suministraba productos químicos y pagaba al personal que se necesitaba. A cambio, obtenía, para vender, una parte de las sales de radio extraídas. Fue precisamente gracias a la oportunidad que le brindaba su situación en el laboratorio de los Curie, que Debierne pudo obtener una sustancia activa en un precipitado de hierro que separó de la pechblenda, y a la que denominó *actinio*.¹⁸

Pero regresemos al radio. En 1902, Marie Curie publicaba una breve nota en la que anunciaba que había determinado el peso atómico del radio. Comenzaba de la manera siguiente:¹⁹

“Concentrando por cristalización fraccionada la parte más grande del bario radiactivado que estaba a mi disposición, he llegado a obtener alrededor de 1 dg de cloruro de radio perfectamente puro, lo que me ha permitido realizar una determinación del peso atómico del radio.

Resulta de las experiencias que siguen que el peso atómico del radio es 225 [nota bene: Adoptando Cl=35,4 y Ag=107,8], con una incertidumbre que no supera probablemente una unidad”.

Aun así, todavía no era radio puro, sino cloruro de radio. Quedaba aún un largo camino para obtener una muestra pura de radio. Fue en 1910 cuando Marie Curie y André Debierne lograron obtener radio metálico mediante un proceso electrolítico.²⁰ El polonio, eso sí, continuaba irreductible, como confesaban Curie y Debierne en un artículo publicado también en 1910. “Se sabe”, escribían allí, “que entre las nuevas sustancias radiactivas, el polonio es la que fue descubierta en primer lugar. Se han hecho ya muchos esfuerzos tratando de aislar esta sustancia y caracterizarla como elemento químico, pero a pesar de la gran actividad de los productos obtenidos, no se ha alcanzado aún este resultado”.²¹



Figura 5. Marie Curie en su laboratorio en 1903.

El Premio Nobel de Química de 1911

El año siguiente a la obtención de radio metálico, esto es, en 1911, Marie Curie obtenía un nuevo Premio Nobel, el de Química. Antes que ella, lo habían recibido (por orden cronológico) Jacobus H. van't Hoff (1901), Emil Fischer, Svante Arrhenius, William Ramsey, Adolf von Baeyer, Henri Moissan, Eduard Buchner, Ernest Rutherford (el único físico de este grupo), Wilhelm Ostwald y Otto Wallach.

La cuestión es: ¿por qué?, ¿cuáles fueron los méritos que adujo la Real Academia Sueca de Ciencias para premiar por segunda vez a Marie Curie? Si nos atenemos al anuncio oficial, esos méritos fueron: “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”. Ahora bien, el descubrimiento del polonio y el radio ya había sido premiado en 1903, con lo que queda el aislamiento del radio, el trabajo que había culminado con Debierne el año anterior, y el estudio de sus propiedades. A la vista de esto, es razonable cuestionar el juicio de los suecos.

Podríamos pensar que éstos habían cedido ante una avalancha de propuestas que les habían llegado a favor de Marie Curie, pero esto es algo que no sucedió. Recurriendo de nuevo a las fuentes indicadas en la nota 9, tenemos que las candidaturas que se recibieron en 1911 para el Premio Nobel de Química fueron las siguientes. Quien más apoyos recibió fue el checoslovaco Alfred Werner: fue propuesto tres veces; por Otto Dimroth, Arnold Holleman y Paul Walden. Después aparecen, con dos propuestas, Richard Willstätter (defendido por Theodore Richards y Paul Rabe), Walther Nernst (Heinrich Brunner y Maximilian Wittich), William Perkin (Emil Fisher y Otto Wallach) y Marie Curie, a la que apoyaron Svante Arrhenius y Gaston Darboux, que ya la había propuesto, como vimos, para el de Física en 1901 y 1902. Y con una propuesta estaban: Paul Ehrlich (Teodor Kocher), Gustav Tammann (Emil Vigouroux), Carl Engler (Peter Klason), James Dewar (Vincenz Czerny), Angelo Angeli (Adolf von Baeyer), Giacomo Ciamician (Ludwig Wolff), Heike Kamerlingh Onnes (Vincenz Czerny), Paul Sabatier (Eduard Buchner), Theodore Richards (Frank Gooch) y Sahachito Hata (Theodor Kocher).

¿Había sido propuesta Marie Curie con anterioridad? La respuesta es que no. Lo contrario que otros: Sabatier (que recibió el Premio en 1912) había sido propuesto ya en 1907 y 1909, Werner (Premio Nobel en 1913) en 1907 y 1908, Richards (galardonado en 1914) en 1902, 1905, 1908, 1909 y 1910, Willstätter (Premio de 1915) en 1908 y en 1909, y Nernst, al que el Premio le llegó en 1921 (pero el correspondiente a 1920), en 1906, 1907, 1908, 1909 y 1910. Otro de los competidores de Marie Curie en 1910 que recibió el Premio Nobel fue Kamerlingh Onnes, que también había sido propuesto en 1910, pero éste obtuvo finalmente el de Física (en 1913), no el de Química.

Teniendo en cuenta nombres como los anteriores, la cuestión que planteaba antes, la de que es razonable cuestionar la decisión de la Academia sueca, se ve reforzada. Es necesario, por consiguiente, continuar preguntándonos: ¿por qué?, ¿cuáles fueron las razones detrás del segundo Premio Nobel de Marie Curie?

Una razón posible –muy posible, una de las principales, sino la principal– se adivina en las palabras que Erik W. Dahlgren, director de la Biblioteca Nacional de Suecia y presidente de la Academia de Ciencias, pronunció el 10 de diciembre de 1911 durante el acto de entrega del premio.²² Allí, tras repetir básicamente el contenido de la comunicación oficial y recordar el descubrimiento de la radiactividad y el Premio Nobel de Física que le había sido otorgado, Dahlgren hacía hincapié en un hecho particularmente querido por los químicos: que el descubrimiento de la radiactividad había conducido, en manos de Marie y Pierre Curie, al hallazgo de dos nuevos elementos químicos, el polonio y el radio. Tras lo cual continuaba:

“El radio, el único de estos dos elementos que ha sido posible hasta el momento aislar en estado puro, se parece al metal bario en sus propiedades químicas y se distingue por un espectro muy característico. Su peso atómico fue establecido por Marie Curie en 226,45. Fue sólo el último año (1910) que Mme. Curie, con la ayuda de un colaborador, logró producir radio en estado puro; esto es, como un metal, estableciendo de esta manera su estatus como un elemento, a pesar de varias hipótesis que sostenían lo contrario [...].

Desde el punto de vista del químico, la propiedad más notable del radio y de sus derivados es que, sin verse afectados por las condiciones ambientales, producen continuamente una *emanación*, una sustancia gaseosa, radiactiva, que se condensa en forma de líquido a bajas temperaturas. Esta emanación, para la que se ha propuesto el nombre de *nitron*, parece tener las características de un elemento, y químicamente es muy parecida a los denominados gases nobles, cuyo descubrimiento fue recompensado en su momento con un Premio Nobel de Química. Esto no es todo. A su vez, la emanación experimenta una ruptura espontánea y entre los productos de esta descomposición Sir William Ramsey, el galardonado con el Premio Nobel, y después de él otros destacados científicos, han establecido la presencia del elemento gaseoso helio, que ya había sido observado en el espectro solar e incluso en pequeñas cantidades en la Tierra.

Este hecho ha establecido por primera vez en la historia de la química que un elemento puede realmente transmutarse en otro; y es esto sobre todo lo que da al descubrimiento del radio una importancia de la que se puede decir que revoluciona la química y que marca una nueva época”.

Y más adelante finalizaba su intervención manifestando lo siguiente:

“En vista del enorme significado que el descubrimiento del radio ha tenido en primer lugar para la química, y después para muchas otras ramas del conocimiento humano y para sus actividades, la Real Academia de Ciencias se considera bien justificada concediendo el Premio Nobel de Química al único superviviente de los dos científicos a los que debemos este descubrimiento, a Mme. Marie Sklodowska Curie”.

En otras palabras, reconocida la transcendencia que para la química tenía el descubrimiento de la radiactividad, que afectaba a pilares tan básicos de esa ciencia como los elementos químicos y la posibilidad de que al menos algunos de éstos pudiesen transmutarse en otros, y ante la evidencia de que este nuevo cuerpo de conocimientos se había consolidado tanto en el plano de la ciencia básica como en el de la aplicada (en la industria y en la medicina), los químicos

suecos deseaban hacer patente que la ciencia de la radiactividad también *era de ellos*, que formaba parte de la química, que no era un patrimonio exclusivo de los físicos. Y para ello honraban al único superviviente de los descubrimientos de 1896 y 1898: Marie Curie. De hecho, ya en 1903 algunos miembros de la sección de Química de la Academia sueca habían considerado que en la medida en que se trataba del descubrimiento de dos nuevos elementos químicos, el hallazgo del radio y del polonio debía de ser recompensado con el Premio Nobel de Química. Alertados de que los físicos estaban considerando la posibilidad de dar su Premio al descubrimiento de la radiactividad, se produjeron entonces algunos movimientos destinados a intentar disuadirlos, buscando favorecer las posibilidades de lord Rayleigh.²³ Sin embargo, estas maniobras fracasaron: Becquerel y los Curie recibieron el Premio de Física en 1903 y Rayleigh el año siguiente, 1904, mientras que el de Química (1903) fue a parar a manos de Arrhenius, “en reconocimiento a los extraordinarios servicios que ha prestado al avance de la química con su teoría electrolítica de la disociación”.

No se debe pasar por alto, por cierto, el papel que Arrhenius pudo haber desempeñado en la concesión del Premio Nobel de Química a Marie Curie. Recordemos que fue Arrhenius –junto a Darboux (que carecía de influencia en el Comité Nobel)– quien propuso a Marie para el Premio de 1911. Era miembro del Comité Nobel de Física desde 1901, y si no lo fue también del de Química (estuvo a punto de ser nombrado en 1905, cuando se produjo una vacante) fue porque algunos pensaron, razonablemente, que ser miembro de los dos comités le daría una relevancia excesiva. Pero como director del Instituto Nobel de Química-Física, además de Premio Nobel él mismo, poseía una gran capacidad para que se tomasen en cuenta sus opiniones. En 1914, por ejemplo, se le pidió que informase como experto sobre los méritos de Nernst (enemigo de éste desde hacía tiempo –ambos eran químico-físicos–, Arrhenius produjo un informe negativo, y Nernst fue descartado; como ya se indicó, no sería hasta 1921 cuando recibió el Premio).

En lo que se refiere a la ceremonia de concesión, al contrario que 1903, en esta ocasión Marie sí participó, dictando su conferencia Nobel un día después, el 11 de diciembre. Fue la suya una conferencia ritual, profesional, en la que, naturalmente, no faltó referencia a su esposo, que ya no podía acompañarla.²⁴

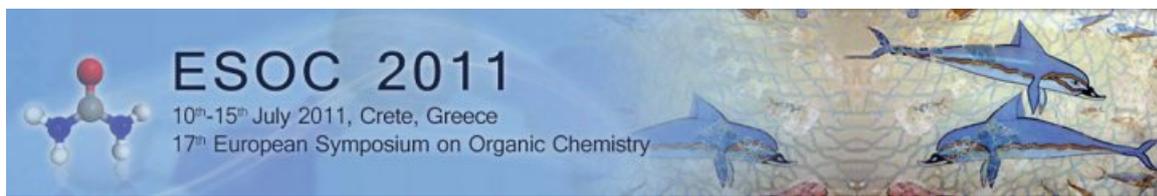
“Antes de pasar al objeto de la conferencia, tengo que recordar que el descubrimiento del radio y del polonio fueron realizados por Pierre Curie en colaboración conmigo. Se deben también a Pierre Curie en el dominio de la radiactividad estudios fundamentales, que él realizó bien en solitario, bien conmigo, bien en colaboración con sus alumnos.

El trabajo químico que tenía como meta aislar el radio al estado de sal pura y de caracterizarlo como un nuevo elemento, fue efectuado especialmente por mí, pero se encuentra íntimamente ligado a la obra común. Creo interpretar exactamente el pensamiento de la Academia de Ciencias, aceptando que la alta distinción de que soy objeto está motivada por esta obra común y constituye así un homenaje a la memoria de Pierre Curie”.

En realidad, al menos a los ojos de la Academia de Ciencias Sueca, el homenaje era a la ciencia de la radiactividad.

Bibliografía

1. Para las publicaciones de Marie Curie, he utilizado Irène Joliot Curie (Comp.), *Oeuvres de Marie Skłodowska Curie*, Panstwowe Wydawnictwo Naukowe, Académie Polonaise des Sciences, Varsovia, **1954**.
2. Partes del presente artículo proceden de una obra anterior del autor: José Manuel Sánchez Ron, *Marie Curie y su tiempo*, Editorial Crítica, Barcelona, **2000** (primera edición) y **2009** (segunda edición).
3. Marie Curie, *Autobiographical Notes*, Dover, Nueva York, **1963**, pp. 77–118; cita en p. 89.
4. Uno de tales científicos fue Lord Kelvin, quien el 25 de febrero de 1897 escribía a George Gabriel Stokes: “Hace dos días recibí de Moissan un espécimen de uranio, y he visto con mis propios ojos su eficacia descargando un conductor electrificado, que es más como magia de cualquier otra cosa que haya jamás visto u oído en Ciencia”; reproducida en D. Wilson, Ed., *The Correspondence between Sir George Gabriel Stokes and Sir William Thomson, Baron Kelvin of Largs*, Cambridge University Press, Cambridge, 1990, p. 683. Ferdinand Frédéric Henri Moissan (1852–1907), Premio Nobel de Química en 1906, había obtenido en 1896 muestras particularmente puras de uranio metálico, muestras que puso a disposición de Becquerel, quien se lo agradeció en uno de sus artículos (H. Becquerel, “Émission de radiations nouvelles par l’uranium métallique”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1896**, 122, 1086–1088).
5. Marie Curie, “Rayons émis par les composés de l’uranium et du thorium”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1898**, 126, 1101–1103; reproducido en I. Joliot Curie (Comp.), *op. cit.*, cita en p. 44.
6. Walter Makower y Hans Geiger, *Practical Measurements in Radio-activity*, Longman, Green and Co., Londres, **1912**, p. 120.
7. Pierre Curie y Marie Curie, “Sur une substance nouvelle radioactive, contenue dans la pechblende”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1898**, 127, 127–129.
8. Pierre Curie, Marie Curie y Gustave Bémont, “Sur une nouvelle substance fortement radioactive, contenue dans la pechblende”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1898**, 127, 1215–1217.
9. Elisabeth Crawford, John L. Heilbron y Rebecca Ullrich, *The Nobel Population, 1901–1937. A Census of the Nominators and Nominees for the Prizes in Physics and Chemistry*, Office for the History of Science and Technology, University of California, Berkeley, **1987**; Elisabeth Crawford, *The Nobel Population, 1901–1950. A Census of the Nominators and Nominees for the Prizes in Physics and Chemistry*, Universal Academy Press, Inc., Tokio, **2002**.
10. Reproducido en Elisabeth Crawford, *The Beginnings of the Nobel Institution. The Science Prizes, 1901–1915*, Cambridge University Press/Éditions de la Maison de l’Homme, Cambridge/París, **1984**, pp. 221–229.
11. El texto completo se incluye (sin datar) en Philippe Nabonnand (Ed.), *La correspondance entre Henri Poincaré et Gösta Mittag-Leffler*, Birkhäuser, Basilea, **1999**, pp. 324–326.
12. *Ibidem*, p. 326.
13. *Ibidem*, p. 324.
14. *Ibidem*.
15. Marie Curie, *Traité de radioactivité*, Gautier-Villars, París, **1910**, p. v.
16. *Ibidem*, pp. vi–vii.
17. Pierre Curie y Henri Becquerel, “Action physiologique des rayons du radium”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1901**, 132, 1289; reproducido en Pierre Curie, *Oeuvres de Pierre Curie*, Gauthier-Villars, París, **1908**, pp. 417–419. Los propios Becquerel y Curie reconocían en su artículo que no habían sido los primeros en interesarse por estos temas, cuando escribían: “Se debe a los señores Walkoff y Giesel las primeras observaciones de esta acción”. Y añadían las siguientes referencias: “Walkoff, *Photogr. Rundschau*, octubre de 1900.- Giesel, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, t. XXXIII, p. 3569”.
18. André Debierne, “Sur une nouvelle matière radioactive”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1899**, 129, 593; “Sur un nouvelle élément radioactif: l’actinium”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1900**, 130, 906–908. En 1902, Friedrich Giesel descubrió, de manera independiente, este mismo elemento.
19. Marie Curie, “Sur le poids atomique du radium”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1902**, 135, 161–162; reproducido en Irène Joliot Curie (Comp.), *op. cit.*, pp. 137–138; cita en p. 137. En la actualidad, el valor aceptado para el peso atómico del radio es 226,0254.
20. Marie Curie y André Debierne, “Sur le radium métallique”, *Comptes rendus de l’Académie des Sciences* **1910**, 151, 523–524; reproducido en Irène Joliot Curie (Comp.), *op. cit.*, pp. 379–380.
21. Marie Curie y André Debierne, “Sur le polonium”, *Le Radium* **1910**, 7, 38; reproducido en Irène Joliot Curie (Comp.), *op. cit.*, pp. 375–378; cita en p. 375.
22. He tomado este texto de la página web oficial de la Nobel Foundation: Nobelprize.org.
23. Ver en este sentido, Elisabeth Crawford, *Arrhenius. From Ionic Theory to the Greenhouse Effect*, Science History Publications, Canton, MA, **1996**, pp. 204–205.
24. Marie Curie, “Conferencia Nobel”, en *Les Prix Nobel en 1911*, Imprimerie Royale, P. A. Norsted & Döner, Estocolmo, **1912**; cita en pp. 2–3.



Químicas españolas en la Edad de Plata

Carmen Magallón Portolés

Resumen: Este artículo aborda las contribuciones de las españolas a la Química, en el primer tercio del siglo XX, periodo conceptualizado como la Edad de Plata. Incluye algunas notas sobre el acceso femenino a las sociedades científicas, en particular a la Sociedad Española de Física y Química, predecesora de la Real Sociedad Española de Química, y sobre el Laboratorio Foster de Química, en la Residencia de Señoritas. Se mencionan las que trabajaron en los laboratorios de Química del Instituto Nacional de Ciencias y las que lo hicieron en el Instituto Nacional de Física y Química.

Palabras clave: Mujeres químicas, Edad de Plata, Laboratorio Foster, Real Sociedad Española de Física y Química, Instituto Nacional de Física y Química.

Abstract: This paper is about the contributions of Spanish women to Chemistry, in the first third of the twentieth century, a period known as the Age of Silver. Includes some notes on women's access to scientific societies, particularly to the Spanish Society of Physics and Chemistry, the predecessor of the current Spanish Royal Society of Chemistry, and on the existence of the Foster Laboratory, a Chemical laboratory placed in the Residence for Girls. Those women who worked at the laboratories of Chemistry, in the National Institute of Science and in the National Institute of Physics and Chemistry, are also mentioned.

Keywords: Women chemists, Silver Age, Foster Laboratory, Spanish Royal Society of Physics and Chemistry, National Institute of Physics and Chemistry.

Introducción

La cercanía de las mujeres a la Química, en las múltiples tradiciones que se han dado de esta ciencia a lo largo de la historia, es bien conocida. En su papel de recolectoras, de importancia capital, junto al hombre cazador, para la supervivencia de la especie, las mujeres prehistóricas se familiarizaron con el tratamiento del barro y descubrieron la cerámica y la química de los esmaltes. Alimentadoras, curanderas y parteras, más adelante ocuparon un lugar importante en la tradición alquímica, hasta el punto de que la obra de los primeros alquimistas era a veces llamada 'obra de mujeres' (*opus mulierum*). A una de ellas, María la Hebrea, quien además del conocido 'baño María' inventó diversos aparatos para la destilación y la sublimación, se le atribuyen "las bases teóricas y prácticas de la alquimia occidental, y por lo tanto de la química moderna".¹ En 1666, Marie Meurdrac, publicó en París un tratado de química, *La chymie charitable et facile en faveur des dames*, sobre metales, aparatos, técnicas, preparación de medicinas y cosméticos. Y un

siglo más tarde Marie Lavoisier (1758–1836), trabajaría junto a su marido Antoine Lavoisier bajo los cánones de la Química moderna. A partir de entonces, muchas destacaron en este campo, aunque sus contribuciones no siempre fueron reconocidas. Más bien, la institucionalización de la ciencia fue dejándolas fuera de los recintos formales de construcción científica. Primero se pusieron trabas a su entrada en las universidades, lo que, por ejemplo, daría lugar a la creación de universidades sólo de mujeres en la costa Este de los Estados Unidos, y después, cuando ellas fueron obteniendo los grados, las trabas se desplazaron a las sociedades científicas y a los empleos.

En España, en el primer tercio del siglo XX, periodo, hasta la Guerra Civil, que se conoce como la Edad de Plata de la cultura española,² las mujeres colaboraron al florecimiento intelectual y científico que se da en esos años en el país. En particular, las que hemos llamado *pioneras españolas en las ciencias* trabajaron junto a los varones de su tiempo en el desarrollo de la Física y la Química. Aún escasas en número, el grupo tiene un significado simbólico importante, pues con su empuje y determinación ellas ampliaron los espacios de actividad y de presencia femenina en la sociedad, espacios que a partir de entonces quedarían abiertos, como posibilidad, para las que llegamos más tarde. La implicación de las mujeres en estos campos se incrementó ostensiblemente durante el periodo republicano, previo a la Guerra Civil, siendo destacable su participación en el Instituto Nacional de Física y Química (INFQ), también conocido por 'el Rockefeller', en donde supusieron un porcentaje promedio anual cercano al 23%.³



C. Magallón

Fundación SIP y Seminario Interdisciplinar de Estudios de la Mujer (SIEM) de la Universidad de Zaragoza
Paseo de la Constitución, 6, 50008, Zaragoza
C-e: cmagallo@unizar.es

Recibido: 18/10/2010. Aceptado: 18/01/2011.

Mujeres en las sociedades de Química

La resistencia que ofrecieron las sociedades científicas a la entrada de las mujeres fue directamente proporcional al estatus de poder de la sociedad en cuestión. Las Academias Nacionales de Ciencias rechazaron incluso a científicas que

gozaban en su época de un amplio reconocimiento internacional. Ni siquiera Madame Curie, al filo de recibir su segundo Premio Nobel, en Química, sería admitida en 1911 en *L'Académie des Sciences* de París. El mismo rechazo recibiría su hija, Irene Joliot-Curie, premio Nobel de Química en 1935. De hecho la primera mujer que entró en la Academia francesa, Marguerite Perey, del Laboratorio de Marie Curie, lo hizo en 1967. La histórica *Royal Society* de Londres, hizo lo propio: negó el acceso a Mary Somerville, la científica inglesa más destacada del siglo XIX y un tiempo después, en 1902, también rechazó a la física Hertha Ayrton, que destacó por sus estudios del arco eléctrico y el invento de un dispersor mecánico para los gases venenosos que se utilizaban como arma química en la primera Guerra Mundial; sólo en 1945 entrarían sus primeras socias: Kathleen Lonsdale (cristalografía física) y Marjory Stephenson (bioquímica).⁴ En España, la primera que entró en la Academia de Ciencias fue Margarita Salas, bióloga, en 1988.

Las sociedades científicas especializadas acogieron mejor a las mujeres, aunque no sin resistencias. En las de Química, es paradigmático el caso de la *Chemical Society* de Gran Bretaña,⁵ tanto en la persistencia en mantener la discriminación por sexo como por la tenacidad de ellas para lograr ser socias. La pugna se libró a lo largo de cuarenta años, que son los que van desde la primera solicitud femenina, en 1880, hasta la admisión de las mujeres como miembros de pleno derecho, en 1920. En 1904, 19 químicas investigadoras y/o profesoras en *Women's Colleges*, con currículum suficiente para ser miembros, solicitaron su entrada. La Junta de la sociedad planteó una modificación de los estatutos para permitirlo. Pero no prosperó. En 1908, Ida Smedley y Martha Whiteley, en nombre de 28 mujeres que deseaban formar parte de la sociedad, presentaron una memoria apoyada por 312 firmas, entre las que se contaban las de 10 antiguos presidentes de la sociedad, 12 vicepresidentes, 27 miembros de la Junta, 33 miembros de la *Royal Society* y los jefes de departamentos de Química de casi todas las universidades más importantes de Gran Bretaña. Fue, según comentario del editor de *Nature*, la memoria suscrita por las firmas más influyentes que se había escrito hasta la fecha.⁶ La Junta hizo una consulta a los miembros, pero a pesar del resultado a favor de la admisión volvió a desestimar la propuesta. Tan sólo se ofreció a las mujeres la posibilidad de tener un estatus de suscriptoras (*Lady Subscriber*), sin derecho a voto, algo que pocas de ellas estaban dispuestas a aceptar. Que esta decisión tan poco democrática no fuera cuestionada por los miembros de la asociación da idea de que el apoyo real era menor del que sugiere el resultado positivo de la consulta. En realidad, del total de miembros asociados, muchos devolvieron la encuesta sin contestar por lo que no se alcanzó el *quorum* suficiente.

Entre los argumentos para el rechazo de las mujeres se incluían dudas acerca de sus aptitudes para la Química (¡ignorando sus contribuciones a esta ciencia, pasadas y presentes!) y acerca de lo aconsejable de alentarles a ejercer, siendo el trabajo químico de naturaleza tan ardua y estando la profesión, decían, concurrida en exceso. Todos ellos argumentos poco creíbles, cuando la misma sociedad que las rechazaba no tenía inconveniente en publicar los trabajos científicos de ellas en sus revistas. Finalmente, sería en 1920 cuando las mujeres fueron admitidas como miembros de pleno derecho en la *Chemical Society* británica.

También la *American Chemical Society* se mostró remisa ante las científicas, por medios más informales pero no por ello menos efectivos. Rachel Bodley y otras tres químicas, entre ellas Ellen Swallow Richards, la primera mujer en el MIT, participaron en la reunión fundacional, celebrada en 1874. Fue Bodley quien sugirió, en la revista *American Chemist*, fundar la sociedad en el centenario de la muerte de Priestley, descubridor del oxígeno. La sugerencia se aceptó y ella fue elegida vicepresidenta honoraria. Pese a estar entre las fundadoras, las mujeres tuvieron dificultades para integrarse en la dinámica de esta sociedad. Tanto el tipo de debates, centrados en aspectos de una Química industrial que no resultaban del interés de estas científicas, como el ambiente de hostilidad que se respiraba en su contra, seguían manteniéndolas distanciadas. Un botón de muestra de esta actitud hostil es la convocatoria, en 1880, de una cena de socios convocada bajo el lema “Cena Misógina de la Sociedad Americana de Química”.⁷

Socias en la Sociedad Española de Física y Química

Más allá de cierto paralelismo en lo que respecta al sexo de las Academias Nacionales de Ciencias, no se encuentran aquí, salvo en Medicina, episodios de rechazo a la entrada de las mujeres en las sociedades científicas que fueron creándose. Las condiciones de desarrollo económico y social en España no favorecían ni la existencia de mujeres universitarias ni, por tanto, de las dedicadas a la ciencia, por lo que su número era escaso y no eran vistas como una amenaza. Aquí, la precariedad supuso un retraso de los procesos en el tiempo. Sólo en el campo de la Medicina se sitúa el debate en términos y momentos –década de 1880– similares a los de otros países. Además, la polarización ideológica y política que se vivía en el país aportó aliados a la causa de las mujeres entre las filas de los intelectuales progresistas.

Antes de 1910, año de la equiparación legal de ambos sexos en el acceso a la universidad española, difícilmente pueden encontrarse mujeres en sociedades de ciencia, ya que no tenían la formación necesaria y las sociedades estaban apenas naciendo. Es a finales de la década de 1920 cuando aumenta el número de universitarias, lo que tendrá su reflejo en el crecimiento del número de socias de las distintas sociedades científicas y de las publicaciones firmadas por una mujer que ven la luz en las revistas especializadas de la época.

En la Sociedad Española de Física y Química (SEFQ), fundada en 1903, el Reglamento, pese a su redacción en masculino, no tenía ningún artículo del que pudiera derivarse una exclusión para las mujeres. Establecía una reunión mensual de debate científico y la edición de una publicación especializada: los *Anales de la Sociedad Española de Física y Química*. En su primera versión bastaba el apoyo de uno, más tarde, dos, de los socios, y la admisión se decidía en la sesión inmediata por mayoría de votos, tras oír el informe de tres socios nombrados al efecto. A diferencia de la postura adoptada por los hombres en las sociedades de ciencias físico-químicas de otros países, que se opusieron activamente a la entrada de las mujeres, aquí no hubo tal resistencia. Aquí más bien, predominó la invisibilidad de las pioneras, como muestra el hecho de que las dos primeras pasaron prácticamente desapercibidas. De lo que da fe el hecho de

que en 1921 Carmen Pradel es felicitada por el Presidente Ricardo Aranaz, que le atribuye el ser la primera mujer miembro de la sociedad, cuando en realidad la primera socia fue Martina Casiano Mayor, que aparece en las listas ya en 1912. A ella se unirá, en 1913, la madrileña Elena Esparza. Martina Casiano, nacida en Madrid pero residente en Bilbao, llegaría a ser profesora de la Sección de Ciencias de la Escuela Superior de Maestras de Vizcaya y fue una de las primeras en recibir una pensión de la Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones científicas (JAE), en concreto, estudios de Química en Alemania (1912–1913). Desde 1923 tendría a su cargo la Estación Meteorológica de Bilbao del Instituto Geográfico.⁸

Fue la SEFQ la sociedad científica que, desde su creación hasta 1936, acogió un mayor número de mujeres, llegando a alcanzar 150 socias. En los 25 primeros años desde su fundación, hubo sólo 24, concentrándose el resto, 126 (84%), en los 8 últimos años. La diferencia con el número de socios varones es grande en números absolutos, pero el ritmo de incorporación de mujeres crecía cada año. En la presentación de científicas, para ser incluidas como socias de la SEFQ, es de destacar el positivo papel desempeñado por Enrique Moles, que fue el miembro de la sociedad que más mujeres presentó: 27 del total de 150, lo que representa el 18% del conjunto de socias admitidas a lo largo del periodo estudiado.

En las Actas de las reuniones de la sociedad puede verse cómo las mujeres no sólo no son rechazadas sino que son tratadas con una consideración que desde una mirada actual puede parecer que adolece de un tono algo paternalista. Así, en 1926 se recoge:

“Y hay que señalar una novedad, y de ella congratularnos grandemente, que es la colaboración, tanto más de estimar cuanto menos frecuente, de dos de las muy distinguidas señoritas que figuran como Socios y trabajan en el laboratorio con asiduidad digna de ser imitada, y sumo acierto. Debe la Sociedad felicitarlas



Figura 1. Felisa Martín Bravo, en 1928. Archivo de la Agencia estatal de Meteorología.

*y felicitarse, al propio tiempo, de que la atracción que sobre las vocaciones de las señoritas Pradel y Martín Bravo, ha ejercido la investigación científica haya impulsado su voluntad hacia inexplorados campos y de que hayan sido las primeras en traernos y ofrendar a nuestra Sociedad las primicias de sus bien encaminadas investigaciones”.*⁹

Entre las socias sobresalientes pueden destacarse: Dorotea Barnés González, de Madrid, y Felisa Martín Bravo. La primera, becada por la JAE en Estados Unidos e investigadora en el Instituto Nacional de Física y Química (INFQ), jugó un papel especial en la introducción de la espectroscopía Raman en España, mientras trabajaba con Miguel A. Catalán. La segunda, fue la primera española doctorada en Física.¹⁰ Entre las socias del extranjero se encuentran tres argentinas: Germaine Karman, Leonor Pelanda y Leonor Salro Villega de Bollini. También Mme. Curie, con motivo de su visita a Madrid, sería nombrada “Socio de Honor” (sic), en sesión extraordinaria de 25 de abril de 1931.

Mujeres en los laboratorios de Química del Instituto Nacional de Ciencias

El Instituto Nacional de Ciencias Físico-Naturales, fue creado en 1910 por la JAE, la institución anterior al CSIC, cuya política científica de abrirse al exterior, impulsando la salida al extranjero de las y los jóvenes graduados españoles, fue clave en la emergencia de la Edad de Plata de la ciencia española. A partir de 1916 pasó a denominarse Instituto Nacional de Ciencias.

El Instituto Nacional de Ciencias, presidido por Santiago Ramón y Cajal, presidente también de la JAE, reunió centros ya existentes y otros de nueva creación. Se creó con el fin de “facilitar la preparación de los pensionados en el extranjero, aprovechar los conocimientos de los que regresan, dar ocasión a la juventud que sale de las Universidades y Escuelas superiores para dedicarse a estudios especiales y reunir en una colaboración intensa elementos antes dispersos”.¹¹ Los trabajos de física y química, se llevaban a cabo en el Laboratorio de Investigaciones Físicas (LIF); en los laboratorios de Química de la Facultad de Farmacia; en el Laboratorio de Química de la Residencia de Estudiantes –varones– y, desde 1920, también bajo el apoyo de la JAE, en el también laboratorio de Química (Laboratorio Foster) de la Residencia de Señoritas, parte de la Residencia de Estudiantes.

Mujeres en el laboratorio de Análisis Químico de la Facultad de Farmacia

En este laboratorio, dirigido por José Casares se preparaba a los pensionados que iban a ir al extranjero en técnicas de análisis químico, análisis orgánico elemental y métodos sintéticos en química orgánica. También se desarrollaban investigaciones personales sobre tópicos de análisis o síntesis de medicamentos. A él llegó, a finales de 1911, la ya mencionada Martina Casiano Mayor, antes de salir a disfrutar su beca en Alemania. Más tarde, se fueron incorporando las que se recogen en la Tabla I, que incorpora también los años de su permanencia en el laboratorio.

Tabla 1. Mujeres en el Laboratorio de Análisis Químico de la Facultad de Farmacia (1910–1934).

Nombre	Años
Martina Casiano Mayor	1911
Carmen Pradel	1921–1922
Carmen Conde	1921–1922
Carmen Miguel	1921–1922
Ascensión Vidal	1924–1925, 1928–1929
María Luz Navarro	1925–1928, 1929–1932
María de los Desamparados Brugger	1925–1927
María del Carmen Brugger	1925–1927
Mercedes Loperena	1925–1927
Trinidad Salinas Ferrer	1928–1932, 1933–1934
Carmen Olmedo	1930–1932
Carmen Sánchez	1930–1932
Isabel Vicedo	1930–1932
Josefina Taboada Allu	1932–1933
Conchita Carazo	

Entre ellas, hay que destacar a María Luz Navarro, por su larga permanencia y porque desde 1928 será a la vez ayudante en el Laboratorio Foster de la Residencia de Señoritas. Con José Ranedo trabajó “en el esclarecimiento de la composición del Bálsamo de Canadá y en el estudio de los metales como catalizadores”,¹² publicando con él: “Sobre la presencia del ácido pinabietínico en el bálsamo del Canadá”. *Anales de la SEFQ*, 29, 1931, pp. 426–430.

Las Memorias de la JAE recogen que durante el curso 1925–1926, “Las señoritas Navarro y Loperena y los señores Cuadrado, Segura y de la Vega hicieron el curso de análisis cualitativo [...] La señorita María de los Desamparados Brugger trabajó también con el señor Casares sobre la química analítica del flúor [...] La señorita María del Carmen Brugger trabajó con el señor Beato en la obtención de complejos”,¹³ figurando entre las publicaciones del laboratorio con el título: “Obtención y estudio de algunos complejos de cobalto con aminas cíclicas que pueden emplearse como reactivos específicos de los polisulfuros”.¹⁴

Durante el curso 1926–1927, son publicadas las Memorias doctorales de María del Carmen Brugger: “Preparación de complejos de cobalto y anilina y estudio de una reacción muy sensible de los polisulfuros”, y María de los Desamparados Brugger: “Determinación cuantitativa del flúor”.

En 1928–1929, Ascensión Vidal trabajó en cuestiones de química capilar. Y Trinidad Salinas Ferrer, en los años siguientes desarrolló sus investigaciones sobre el flúor en animales y plantas, base de su tesis doctoral de título: “Estudio de la determinación cuantitativa del flúor y su aplicación a varios productos del reino animal”.¹⁵

Mujeres en el laboratorio de Química Orgánica y Biológica de la Facultad de Farmacia

En el Laboratorio de Química Orgánica y Biológica, dirigido por José Rodríguez Carracido, se estudiaba la relación entre constitución química y propiedades químicas y far-

Tabla 2. Mujeres en el Laboratorio de Química Orgánica y Biológica (1920–1930).

Nombre	Años
Concepción Espeso	1923–1925
Carmen Gómez Escolar	1928–1929, 1929–1930
Natividad Gómez	1929–1930

macéuticas, preferentemente a partir de productos naturales españoles, así como de diversos medicamentos. Investigaron en estas líneas las tres jóvenes que aparecen en la Tabla 2.

Concepción Espeso hizo un curso de preparaciones orgánicas y estudió la isomería ceto-enol en el ácido salicílico, durante el curso 1923–1924; y las isomerías en el grupo del ácido cinámico y la constitución de la trujona en el curso 1924–1925.¹⁶

En este laboratorio es destacable Carmen Gómez Escolar, que a partir de 1932 será directora del Laboratorio Foster e investigadora en la Sección de Química orgánica en el nuevo INFQ. En el curso 1928–1929, se preparó aprendiendo las técnicas generales en Química orgánica. En 1929–1930, “C. Gómez estudió un método colorimétrico para la valoración rápida del arsénico en los medicamentos y emprendió un estudio sobre la constitución química de los hipnóticos del grupo del Veronal en las condiciones físicas del organismo”.¹⁷

El Laboratorio Foster de la Residencia de Señoritas

Mary Louise Foster (1865–1960), nacida en Boston, fue la fundadora en nuestro país del primer laboratorio de Química dedicado en exclusiva a la formación de mujeres en este campo. Pionera en muchos aspectos, dedicó toda su vida a la enseñanza e investigación de problemas ligados a la química, desde los puramente experimentales hasta los históricos. La historiadora de la ciencia Margaret Rossiter la señala como la primera científica de los Estados Unidos que tuvo un empleo en la industria química, en concre-

**Figura 2.** Mary Louise Foster. Archivo de Smith College.



Figura 3. Laboratorio Foster de la Residencia de Señoritas. Archivo de la Residencia de Estudiantes.

to, se refiere a su trabajo como química en la Standard Essence Company, en Maplewood, N.J, en el periodo que va de 1901 a 1904. Posteriormente se incorporó como profesora en el Departamento de Química de Smith College, en Northampton, Massachusetts, USA. Era una enamorada de la cultura española, y entre sus méritos, además de su compromiso e implicación con la formación práctica de las jóvenes universitarias españolas en el campo de la química, está el haber traducido al inglés, por primera vez, *El Lapidario*, de Alfonso X El Sabio.

Mary Louise Foster llegó a España, en 1920, para desempeñar el puesto de directora del Instituto Internacional (International Institute for Girls in Spain), una institución creada por un comité norteamericano, ligado a las universidades de la costa Este de los Estados Unidos, para promover la educación superior de las españolas. Las profesoras norteamericanas, que trajeron a España nuevas ideas y nuevos métodos de enseñanza, mantenían una relación de afinidad y cooperación con algunos miembros de la JAE y, en especial, con María de Maeztu, directora de la Residencia de Señoritas.

El Laboratorio Foster, encaminado sobre todo a la adquisición de técnicas básicas, venía a paliar la ausencia de prácticas en la universidad. El trabajo que en él se llevaba a cabo era convalidado por los profesores de química de varias facultades hasta los niveles de doctorado. En los años 30, las alumnas de los cuatro cursos de Farmacia realizaban sus prácticas de química en él. Desde 1920 hasta 1936, acogió un promedio de 30 alumnas por año.

Por él pasaron algunas de las que trabajaron en el INFQ, como Dorotea Barnés, Felisa Martín Bravo o Josefa González Aguado. El laboratorio recibió el nombre de Foster, en 1928, en la inauguración de las nuevas instalaciones que fueron diseñadas de nuevo con el apoyo de esta profesora. Como cuenta la propia Foster,

“A pesar de los déficits de equipamiento (...) prevalecía el entusiasmo y el trabajo duro, y aquellas estudiantes, antes de fin de curso, habían adquirido una buena técnica y ciertamente una comprensión del método científico. Muchas de estas alumnas, ahora regentan sus propias farmacias en diferentes ciudades de España... una de aquellas jóvenes es jefe de la sección de vacunas del Laboratorio provincial de Zamora, dos son médicas, una dentista y otra trabaja en los Laboratorios de Aduanas. Es evidente que las mujeres están penetrando en todas las ramas de la vida profesional”.¹⁸

Cuando Foster regresó a Smith, en 1922, se hizo cargo de la dirección otra norteamericana, Vera Colding, y a

partir de 1924 el laboratorio estuvo en manos españolas, estando al cargo de su dirección Rosa Herrera Montenegro, Enrique Raurich (un año) y Carmen Gómez Escolar (los últimos años).

Químicas en ‘el Rockefeller’

En septiembre de 1931 se terminó el edificio donado por la Institución Rockefeller, el Instituto Nacional de Física y Química (INFQ), y allí se trasladaron los equipos antes ubicados en el Laboratorio de Investigaciones Físicas, y en el Laboratorio de Química Orgánica y Biológica de la Facultad de Farmacia. El INFQ se organizó en 6 secciones: Electricidad y Magnetismo, Rayos Roentgen, Espectroscopía, Química-Física, Electroquímica y Química Orgánica, además de un taller que, bajo la dirección de J. M^a Torroja, tenía como misión colaborar con las secciones en la construcción y reparación de aparatos. Funcionó de forma más o menos regular –teniendo en cuenta que el estallido de la guerra desbarató la línea de continuidad– desde 1931 hasta 1937.

En números absolutos, entre su personal científico, contó con 36 mujeres de un total de 158 personas, lo que supone una proporción media cercana al 23%, un porcentaje importante teniendo en cuenta su presencia puntual apenas unos años atrás. Las secciones de Química-Física y Espectroscopía fueron las que más mujeres incluyeron. Ahora bien, siendo esta incorporación un avance digno de consideración, hay que subrayar que el estatus de estas jóvenes se circunscribía a las categorías de becarias y colaboradoras. La mayoría nacidas entre 1900 y 1910 (30), procedían de todas las zonas del territorio español, a excepción de Cataluña. Eran hijas de padres con profesiones liberales o titulados superiores: catedráticos, médicos, veterinarios, ingenieros o abogados (10); funcionarios (6); propietarios (2), y tan sólo una de ellas, Jenara Vicenta Arnal Yarza, es hija de jornalero. La profesión de la madre, salvo en un caso, queda especificada como dedicada a las labores “propias de su sexo”. Cerca de un tercio son antiguas alumnas del Instituto Escuela, el centro educativo creado por la JAE a modo de centro piloto o experimento pedagógico, para ser el ejemplo a seguir por el resto de centros de enseñanzas medias.

Y también eran alumnas brillantes, pues un tercio del total tienen Sobresaliente y Premio Extraordinario en la licenciatura, predominando las licenciadas en química, una carrera a veces precedida o compatibilizada con la de farmacia. La Tabla 3, recoge esta información (en ella, los porcentajes no suman cien porque las que poseen dos carreras están incluidas en las dos categorías).

Tabla 3. Carreras de las investigadoras del INFQ. Fuente: Expedientes personales. Elaboración propia.

Carrera	Nº de investigadoras que realizan esta carrera	% sobre el total de investigadoras
Químicas	22	61%
Farmacia	8	22%
Físicas	6	17%
Sin datos	5	14%



Figura 4. Dorotea Barnés González, en el Physicalisches Institut der Technischen Hochschule de Graz, Austria, 1932.

Un cuarto de las 36 investigadoras disfrutaron de una pensión en el extranjero, becas por la JAE. De estas ocho pensionadas, los temas de investigación y lugares de estancia fueron:

1. Dorotea Barnés González (1929-1931): *Técnicas espectroscópicas aplicadas al análisis químico*, en Smith College y Yale, USA; y 1932: *Espectroscopia Raman* en Graz, Austria.
2. Jenara Vicenta Arnal Yarza (1930-1931): *Electroquímica y química teórica*, en Basilea, Suiza, y Dresde, Alemania.
3. Pilar Madariaga Rojo (1929-1930): *Espectroscopia y óptica física*, en Vassar College, Nueva York, USA.
4. Manuela González Alvargonzález (1931-1932): *Ampliación de estudios de química* en Bryn Mawr Pennsylvania, USA.
5. Felisa Martín Bravo (1926-1927): *Ampliación de Física*, Connecticut College, New London, USA y (1931-1932): *Espectrografía de rayos X*, en Inglaterra.
6. M^a Paz García del Valle (1932-1933): *Estudios espectroscópicos* en Radcliffe College, Harvard University, Cambridge, USA.
7. M^a Teresa Salazar (1934-35): *Determinaciones de la tensión superficial a temperatura constante*, en el Laboratoire de Chimie Physique Appliquée, Paris, Francia.
8. Piedad de la Cierva (1935-1936): *Bifurcación en la transmutación del aluminio por la acción de los neutrones rápidos*, en el Universitetes Institut for Teoretisk Fisik, Copenhagen, Dinamarca.

Siendo la mayoría de ellas químicas, se incorporaron en mayor número a las secciones de Química. Pero también había químicas en el resto de las secciones. Doctora en Química era la mencionada Dorotea Barnés, que trabajaba en la sección de Espectroscopia y que publicó sobre las técnicas Raman con el profesor K.W.F. Kohlrausch.¹⁹ Era química Pilar de Madariaga Rojo, también trabajando con Miguel A. Catalán; así como Pilar de la Cierva Viudes, que trabajaba con Julio Palacios en la sección de Rayos X del INFQ.

La Tabla 4 recoge los nombres de las que trabajaron en las secciones de Química del INFQ.

No es posible en tan poco espacio dar cuenta de las aportaciones científicas que hicieron todas ellas y que están explicadas de modo exhaustivo en el libro *Pioneras españolas en las ciencias*. No obstante, aportaré algunas notas de las más relevantes.

Tabla 4. Investigadoras en las secciones de Química del INFQ (1931-1936).

Secciones	Investigadoras	Total
Química-física	Pura Barbero Rebolledo Adela Barnés González Asunción Fernández Fournier M ^a Luisa Garayzábal Medley María Aragón García Suelto Amelia Garrido Mareca Carmen Herrero Ayllón Narcisca Martín Retortillo Carmen Pardo García-Tapia Carlota Rodríguez de Robles Concepción Rof Carballo Pilar Villán Bertrán M ^a Teresa Salazar Bermúdez M ^a Teresa Toral Peñaranda	14
Electroquímica	Patrocinio Armesto Alonso Jenara Vicenta Arnal Yarza Carmen García Amo Manuela González Alvargonzález Clara Orozco Barquín Concepción Zuasti Ferrández	6
Química Orgánica	Petra Barnés González Carmen Gómez Escolar Natividad Gómez Ruiz	3

En la sección de Química Física, dirigida por Enrique Moles, se continuará el trabajo desarrollado por éste y sus colaboradores en el LIF, del que la parte más representativa es la relativa a la determinación de pesos atómicos, con la que Moles había logrado fama internacional. Por sus trabajos en este campo recibió el premio internacional Cannizzaro de la Reale Academia dei Lincei; se le nombró miembro de la Comisión Internacional de Pesos Atómicos, y colaborador permanente de la Zeitschrift für physikalische Chemie y de las Tablas de Constantes de Landolt-Börnstein-Scheel.

Fue ésta la sección del INFQ que contó con un número mayor de investigadoras. Moles se rodeó siempre de colaboradoras y ejerció un papel activo para promover su estatus científico. Esta actitud se reflejó en su apoyo para que formaran parte de la SEFQ y también en sus publicaciones. Muchos de sus trabajos los firmó con ellas. De los 44 trabajos de investigación que realizó en colaboración con otros miembros del equipo en esta década, 17 (el 39%), iban firmados también por alguna de las investigadoras de su sección. El desglose puede verse en la Tabla 5.

Tabla 5. Artículos de Moles firmados con investigadoras de la sección de Química Física.

Autores	Nº de artículos
Enrique Moles y Teresa Salazar	4
Enrique Moles y Teresa Toral	6
Enrique Moles, T. Toral y A. Escribano	3
Enrique Moles y Carlota R. de Robles	2
Enrique Moles y Pilar Villán	1
Enrique Moles y Narcisca Martín Retortillo	1

Por sus contribuciones y trayectoria destacan, en esta sección, Teresa Toral y M^a Teresa Salazar. Ambas eran doctoras en químicas y profesoras en la Facultad de Ciencias de la Universidad Central, y su dedicación a la investigación queda reflejada en el número de sus publicaciones, especialmente Teresa Toral. La firma de Teresa Toral aparece en 6 de los 16 artículos de Moles publicados en revistas extranjeras, lo que puede traducirse diciendo que un 35% de las publicaciones extranjeras fueron realizadas en colaboración con Teresa Toral. Trataban precisamente sobre los pesos atómicos el tema que concedió a Moles un mayor renombre.²⁰ A comienzos de 1936, Toral solicita una pensión de la JAE para ir a Londres, durante dos años, a trabajar sobre “Isotopía”, pensión que no llegó a disfrutarse porque sigue en Madrid hasta el final de la Guerra Civil, donde, en 1939, es encarcelada junto a otras universitarias como Carmen Caamaño y la militante socialista María Lacampre.

M^a Teresa Salazar, doctora en químicas (1931), con una tesis de título “Nueva revisión de la densidad normal del gas óxido de carbono” también colaborará estrechamente con Moles. Juntos llevaron a cabo la revisión del peso atómico del carbono, calculando un valor (C=12,004) que parecía estar en consonancia con la existencia de un isótopo 13 del mismo. En 1934 solicitó una pensión de la JAE para trabajar sobre la “Estructura del núcleo atómico” en el Instituto del Radio que dirigía Mme. Curie. Pero ese mismo año Marie Curie muere y la dirección del Instituto pasa al Prof. Debiere. Es entonces cuando M^a T. Salazar cambia su destino por el Laboratoire de Chimie Physique Appliquée de la Universidad de París en donde trabajará bajo la dirección del profesor René Audubert sobre “Variación de la tensión superficial en las materias colorantes”, comenzando en primer término por el verde malaquita.

En la sección de Electroquímica, su director, Julio de Guzmán Carrancio, fue el único que desempeñó esta tarea, también tras la Guerra Civil, hasta su fallecimiento en 1956. Durante el periodo del INFQ trabajó en la línea de sustituir los electrodos de platino por otros más asequibles en precio, y en métodos electrolíticos de análisis, publicando la sección un total de 29 trabajos, de los que 27 se publicaron en los *Anales de la SEFQ*.

La investigadora más destacada de esta sección fue Jenara Vicenta Arnal Yarza, una de las tres doctoras en química que dio la Universidad de Zaragoza hasta 1936 (las otras dos fueron: María Antonia Zorraquino Zorraquino y Ángela García de la Puerta). Su tesis doctoral, se titulaba “Estudio potenciométrico del ácido hipocloroso y de sus sales”. Fue profesora auxiliar en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza haciéndose cargo de la asignatura de Química Inorgánica en 1927 y de la Ampliación de Física, en 1928 y 1929, sustituyendo al catedrático ausente. Realizó investigaciones, ya desde 1926, de Química teórica en los laboratorios de la Facultad de Ciencias de la Univ. de Zaragoza; de Electroquímica en la Escuela Industrial de Zaragoza; de Análisis Químico y Química Industrial en la Escuela Superior de Trabajo de Madrid y en el Anstalt für Anorganische Chemie de Basilea (Suiza) donde estuvo trabajando con el profesor Fischer tras lograr una pensión de la JAE. En 1928 aprobó las oposiciones a Cátedras de Física y Química de Instituto, y en 1933 entrará a trabajar en la Sección de Electroquímica del INFQ.

Finalmente, la sección de Química Orgánica estaba dirigida por Antonio Madinaveitia, catedrático de Química Orgánica en la Facultad de Farmacia, que se había formado en el Instituto Politécnico de Zurich con Ricardo Willstätter judío alemán, premio Nobel en 1913 por sus investigaciones sobre la química de productos naturales (clorofila, alcaloides del tropano, antocianos, enzimas, quinonas, betaínas, etc.) y víctima del antisemitismo nazi. También había trabajado con Fournéau, director del Instituto Pasteur, con quien se iniciaría en la síntesis de medicamentos. En 1930-1931, todavía en la Facultad de Farmacia, en el equipo, junto a 6 varones, está Natividad Gómez que publica dos trabajos: “Espectro de adsorción en el U.V. del ácido barbitúrico y el veronal” y “Espectro de la plumbagina y las naftoquinonas”. Ya instalados en el INFQ, trabajarán en la sección Petra Barnés González y la ya mencionada Carmen Gómez Escolar, que compaginaba sus investigaciones en el INFQ con su trabajo como directora del Laboratorio Foster de química de la Residencia de Señoritas.

Conclusiones

En los años 20 y 30 del siglo XX, las españolas mostraron una predilección especial por los estudios e investigaciones de Química y Farmacia. Estas pioneras trabajaron codo a codo con los varones en los laboratorios que se fueron creando, publicando un número importante de trabajos, solas, y/o firmados con el director de la sección y aportando al desarrollo de las líneas de investigación en marcha la experiencia adquirida en sus estancias en el extranjero. Sus nombres y sus trabajos merecen ser conocidos y reconocidos.

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a Otilia Mó y a Manuel Yáñez por su amable invitación a participar en este número de los *Anales de Química*; a Manuel Palomares, de la Asociación Meteorológica Española, por las fotos que me envió de Felisa Martín Bravo, y a Alicia Gómez Navarro y Rosa Benavides, de la Residencia de Estudiantes, por su apoyo.

Referencias

1. M. Alic, *El legado de Hipatia. Historia de las mujeres en la ciencia desde la Antigüedad hasta finales del siglo XIX*, Siglo XXI, México D.F, **1991**, pp. 51–52. Véanse también: N. Solsona Pairó, *Mujeres científicas de todos los tiempos*, Talasa, Madrid, **1997** y Mari Álvarez Lires, Teresa Nuño Angós y N. Solsona, *Científicas y su historia en el aula*, **2003**.
2. J. C. Mainer, *La Edad de Plata (1902–1939): ensayo de interpretación de un proceso cultural*, Cátedra, Madrid, **1986**.
3. C. Magallón, *Pioneras españolas en las ciencias. Las mujeres del Instituto Nacional de Física y Química*, CSIC, Madrid, **1998** y **2004**.
4. J. Mason, The Women Fellows' Jubilee, *Notes and Records of the Royal Society of London*, **1995**, 49, pp. 125–140.
5. M. R. S. Creese, “British women of the nineteenth and early twentieth centuries who contributed to research in the chemical sciences”, *British Journal of History of Science*, **1991**, 24, pp. 275–305 y J. Mason, “A forty years' war”, *Chemistry in Britain*, March, **1991**, pp. 233–238.

6. "Women and the Fellowship of the Chemical Society", *Nature*, **1908**, 78, 226–228.
7. M. W. Rossiter, *Women Scientists in America. Struggles and Strategies to 1940*, The Johns Hopkins University Press, Baltimore/London, **1982**, pp.78.
8. Sobre Martina Casiano, véase: C. Magallón, "Mujeres en las sociedades científicas. Martina Casiano Mayor: la primera socia de la Sociedad Española de Física y Química", en *Revista Española de Física*, **2006**, 2 (20), pp. 62–69.
9. Memoria de la SEFQ de 1926, presentada en la 1ª Junta de 1927, *An. SEFQ*, **1927**, 25, pp. 7.
10. Sobre Dorotea Barnés y la Espectroscopía Raman véase C. Magallón, *Pioneras españolas en las ciencias*, Op. Cit.; y sobre Martín Bravo: C. Magallón, "Del Laboratorio de Investigaciones Físicas a la Meteorología: la primera española doctora en Física, Felisa Martín Bravo", en *La Junta para Ampliación de Estudios e Investigaciones Científicas en su centenario*, Publicaciones de la Residencia de Estudiantes e Institución Libre de Enseñanza, Madrid, **en prensa**.
11. *Memorias de la JAE, 1910-1911*, Madrid, **1912**, pp.151.
12. *Memorias de la JAE, 1930-1932*, Madrid, **1933**, pp. 247–248.
13. *Memorias de la JAE, 1924-1926*. Madrid, **1927**, pp. 322.
14. *Memorias de la JAE, 1928-1930*, Madrid, **1931**, pp. 264–265.
15. *Memorias de la JAE, 1933-1934*, Madrid, **1935**, pp. 371.
16. C. Espeso González: "Reconocimiento del jugo de manzanas en las conservas de otras frutas", *An. SEFQ*, **1928a**, 26, 25–32; e "Isomería geométrica en el grupo del ácido cinámico", Memoria de doctorado, **1928b**.
17. *Memorias de la JAE, 1928-1930*. Madrid, **1931**, p. 263. Artículos de Carmen Gómez Escolar: "Un método rápido para la valoración del arsénico en los medicamentos", *An. SEFQ*, **1930a**, 28, 167–170; y "Estructura de la molécula del Veronal", *An. SEFQ*, **1930b**, 28, 495–500.
18. M. Louise Foster, The Education of Spanish Women in Chemistry, *Journal of Chemical Education*, **1931**, 8(1), pp. 30–34, p. 32. Sobre el Laboratorio Foster: C. Magallón, "La Residencia de Estudiantes para Señoritas y el Laboratorio Foster", *ÉNDOXA*, Series Filosóficas, nº 14, pp. 157–181, UNED, **2001**; y sobre el Instituto Internacional: C. de Zulueta, *Cien años de educación de la mujer española. Historia del Instituto Internacional*, 2ª ed., Castalia, Madrid, **1992**.
19. W. F. Kohlrausch y D. Barnés, Espectro de vibración de las parafinas, *An. de la SEFQ*, **1932**, 30, pp. 733–742.
20. A modo de ejemplo, anoto aquí las publicaciones que hizo una de ellas, Teresa Toral, con Moles: T. Toral y E. Moles: "Curva de presiones de vapor del nitrobenzeno", *An. SEFQ*, **1933**, 31, 735–1033; T. Toral, "Obtención del Hexaclorodisilano", *An. SEFQ*, **1935**, 33, 225–229; E. Moles y T. Toral, los siguientes: "Acerca del peso atómico del Carbono", *Boletín de la ACEFN*, 2, 4, **1936a**, 4–5; "Las relaciones molares CO₂:O₂ y N₂O:O₂. Nueva revisión de los pesos atómicos de Carbono y Nitrógeno", *Sitzungsberichte Akademie Wissenschaften Wien*, **1936b**, 145, 948; "Las relaciones molares CO₂:O₂ y N₂O:O₂. Nueva revisión de los pesos atómicos de Carbono y Nitrógeno", *Monatshefte für Chemie*, **1936c**, 69, 342–362; "Nueva revisión de los pesos atómicos de Carbono y Nitrógeno", *An. SEFQ*, **1937**, 35, 42–71; "Über die Granzdichte von Siliziumtetrafluorid Atomgewicht des Fluors", *Zeitschrift für Anorganische Allgemeine Chemie*, **1938**, 236, 225–231; E. Moles, A. Escribano y T. Toral, los siguientes: "La densite-limite et les poids moleculaire de l'Ethylene. Nouvelle revision du poids atomique du Carbone", *Comptes Rendues Académie des Sciences*, **1938a**, 207, 1044–1046; "Sur la densite-limite des gaz SO₂. Poids atomique du Soufre", *Comptes Rendues Académie des Sciences*, **1938b**, 206, 1726–1728 y "Limiting densities and molecular weights of Oxygen, Carbon dioxide, Sulphur dioxide and Hydrogen Sulphide. Atomic Weights for Carbon and Sulphur", *Transactions Faraday Society*, **1939**, 35, 1439–1452.



Historia de la Química Teórica en España

Joan Bertran

Resumen: Se presenta una visión histórica de la Química Teórica en España. Se consideran tres etapas: inicios, expansión y madurez. Tanto en la introducción como en el último apartado, sobre el futuro, se propone una perspectiva más amplia.

Palabras clave: Química teórica, química computacional, química cuántica, mecánica estadística, química teórica española.

Abstract: A historical vision of Theoretical Chemistry in Spain is presented. Three stages are considered: beginnings, expansion and maturity. A more large perspective is adopted in the introduction and in the last paragraph on the future.

Keywords: Theoretical chemistry, computational chemistry, quantum chemistry, statistical mechanics, Spanish theoretical chemistry.

Introducción

En el real decreto de 17 de diciembre de 1922 sobre los planes de estudio en las facultades de Ciencias, publicado en la Gaceta de Madrid el 20 de diciembre, se menciona la química teórica como asignatura de la sección de Químicas. En realidad, se trata de un sinónimo de la química física, lejos del contenido específico que tiene en la actualidad.

Inicialmente la química teórica se identifica con la química cuántica. Esta nace en las Navidades de 1925 en una pequeña villa de Suiza, en la que Schrödinger formula su famosa ecuación.¹ La resolución aproximada de esta ecuación para la molécula de hidrógeno en 1927 mediante el método de enlace de valencia por Heitler y London,² y en 1928 mediante el método de orbitales moleculares por Hund³ y Mulliken,⁴ marcan el auténtico inicio de la química cuántica. La euforia de estos años queda reflejada en unas palabras escritas en 1929 por Dirac: "Las leyes básicas necesarias para entender el conjunto de la química se conocen. La dificultad radica en el hecho que la aplicación exacta de estas leyes requiere la utilización de ecuaciones demasiado complicadas para ser resueltas. Es deseable que se desarrollen métodos aproximados que sean prácticos para aplicar la mecánica cuántica y que permitan explicar los rasgos principales de los sistemas atómicos complejos sin necesidad de grandes cálculos".⁵ La primera respuesta a estas palabras fue el método de Hückel en

1931, que permite estudiar el sistema π de electrones de una molécula plana.⁶ Posteriormente, a finales de los cuarenta y principios de los cincuenta, a partir de este método se definieron índices estáticos y dinámicos de reactividad que permitieron interpretar y predecir a un nivel cualitativo la reactividad de muchas moléculas de interés químico. En una perspectiva más cuantitativa, la aproximación de Hartree-Fock en la que el movimiento de cada electrón está gobernado por el campo promedio creado por los restantes electrones, conocida también como del campo autoconsistente, juega un papel decisivo.^{7,8} Las ecuaciones de Roothaan, obtenidas al expresar cada orbital molecular, función monoelectrónica, como combinación lineal de funciones atómicas, permiten obtener una eficiente evaluación de la función de onda molecular como producto antisimetrizado de orbitales moleculares.⁹ El cálculo preciso de todas las integrales implicadas en estas ecuaciones es la base del denominado método *ab initio*. Cuando se introducen aproximaciones en la evaluación de estas integrales se tienen los métodos semiempíricos, ampliamente usados en el estudio de sistemas de interés químico.

Coulson, autor de *Valence*,¹⁰ uno de los libros que más popularizó la química cuántica, en una famosa charla después de cenar en la conferencia *Boulder* de 1960, clasificó los químicos teóricos en dos grupos. El primer grupo estaba formado por aquellos químicos teóricos preocupados en hacer cálculos precisos de moléculas con pocos, digamos 20 electrones. El segundo grupo estaba preocupado por recuperar los conceptos fundamentales de la química. Después de haber estado inicialmente en el primer grupo, en 1960 se colocaba decididamente en el segundo. Creía que la comunicación entre los dos grupos se había roto y que no tenía sentido reunirlos en un mismo congreso. Para él la química es una materia experimental cuyos resultados se interpretan a partir de unos pocos conceptos elementales. El papel de la química cuántica es entender estos conceptos y mostrar cuales son las pautas fundamentales del comportamiento químico. En 1965, Mulliken afirmaba que cuanto más precisos eran los cálculos más se desvanecían los conceptos en el aire.¹¹ Sin faltarles parte de razón, el desarrollo posterior no ha confirmado estos temores. Ha aparecido cierta continuidad entre ambos grupos y la separación ha resultado no ser tan profunda como se había anticipado. El uso de potentes ordenadores ha permitido



J. Bertran

Dpto. Química, Facultad de Ciencias
Universitat Autònoma de Barcelona
08193 Bellaterra
C-e: bertran@klingon.uab.cat

Recibido: 13/10/2010. Aceptado: 11/01/2011.

explorar nuevos horizontes y a partir de los resultados obtenidos se han desarrollado nuevos conceptos químicos. En la función de onda está toda la información que se puede tener de un sistema, pero no siempre se es capaz de extraerla y de descodificarla. Se han desarrollado distintas estrategias para ello, como son análisis de poblaciones, análisis topológicos, particiones de energía, cálculo de los valores esperados de diferentes observables, etc.

En la década de los sesenta se produce la proliferación de los centros de cálculo en una primera explosión de la informática. Esto permitió dar dos pasos definitivos en la química cuántica. En primer lugar, ya se ha dicho que en el campo autoconsistente los electrones se mueven en el campo de potencial promedio creado por los electrones restantes. Esto es, obviamente, una aproximación, ya que el movimiento de los electrones depende de la posición instantánea de los otros electrones, es decir, su movimiento está correlacionado. La energía de correlación se define como la diferencia entre la energía exacta no relativista y la energía límite de Hartree-Fock. Existen diversos métodos que introducen la correlación electrónica. Los métodos convencionales parten de la función de Hartree-Fock y, por ello, se denominan métodos post-Hartree-Fock. De entre estos métodos, los más habituales son: el método variacional de interacción de configuraciones,¹² el método perturbacional de Moller-Plesset¹³ y el método Coupled Cluster.¹⁴ Pople es una de las figuras relevantes en este desarrollo metodológico y en su implementación en eficientes programas de cálculo.¹⁵ Otra opción para introducir la energía de correlación son los métodos basados en la teoría del funcional de la densidad.¹⁶ Estos métodos por su precisión a un coste computacional bajo son ampliamente usados en la actualidad. Además, la teoría conceptual del funcional de la densidad ha permitido recuperar gran parte de los índices estáticos de reactividad de los años cincuenta.¹⁷

El segundo paso importante fue poder optimizar las geometrías de las diferentes especies químicas. Ello requiere evaluar para una determinada geometría no sólo la energía sino también sus derivadas primeras y segundas respecto a las coordenadas nucleares. El concepto de superficie de energía potencial surge de la separación Born-Oppenheimer entre los movimientos nucleares y electrónicos.¹⁸ Es un concepto aproximado, pero muy potente para la química. De tal forma que se puede decir, sin exagerar, que la química es un ejercicio sobre estas superficies de potencial. Las estructuras se determinan a partir de posiciones de mínimo en la superficie de potencial, la espectroscopia de vibración viene determinada por los alrededores de estos mínimos, la espectroscopia electrónica proviene de saltos entre diferentes superficies a partir de estos mínimos y las reacciones químicas, por lo que respecta a su mecanismo y a su velocidad, se pueden determinar a partir de la localización de estructuras de transición y trazar desde ellas caminos de reacción, que permiten ir de un mínimo a otro. La dinámica molecular sobre estas superficies permite el estudio de las trayectorias reactivas y no reactivas.

La química teórica no se limita a la química cuántica. La mecánica estadística forma parte también de ella y permite pasar del microcosmos al macrocosmos. Su uso es totalmente imprescindible en el estudio de sistemas en fase condensada. Este componente de la química teórica está íntimamente relacionado con el problema de la modelización. Todo modelo

presupone siempre una cierta simplificación de la realidad. A este propósito Warshell, pionero de los métodos híbridos de mecánica cuántica y mecánica molecular (QM/MM),¹⁹ suele repetir que en el estudio de muchos sistemas es más importante incluir todos los factores de una forma ponderada que la evaluación muy precisa de un determinado factor. Las simulaciones de Monte Carlo y de Dinámica Molecular son verdaderos experimentos numéricos con ordenador.



Figura 1. W. Kohn y J. A. Pople, premios Nobel de Química en 1998.

La Academia de Ciencias Sueca al otorgar el premio Nobel de Química en 1998 a W. Kohn por el desarrollo de la teoría del funcional de la densidad y a J. A. Pople por sus aportaciones al desarrollo de los métodos basados en la función de onda, afirmó que la química ha dejado de ser una ciencia puramente experimental. En la actualidad, la química teórica es uno de los motores fundamentales en diferentes campos de la química. Ello ha sido posible no sólo por los avances metodológicos sino también por el asombroso crecimiento de la potencia de cálculo. En la actualidad la informática está invadiendo todos los campos científicos y profesionales, pero esto es especialmente relevante en el campo de la química, ya que la química teórica ha podido desplegar todas sus posibilidades gracias a la explosión de la potencia de cálculo de los modernos ordenadores. No es de extrañar que los químicos teóricos sean los principales usuarios de los Centros de Cálculo. Para subrayar este aspecto fundamental de esta especialidad, frecuentemente, a la química teórica se la denomina química computacional.

Inicios

Llegados a este punto de nuestra historia debemos preguntarnos por los inicios de la química teórica en España. En realidad pasaron varias décadas antes de que la química cuántica apareciera en nuestras universidades. Dos figuras pioneras, José Ignacio Fernández Alonso y Salvador Senent la introdujeron en las universidades de Valencia y Valladolid, respectivamente.

Hacia el año cincuenta José Ignacio Fernández Alonso hizo una estancia en el *Centre de Chimie Théorique de France*. Este centro fue creado por Raymond Daudel en 1944 bajo el patrocinio de prestigiosos científicos, entre los que figuraban tres premios Nobel, Frédéric e Irène Joliot-Curie y Louis de Broglie. Durante esta estancia establece una sólida amistad con Sandorfy, un renombrado químico teórico. Juntamente con él publica un artículo sobre las posiciones de más alta densidad electrónica en 4-benzildifenil y, por tanto, las posiciones más favorables a un ataque electrofílico.²⁰

En 1951 publica como autor único otros dos artículos.^{21,22} En el último estudia la variación de carga al pasar del estado fundamental a un estado excitado del nitrobenzeno. Hace la previsión de que los ataques nucleofílicos se producen preferentemente en meta en el estado excitado. Esta previsión teórica fue confirmada experimentalmente cinco años más tarde por Havinga.²³ En este mismo año, 1951, se incorpora en calidad de *Research Fellow* al Instituto de Tecnología de California (CALTECH) colaborando estrechamente con el profesor Linus Pauling, que recibió los premios Nobel de Química y de la Paz. De regreso a Valencia impulsa un potente grupo de investigación en química cuántica, adquiriendo en 1965 el primer ordenador de cálculo de la universidad española. En 1971 se traslada a la cátedra de Química Física de la Universidad Autónoma de Madrid. Le acompañan varios de sus colaboradores en la Universidad de Valencia, Francisco Tomás, Javier Catalán, Federico Moscardó, Manuel Yáñez, Otilia Mó, Estanislao Silla, Jaime Fernández Rico y Antonio Pardo. Se juntaron a este grupo Armando Riera, Antonio Macías y Joan Bertran, que se habían iniciado en química cuántica en diferentes centros extranjeros.

Salvador Senent, catedrático de Química Física en la Universidad de Valladolid, hizo una estancia en el *King College* de Londres en 1951 y varias estancias (desde 1952 a 1967) en el *Mathematical Institute* de la Universidad de Oxford, colaborando con el Profesor Coulson en el estudio de temas sobre la aplicación del método de orbitales a moléculas apiñadas, deformación de la red de grafito, etc. En 1955 publican juntos dos artículos.^{24,25} Los dos versan sobre la función de potencial de vibraciones fuera del plano de diferentes sistemas conjugados. De regreso a Valladolid, impulsa, en esta Universidad, la química teórica, prestando especial atención a su vertiente docente. Su preocupación por la docencia lo llevó a trasladarse a la U.N.E.D. hacia los años ochenta y a crear en 1980 el grupo especializado de didáctica de la física y la química (Reales Sociedades de Física y de Química). Ambas Sociedades crearon en 2007 el “premio Salvador Senent” sobre investigación en didáctica de la química y de la física en niveles preuniversitarios. Junto con Julio Casado, uno de sus primeros discípulos, crea en la Universidad de Valladolid el primer laboratorio español de espectroscopia



Figura 2. José Ignacio Fernández Alonso y miembros de su grupo con Linus Pauling.

de microondas, celebrándose en dicha universidad en 1971 el primer congreso sobre esta espectroscopia. De entre los discípulos del Prof. Senent mencionaré a Miguel Ángel Herráez, José M. Hernando, Luis Tel, José Largo Cabrerizo, Fernando Mata, Francisco J. Ordaz y José M. Leal. En todos ellos dejó impresa la preocupación docente por lo química teórica.

Además de los ya mencionados, otros científicos españoles salieron al extranjero para iniciarse en la química teórica y fueron pioneros de esta especialidad en diversos entornos. En el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de Madrid encontramos a Carmela Valdemoro y a Yves Smeyers, y en el CSIC de Barcelona a Santiago Olivella. Este último de vuelta de su estancia en el grupo de Dewar implementó en los ordenadores disponibles en Barcelona todos los programas de métodos semiempíricos utilizados en aquel grupo. Estos programas fueron ampliamente utilizados por los jóvenes investigadores. Ramón Carbó fue profesor de álgebra lineal en el Instituto Químico de Sarriá y completó su formación en química teórica en diferentes centros extranjeros. Esta breve relación de los iniciadores de la química teórica en nuestro país, quedaría incompleta si no mencionara a dos españoles instalados en centros extranjeros y que no regresaron, pero prestaron una muy estimable ayuda a todos los investigadores españoles que los visitaron, Federico Peradejordi en el CMOA de París y Serafín Fraga en la Universidad de Alberta en Edmonton.

La proyección internacional de la naciente química cuántica española se hizo a través de las reuniones del QUITEL (Químicos Teóricos de Expresión Latina). En 1969, simultáneamente, Daudel participó en una reunión de químicos cuánticos españoles y Pullman en otra de químicos cuánticos italianos. En 1970 Alberte Pullman y Bernard Pullman organizan en París el primer QUITEL. El segundo QUITEL, en 1971, fue organizado por José Ignacio Fernández Alonso en Granada. Otras reuniones de químicos teóricos de expresión latina han tenido lugar también en España. Miguel Ángel Herráez e Yves Smeyers la organizaron en Salamanca en 1977, Ramón Carbó-Dorca en Barcelona en 1981, José Ignacio Fernández Alonso y Francisco Tomás en Peñíscola en 1987 y finalmente Francisco Olivares del Valle en Cáceres en 1996. El ambiente familiar y cordial de estos congresos permitió establecer estrechos lazos de amistad e iniciar varias colaboraciones con nuestros colegas extranjeros.

Expansión

Varios factores influyeron a la expansión de la química cuántica en España durante las décadas de los ochenta y noventa. En primer lugar, una serie de brillantes jóvenes, insatisfechos con el carácter empírico de la química, se entusiasmaron con la química cuántica por su capacidad explicativa y de predecir.

En segundo lugar, contribuyó el sistema de concursos de la época que facilitaba la movilidad. Tanto los concursos a Profesor Agregado como a Catedrático permitían exportar a otras universidades profesores de los grupos potentes y poderosos. Tanto el grupo de Química Cuántica de la Universidad Autónoma de Madrid como el grupo de Química Física de la Universidad de Valladolid lo eran. Las universidades se enri-

quecían con las líneas de investigación de los nuevos profesores. El mayor inconveniente consistía en la brevedad de las estancias en estas universidades, ya que los nuevos profesores aspiraban a regresar a sus universidades de origen lo más pronto posible. De la Universidad Autónoma de Madrid Francisco Tomás y Estanislao Silla regresaron a la Universidad de Valencia, Federico Moscardó se incorporó a la Universidad de Alicante y Joan Bertran pasó por las Universidades de Oviedo, Autónoma de Barcelona, Sevilla y finalmente regresó a la Universidad Autónoma de Barcelona. De la Universidad de Valladolid, Miguel Ángel Herráez y Julio Casado ganaron las cátedras de química física de las universidades de Salamanca y Santiago de Compostela, respectivamente. Julio Casado, posteriormente, se trasladó a Salamanca. José M. Hernando pasó sucesivamente por las Universidades Autónoma de Barcelona y de Málaga antes de regresar a Valladolid. Luis Tel fue Profesor Agregado de la Universidad de Barcelona, en donde encontró un curso excepcional de estudiantes que han dado mucho juego en el campo de la química teórica. Se marchó como catedrático a la Universidad de Salamanca. Fernando Mata estuvo en la Universidad de Barcelona antes de regresar a Valladolid. Francisco J. Ordaz y José M. Leal ocuparon plaza de catedrático en las Universidades de Vitoria y Burgos, respectivamente.

En tercer lugar, el bajo coste de la investigación en química teórica fue otro factor decisivo. Al aumentar y democratizarse los recursos dedicados a la investigación en la década de los ochenta, los recursos destinados a grupos teóricos fueron especialmente rentables, en parte debido al bajo coste de la investigación en este campo. El precio de los ordenadores no ha cesado de disminuir, frente al alto coste del utillaje experimental. Además, muchas comunidades autónomas crearon sus propios centros de supercomputación, de los que los químicos teóricos fueron los principales usuarios. Todo ello ha permitido realizar una investigación a la altura de los mejores centros internacionales.

Varios hechos muestran la alta competitividad internacional alcanzada en química teórica. Nuestros jóvenes son aceptados en los mejores grupos internacionales para hacer el postdoc. Se publica en revistas del más alto índice de impacto. Los trabajos se encuentran en la frontera del conocimiento en este campo, teniendo un número elevado de citas. Miembros de nuestro colectivo entran a formar parte de los consejos editoriales de revistas internacionales. Se participa en los comités de los organismos internacionales; en particular, de los comités organizadores de congresos, muchos de los cuales tienen lugar en España. En nuestro país se tienen dentro de la química teórica diferentes escuelas de verano, *advanced study institutes* y *workshops* de la NATO, series de conferencias de la *European Science Foundation*, congresos internacionales, etc.

Al iniciarse el siglo XXI, se encuentran en muchas universidades y centros del CSIC diversos grupos activos en química teórica. Sin pretensiones de ser exhaustivo, mencionaré sólo algunos de ellos. Miguel A. Ríos puede considerarse el padre de la química teórica en Galicia. Citaré en Santiago de Compostela el grupo de Saulo Vázquez y en Vigo el de Ricardo Mosquera. En Oviedo se encuentran los grupos de Lorenzo Pueyo, de Tomás Sordo y de José A. Sordo; en Cantabria el grupo de J. A. Aramburu, que tiene una orientación física. En

la Universidad del País Vasco, sede de San Sebastián, está el grupo de Jesús Ugalde y en la sede de Bilbao el grupo de Luis Lain. Siguiendo la costa mediterránea, se encuentra en Girona, en el *Institut de Química Computacional*, los grupos de Ramón Carbó-Dorca, de Miquel Durán y de Miquel Solà. En Bellaterra, se tienen los grupos de Antoni Oliva y Vicenç Branchadell, de José M. Lluch, de Agustí Lledós y de Mariona Sodupe en la Universidad Autónoma de Barcelona y el grupo de Enric Canadell y Pablo Ordejón en el Instituto de Ciencia de Materiales del CSIC. En Barcelona, mencionaré los grupos de Francesc Illas, de Juan Novoa, de Antonio Aguilar, de Javier Luque y Modesto Orozco en la Universidad de Barcelona (UB). Todos ellos están integrados en el *Centre Especial de Recerca en Química Teòrica* de la UB. En el CSIC tenemos el grupo de Santiago Olivella y, finalmente, en la Universidad Politécnica de Cataluña el grupo de Juan J. González Pérez y Carles Aleman. En Tarragona, hallamos los grupos de Rosa Caballol, de José M. Poblet y de Josep M. Ricart en la Universidad *Rovira i Virgili* y de Feliu Maseras y de Carles Bo en el *Institut Català d'Investigació Química*. En Castellón, Universidad *Jaume I*, están los grupos de Juan Andrés y de Josep Planelles. En la Universidad de Valencia se encuentran los grupos de Ignacio Nebot y José Sánchez-Marín, de Estanislao Silla, de Manuela Merchán y de Enrique Orti. En la Universidad de Alicante tenemos el grupo de Federico Moscardó y en la Universidad de Murcia el grupo de Alberto Requena. En Mallorca, está el grupo de Juan Frau y Francisco Muñoz. Pasando al centro del país, se encuentran en Valladolid los grupos de Antonio Largo y de Inmaculada Martín, y en Salamanca los de José M. Alvarinho y de Luis Tel. En Madrid, tenemos los grupos de Armando Riera, de Manuel Yáñez y Otilia Mó, de Javier Catalán, de Jaime Fernández Rico y José M. García de la Vega, de Luis Seijo y Zoila Barandiaran y de Fernando Martín en la Universidad Autónoma de Madrid, y de Jesús Santamaría y de F. Javier Aoiz en la Universidad Complutense. En la Universidad de Castilla La Mancha, el grupo de Carmelia Muñoz-Caro y Alfonso Niño. En la Universidad de Extremadura, el grupo de Francisco Olivares. Finalmente, en Andalucía, se tienen los grupos de Enrique Sánchez Marcos y de Javier Fernández Sanz en Sevilla, y el grupo de José A. Dobado, creado por José Molina, en Granada.

Normalmente las técnicas surgidas en Química Física se extienden posteriormente a otras especialidades. Así ha sucedido también con la química teórica que, en la actualidad, se puede considerar como una ciencia transversal a toda la química. Muchos especialistas en química orgánica hacen cálculos de química teórica. Citaré como ejemplos, a José Elguero en el CSIC de Madrid, Fernando Cossío en San Sebastián y Luis Domingo en Valencia. En la especialidad de química inorgánica mencionaré a Santiago Alvarez en la Universidad de Barcelona. Dentro de la propia química física experimental encontramos investigadores familiarizados con la química teórica, como José L. Alonso en espectroscopia de rotación en la Universidad de Valladolid, Juan Arenas y Juan Carlos Otero en la espectroscopia de vibración en la Universidad de Málaga, Fernando Castaño en espectroscopia electrónica en la Universidad de Bilbao y José Luis Abboud en doble resonancia ciclotrónica en el CSIC de Madrid.

En 1988 bajo el impulso de Gerardo Delgado se crea el GEFAM (Grupo Especializado de Física Atómica y Molecular) a caballo de la Real Sociedad Española de Física y de la Real Sociedad Española de Química. A partir de 1993 las reuniones se hacen conjuntamente con los colegas portugueses, pasando a ser congresos ibéricos, IBER. Este grupo está escorado más hacia la física que hacia la química. Su primer presidente fue Gerardo Delgado hasta 1995. Posteriormente han sido presidentes, Fernando Castaño, José M. Alvaríño, Gustavo García y, desde julio de 2009, Luís Bañares.



Figura 3. Reunión del *Grup de Química Quàntica de Catalunya* (Bellaterra, 1989).

En 1985 bajo la iniciativa de Ramón Carbó-Dorca y Santiago Olivella se crea el *Grup de Química Quàntica de Catalunya* como sección del *Institut d'Estudis Catalans*. Se acaba de celebrar la 26 reunión anual. Se pretendía abarcar a todos los químicos cuánticos de los países de lengua catalana. Al desaparecer la subvención por dificultades económicas del Instituto, se transformó en la *Xarxa de Química Teòrica i Computacional de Catalunya*, siendo una de las primeras redes temáticas del plan de investigación de la *Generalitat de Catalunya*. Finalmente en 2006 se transforma en la *Xarxa de Referència de Química Teòrica i Computacional de Catalunya*. En la actualidad unos 200 investigadores forman parte de esta red.

Madurez

En 1998, Otilia Mó y Manuel Yáñez organizaron un *workshop* sobre Química Teórica y Computacional en Miraflores de la Sierra (Madrid). Acababa de publicarse el decreto 778/98 que regulaba el tercer ciclo de la enseñanza universitaria. Se acordó en el marco de esta reunión organizar un programa interuniversitario en química teórica y computacional.

En 1999 se firmó el convenio entre doce universidades: Universidad Autónoma de Barcelona, Universidad Autónoma de Madrid, Universidad de Barcelona, Universidad de Girona, Universidad de las Islas Baleares, Universidad *Jaume I*, Universidad del País Vasco, Universidad *Rovira i*

Virgili, Universidad de Salamanca, Universidad de Sevilla, Universidad de Valencia y Universidad de Valladolid. Posteriormente se adhirieron al convenio otras ocho universidades: Universidad de Cantabria, Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Extremadura, Universidad de Granada, Universidad de Murcia, Universidad de Oviedo, Universidad de Santiago de Compostela y Universidad de Vigo. El programa tenía una duración de dos años, impartándose los créditos del primer año en un curso intensivo de un mes. Las universidades responsables de estos cursos intensivos han sido: *Jaume I* (2000), Valencia (2001), Salamanca (2002), Complutense (2003), Girona (2004), Extremadura (2005), *Rovira i Virgili* (2006), Cantabria (2007), Murcia (2008), Vigo (2009) y San Sebastián (2010). Este programa ha recibido la mención de calidad desde su inicio (MCD 2003-00675 y MDC 2006-00559). A partir de 2008 bajo el impulso de la Universidad Autónoma de Madrid se transforma en el master en química teórica y modelización computacional de ámbito europeo, que ha recibido la distinción de *Chemistry Euromaster* de la ECTNA (*European Chemistry Thematic Network Association*) y de *Erasmus Mundus* de la Unión Europea. En este master participan 46 universidades europeas, de las que 13 son españolas. Las universidades catalanas no participan en este master porque este tipo de master no se contempla dentro de la normativa de la *Generalitat de Catalunya* y mantienen un master interuniversitario en química teórica y computacional. No resisto la tentación de transcribir unas palabras, que los editores del libro "Química Teórica y Computacional"^{26a} ponían en el prólogo: "Dado el buen momento de la química teórica española, tanto por la cantidad como por la calidad de los grupos existentes, nos pareció indispensable organizar un programa de doctorado en química teórica y computacional, en el que de una forma sistemática se iniciara seriamente a los doctorandos en esta especialidad. El programa es interuniversitario con la finalidad de obtener una masa crítica suficiente y de aprovechar al máximo los recursos. Ello permite, además, enriquecer los propios puntos de vista con los de otros especialistas y establecer profundos lazos de amistad entre jóvenes compañeros de varias universidades". Este libro en castellano ha tenido su continuidad con la publicación en el año 2007 de uno en inglés centrado en los fundamentos, métodos y técnicas de la química teórica y computacional,^{26b} que sirve como texto en el master europeo.



Figura 4. Primer curso de doctorado interuniversitario de Química Teórica y Computacional (Castellón, 2000).

También se acordó en la reunión de Miraflores que se realizaran reuniones cada dos años de químicos teóricos españoles, abiertas a colegas extranjeros. Las siglas de estas reuniones son ESPA (*Electronic Structure. Principles and Applications*). ESPA-2000 tuvo lugar en San Sebastián, ESPA-2002 en Sevilla, ESPA-2004 en Valladolid, ESPA-2006 en Santiago de Compostela, ESPA-2008 en Palma de Mallorca y ESPA-2010 en Oviedo. En esta última reunión participaron 248 investigadores.



Figura 5. ESPA-2010 en Oviedo.

Antes de intentar hacer una instantánea de los diferentes campos en que trabajan en la actualidad los químicos teóricos españoles, un par de observaciones. Al citar algún nombre para ilustrar que se trabaja en un determinado campo, ello no significa que este investigador trabaje exclusivamente en este campo. En segundo lugar, las aplicaciones de la química teórica a diversos problemas químicos presuponen el desarrollo de una metodología específica para poder abordarlos. La química cuántica tradicional se aplica particularmente en estudios de astrofísica o de la alta atmósfera, en la búsqueda de nuevas estructuras y nuevos caminos sintéticos. Citaré en astrofísica a Antonio Largo en Valladolid, José A. Sordo en Oviedo, Otilia Mó y Manuel Yáñez en Madrid y en el estudio de la alta atmósfera al grupo de Santiago Olivella en Barcelona. Varios investigadores trabajan en el desarrollo de la metodología básica de la química cuántica, como son A. Martín Pendas en Oviedo, Jesús Ugalde en San Sebastián, Luís Tel en Salamanca, Fernando Martín en Madrid, Miquel Durán y Miquel Solá en Girona, Rosa Caballol en Tarragona e Ignacio Nebot en Valencia. Los estudios teóricos en espectroscopia y fotoquímica están íntimamente relacionados con el desarrollo metodológico. Cabe destacar en este campo los trabajos de Manuela Merchán y Luís Serrano-Andrés, desgraciadamente fallecido inesperadamente en plena madurez científica, mientras se prepara esta revisión, en Valencia y de Luís Blancafort en Girona. En el desarrollo metodológico para el estudio dinámico de las reacciones químicas mencionaré los grupos de José M. LLuch y Miquel Moreno en Bellaterra, de Antonio Aguilar en Barcelona, de José M. Alvarino en Salamanca y de F. Javier Aoiz en Madrid.

En estrecho contacto con grupos inorgánicos experimentales se desarrollan los estudios teóricos de Santiago Álvarez en Barcelona, de Agustí Lledós en Bellaterra y de

Feliu Maseras en Tarragona. Este último en colaboración con Morokuma desarrolló la metodología IMOMM,²⁷ especialmente útil en el estudio de complejos organometálicos. La diana preferida de estos estudios es la catálisis homogénea. En la introducción de la corrección relativista en metales pesados se han de destacar los trabajos de Luís Seijo y Zoila Barandiaran. La nanotecnología, nuevos materiales, estudio de superficies y catálisis heterogénea son campos emergentes en ebullición. Durante años se han estudiado los sólidos como clusters cada vez de mayor dimensión, pero en la actualidad se estudian los sólidos cristalinos como sistemas periódicos mediante orbitales cristalinas desarrolladas a partir de funciones localizadas o bien de ondas planas. Enric Canadell, actualmente en el Instituto de Materiales del CSIC en Bellaterra, es pionero en este campo.²⁸ Pablo Ordejón del mismo instituto ha aportado con el programa SIESTA²⁹ un instrumento muy útil para el estudio de sólidos. Fransesc Illas en Barcelona, Josep M. Ricart en Tarragona, Javier Fernández Sanz en Sevilla y Marionna Sodupe en Bellaterra han tratado problemas de catálisis heterogénea. Los defectos cristalinos juegan un papel decisivo en la catálisis y deben ser modelizados correctamente. Hace unos años el editor de Science señaló que una de las mayores limitaciones de la ciencia moderna es su incapacidad de predecir la forma cristalina de una determinada molécula. Juan Novoa en Barcelona a partir de las interacciones moleculares está haciendo notables progresos en este tema. Finalmente, son notables los estudios de Juan Andrés en estrecha colaboración con un grupo experimental de nuevos materiales y nanotecnología de Brasil.

La catálisis enzimática, dentro de una problemática más amplia sobre biomoléculas, ha sido la diana de diversos grupos. Mencionaré los grupos de Javier Luque y Modesto Orozco en Barcelona, de José M. Lluch y Àngels González-Lafont en Bellaterra, de Juan Frau y Francisco Muñoz en Mallorca, de Vicente Moliner e Ignacio Tuñón en Castellón y en Valencia, respectivamente, y el grupo de Tomás Sordo, actualmente coordinado por Ramón López y Dimas Suárez, en Oviedo. Inicialmente se hacían estudios cuánticos de pequeños clusters en los que se incorporaban algunos aminoácidos de la enzima. En la actualidad se hacen cálculos híbridos de mecánica cuántica y mecánica molecular, QM/MM, en los que se tiene en cuenta toda la enzima y parte del disolvente. Con frecuencia los grupos que se dedican a procesos enzimáticos previamente han estudiado procesos en disolución. En todo caso, este estudio es imprescindible para poder evaluar el efecto catalítico de una enzima. Dentro de los estudios en solución, mencionaré a Manolo Ruiz en la Universidad Henry Poincaré de Nancy que ha colaborado con grupos de diferentes universidades españolas, los trabajos del grupo de Enrique Sánchez Marcos en Sevilla sobre solvatación de los iones metálicos y al grupo de Francisco Olivares en Extremadura que ha introducido la polarización electrónica en la parte de mecánica molecular en los estudios QM/MM.

Dos hechos recientes manifiestan el elevado prestigio internacional alcanzado por la química teórica en España. El primero es la celebración del Congreso del WATOC (*World Association of Theoretical Oriented Chemists*) en julio del 2011 en Santiago de Compostela. Es el Congreso de mayor prestigio en este campo. Manuel Yáñez y Otilia Mó son los organizadores, siendo el primero miembro del comité de

la asociación. El segundo es la publicación de un número extraordinario de *Theoretical Chemical Accounts* dedicado a la química teórica española, siendo Enrique Sánchez Marcos y Mariona Sodupe los editores.

Obviamente, la historia que he presentado es subjetiva. No se puede evitar la tendencia a escribir más las propias memorias que la verdadera historia. Quisiera disculparme por ello. Espero la benevolencia de los que no han sido debidamente citados. Como se decía en un artículo sobre la química computacional, publicado en *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, son todos los que están pero sin duda no están todos los que son.³⁰

Futuro

En una reciente comunicación en el *IX Girona Seminar 2010*, Kutzelnigg señalaba que los métodos de función de onda dan más información de la necesaria, mientras que los métodos del funcional de la densidad dan menos de la necesaria. La puerta a la elaboración de nuevos métodos está completamente abierta. Sherrill ha publicado recientemente un artículo titulado *frontiers in electronic structure theory*,³¹ en el que señala tres puntos críticos, después de los espectaculares avances de los 15 últimos años. El primero se refiere a la casi degeneración electrónica que se produce en los procesos de rotura de enlace, diradicales, metales de la primera serie de transición, etc. La aproximación preferida ha sido el uso de un espacio activo completo junto a la perturbación de segundo orden (CASPT2).³² Desgraciadamente, esta aproximación es inviable por su alto coste computacional para moléculas grandes. La búsqueda de nuevas estrategias resulta indispensable. El segundo tema es la introducción de la energía de dispersión en la teoría de los funcionales de la densidad, que es uno de los puntos débiles de estos métodos. Es indispensable corregir este defecto para utilizar los funcionales de la densidad en la química supramolecular, en donde la dispersión juega un papel decisivo. La solución de introducir la dispersión

como corrección empírica entre pares de átomos³³ hace esta interacción aditiva sin tener en cuenta el entorno químico. Otras estrategias mejores son posibles. En tercer lugar está el tema del uso de métodos con correlación explícita. Los cálculos con bases doble zeta no alcanzan la precisión requerida, pero cálculos con triple o cuádruple zeta son inviables para grandes moléculas. Una posible solución está en el uso de métodos en los que la correlación se introduzca explícitamente como ya hizo Hylleraas en 1929 para el átomo de helio.³⁴

Un punto a señalar en el estudio de la adsorción sobre superficies y de la catálisis heterogénea es que la mayoría de programas de tipo periódico utilizan funcionales clásicos de la densidad, que como ya ha quedado dicho no introducen correctamente los términos de dispersión. Estas interacciones son básicas para los fenómenos de adsorción y de catálisis.

En todo caso, la metodología avanza en la dirección de lograr más precisión, de tratar sistemas más grandes y de lograr más rapidez. Se establece una sinergia entre los avances metodológicos e informáticos. Estos se encaminan más al uso de varios procesadores (sea en un mismo ordenador o en un cluster de ordenadores) que al aumento de velocidad de cada procesador. Esto impone la paralelización de los programas para poder utilizar la gran potencia de cálculo emergente. Nuevos métodos y algoritmos que sean fáciles de paralelizar compiten con los algoritmos tradicionales difíciles de adaptar al nuevo hardware.

En la química teórica se ha ido pasando de tratar sistemas pequeños en fase gas a grandes sistemas en fase condensada. El objetivo es modelizar cada vez mejor la química real. Métodos híbridos QM/MM¹⁹ son los más usados para conseguir este propósito. Nos podemos preguntar si el uso de estos métodos híbridos es una etapa transitoria y se podrá recuperar un tratamiento *ab initio* sin parámetros empíricos. Personalmente no lo creo, ya que se requieren largas dinámicas para hacer un muestreo suficiente y para estudiar la evolución de los sistemas en tiempos compatibles con los implicados en las medidas experimentales. Además, es indispensable considerar largos sistemas para introducir todos los factores determinantes de los procesos químicos. El aumento de potencia de cálculo permitirá estudiar el subsistema cuántico con más precisión y aumentar su talla. Esto es muy importante ya que estos métodos híbridos imponen una transferencia de carga nula entre ambos subsistemas. Estudios computacionales de sistemas complejos son, en opinión de Truhlar,³⁵ la nueva frontera de la química teórica. Si la simbiosis entre químicos teóricos y experimentales es siempre deseable, en el estudio de sistemas complejos es totalmente imprescindible.

La química tradicional busca sintetizar nuevas estructuras. En esta línea, la química teórica ha ayudado a descubrir nuevas estructuras y a determinar el camino para sintetizarlas. Una química más próxima a la biología busca sintetizar nuevas funciones.³⁶ Desgraciadamente se conoce poco sobre la relación existente entre estructura y función, lo cual dificulta la emergencia de la nueva química. Por ejemplo, un día se llegará a sintetizar una proteína que tenga una determinada secuencia de aminoácidos, que presente una determinada estructura y que tenga una determinada función. A pesar de los evidentes progresos en esta dirección aún se está lejos de este objetivo final. El diseño de nuevos catalizadores enzimáticos es parte de esta nueva química. La química computacional aporta un

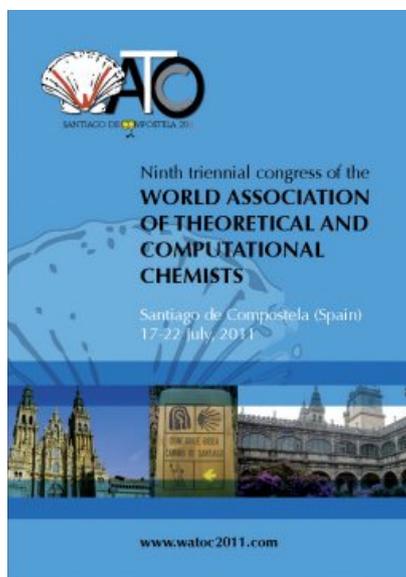


Figura 6. Póster del WATOC 2011 que se celebrará en Santiago de Compostela.

conocimiento esencial para el diseño racional de estos nuevos catalizadores. En una perspectiva más amplia, se busca controlar las propiedades de las nuevas moléculas y de los nuevos materiales. El profundo conocimiento, a nivel atómico, adquirido por los químicos teóricos, les permitirá plantearse el excitante desafío de resolver el problema inverso: guiar la síntesis por las propiedades, es decir, diseñar moléculas y materiales que posean una determinada propiedad química o física.³⁷

Los títulos de los apartados anteriores, inicio, expansión y madurez, pueden sugerir como título del último apartado, declive. Nada más lejos de la realidad. El futuro es más prometedor que el excelente presente. Se cuenta con la mejor generación de jóvenes especializados en todos los dominios emergentes de la química teórica. Son entusiastas, inteligentes y están mejor preparados que las generaciones precedentes. Si he citado pocos nombres es con el propósito expreso de evitar omisiones imperdonables. La química computacional tiene un importante papel a jugar en la química del futuro. Uno de los objetivos del año internacional de la química 2011 es generar entusiasmo por el futuro creativo de la química. La química teórica siempre se ha caracterizado por su creatividad, de modo que en nuestro país este futuro creativo de la química está garantizado.

Agradecimientos

Quisiera expresar mi agradecimiento a los compañeros que han tenido la paciencia de leer previamente este texto y que con sus sugerencias lo han enriquecido.

Referencias

1. E. Schrödinger, *Ann. Physik* **1926**, *79*, 361–365.
2. W. Heitler, F. London, *Z. Physik* **1927**, *44*, 455–472.
3. F. Hund, *Z. Physik* **1928**, *51*, 759–763.
4. R. S. Mulliken, *Phys. Rev.* **1932**, *41*, 49–71.
5. P. A. M. Dirac, *Proc. R. Soc. Lond. A* **1929**, *123*, 714–733.
6. E. Hückel, *Z. Physik* **1931**, *70*, 204–210.
7. D. R. Hartree, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* **1928**, *24*, 89–110.
8. V. Fock, *Z. Physik* **1930**, *61*, 126–132.
9. C. C. J. Roothaan, *Revs. Modern Phys.* **1951**, *23*, 69–89.
10. C. A. Coulson, *Valence*, Oxford University Press, London, **1952**.
11. R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.* **1965**, *S2*:43.
12. S. F. Boys, G. B. Cook, C. M. Reeves, I. Shavitt, *Nature* **1956**, *178*, 1207–1209.
13. C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–627.
14. J. Cizek, *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 4256–4266.
15. J. A. Pople, *Nobel Lecture* **1999**, 194.
16. P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864–869.
17. R. G. Parr, W. Yang, *Density functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press, New York, **1989**.
18. M. Born, J. R. Oppenheimer, *Ann. Physik*, **1928**, *84*, 457–462.
19. A. Warshel, H. Levitt, *J. Mol. Biol.* **1976**, *103*, 227–249.
20. J. I. Fernández Alonso, C. Sandorfy, N. P. Buu-Hoy, R. Royer, *J. Chim. Phys. et Physico-Chimie Biol.* **1951**, *48*, 150–151.
21. J. I. Fernández Alonso, *Compt. Rend.* **1951**, *233*, 56–57.
22. J. I. Fernández Alonso, *Compt. Rend.* **1951**, *233*, 403–405.
23. E. Havinga, R. O. Jongh, W. Dorst, *Rec. Trav. Chim. des Pays-Bas et de la Belgique*, **1956**, *75*, 378–383.
24. C. A. Coulson, S. Senent, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1813–1818.
25. C. A. Coulson, S. Senent, *J. Chem. Soc.* **1955**, 1819–1823.
26. a) J. Andrés, J. Bertran (Eds.), *Química Teórica y Computacional*, Publicaciones de la Universidad Jaume I, Castellón, **2000**; b) J. Andrés, J. Bertran (Eds.), *Theoretical and computational chemistry: foundations, methods and techniques*, Publicaciones de la Universidad Jaume I, Castellón, **2007**.
27. F. Maseras, K. Morokuma, *J. Comp. Chem.* **1995**, *16*, 1170–1179.
28. C. Iung, E. Canadell, *Description orbitaire de la structure électronique des solides*, Ediscience internationale, París, **1997**.
29. J. M. Soler, E. Artacho, J. D. Gala, A. García, J. Junquera, P. Ordejon, D. Sánchez-Portal, *J. Phys: Condensed Mater*, **2002**, *14*, 2745–2779.
30. M. Yáñez, *An. Quím.* **2003**, *99*, 203–213.
31. C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 110902.
32. B. O. Roos, K. Anderson, M. O. Fülcher, P. Malmqvist, L. Serrano-Andrés, K. Pierloot, M. Merchán, en *New Methods in Computational Quantum Chemistry, Advances in Chemical Physics Vol. 93*, (Eds.: I. Prigogine, S. A. Rice), Wiley, New York, **1996**, p. 219.
33. S. Grimme, *J. Comp. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799.
34. E. A. Hylleraas, *Z. Physik* **1929**, *54*, 347–354.
35. D. G. Truhlar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16824–16827.
36. X. Wu, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12497–12515.
37. E. A. Carter, P. J. Rossky, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 71–72.



Inauguración en España del Año Internacional de la Química

El Vicepresidente Primero del Gobierno, Alfredo Pérez Rubalcaba, inauguró el pasado martes 8 de febrero, el Año Internacional de la Química 2011 en España en un acto celebrado en el campus central del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Ante más de 400 personas procedentes de organismos e instituciones científicas relacionados con este campo, Pérez Rubalcaba, químico de formación, señaló que *“Hay avances químicos que satisfacen todas las etapas de la escala de necesidades humanas: desde las puramente fisiológicas y de subsistencia, hasta las relacionadas con los niveles más altos, los que afectan a la creatividad y a la autorrealización (...), desde el antiséptico que protege los ombligos de los recién nacidos, hasta los sedantes que nos permiten soportar los últimos momentos de nuestra vida”*.

En el acto de inauguración intervinieron otros destacados representantes políticos, como la Ministra de Ciencia e Innovación, Cristina Garmendia, o el Ministro de Educación, Ángel Gabilondo. También ha habido una presencia destacada de representantes del mundo de la Química, como Carlos Negro (Presidente del Foro Química y Sociedad y Presidente de la Asociación Nacional de Químicos de España), Luis Oro (Presidente de la Asociación Europea de Ciencias Químicas y Moleculares), Reyes Jiménez (Presidente de la Conferencia Española de Decanos de Química) o Nazario Martín (Presidente de la Real Sociedad Española de Química), así como el representante del CSIC, su Presidente Rafael Rodrigo. Todos ellos han destacado la importancia de la química a la hora de garantizar nuestro bienestar. Rafael Rodrigo, ha asegurado que celebraciones como ésta suponen *“una espléndida ocasión para tratar de transmitir a la opinión pública informaciones que aumenten su interés por la química”*, y ha destacado la importancia que tiene la cultura científica para reforzar la calidad de la democracia.

El ministro de Educación, Ángel Gabilondo, ha expresado como *“creemos en la divulgación, que no es lo mismo que la vulgarización, y en esto podemos hacer mucho”*, también ha apuntado que se necesita *“los mejores”* químicos para conseguir la excelencia y la competitividad que se busca.

Por su parte la ministra de Ciencia e Innovación, Cristina Garmendia, ha señalado que la química *“es una de las disciplinas que generan mayor número de patentes y colaboración con la industria”*, y ha recordado que la producción *“de conocimiento de frontera”* de los químicos españoles supera la media nacional en calidad y cantidad.

Durante el acto, Alberto Lafuente, Presidente de Correos, presentó el Sello conmemorativo emitido en el contexto de esta conmemoración a instancias de la RSEQ y del Foro Química y Sociedad. El sello, que fue matasellado oficialmente por el propio Rubalcaba, incorpora el logo conmemorativo y una fotografía inédita de Marie Curie tomada en la Residencia de Estudiantes de Madrid.

En la ceremonia de inauguración del Año Internacional de la Química, el químico del CSIC Avelino Corma recibió la Medalla de Oro de la Década a la Investigación e

Innovación en Química 2001-2010. Corma es en la actualidad el científico español más citado en la literatura científica internacional y uno de los 60 químicos más citados del mundo. Entre sus más de 700 publicaciones en revistas científicas, destacan trabajos en las revistas *Science* y *Nature*. El galardón representa por tanto un reconocimiento a toda su trayectoria científica.

Este acto, cuya asistencia presencial y cobertura mediática han sido excepcionales, marca el punto de partida de la celebración del Año Internacional de la Química 2011. Es sólo el inicio de unos meses en los que se pretende poner en valor, divulgar y hacer llegar a la ciudadanía todo el potencial que la química y las investigaciones en este campo tienen para el desarrollo del bienestar en nuestra vida y en nuestro futuro, tal y como señala el lema del Año Internacional de la Química 2011.

Fuente original: Departamento de comunicación del CSIC



El Vicepresidente Primero del Gobierno de España, Alfredo Pérez Rubalcaba, entrega a Avelino Corma la Medalla de Oro de la Década a la Investigación e Innovación en Química otorgada por el Foro Química y Sociedad por su destacada trayectoria investigadora.



El presidente del CSIC, Rafael Rodrigo, con Alfredo Pérez Rubalcaba y la Ministra de Ciencia e Innovación, Cristina Garmendia.

Luis Liz-Marzán, XX Premio DuPont de la Ciencia

El pasado 8 de febrero se celebró en el Hotel de la Reconquista de Oviedo, la ceremonia de entrega de la XX Edición del Premio DuPont de la Ciencia, obtenido por el profesor Luis Liz-Marzán, Catedrático de Química Física de la Universidad de Vigo. Liz-Marzán ha sido reconocido por sus aportaciones científicas en el campo de las nanopartículas metálicas y, más concretamente, en el estudio de las propiedades ópticas (plasmónica) de estos nanomateriales y en el desarrollo de sus aplicaciones como catalizadores, sensores químicos o biológicos, o como sistemas de almacenamiento de información por métodos ópticos. El jurado ha valorado, además, su alto impacto científico en las áreas de Química y Ciencia de los Materiales y su capacidad por crear y liderar, en la Universidad de Vigo, un grupo de impacto internacional, que tanto en España como a nivel europeo es el referente de la aplicación de la Química Coloidal a la Nanoplasmónica.

“ Toda la sociedad debe agradecer iniciativas como la de DuPont para mantener la convocatoria de éstos premios, ya durante veinte años, para promocionar y apoyar la ciencia de calidad”, aseguró el Dr. Liz-Marzán. También añadió que “ a pesar del gran desarrollo de la ciencia de los materiales, queda mucho por avanzar para resolver los problemas energéticos del mundo desarrollado. Es fundamental buscar conceptos y fórmulas alternativas, que pueden llegar por medio de los nanomateriales, en un sentido amplio del término”.

El Prof. Santiago Grisolia, Presidente del jurado del Premio DuPont enfatizó *“ Veinte años hace que nos reunimos en éste entorno con el Prof. Severo Ochoa y DuPont. Me enorgullece pensar en que todo este tiempo hemos mantenido fiel el com-*



El premiado, Luis Liz Marzán, acompañado por el presidente del Jurado, Prof. Santiago Grisolia, y el presidente de DuPont para España y Portugal, Enrique Macian.

promiso con la ciencia y hemos impulsado la carrera de excelentes profesionales a los que hoy se une Liz-Marzán. Ellos son los que construyen día a día el avance científico”.

El Premio DuPont de la Ciencia se creó en 1991 bajo los auspicios del Prof. Severo Ochoa con el objeto de estimular las iniciativas que constituyan una contribución importante al avance de la ciencia y de sus aplicaciones. A lo largo de estas diecinueve ediciones se ha premiado a los químicos José Joaquín Barluenga (1991), Avelino Corma (1995), Moisés Morán (1997), Jaume Veciana (2005), Nazario Martín León (2007), Rosa María Menéndez López (2009) y, ahora se une a este excelente grupo de investigadores Luis Liz-Marzán (2010).

Fuente original: Servicio de prensa del Premio DuPont

X Aniversario del Instituto de Ciencia Molecular de la Universidad de Valencia y Acto de Entrega de los Premios Catalán-Sabatier y Elhuyar-Goldschmidt 2010 de la RSEQ

El pasado 10 de diciembre tuvo lugar en las instalaciones del Parque Científico de la Universidad de Valencia (Campus de Burjassot-Paterna) una Jornada Científica para celebrar el X Aniversario de la fundación del Instituto de Ciencia Molecular (ICMol) dirigido por el Prof. Eugenio Coronado. La Jornada, en su 9ª edición, sirvió de foro para la presentación y acercamiento de temas de actualidad en el campo de la nanociencia y la nanotecnología molecular a la comunidad científica (estudiantes, profesores e investigadores). El acto estuvo presidido por el Rector de la Universidad de Valencia D. Esteban Morcillo y contó con la presencia de Dña. Mariam Camarero, Secretaria Autonómica de Universidad y Ciencia de la Generalitat Valenciana, de Dña. Marisa Ferré, concejala de Sanidad del Ayuntamiento de Paterna, D. Antonio Raga, Director del Parque Científico de la Universidad de Valencia, Dña. Pilar Campins, Decana de la Facultad de Química, y D. Pedro Carrasco, Vicerrector de Investigación de la Universidad de Valencia.

El Prof. Eugenio Coronado inició el acto con la presentación de la actividad investigadora desarrollada en el ICMol. A continuación, el Rector Esteban Morcillo destacó la excelencia y el importante papel que el ICMol desempeña en el ámbito científico de la Comunidad Valenciana y su enorme

proyección, tanto nacional como internacional. El Rector remarcó de forma explícita el papel de los investigadores, *“ que son los que producen la ciencia día a día y quienes hacen que el ICMol y la Universidad de Valencia estén presentes en los principales ‘rankings’ mundiales”.*

Tras la apertura de la Jornada, el Prof. Jacques Livage, Professeur Honoraire del College de France (París), impartió una conferencia titulada *“ Bio-inspired Materials”*, en la cual mostró la posibilidad de obtener materiales nanoestructurados biohíbridos (orgánicos-inorgánicos), en condiciones ambientales compatibles con los seres vivos, de aplicación en biosensores, biorreactores y nanomedicina. A continuación, el Prof. Horst Weller, miembro del Institut of Physical Chemistry de la Universidad de Hamburgo, habló sobre *“ Nanoparticles for Materials and Life Science Applications”*, dejando patente la potencialidad de las nanopartículas para su aplicación en industrias clásicas como la automoción o más novedosas como las células de combustible o la nanomedicina. Por último, el Prof. Ernesto Carmona del Instituto de Investigaciones Químicas de Sevilla (CSIC-Univ. de Sevilla) presentó la ponencia ‘La química y la vida’, en la cual, con un lenguaje exquisitamente preciso, puso de manifiesto el impacto

que la Química ha tenido sobre nuestra salud y la calidad y esperanza de vida del ser humano.

La sesión matinal se cerró con el acto de entrega de los premios Catalán-Sabatier y Elhuyar-Goldschmidt de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ) en su edición 2010, que se otorgaron a los profesores Livage y Weller, respectivamente. La entrega de los galardones fue realizada por el Prof. Nazario Martín, Presidente de la RSEQ, y contó con la presencia del Prof. Santiago Grisolia, Presidente de la Fundación Valenciana de Estudios e Investigaciones Avanzadas, y Dña. Maritina Hernández, Consejera de Agricultura, Pesca y Alimentación de la Generalitat Valenciana. El Prof. Martín destacó la gran oportunidad que se nos brinda a los químicos con la celebración del Año Internacional de la Química en 2011 de acercar la Química a la sociedad y, con ello, desterrar el discurso cotidiano de que *“la química tiene mala imagen”*, mostrando las tremendas expectativas que la Química tiene para mejorar nuestra vida y nuestro mundo.

Por la tarde, el Prof. Damien Laage, de la Ecole Normale Supérieure de París, impartió una conferencia en memoria del Dr. Luis Serrano bajo el título *“Water Dynamics next to Ions and Proteins”*, en la que enfatizó el importante papel que desempeñan las moléculas de disolvente en los procesos químicos y bioquímicos. El Dr. Luis Serrano lideraba, junto con la Prof. Manuela Merchán, el grupo de Química Cuántica del Estado Excitado integrado en la Unidad de Investigación en Química teórica del ICMol, y su actividad científica gozaba de un gran prestigio y reconocimiento internacional. La última de las ponencias, ‘Sensores basados en nanopartículas plasmónicas’, corrió a cargo del Prof. Luis Liz-Marzán de la Universidad de Vigo, el cual ilustró la posibilidad de realizar un diseño a medida



De izquierda a derecha: Prof. N. Martín, Prof. H. Weller (Premio Elhuyar-Goldschmidt 2010), Dña. Maritina Hernández, Prof. S. Grisolia, Prof. P. Campins, Prof. J. Livage (Premio Catalán-Sabatier 2010), Prof. P. Carrasco y Prof. E. Coronado.

de las propiedades de las nanopartículas en función de su tamaño y forma, y debatió su utilización como sensores de cadenas de ADN.

La Jornada contó con la asistencia de unos cien miembros de la comunidad científica, entre los cuales se encontraban destacados investigadores procedentes del CSIC y de otras universidades españolas. Entre la sesión matinal y vespertina tuvo lugar una comida informal que permitió la degustación de unas excelentes paellas y la interacción entre todos los participantes

Remitido por: **Enrique Ortí**
Instituto de Ciencia Molecular. Universidad de Valencia

Diez años del programa ICREA

Este año se cumplen diez años de la puesta en marcha de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA). El balance de estos diez años de servicio es muy positivo como lo demuestra el hecho de que un elevado porcentaje de ayudas concedidas por el European Research Council (ERC) han ido a parar a investigadores contratados por ICREA. Así, por ejemplo, el año 2009 de las diez ERC Starting Grants concedidas a investigadores catalanes, cuatro fueron para investigadores ICREA. En ese mismo año cuatro de las ocho ERC Advanced Grants concedidas a investigadores catalanes fueron a parar a manos de investigadores ICREA. La acción de ICREA también ha sido esencial para situar a Barcelona en la posición número 22 de Europa y número 54 del mundo entre las capitales científicas que elaboran ciencia de mayor calidad. Investigadores ICREA como Manel Esteller (UB y IDIVELL), Eduard Batlle (IRB), Ricard Solé (UPF), José L. Riechmann (CSIC-IRTA-UAB), Niek van Hulst (ICFO) o Marcel Swart (UdG) y tantos otros dan prestigio y visibilidad a la ciencia del país.

Desde su creación, ICREA ha contratado un total de 250 investigadores en especialidades muy diversas. Un 28% de estos han sido contratados en la especialidad de ciencias experimentales y matemáticas y de entre ellos un 29% (20 inves-



tigadores) se pueden considerar químicos por el tipo de investigación que realizan. Dado su prestigio, conseguir un contrato ICREA Sénior es un objetivo de muchos jóvenes y no tan jóvenes químicos del país y extranjeros. El único requerimiento que ha pedido ICREA en la convocatoria de 2010 ha sido que los candidatos hayan obtenido el título de doctor preferentemente antes de 2006 y que hayan pasado cuatro años en el extranjero haciendo investigación. Es obvio que se trata de una condición mínima y que obtener un contrato ICREA Sénior exige superar unos requisitos mucho más estrictos. En esta noticia hemos querido analizar los currículos de los 17 químicos que están contratados en la actualidad como investigadores ICREA Sénior en la especialidad de ciencias experimentales y matemáticas y que hacen una investigación que se puede enmarcar en el campo de la Química. A partir de los datos que hay en la web de ICREA (<http://www.icrea.cat>) y con la ayuda de la base de datos Web of Knowledge (WoK)

del Institute for Scientific Information (ISI) (3) (<http://www.accesowok.fecyt.es>) hemos recogido un conjunto de datos que nos permiten determinar el historial científico aproximado que debería tener un candidato que aspire a tener un contrato ICREA Sénior. En particular, hemos recogido la edad a la que fueron contratados, su índice h , el número de artículos publicados ISI, el impacto acumulado de estos artículos (suma de los índices de impacto de todas las publicaciones) y las citas recibidas por esos artículos hasta el año inmediatamente anterior a cuando trabajaron un año entero como investigadores ICREA Sénior. Los índices de impacto de las publicaciones que hemos utilizado son los correspondientes al año 2009. Con los datos de los 17 investigadores extraídos del ISI en el mes de septiembre de 2010 hemos hecho una media y hemos calculado la desviación estándar como medida de dispersión. Hemos intentado ser cuidadosos en la búsqueda de estos datos, si bien por la propia naturaleza de la búsqueda en una base de datos es difícil estar seguros de que no haya habido ni un solo error en la recogida de datos. Sin embargo pensamos que

al hacer las medias es muy probable que los posibles errores hayan quedado parcialmente compensados.

Pues bien, como resultado hemos obtenido que un químico ICREA Sénior estándar en el momento de su contratación tiene 41 ± 6 años, un índice h de 23 ± 8 , ha publicado 51 ± 26 artículos en revistas del ISI que han recibido 1028 ± 784 citas y que tienen un impacto acumulado de 207 ± 120 . Añadir como dato relevante que en su mayor parte son hombres (15 de los 17 contratados). Como se puede apreciar las medias obtenidas presentan elevadas dispersiones, lo que indica importantes diferencias entre los 17 investigadores ICREA Sénior analizados. Aun así, pensamos que los resultados obtenidos pueden ser útiles para los futuros candidatos puesto que proporcionan un marco de referencia en lo que se refiere al currículo investigador que los candidatos deberán poseer para tener posibilidades de conseguir un contrato ICREA Sénior en los próximos años.

Remitido por: **Juan Fernando Cañete, Pedro Salvador y Miquel Solà**
Institut de Química Computacional i Departament de Química
Universitat de Girona

Quinta edición del Certamen de Ensayos de Divulgación Científica y Humanística “Teresa Pinillos”: Ensayo’10

La quinta edición del Certamen de Ensayos de Divulgación Científica y Humanística “Teresa Pinillos”: **Ensayo’10** se cerró el pasado 26 de noviembre con la entrega de premios y una mesa redonda. Antes de eso, más de un año de preparación, difusión y selección de ensayos que concluyó en una jornada dedicada por completo a la divulgación científica. Una alta participación (más de 130 ensayos) que pone de manifiesto que el certamen viene a cubrir una función necesaria dentro de la divulgación científica en español. Por otra parte, es de destacar también la variedad de procedencias de los ensayos recibidos. Así, más de un 20% de los escritos fueron enviados desde fuera de España, principalmente desde Latinoamérica, con lo que podemos asegurar que la difusión del certamen ha llegado lejos. Tras la recepción de los ensayos, el jurado se encargó de seleccionar a los ensayos ganadores. Para esta quinta edición, el jurado estuvo compuesto por: José Ramón Alonso, Catedrático de Biología Celular en la Universidad de Salamanca y director del Laboratorio de Plasticidad Neuronal y Neuroreparación del Instituto de Neurociencias de Castilla y León. Ganador del cuarto certamen «Teresa Pinillos»; Javier Armentia, Astrofísico, divulgador científico y director del Planetario de Pamplona; Antonio Calvo, Periodista científico, escritor y presidente de la Asociación Española de Comunicación Científica; Sylvia Sastre, Catedrática de Psicología Evolutiva y de la Educación en la Universidad de La Rioja. Vicerrectora de Relaciones Internacionales e Institucionales de la Universidad de La Rioja y Javier García Martínez, Director del Laboratorio de Nanotecnología Molecular en la Universidad de Alicante. Ganador del primer Certamen “Teresa Pinillos”.

Los ensayos ganadores en esta edición fueron:

- **Primer premio (2.500 €)** de la Universidad de La Rioja: **Cristóbal Pagán** por “*De bebés a poetas: integración conceptual, cognición espacial y la poesía de las emociones*”.
- **Segundo premio (1.000 €)** de la Universidad de La Rioja: **Gabriel Castilla** por “*La historia perdida de los planetas*”.



Asistentes, galardonados, y miembros del jurado de la quinta edición del Certamen de Ensayos de Divulgación Científica y Humanística “Teresa Pinillos”: Ensayo’10.

Se repartieron otros seis premios, de 600 € cada uno, cuatro dedicados a ciencia aplicada y otros dos a ciencia básica. Uno de estos últimos, patrocinado por la Real Sociedad Española de Química correspondió a **José Antonio Bustelo** por “COV: ¿Rebelión contra el cambio climático?”

El certamen “Teresa Pinillos” de ensayos de divulgación científica y humanística es una iniciativa de la asociación Nexociencia y la Universidad de La Rioja con el objetivo de impulsar la comprensión pública de la ciencia. Esta edición ha contado con el respaldo de la Universidad de La Rioja, la Consejería de Educación, Cultura y Deporte y la Consejería de Industria, Innovación y Empleo del Gobierno de La Rioja, la Casa de las Ciencias de Logroño, la Escuela Superior de Diseño de La Rioja, la Cátedra en Innovación, Tecnología y Conocimiento, la Fundación Riojana para la Innovación, la Agencia de Desarrollo Económico de La Rioja, la Sociedad Española de Psicología Experimental y la Real Sociedad Española de Química como entidades colaboradoras.

Remitido por: **Pedro J. Campos**
Departamento de Química Orgánica
Universidad de La Rioja

Concepción Foces-Foces, *In memoriam*

Concepción Foces-Foces, Conchita, nos dejó inesperada y fulminantemente durante los últimos días del año 2010, apenas unas semanas antes del comienzo del Año Internacional de la Química.

Nacida el 8 de diciembre de 1946, se graduó en Ciencias Físicas por la Universidad Complutense de Madrid en 1971, año en el que se incorporó como becaria honoraria al Departamento de Cristalografía del Instituto de Química-Física "Rocasolano (IQFR, CSIC). En 1974 obtuvo el grado de Doctora en Ciencias Físicas por la misma Universidad, en 1981 obtuvo una plaza como Colaboradora Científica del CSIC, en 1986 la de Investigadora Científica, y cuatro años más tarde, en 1990, la de Profesora de Investigación de la misma institución. Nunca abandonó ni la Cristalografía, ni el IQFR, salvo en contadas ocasiones, y durante cortos periodos, para visitar a algunos de sus colaboradores en las Universidades de La Laguna (España), Eötvös (Hungría) y en Purdue (USA).

La Profesora Foces-Foces ha tenido una más que prolífica producción científica, entre la que se cuentan algo más de 360 publicaciones entre artículos en revistas científicas y capítulos de libro, y ha dirigido 5 Tesis Doctorales. Sus aportaciones estructurales fueron el exponente más claro del esplendor de la Química española durante el último tercio del siglo XX, y en especial mencionaríamos sus trabajos con F.H. Cano sobre la cuantificación de las conformaciones en anillos flexibles, así como su extensa colaboración



Concepción Foces-Foces.

con los Profesores José Elguero, Manuel Martín-Lomas, Rosa M. Claramunt, y un largo etcétera de otros prominentes químicos españoles.

Con la desaparición de la Profesora Foces-Foces durante el pasado diciembre de 2010, no sólo hemos perdido a una compañera..., pues algo de lo mejor de la Cristalografía y de la Química estructural en España, se ha ido con ella.

Remitido por: **Departamento de Cristalografía y Biología Estructural IQFR-CSIC**

2011 International Year of Chemistry

An Invitation To

43rd World Chemistry Congress

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY

"CHEMISTRY BRIDGING INNOVATION AMONG THE AMERICAS AND THE WORLD"

and

46th General Assembly International Union of Pure and Applied Chemistry

Jointly with

PRChem 2011
70th Annual Conference and Exhibition

Colegio de Químicos de Puerto Rico

July 30 - August 7, 2011
San Juan, Puerto Rico

For more information visit
www.iupac2011.org
or email to:
info@iupac2011.org

Sponsors:

Agilent Technologies Pfizer ACS Waters

International Year of CHEMISTRY 2011



Año Internacional de la QUÍMICA 2011

Sección especial “Actividades con motivo del Año Internacional de la Química 2011”

Para dar difusión a las actividades especiales que diferentes organismos o instituciones organicen con motivo del Año Internacional de la Química, en *Anales* se ha creado una nueva sección especial donde se recogerá información sobre las mismas. Las noticias o reseñas se deberán enviar a patricia.yanez@quim.ucm.es. Por motivos de espacio, estarán sujetas a modificación en su extensión si así fuera necesario.

En las siguientes páginas web se puede encontrar información completa y actualizada:

- Foro Química y Sociedad: http://www.quimicaysociedad.org/anio_internacional_quimica.php
- Los Avances de la Química: <http://www.losavancesdelaquimica.com/>
- CSIC: www.quimica2011.es
- International Year of Chemistry: <http://www.chemistry2011.org/participate/activities/>

Sello de Correos Conmemorativo del Año Internacional de la Química 2011

A instancias de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ) y del Foro Química y Sociedad, la Dirección de Filatelia de la Sociedad Estatal de Correos y Telégrafos ha emitido un Sello Conmemorativo del Año Internacional de la Química 2011, que celebra también el centenario del Premio Nobel de Química a Marie Skłodowska-Curie.

El sello incorpora el logo conmemorativo del Año Internacional de la Química y una fotografía, inédita hasta el momento, de Marie Curie a su paso por la Residencia de Estudiantes del CSIC en Madrid. Marie Skłodowska-Curie en efecto, visitó este punto de encuentro de investigadores, artistas y creadores de diversos campos y procedencias en dos ocasiones: el 23 de abril de 1931, para pronunciar la conferencia “La radioactividad y la evolución de la ciencia”, y dos años más tarde, del 3 al 7 de mayo de 1933, para presidir, en calidad de vicepresidenta, la segunda reunión del Comité de Letras y Artes del Instituto de Cooperación Intelectual de la Sociedad de Naciones.

El Sello Conmemorativo es de uso común (cuantía de 0,35 €), impreso en calco-offset y con un formato del sello trepado de 40,9 x 28,8 mm.

Cuándo: Desde el 17 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2011.

Web: www.rseq.es y www.correos.es



Moneda Conmemorativa del Año Internacional de la Química 2011

En los próximos meses, la Fábrica Nacional de Moneda y Timbre – Real Casa de la Moneda tiene prevista la emisión, a falta de la aprobación de las Órdenes Ministeriales correspondientes, de una moneda conmemorativa del Año Internacional de la Química con la efigie de Marie Skłodowska-Curie.

Web: <http://www.fnmt.es/>



I Concurso “La Química mejora tu vida”. Concurso de carteles para alumnos de Bachillerato

La RSEQ con motivo del Año Internacional de la Química (2011) bajo el lema “Química – nuestra vida, nuestro futuro”, convoca un Concurso de Carteles en el que podrán participar equipos de alumnos de Bachillerato, bajo la coordinación de un Profesor o Profesores del Seminario de Física y Química de su Centro.

Fecha límite de envío: 30 de abril de 2011.

Web: <http://www.rseq.es>



El CSIC en el Año Internacional de la Química 2011

El CSIC, por su **potencial en el área del conocimiento de la Química** (cuenta con 13 centros dedicados a la investigación química, con más de 1.300 personas trabajando, así como otros tantos centros en áreas relacionadas), jugará un papel destacado en esta conmemoración. Estas actuaciones se integrarán en la programación global del Foro Química y Sociedad.

El CSIC tiene un **programa de actividades** de fomento de la cultura científica, que incluye una página web, actividades, exposiciones, talleres, conferencias, congresos, visitas guiadas, etc. Todo con el objetivo de mejorar el conocimiento y la apreciación de la ciudadanía por la Química y, en particular, el entusiasmo e interés de los jóvenes por la ciencia.

¡Entra en el CSIC y descubre todo sobre la Química de la mano de quienes la investigan!

Web: www.quimica2011.es

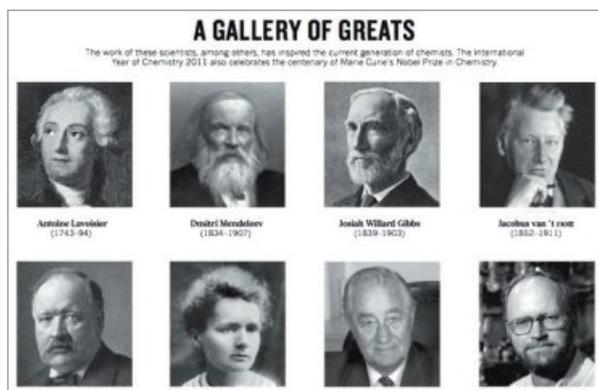
Entre algunas actividades destacadas encontrarás la exposición **Entre Moléculas**. Se inauguró el día 8 de febrero en la sede central del CSIC. La exposición está dedicada a resumir algunos de los logros de la Química. Es para público en general, aunque especialmente enfocada a estudiantes

de secundaria y bachillerato. La exposición se completa con unidades didácticas y actividades para estudiantes de secundaria y bachillerato. La exposición será itinerante, enviándosela a quien la solicite.

Web: <http://www.madrimasd.org/blogs/quimicaysociedad/2011/02/05/132118>



Sección especial de la revista *Nature* dedicada al Año Internacional de la Química



En la primera edición del año 2011 se destaca el comienzo del Año Internacional de la Química, dedicándole el editorial y varios artículos. Entre ellos, se destaca “*What lies ahead*”, donde diez destacados químicos analizan las prioridades futuras de la Química e identifican a los científicos que les inspiraron (*Nature* **2011**, 469, 23–25).

Web: <http://www.nature.com/nature/journal/v469/n7328/full/469023a.html>

Wiley celebra el Año Internacional de la Química

Wiley celebra el Año Internacional de la Química con diversas actividades y meses temáticos: **Enero 2011:** Mujeres en la Química; **Febrero 2011:** Química Analítica; **Marzo 2011:** Química Orgánica/Inorgánica; **Abril 2011:** Catalisis; **Mayo 2011:** Química Física/Electroquímica; **Junio 2011:** Química Innovativa; **Julio 2011:** Química de Polímeros; **Agosto 2011:** Química General; **Septiembre 2011:** Ingeniería Química/Química Industrial; **Octubre 2011:** Ciencia de los Materiales; **Noviembre 2011:** Química Farmacéutica/Médica/ Bioquímica; **Diciembre 2011:** Revisión.

Web: www.ChemistryViews.org/IYC



ChemistryViews: concurso de vídeos *Química en la vida diaria*

ChemistryViews ha organizado un concurso de vídeos (3 minutos) sobre lo que supone la *Química en la vida diaria*, especialmente en la mejora de la salud y del medio ambiente, aunque también se tendrán en cuenta otras temáticas. El vídeo puede estar realizado en torno a experimentos serios, de ficción, composiciones humorísticas, animaciones o combinación de diferentes formatos. También se puede participar votando por los diferentes vídeos enviados.

Cuándo: Desde el 17 de enero hasta el 30 de septiembre de 2011.

Web: <http://www.chemistryviews.org/details/news/969841/html>



La European Association for Chemical and Molecular Sciences (EuCheMS) promociona el AIQ

EuCheMS invita a las Sociedades miembro y a las diferentes Divisiones a participar en el Año Internacional de la Química a través de la organización de diversas actividades y así contribuir a esta oportunidad excelente para promocionar la Química. EuCheMS financiará aquellos eventos organizados con este motivo.

Web: <http://www.euchems.org/IYC11>

Bases y solicitud: http://www.euchems.org/binaries/IYC11Appform_tcm23-191998.doc



Página web de la American Chemical Society dedicada al Año Internacional de la Química

La *American Chemical Society* (ACS) ha organizado diversas actividades para conmemorar el AIQ. Entre ellas, se destacan las siguientes:

- Diseño de un calendario con información de carácter divulgativo para cada día del año (365: *Chemistry for Life*).

Web: <http://iyc2011.acs.org/>

- Edición de una revista virtual sobre el AIQ (*IYC Virtual Journal*) que se dedicará a destacar las numerosas formas en las que la Química mejora nuestra vida diaria en todo el mundo.

Web: <http://iyc2011.acs.org/2011/01/01/virtual-journal/>



- También, la ACS ha preparado un boletín que incluye las últimas ideas y recursos en la puesta en práctica de programas, eventos e iniciativas conmemorando el AIQ.

Web: http://acswebcontent.acs.org/newsletter/IYC/IYC_Bulletin_Dec2010.html/



Agua: una solución química

Durante el año 2011 los estudiantes de todo el mundo están invitados a explorar uno de los recursos más importantes de la Tierra, el **agua**. Se trata de una iniciativa conjunta de la IUPAC y la UNESCO que ha sido desarrollada para atraer a los estudiantes de todo el mundo. Los resultados de sus investigaciones contribuirán a realizar un experimento a escala global, que nace con el objetivo de que miles de jóvenes de todo el mundo participen en un gran experimento científico y aprendan la relación que existe entre el agua y muchos de los problemas a los que nos enfrentamos en la actualidad como el cambio climático, distintas enfermedades, la escasez de alimentos y la seguridad energética.

Los experimentos se pueden llevar a cabo por jóvenes de todas las edades en colegios e institutos de todo el mundo y pueden ser adaptados a las aptitudes e intereses de estudiantes diversos. Las actividades que componen el experimento se han diseñado para requerir el mínimo número de equipos y recursos posibles, aunque permite incrementar los niveles de sofisticación. Los recursos proporcionados se añadirán a los ya utilizados en las escuelas e institutos, proporcionando procedimientos detallados y conocimientos básicos que permitan a los profesores de

cada nivel ponerlos en práctica en su clase y presentar los resultados en el mapa de datos global al finalizar el año 2011.

Web: www.chemistry2011.org/water

Artículo que ha aparecido recientemente en

Chemistry International:

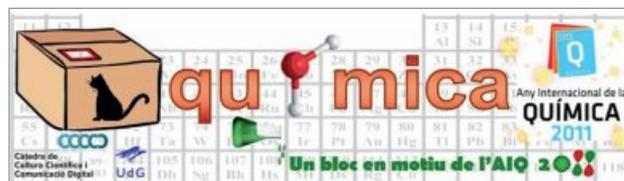
http://www.iupac.org/publications/ci/2010/3205/3_wright.html



Blog CatQuímica

Este blog ha sido impulsado por la Cátedra de Cultura Científica y de Comunicación Digital de la Universidad de Girona con la finalidad de dar difusión a los eventos científicos organizados dentro del ámbito de la Química. La celebración del Año Internacional de la Química ha supuesto el pistoletazo de partida a esta iniciativa.

Web: <http://catquimica.cat>



Actividades organizadas por Secciones Territoriales de la RSEQ

Concurso Reacciona! Proyecto de química en soporte multimedia

La RSEQ, dentro del marco de las actividades programadas por la Sección Territorial de Valencia para celebrar el Año Internacional de la Química, y la Ciudad de las Artes y las Ciencias quieren participar activamente en esta celebración. Así, han decidido ofertar un concurso para incentivar a los estudiantes universitarios de toda España, a los de Bachillerato y a los de ciclos formativos de Formación Profesional de la Comunidad Valenciana, a presentar un material multimedia (duración máxima de 10 minutos) que exponga de forma didáctica, creativa y original algún proceso químico; en especial, aquéllos cuya contribución al bienestar de la sociedad sea más patente o resulten más formativos e ilustrativos.

Plazo de inscripción:

del 30 de diciembre al 15 de febrero de 2011.

Presentación de trabajos:

del 16 de febrero al 15 de abril de 2011.

Web: <http://www.cac.es/reacciona/>



Presenciando la Química

La Sección Territorial de Valencia de la Real Sociedad Española de Química y la Facultad de Química de la Universidad de Valencia en el Año Internacional de lo Química, han programado un ciclo de 6 conferencias y 4 sesiones de cinefórum entre febrero y abril de 2011, con objeto de presentar nuestra disciplina en la sociedad.

Web: http://www.rseqvlc.org/?page_id=18



Sección Territorial de Valladolid y Palencia. Concurso de fotografía *Química en Imágenes*

El concurso de fotografía “Química en Imágenes” pretende reflejar el impacto que la Química tiene sobre la sociedad actual desde la perspectiva de los jóvenes estudiantes de secundaria. A través de la fotografía se trata de mostrar los aspectos de nuestra vida cotidiana sobre los que la Química tiene una especial repercusión ya sea por su incidencia en la mejora de la calidad de vida o por ser científicamente destacables.

El concurso está abierto a cualquier alumno de enseñanza secundaria, bachillerato y FP que se encuentre matriculado en Centros de Secundaria de Valladolid, Palencia, Soria o Segovia.

Fecha límite de envío: 15 de mayo de 2011.

Web: <https://sites.google.com/site/rseqstvyp/>



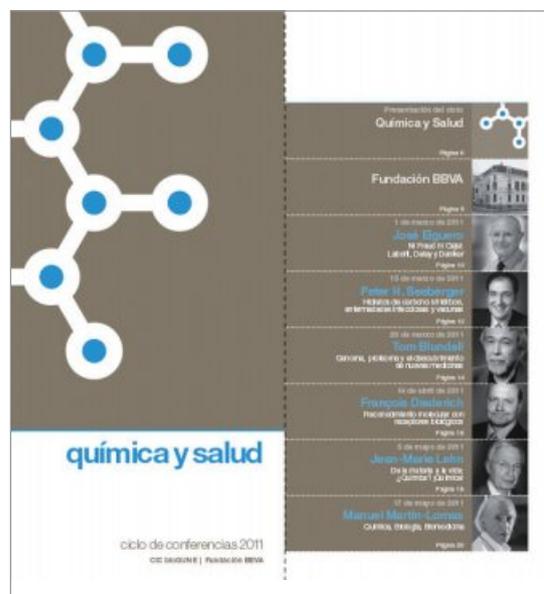
Ciclo de conferencias sobre “Química y Salud” organizado por la Fundación BBVA y CIC bioGUNE con la colaboración de la Unidad de Biofísica (CSIC-UPV) y el British Council

El ciclo de conferencias que anualmente organizan en Bilbao la Fundación BBVA y CIC bioGUNE, con la colaboración de la Unidad de Biofísica (CSIC-Universidad del País Vasco) y el British Council, concede este año un especial protagonismo a la Química. Las conferencias se impartirán en la sede de la Fundación, entre marzo y mayo, bajo el título general “Química y Salud” y presentarán una visión actual de la investigación en la interfase entre la Química y la Biología, con incidencia directa sobre la salud, desde la perspectiva del químico. Tal enfoque, que ya ha dado lugar al desarrollo de nuevos fármacos y nuevas estrategias de diagnóstico a nivel molecular, está llamado a jugar un papel decisivo en el futuro inmediato. Se destaca la posición central de la Química con respecto a otras ciencias, como la Física o la Biología, con las que constantemente interactúa ayudando a desvelar los más íntimos secretos de la Naturaleza y contribuyendo a modificarla.

Las conferencias estarán a cargo de José Elguero (Instituto de Química Médica, CSIC), Peter H. Seeberger (Instituto Max Planck de Coloides e Interfases); Tom Blundell (Universidad de Cambridge); Francois Diderich (ETH Zürich); Jean-Marie Lehn (Universidad de Estrasburgo) y Manuel Martín-Lomas (CIC biomaGUNE).

Web: <http://www.cicbiogune.es/qys/index.html>

Cuándo: De marzo a mayo de 2011.



“Somos pura Química”. Actividades programadas por la Facultad de Ciencia y Tecnología de la UPV/EHU junto con AlhóndigaBilbao

AlhóndigaBilbao junto con la Facultad de Ciencia y Tecnología de la Universidad del País Vasco, se suma a los actos que se celebrarán durante todo el año con motivo del Año Internacional de la Química. Bajo el lema ‘Somos pura Química’, se quiere incrementar la apreciación de esta ciencia como herramienta fundamental para satisfacer las necesidades de la sociedad, promover el interés entre los jóvenes, y generar entusiasmo por el futuro creativo de la Química.

Con este objetivo se han organizado diversas actividades entre las que se destacan:

- **Ciclo de conferencias** sobre la importancia de la Química para el progreso de la sociedad a cargo de Jaime Lis-savetzky: “Química y Deporte”; Bernardo Herradón: “La Química y el futuro”; Carmen Nájera: “Medicamentos: La naturaleza como inspiración” y Claudi Mans “Química y cocina”.
- **Talleres** dirigidos a niños, jóvenes y público en general.
 1. Química en acción – Kimika bizirik.
 2. De mayor quiero ser científico.
 3. Debatamos sobre ciencia. Juega y decide.
 4. Zientzia Live!



- **Concurso de carteles** dirigido a estudiantes de Primaria, ESO y Bachillerato. Los estudiantes orientados por un profesor de su centro presentarán un cartel reflejando la importancia de la Química en nuestro mundo actual.

Web: <http://www.zientzia-teknologia.ehu.es/>

Cuándo: De febrero a marzo de 2011.



XXXIII REUNIÓN BIENAL DE LA REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUÍMICA

24-28 de Julio de 2011
Valencia



Conferenciantes Plenarios: Prof. Dr. Eugenio Coronado (Universidad de Valencia), Prof. Dr. Antonio M. Echavarren (Instituto Catalán de Investigación Química), Prof. Dr. Gregory C. Fu (Instituto de Tecnología de Massachusetts), Prof. Dr. John F. Hartwig (Universidad de Illinois en Urbana-Champaign), Prof. Dr. Gary M. Hieftje (Universidad de Indiana), Prof. Dr. Prashant V. Kamat (Universidad de Notre Dame), Prof. Dr. Ada Yonath (Instituto de Ciencia Weizman).

Microsimposios: Alimentos y Agroquímica, Catálisis, Didáctica e Historia, Estructura y Reactividad, Ingeniería Química, Materiales Moleculares y Nanociencia, Química Analítica, Química Biológica, Química Física, Química Inorgánica/Estado Sólido, Química Organometálica, Síntesis.

<http://www.bienalrseq-2011.com>

e-mail: info@bienalrseq-2011.com

Tel.: 672125955



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

Definición de la revista

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

Ética Profesional

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

Instrucciones a los autores

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

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

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

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

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

Preparación del manuscrito

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

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

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

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

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

Bibliografía. En el texto, los números deben aparecer como superíndices (por ejemplo, Wittig¹) y si procede, después de las marcas de puntuación (por ejemplo, García-Martínez.²). Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo al Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI) [en caso de duda, consúltese: www.cas.org/expertise/cascontent/caplus/corejournals.html] y seguir el estilo general de las revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química. Las referencias en y a la revista *Anales* se escriben como se muestra en los siguientes ejemplos:

[cas.org/expertise/cascontent/caplus/corejournals.html](http://www.cas.org/expertise/cascontent/caplus/corejournals.html)] y seguir el estilo general de las revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química. Las referencias en y a la revista *Anales* se escriben como se muestra en los siguientes ejemplos:

Artículos de revistas

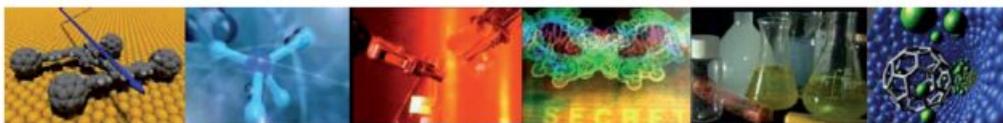
1. a) B. M. Trost, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2405–2412; b) S. Grimme, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4460–4464.
2. J. García-Martínez, *An. Quím.* **2006**, *102(1)*, 11–18.

Libros

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

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

I Concurso “La Química mejora tu vida”. Concurso de carteles para alumnos de Bachillerato



La Real Sociedad Española de Química (RSEQ) con motivo del Año Internacional de la Química (2011) bajo el lema “Química - nuestra vida, nuestro futuro”, convoca un **Concurso de Carteles** en el que podrán participar equipos de alumnos de Bachillerato, bajo la coordinación de un Profesor o Profesores del Seminario de Física y Química de su Centro.

Tema

El objetivo del cartel será promocionar el interés de los jóvenes sobre la Química y mejorar la imagen que la Sociedad en general tiene de la Química. Es decir, se trata de transmitir a través del cartel **cómo los logros de la Química contribuyen a la mejora del bienestar de la humanidad: generación de materiales avanzados que facilitan nuestra vida diaria, diseño y fabricación de nuevos fármacos, diseño de sensores para la detección de enfermedades, diseño de nuevos catalizadores, control de reacciones, mejor conocimiento de los procesos de la vida, mejor conocimiento de la química del universo, nuevas fuentes de energía, y un largo etcétera.**

Premio

El equipo ganador del Concurso recibirán un premio de 1000 €. El Centro al que pertenezca el equipo ganador recibirá además una **suscripción gratuita a la revista Anales de Química de la RSEQ** por un periodo de tres años. En el tercer número de la revista *Anales de Química* del año 2011 se publicará una reseña del premio con los ganadores y la reproducción del cartel seleccionado. La **entrega del Premio** se realizará en un acto especial que tendrá lugar durante la celebración de la XXXIII Biental de Química que la RSEQ organiza en la ciudad de Valencia del 24 al 28 de Julio de 2011 (<http://bienalrseq-2011.com>).

Bases

El cartel deberá diseñarse de modo que se pueda imprimir en el siguiente formato vertical: 80 cm de ancho x 120 cm de alto, pero deberá enviarse a la RSEQ (patricia.yanez@quim.ucm.es) en formato electrónico pdf o tiff, indicando en el asunto de correo: Concurso de Carteles. Junto con el cartel se especificarán los siguientes datos:

- Nombre y Apellidos de los alumnos que han participado en la realización del cartel, por orden alfabético.
- Nombre y Apellidos del Profesor o Profesores que han actuado de supervisores.
- Nombre del Centro y dirección completa.
- Número de teléfono de contacto y dirección de correo electrónico.

La fecha límite para el envío de carteles será el 30 de Abril de 2011

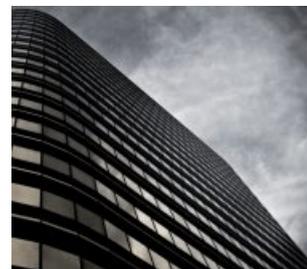
El Jurado encargado de seleccionar el cartel ganador estará formado por los miembros del Comité Editorial de la revista *Anales de Química de la RSEQ*, presidido por el Editor General de la misma, y actuando como Secretaria la Editora Adjunta. El jurado valorará la creatividad, así como el rigor científico, los aspectos artísticos y la originalidad. La resolución del jurado se hará pública a lo largo del mes de Junio de 2011 y será inapelable. El hecho de participar en el concurso implica la aceptación total de las Bases

NUEVAS LÍNEAS ICO AHORA TAMBIÉN PARA INSTITUCIONES



Líderes en
Créditos ICO

Los primeros
en quien confiar



En el Santander hemos formalizado el 17% de los créditos ICO concedidos en España. Y ahora también las Instituciones pueden hacer realidad sus proyectos con las nuevas Líneas ICO.

Infórmese en oficinas Santander,
llame a Superlínea 902 18 20 20
o entre en www.bancosantander.es

Queremos
ser tu banco

 **Santander**

EMPRESAS E INSTITUCIONES

bancosantander.es

The New Aldrich Sure/Seal™ System



The Ideal Solution for Anhydrous
Solvents and Air-Sensitive Reagents

For more information on the new Aldrich Sure/Seal System and related products, visit

aldrich.com/sureseal.