

ANALES DE QUÍMICA

Revista de la Real Sociedad Española de Química

Segunda época

www.rseq.org/anales

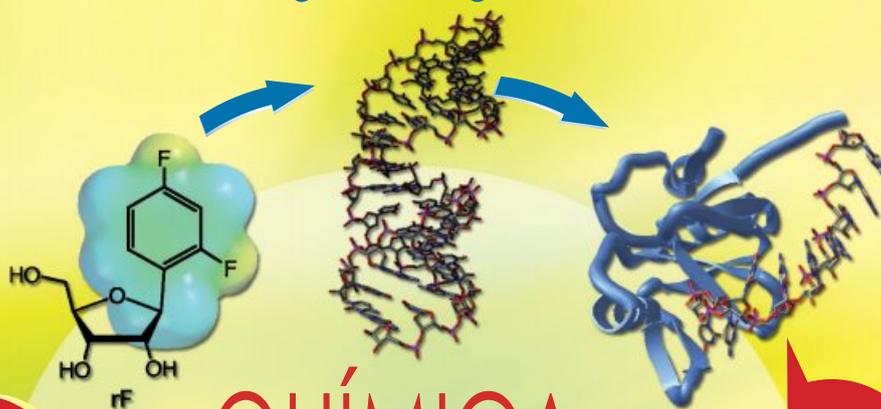
Volumen 106

Número 3

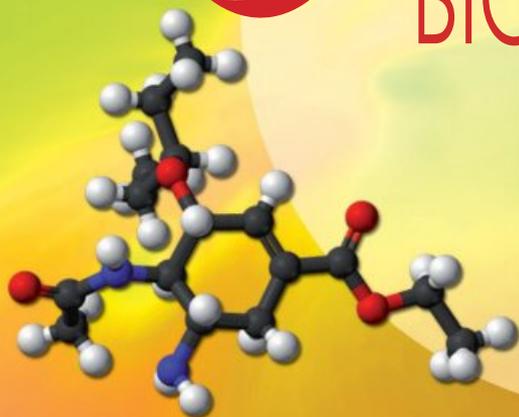
Julio-Septiembre 2010

Páginas 169-252

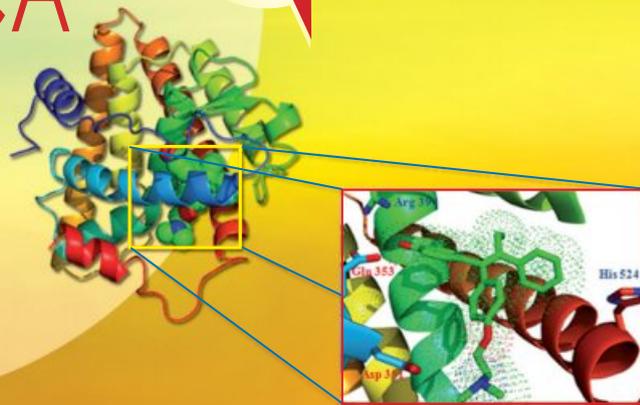
Regulación génica



QUÍMICA BIOLÓGICA



Diseño de fármacos



Modulación del receptor

ISSN 1575-3417

INVESTIGACIÓN

Mercedes Alonso
y Bernardo Herradón
Aromaticidad: un concepto
histórico con relevancia actual

AULA Y LABORATORIO

Joaquín Martínez Urreaga
y Gabriel Pinto Cañón
La Química como materia básica
de los nuevos Grados de Ingeniería

HISTORIA DE LA QUÍMICA

Pascual Román Polo
El sesquicentenario
del Primer Congreso
Internacional de Químicos

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

Félix Ángel Jalón Sotes

Extremadura

Vacante

Galicia

Carlos Saa Rodríguez

Granada

Juan Manuel Salas Peregrín

Islas Baleares

Vacante

Islas Canarias

Vacante

La Rioja

Pedro J. Campos García

Madrid

M^a del Carmen de la Torre Egido

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 Santiago García Granda

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 del Estado Sólido Teófilo Rojo Aparicio

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

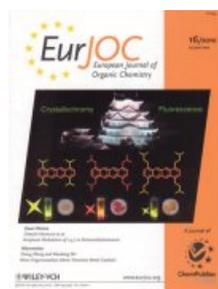
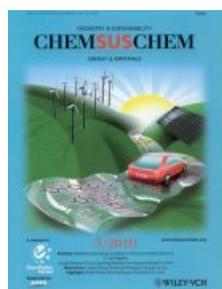
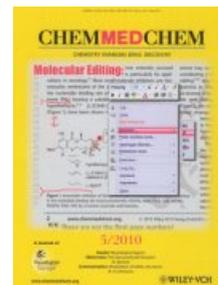
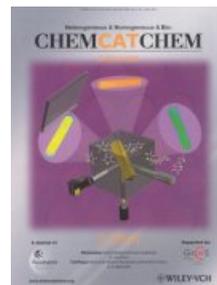
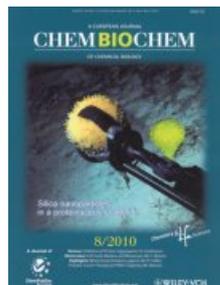
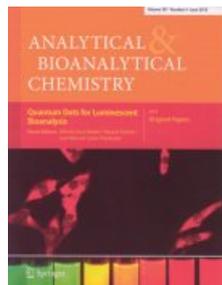
Termodinámica Jaime Amorós Arnau

Representantes

ANQUE Carlos Negro Álvarez

RSEF Enrique López Cabarcos

Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química





“Tres artículos ilustran diversos aspectos de la Química Biológica y Farmacéutica y sus aplicaciones al entendimiento de la regulación génica, la modulación de receptores nucleares y el diseño de fármacos”

ANALES de la Real Sociedad Española de Química

Editor General
Manuel Yáñez

Universidad Autónoma de Madrid,
Madrid
manuel.yanez@uam.es

Editora Adjunta
M^a Ángeles Herranz

Universidad Complutense de Madrid,
Madrid
maherranz@quim.ucm.es

Comité Editorial

Luis Bañares

Universidad Complutense de Madrid,
Madrid

M^a Luisa Blázquez

Universidad Complutense de Madrid,
Madrid

Pedro José Campos

Universidad de La Rioja, Logroño
José Antonio Casas

Universidad Autónoma de Madrid,
Madrid

Inés Corral

Universidad Autónoma de Madrid,
Madrid

Sonsoles Martín-Santamaría

Universidad San Pablo CEU,
Madrid

Gabriel Pinto

Universidad Politécnica de Madrid,
Madrid

Pascual Román

Universidad del País Vasco, Bilbao
Paloma Yáñez-Sedeño

Universidad Complutense de Madrid,
Madrid

Secretaría Administrativa

Patricia Yáñez-Sedeño

Real Sociedad Española de Química,
Madrid

**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, 66
28006 Madrid Tel 91 542 82 82 - Fax 91 559 30 60
http://www.auladoc.com

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

Anales de la Real Sociedad de Química
Volumen 106 ♦ Número 3 ♦ Segunda época
Julio-Septiembre 2010

Sumario

Editorial 172
Manuel Yáñez

Investigación Química

Aromaticidad: un concepto histórico con relevancia actual 173
Mercedes Alonso y Bernardo Herradón

Claves de la simulación molecular para el estudio de procesos de adsorción en estructuras metal-orgánicas 183
David Fairén-Jiménez

Nuevas alternativas para realizar cicloadiciones basadas en la utilización de catalizadores de oro y platino 191
Fernando López, Beatriz Trillo, Isaac Alonso, Moisés Gullías, José L. Mascareñas

SERMs: un largo camino desde el tamoxifeno hasta las nuevas estrategias para el diseño de fármacos más selectivos 199
Sonsoles Martín-Santamaría, José Juan Rodríguez, Maciej M. Maslyk, Beatriz de Pascual-Teresa, Ana Ramos

Profármacos: pasado, presente y futuro 207
Silvia Cabrera, Alberto Díez-Torrubia

Modificaciones Químicas en ARN interferente: De la investigación básica a las aplicaciones terapéuticas 215
Álvaro Somoza

Aula y Laboratorio de Química

La Química como materia básica de los nuevos Grados de Ingeniería 223
Joaquín Martínez Urreaga y Gabriel Pinto Cañón

Editorial Tébar edita una nueva versión de la tabla periódica de los elementos 229
Pascual Román Polo

Historia de la Química

El sesquicentenario del Primer Congreso Internacional de Químicos 231
Pascual Román Polo

Noticias de la RSEQ 240

Ernesto Carmona Guzmán, Premio Rey Jaime I en Investigación Básica • Luis Liz-Marzán Premio de Investigación Humboldt • Miguel Valcárcel lee su discurso de ingreso como Académico de Número en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales • Joan Bosch Cartes, Académico Numerario de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya • Acto de entrega de los premios del 3^{er} Concurso de Química “La Química y la alimentación saludable” organizado por la Sección Territorial de Málaga (RSEQ) • *International Workshop on Molecular Materials* (Sanxenxo, Pontevedra, 02-05/05/10) • XXIII Reunión Bienal de Química Orgánica de la RSEQ (Murcia, 16-18/06/10) • *I Workshop on chemistry of Group 11 elements* (Logroño, 30/06/10-02/07/10) • Jornada sobre la Química y la Física en los distintos niveles educativos (Cercedilla, Madrid, 08/07/10) • III Escuela de Verano sobre Historia de la Química (Logroño, 14-16/07/10) • *ICIQ Summer School 2010* (Tarragona, 19-23/07/10) • *In Memoriam* Lucas Hernández Hernández

Noticias Científicas Relevantes 249

Editorial

Tiene hoy el lector entre sus manos nuestro segundo intento de hacerle llegar lo que hemos venido en llamar números “semimonográficos”, en los que una parte de su contenido se dedica a un área específica de la Química. Dio comienzo esta iniciativa con el último número del año 2009, dedicado a la Astroquímica.

Notará también el lector ligeros cambios en el formato de la revista debido a que la Real Sociedad ha cambiado de empresa editora, en un esfuerzo por mejorar diversos aspectos de la producción y gestión de *Anales*. Confiamos en que consideren estos cambios positivos.

El número que ahora llega al lector está focalizado en lo que generalmente se conoce hoy en día como Química Biológica. Quizás más de un lector, después de examinar el contenido de este número, crea que debería decirse que está dedicado a la Bioquímica, o a la Química Farmacológica o incluso a la Química Médica, lo que obviamente apunta a la dificultad de dar una definición precisa de cualquiera de estas disciplinas. Hay de hecho autores, quizás una mayoría, que consideran que Bioquímica y Química Biológica son sinónimos; pero hay otros que a pesar de la obvia y fuerte relación entre ambos términos, consideran que la Química Biológica está más específicamente centrada en el estudio del comportamiento químico de las células. En cualquier caso, como ocurre en muchas otras áreas de la ciencia en general, no es fácil establecer límites entre disciplinas fuertemente correlacionadas, y sería una osadía por mi parte, que soy profano en estos campos, pretender establecerlas aquí. Sea cual sea el término que el lector prefiera (yo utilizaré, con su permiso, el término Química Biológica) lo que este número desea reflejar es la importancia de este sector en el campo general de la Química, y por ende la pujanza de los grupos españoles en el mismo. Permítaseme decir, aunque haya algunos que no estén de acuerdo con este punto de vista, que el desarrollo de la Bioquímica, o de la Biología Molecular supuso un hito fundamental en el campo de la Biología. La búsqueda de la base química, y también física –no olvidemos que la biofísica juega un papel también muy importante en la biología moderna– de los complejíssimos fenómenos de la vida, supuso para la Biología una profunda transformación que la llevó desde sus orígenes eminentemente descriptivos y sintomáticos, a convertirse en una ciencia en la que los fenómenos biológicos se consideran un conjunto ordenado pero muy complejo de reacciones químicas, que como tales siguen las bien establecidas leyes de la Química, lo que puede llegar a permitir predecir o modificar el comportamiento de tales sistemas. Este nuevo enfoque se fraguó a lo largo del pasado siglo XX, si bien ya a finales del siglo XIX hubo los primeros intentos de singularizar esta revolucionaria visión, con la creación, por ejemplo, de la Cátedra de Química Fisiológica de la Universidad de

Tubinga (Alemania), cuyo primer ocupante fue el Prof. Von Hoppe Seyler, al que muchos consideran el padre de la Bioquímica, por ser el primero en utilizar esta denominación para el tipo de trabajo que realizaba en su Universidad. Sin duda

el primer gran impulso se dio con el nacimiento en 1906 de dos revistas: el *Journal of Biological Chemistry* y el *Biochemical Journal*, aunque el siglo XIX se despedía en 1900 con otro hito histórico de primera magnitud: el descubrimiento y aislamiento de la glicina. Hoy se sigue buscando con desvelo el mismo aminoácido pero en el espacio interestelar, en los cometas o en los meteoritos, en un renovado afán por desentrañar el misterioso origen de la vida, y así el 19 de agosto del pasado año científicos de la NASA informaban de la detección, por vez primera, de glicina en un cometa, el cometa Wild 2.

En la actualidad la Química Biológica se ha convertido en un área puntera en todos los países del Planeta, hasta el punto de que su espectacular desarrollo está incluso poniendo en peligro, esa es al menos mi humilde opinión, el propio futuro de la Química como ciencia independiente, para convertirla en una ciencia auxiliar.

Este número contiene tres hermosos ejemplos de lo que la Química Biológica nos puede ofrecer en un campo de gran futuro como es el del diseño de nuevos fármacos. Como reza en el título del artículo de Sonsoles Martín-Santamaría y colaboradores, en el diseño de fármacos más selectivos, en este caso concreto en tratamientos antitumorales o de osteoporosis. Igualmente relevante es el desarrollo de profármacos, entendiéndose por tales aquellas sustancias que no son activas *per se*, pero que se activan como resultado de su proceso metabólico en el organismo, y que es discutido en el artículo de Silvia Cabrera y Alberto Díaz-Torrubia. En el tercero de estos artículos, cuyo autor es Alvaro Somoza, se discute como las modificaciones químicas introducidas en el ARN pueden mejorar sus propiedades terapéuticas.

Estoy convencido de que el lector encontrará atractiva la lectura, no sólo de los mencionados artículos que definen este número como un semimonográfico, sino también de los otros que ilustran otros aspectos relevantes de la investigación química, de su historia o de su docencia. ¡A disfrutar!



Manuel Yáñez
Editor General

Aromaticidad: un concepto histórico con relevancia actual

Mercedes Alonso y Bernardo Herradón

Resumen: La aromaticidad es un concepto esencial en Química, cuyo origen se remonta al nacimiento de la Química Orgánica. Aunque la aromaticidad es difícil de definir y cuantificar; existe un consenso sobre su significado, que está relacionado con la estabilidad, la estructura, las propiedades magnéticas y la reactividad de muchos compuestos orgánicos e inorgánicos. Sin embargo, su cuantificación es más complicada, pues no existe una “unidad de aromaticidad” y, además, esta propiedad se manifiesta de diversas maneras, dando lugar a diferentes escalas basadas en criterios energéticos, estructurales o magnéticos. Utilizando redes neuronales, hemos desarrollado la primera escala cuantitativa de aromaticidad que tiene en cuenta el carácter multidimensional del fenómeno.

Palabras clave: Aromaticidad, descriptor molecular, redes neuronales, teoría estructural.

Abstract: Aromaticity is an essential concept in Chemistry, whose origin is linked to the birth of Organic Chemistry. Although aromaticity is difficult to define and quantify; it is generally accepted that it refers to stability, structure, magnetic properties and reactivity of many organic and inorganic compounds. However, its quantification is more problematic since there is not any “aromaticity unit” and this property is manifested in several ways; resulting in a variety of scales based on energetic, structural or magnetic criteria. Using neural networks, we have developed the first scale of aromaticity that takes into account the multidimensional character of this phenomenon.

Keywords: Aromaticity, molecular descriptor, neural network, structural theory.

Introducción

Posiblemente debido a su origen y desarrollo,^[1] basados en numerosos y precisos experimentos, la Química se ha caracterizado por ser, principalmente, una ciencia experimental; donde algunos conceptos teóricos básicos (carga parcial, orden de enlace, electronegatividad, etc.) están definidos de manera difusa y, que al no estar asociados a un observable, son muy difíciles de cuantificar con precisión. Uno de estos conceptos es la aromaticidad. Debido a este carácter poco definido, el uso del término aromaticidad ha recibido críticas recientes en un artículo de Stanger,^[2] que resaltan la discrepancia entre los distintos criterios de aromaticidad y lo poco que se ha profundizado en el origen del fenómeno (ver conclusiones). Como una consecuencia, se cuestiona la necesidad de cuantificarla y, en cierto modo, se postula que la aromaticidad es una propiedad única del benceno. Sin embargo, aunque esta discusión puede ser interesante desde un punto de vista filosófico, un tema apasionante que intenta sentar las bases conceptuales de la Química,^[3] los compuestos aromáticos y el grado de aromaticidad de los mismos son importantes desde un punto de vista práctico, pues constituyen la base para el desarrollo de materiales con propiedades biológicas

o tecnológicas, que son fundamentales para el desarrollo de nuestra vida moderna.

En el tema de la aromaticidad, reconocemos dos hechos: *i*) el benceno es el prototipo de compuesto aromático, teniendo el máximo grado de aromaticidad; y *ii*) observamos que otros compuestos, relacionados o no estructuralmente con el benceno (por ejemplo, benceno sustituidos o con anillos fusionados para el primer grupo o heterociclos pentagonales para el segundo) comparten ciertas propiedades con él y también los podemos considerar aromáticos.

Así, se puede considerar que la aromaticidad es una propiedad de numerosos compuestos; que, en un principio surgió para describir la estabilidad, la reactividad y la estructura del benceno y de sus derivados. Más tarde, se observó que la aromaticidad influía en otras propiedades químicas y físico-químicas. Finalmente, por la década de los 60 fue establecido que los compuestos aromáticos son sistemas cíclicos conjugados que presentan una mayor estabilización termodinámica que sus análogos no cíclicos, que tienen longitudes de enlace C–C intermedias entre enlaces sencillos y dobles, que poseen $4n+2$ electrones π , y, en presencia de un campo magnético externo, experimentan una corriente de anillo diamagnética. Además, estos compuestos muestran una reactividad característica prefiriendo reacciones de sustitución antes que de adición.^[4]

¿Es necesario cuantificar la aromaticidad? La respuesta es un SÍ contundente. Por dos razones. En primer lugar, por una razón puramente científica pues cualquier propiedad que se pueda medir se debe cuantificar. En segundo lugar, el valor numérico de aromaticidad es un dato valioso para establecer relaciones cuantitativas estructura-función, lo que es importante para racionalizar resultados experimentales y sirve como base para el diseño de compuestos y materiales con propiedades interesantes. En este sentido, es importante remarcar que la aromaticidad ha servido de guía en el diseño de numerosos clusters metálicos^[5] y del sistema homoaromático Si_8 .^[6]

Por supuesto, podemos utilizar cualquier escala de aromaticidad, según los diferentes criterios, que se exponen más adelante. Sin embargo, se ha encontrado una baja



M. Alonso

B. Herradón

Instituto de Química Orgánica General. CSIC.
C/ Juan de la Cierva nº 3, 28006, Madrid.
C-e: mercuea@iqog.csic.es, herradon@iqog.csic.es

Recibido: 24/03/2010. Aceptado 16/04/2010

correlación entre diferentes índices de aromaticidad, lo que es un reflejo del carácter multidimensional de la aromaticidad y de las complejas relaciones matemáticas de los diferentes descriptores. Por lo tanto, cualquier escala de aromaticidad que sea aplicable a una amplia variedad de compuestos y que sea un reflejo cuantitativo de la propiedad debe tener dos características: *i*) debe ser capaz de identificar las relaciones no lineales entre los diferentes índices de aromaticidad; y *ii*) debe tener en cuenta índices basados en las diferentes manifestaciones de la aromaticidad (estructural, energético y magnético). Para lograr este objetivo, hemos utilizado las redes neuronales no-supervisadas, puesto que son herramientas matemáticas capaces de manejar una gran cantidad de datos y de reconocer relaciones complejas entre las diferentes variables

Aunque nuestro primer objetivo fue usar las redes neuronales como un método para clasificar compuestos orgánicos según su carácter aromático, no-aromático o antiaromático; pronto percibimos que la distancia Euclídea entre neuronas se puede usar como un método para cuantificar la aromaticidad.

Índices de Aromaticidad

En los últimos años se han propuesto numerosos índices de aromaticidad basados en las características energéticas, estructurales, magnéticas y electrónicas, pero debido a sus múltiples manifestaciones, no existe ninguna escala universal que sea aplicable a cualquier tipo de compuestos. Su evaluación se hace principalmente a partir de medidas energéticas, magnéticas y estructurales.

Criterio Energético

El criterio energético se basa en determinar la estabilidad relativa asociada a los compuestos aromáticos con respecto a un sistema de referencia no aromático, que en la mayoría de los casos son olefinas o polienos conjugados.^[7] Esta estabilidad adicional es conocida con el nombre de energía de resonancia (ER) y constituye la primera medida cuantitativa de la aromaticidad.^[8] Su valor se puede estimar experimentalmente mediante la comparación de los calores de combustión o de hidrogenación, como se muestra en la Figura 1 para el caso del benceno.

Actualmente se emplean las llamadas reacciones isodésmicas y homodesmóticas para obtener la energía de estabilización aromática (ASE, *Aromatic Energy Stabilization*) mediante cálculos teóricos.^[9] Una reacción isodésmica es aquella en la que se conserva el mismo número y tipo de enlaces formales (sencillos, dobles o triples) en ambos lados de la reacción. En una reacción homodesmótica se debe cumplir además que el número de cada tipo de enlaces C-C ($C_{sp^3}-C_{sp^3}$, $C_{sp^2}-C_{sp^3}$, $C_{sp^2}-C_{sp^2}$, $C_{sp^2}=C_{sp^2}$, etc.) y el número de hidrógenos unidos a cada tipo de átomos de carbono (C_{sp^3} , C_{sp^2} , etc.) sea el mismo en reactivos y en productos.^[10] Esto tiene por objeto limitar los cambios energéticos únicamente a aquellos que estén relacionados con la movilidad electrónica, minimizando las contribuciones energéticas debidas a efectos adicionales como la tensión de los anillos, cambios de hibridación, efectos estereoelectrónicos, hiperconjugación, etc. En general, las reacciones homodesmóticas basadas en sistemas de referencia cíclicos son muy adecuadas para calcular el ASE.^[11]

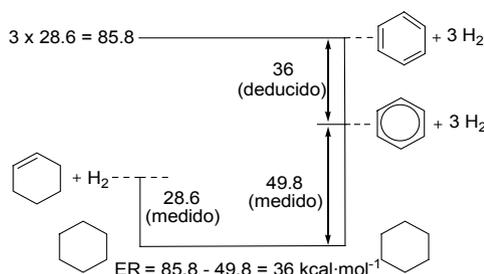


Figura 1. Calores de hidrogenación (en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) para calcular la ER del benceno.

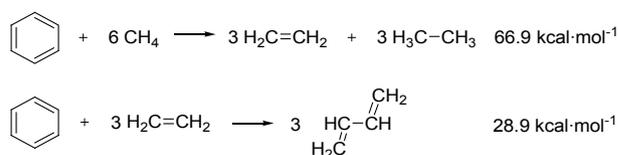


Figura 2. Reacción isodésmica (arriba) y reacción homodesmótica (abajo).

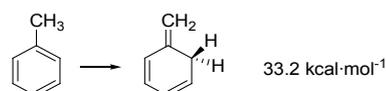


Figura 3. Reacción para estimar el ISE del benceno.

Un método alternativo consiste en calcular la denominada energía de estabilización de isomerización (ISE, *Isomerization Stabilization Energy*) que requiere el cálculo de una única molécula de referencia, un isómero no aromático del metil derivado del compuesto aromático (Figura 3).^[12] Este método es especialmente efectivo para la evaluación de la energía de estabilización de sistemas polianulares. Más recientemente, se han propuesto dos métodos en la literatura que evalúan energías de estabilización sin utilizar ninguna ecuación isodésmica ni homodesmótica.^[8c,13]

Criterio Magnético

El criterio magnético se basa en la corriente de anillo diamagnética (opuesta al campo) que se genera cuando un compuesto aromático es expuesto a un campo magnético externo.^[14] En los compuestos antiaromáticos la corriente inducida es paramagnética (Figura 4). Históricamente, dos propiedades magnéticas se han empleado para la cuantificación del carácter aromático: la susceptibilidad diamagnética y los desplazamientos químicos de protón en RMN.

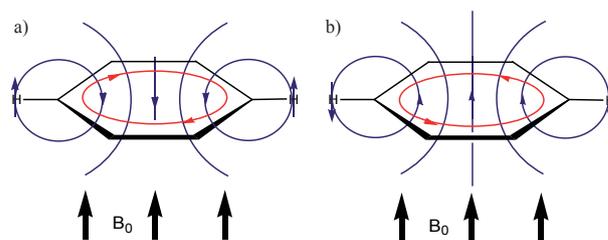


Figura 4. Campo magnético externo (B_0) induciendo una corriente de anillo diamagnética (a) y paramagnética (b).

Experimentalmente, los desplazamientos químicos de protón de RMN son el criterio más utilizado para caracterizar a los compuestos aromáticos y antiaromáticos.^[15] La corriente de anillo provoca que los protones aromáticos situados fuera del anillo estén muy desapantallados (su señal se desplaza hacia campo bajo) respecto a los protones olefínicos. Sin embargo, cuando los protones se sitúan por encima o por debajo del anillo aromático, como es el caso de los protones interiores de los anulenos aromáticos, su señal se desplaza hacia campo alto respecto al protón olefínico. Los compuestos antiaromáticos experimentan efectos opuestos en los desplazamientos químicos de sus protones. Sin embargo, los desplazamientos químicos de los protones aromáticos no se deben exclusivamente a la corriente de anillo diamagnética, sino que dependen de otras muchas contribuciones locales.^[16] De hecho, los protones de algunas poliolefinas no aromáticas poseen desplazamientos químicos similares.^[17] Además, hay compuestos aromáticos como el fullereno que no tienen hidrógenos.

Respecto a la susceptibilidad diamagnética, dos factores son importantes cuando se mide la aromaticidad de un compuesto: la anisotropía^[18] y la exaltación.^[19] La anisotropía es la diferencia entre la componente de la susceptibilidad diamagnética perpendicular al plano del anillo χ_{zz} y el valor promedio de las componentes de la susceptibilidad en el plano χ_{xx} y χ_{yy} :

$$\Delta\chi = \chi_{zz} - \frac{1}{2}(\chi_{xx} + \chi_{yy}) \quad (1)$$

Por otro lado, la exaltación Λ se define como la diferencia entre la susceptibilidad diamagnética medida χ_M y la predicha para un sistema de referencia análogo sin deslocalización electrónica $\chi_{M'}$. $\chi_{M'}$ se puede calcular mediante un esquema aditivo empleando incrementos tabulados para los átomos y los enlaces de la molécula o utilizando una ecuación homodesmótica.^[20]

$$\Lambda = \chi_M - \chi_{M'} \quad (2)$$

Los compuestos aromáticos exhiben valores absolutos grandes de anisotropía diamagnética y de exaltación. Un valor significativamente negativo de exaltación o de anisotropía denota aromaticidad, mientras que un valor significativamente positivo de ambas propiedades indica antiaromaticidad. Estas propiedades se pueden obtener experimentalmente o computacionalmente. El problema fundamental de utilizar estas magnitudes como criterio de aromaticidad es que dependen fuertemente del tamaño del anillo. Por otro lado, la anisotropía magnética sólo puede aplicarse a moléculas planas o casi planas, ya que en sistemas esféricos la anisotropía desaparece. Además, su valor está determinado, aparte de por la corriente de anillo, por otros efectos como las contribuciones locales debidas a la anisotropía de los enlaces π y a la anisotropía de los enlaces σ C–C o C–H. Por estas razones, la anisotropía no puede considerarse como un descriptor fiable del grado de la deslocalización π -electrónica del anillo.

Schleyer y colaboradores introdujeron en 1996 un nuevo índice de aromaticidad denominado desplazamiento

químico independiente del núcleo (NICS, *Nucleus-Independent Chemical Shift*).^[21] El NICS se define como el valor del desplazamiento magnético absoluto cambiado de signo, calculado en el centro del anillo o en cualquier otro punto de interés del sistema. Un NICS negativo denota aromaticidad mientras que un valor positivo indica antiaromaticidad. Este índice permite cuantificar el carácter aromático, de modo que cuanto más negativo es el valor del NICS más aromático es el anillo. La ventaja principal de este índice es que no requiere ninguna molécula de referencia ni esquema de reacción para su estimación y, además, se calcula fácilmente con cualquier programa de cálculo mecano-cuántico.^[22]

Sin embargo, a pesar de ser el método más utilizado en la actualidad para cuantificar la aromaticidad, este índice presenta algunas limitaciones. Por un lado, los valores del NICS dependen de la base de cálculo utilizada y, en menor medida, del tamaño del anillo. Además, no es un observable y sólo puede determinarse teóricamente. Su principal inconveniente es que los valores isotrópicos de los NICS, principalmente los calculados en el centro del anillo, están muy influenciados por el fragmento σ de la molécula y está comprobado que sobrestima el grado de aromaticidad en muchos casos.^[23] Puesto que las contribuciones σ disminuyen rápidamente con la distancia al centro del anillo, se ha demostrado que el NICS calculado a 1 Å por encima del anillo^[24] y, especialmente, la componente perpendicular al plano, NICS_{zz} ,^[25] caracterizan mejor la aromaticidad de los compuestos (Figura 5). Más recientemente, se ha propuesto la utilización de la representación del valor del NICS en función de la distancia (*NICS-scan*), separando las componentes del plano de las componentes fuera del plano, como criterio de aromaticidad.^[26]

$\Delta\chi$	-129.1	-71.4	-57.1	-35.2	45.5
Λ	-6.3	-15.0	-10.3	0.0	35.5
NICS	-7.4	-9.6	-14.0	-3.2	51.3
$\text{NICS}_{zz}(1)$	-27.3	-31.8	-36.0	-11.8	112.2

Figura 5. Descriptores magnéticos de aromaticidad de algunos compuestos.

Criterio geométrico

El criterio estructural se basa en dos características muy importantes de los compuestos aromáticos que se pueden medir por métodos cristalográficos: la igualdad en la longitud de los enlaces y la planaridad de la molécula. La molécula del benceno es plana y todos los enlaces C–C tienen una longitud de 1.3983 Å. Sin embargo, se ha atribuido aromaticidad a compuestos no planos.^[27,28]

De todos los índices cuantitativos basados en la estructura,^[29] el más frecuentemente usado es el modelo del oscilador armónico (HOMA, *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) propuesto por Krygowski.^[30] Este método se basa en el hecho de que se pueden producir cambios

notables en la energía de un anillo aromático al cambiar la longitud de los enlaces C–C. El índice HOMA se calcula según la Ecuación 3:

$$\text{HOMA} = 1 - \frac{\alpha}{n} \sum_{i=1}^n (R_{opt} - R_i)^2 \quad (3)$$

Donde n es el número de enlaces considerados, α es una constante empírica fijada para dar un valor de HOMA igual a 0 para la estructura hipotética de Kekulé de un sistema aromático y un valor de 1 para un sistema con todos los enlaces iguales a un valor R_{opt} . R_i representa la longitud del enlace considerado. Este modelo tiene en cuenta dos efectos que disminuyen la aromaticidad: *i*) el aumento de la alternancia de enlaces y *ii*) el aumento de la longitud promedio en el sistema.^[31]

Este índice ha dado excelentes resultados para muchos tipos de sistemas π -electrónicos, inclusive sistemas heterocíclicos e hidrocarburos policíclicos, pero es muy dependiente del tipo de enlaces y de la información experimental que permite obtener R_{opt} .^[32,33] Además, está demostrado que el HOMA falla en algunos casos en los que la geometría está determinada por la estructura de los electrones σ , como el ciclooctatetraeno.^[34] Su principal ventaja es que se puede emplear para medir tanto la aromaticidad local como la aromaticidad global de los sistemas polianulares.

Otros índices de aromaticidad

Menos habitual es la utilización de medidas electrónicas como criterio de aromaticidad. Entre estas medidas se encuentran: la diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO, el potencial electrostático molecular, la dureza absoluta y relativa y la polarizabilidad.^[35] Recientemente se han propuesto diferentes medidas de la deslocalización electrónica como nuevos índices de aromaticidad, como la función de localización electrónica y el índice de deslocalización electrónica en *para*.^[36] Sin embargo, ninguna de estas medidas, excepto el índice de fluctuación aromática^[37] o los índices de deslocalización multicentro,^[38] que son muy costosos computacionalmente, ha dado lugar a un índice cuantitativo general aplicable a una amplia variedad de compuestos que compita con los índices descritos anteriormente.

La reactividad principal de los compuestos aromáticos es la sustitución electrófila. Tampoco existe ningún índice general basado en la reactividad que permita cuantificar la aromaticidad. Esto se debe principalmente a que la reactividad es una propiedad que está dominada por el estado de transición, mientras que la aromaticidad es una propiedad del estado inicial de una reacción. Además, no es un criterio general, ya que hay compuestos aromáticos como los fullerenos que no poseen ningún átomo de hidrogeno y reaccionan a través de reacciones de adición.^[39]

Relación entre los diferentes índices de aromaticidad

Se han hecho muchos intentos por aclarar y racionalizar las relaciones que existen entre los diferentes índices de aromaticidad, generando una gran controversia sobre la dimensionalidad de la aromaticidad. En un principio, la existencia de relaciones lineales entre los índices energéticos, geomé-

tricos y magnéticos para una muestra limitada de anillos de 5 miembros del tipo C_4H_4X , llevó a la conclusión de que la aromaticidad era un fenómeno monodimensional.^[40] Sin embargo, Katritzky y col. demostraron que las relaciones entre las diferentes escalas de aromaticidad dependían enormemente de la selección de moléculas en la muestra y de la elección de los índices, evidenciando que la aromaticidad es un fenómeno multidimensional.^[41,42] Los análisis de componentes principales identificaron dos componentes (uno clásico y otro magnético) necesarios para describir un conjunto de 12 índices de aromaticidad. La naturaleza multidimensional de la aromaticidad ha sido confirmada por otros autores (Figura 6).^[43]

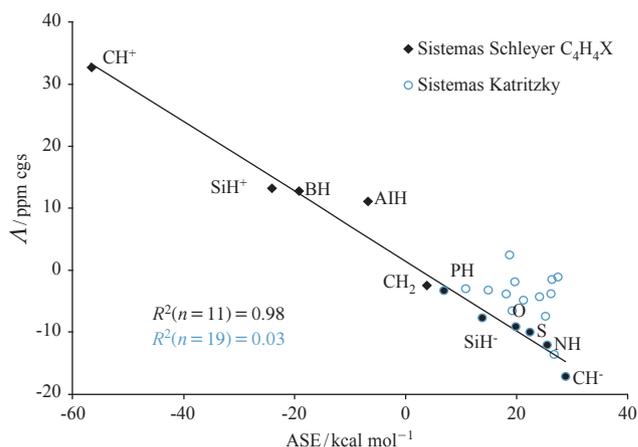


Figura 6. Dependencia entre la ΔI y el ASE.

En la actualidad se ha demostrado que los índices energéticos, magnéticos y estructurales conducen, en general, a un orden de aromaticidad diferente, de modo que la mayoría de los autores recomienda utilizar un conjunto de descriptores de aromaticidad basados en diferentes propiedades para caracterizar adecuadamente la aromaticidad de los compuestos, ya que cada índice tiene sus propias limitaciones.^[44,45] Aunque en un principio se puede considerar que la aromaticidad se puede cuantificar utilizando una combinación lineal de un número arbitrario de índices de aromaticidad,^[41,44] esta aproximación no funciona, sugiriendo que la relación entre la aromaticidad y los diferentes criterios (o manifestaciones del fenómeno) es no lineal.

Redes neuronales

Las redes neuronales (RNs) constituyen una técnica alternativa a los métodos de análisis convencionales y son muy adecuadas para tratar correlaciones no lineales.^[46] La principal ventaja de las RNs respecto a los métodos de regresión lineal o el análisis de componentes principales reside en el hecho de que los modelos QSAR/QSPR se desarrollan sin especificar *a priori* la forma analítica del modelo. El hecho de fijar una relación lineal entre los descriptores moleculares que caracterizan a la estructura molecular y la propiedad que se está modelando, no implica que ésta se cumpla o que el modelo obtenido sea el óptimo. Y este parece ser el caso de la aromaticidad.

Las RNs presentan un gran número de características semejantes a las del cerebro: son capaces de aprender basándose en la experiencia, de generalizar de casos anteriores a nuevos casos, de abstraer características esenciales a partir de entradas que presentan información irrelevante, etc. Esto hace que ofrezcan numerosas ventajas y que este tipo de tecnología se esté aplicando en múltiples áreas que abarcan prácticamente cualquier disciplina: Medicina, Ingeniería, Biología, Psicología, Economía, Medio Ambiente. La habilidad de tratar con las no-linealidades inherentes en las relaciones estudiadas, la capacidad de procesar datos con ruido o incompletos, la alta tolerancia a fallos que permite a la red operar satisfactoriamente con neuronas o conexiones dañadas, la capacidad de autoorganización y la capacidad de responder en tiempo real debido a su paralelismo inherente, son algunas de las ventajas de las RNs.^[47]

Mapas autoorganizados como herramienta para cuantificar la aromaticidad

En conexión con nuestro interés en los compuestos aromáticos desde muy diferentes puntos de vista (sintético, estructural y propiedades biológicas), nos planteamos generar un método capaz de clasificar y cuantificar la aromaticidad y que tuviese en cuenta los principales índices descritos en la bibliografía y que fuese aplicable a una amplia variedad de compuestos. Nuestra hipótesis de trabajo se basó en que el carácter multidimensional de la aromaticidad y las relaciones complejas entre descriptores puede ser descrito utilizando redes neuronales. En este sentido, es importante remarcar que hasta la fecha todos los intentos de establecer una escala universal habían fracasado debido a que es una propiedad multidimensional que no puede ser descrita con un único criterio.

En concreto, decidimos utilizar los mapas autoorganizados o mapas de Kohonen (SOM, *Self-Organizing Maps*),^[48] ya que nos permiten realizar una clasificación no supervisada de los compuestos de acuerdo a estos descriptores sin necesidad de incluir datos adicionales. En este caso es la red la que debe descubrir por sí misma similitudes, regularidades, correlaciones o categorías en los datos de entrada. Se trata además de una red de tipo competitivo, ya que al presentar un patrón de entrada las neuronas compiten unas con otras por activarse, quedando finalmente una única como neurona vencedora.

Un modelo de mapas autoorganizados está compuesto por dos capas de neuronas: la capa de entrada está formada por N neuronas, una por cada variable de entrada, y se encarga de recibir y transmitir a la capa de salida la información procedente del exterior. La capa de salida está formada por M neuronas organizadas en forma de mapa bidimensional, tal y como se indica en la Figura 7, y es la encargada de procesar la información y formar el mapa topológico. Cada neurona de la capa de entrada está conectada con cada una de las neuronas de salida mediante un peso sináptico. De esta forma cada neurona de salida tiene asociado un vector de pesos llamado vector de referencia que constituye el vector prototipo de la categoría representada por esa neurona.

El proceso de aprendizaje en un modelo SOM se desarrolla de la siguiente manera. En primer lugar se inicializan los

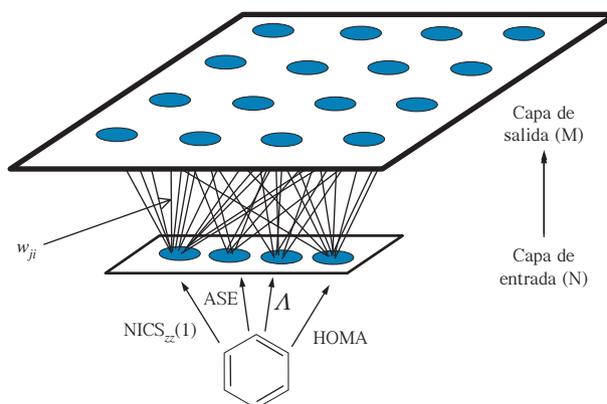


Figura 7. Arquitectura de los mapas autoorganizados.

pesos sinápticos de forma aleatoria. A continuación se presenta un patrón de entrenamiento y cada neurona calcula en paralelo la similitud entre su vector de pesos $W_j (w_{j1}, w_{j2}, \dots, w_{jN})$ y el actual vector de entrada $X_p (x_{p1}, x_{p2}, \dots, x_{pN})$. Habitualmente se utiliza como criterio de similitud la distancia euclídea (Ecuación 4).

$$d_j = \sum_{i=1}^m (x_{pi} - w_{ji})^2 \quad (4)$$

De esta forma se identifica a la neurona vencedora que será aquella cuyo vector de referencia sea más parecido al vector de entrada. A continuación se modifica el vector de pesos asociado a la neurona vencedora y el de sus vecinas con el fin de que las neuronas próximas sintonicen con patrones similares.

Este proceso se repite para un conjunto de patrones de entrada, los cuales son presentados reiteradamente a la red, de forma que al final los diferentes pesos sintonizan con uno o varios patrones y, por tanto, con dominios específicos del espacio de entrada.

Una escala universal de aromaticidad para compuestos π -conjugados

La utilización de los mapas autoorganizados utilizando diversos índices de aromaticidad como descriptores moleculares, nos ha permitido: *i*) clasificar a una amplia variedad de compuestos en función de su aromaticidad teniendo en cuenta sus propiedades energéticas, estructurales y magnéticas; *ii*) seleccionar el conjunto de índices más adecuado para caracterizar la aromaticidad; *iii*) establecer una escala cuantitativa de aromaticidad basada en los mapas autoorganizados.^[49]

En la Figura 8 se muestran los 150 compuestos cíclicos que se utilizaron en el entrenamiento y posterior validación de la red: La muestra incluye numerosos heterociclos de 5 y 6 eslabones, 31 derivados monosustituídos y un conjunto muy extenso de derivados sustituidos del ciclopentadieno, de su correspondiente anión y catión, que se han incluido con el fin de analizar minuciosamente el efecto del sustituyente en la aromaticidad de compuestos carbocíclicos de 5 eslabones.^[50]

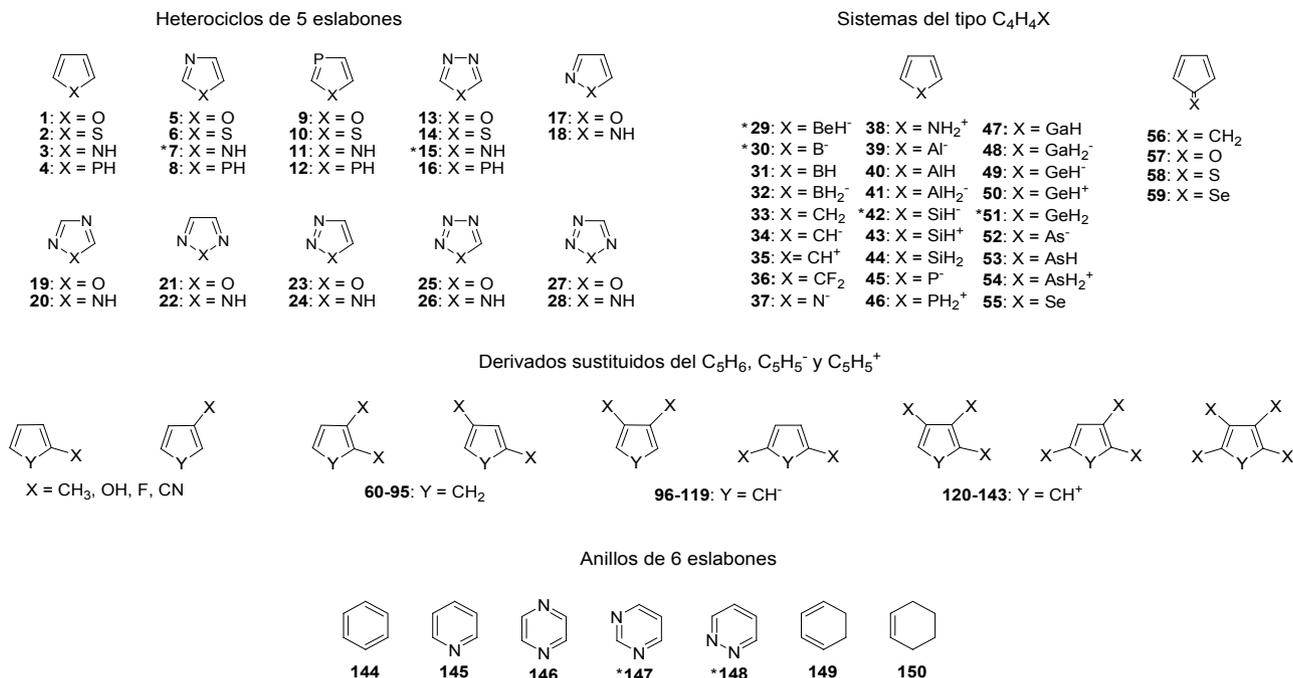


Figura 8. Compuestos empleados en el entrenamiento y validación de la red (designados con un asterisco).

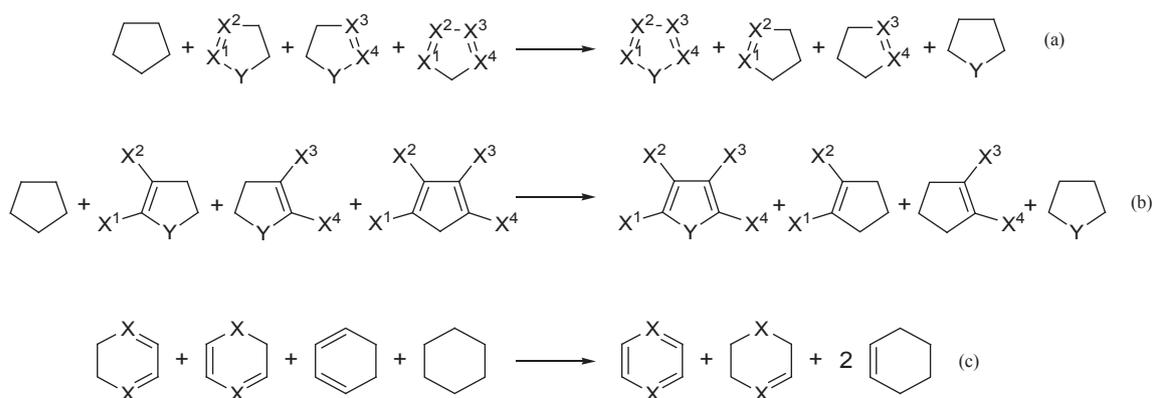


Figura 9. Reacciones homodesmóticas empleadas para el cálculo del ASE y de la A de: a) los heterociclos de 5 eslabones, b) los derivados del ciclopentadieno y su anión y catión y c) heterociclos de 6 eslabones.

En el modelo de clasificación, cada compuesto está caracterizado por 4 descriptores independientes que se utilizan habitualmente para cuantificar la aromaticidad: la energía de estabilización aromática (ASE), la exaltación de la susceptibilidad magnética (A), la componente fuera del plano calculado a 1 Å por encima del anillo [NICS_{zz}(1)] y el índice estructural HOMA. En un trabajo previo,^[51] habíamos demostrado que estos índices son los más adecuados para describir la aromaticidad/antiaromaticidad de un conjunto muy diverso de compuestos y, además, están implementados y se calculan fácilmente con la mayoría de los programas de química cuántica. Los valores isotrópicos de los NICS, muy populares en la bibliografía, no describen correctamente la aromaticidad de los derivados del ciclopentadieno y de su correspondiente anión.

Para el cálculo del ASE, se han utilizado esquemas de reacción homodesmóticos, basados en olefinas cíclicas y análogos insaturados conjugados (Figura 9). Estas ecuaciones basadas en moléculas de referencia cíclicas reducen en mayor grado las contribuciones energéticas debidas a efectos adicionales como la tensión de los anillos, cambios de hibridación, etc., en comparación con otras reacciones homodesmóticas e isodésmicas.^[10,11]

Con estos 4 índices, obtuvimos una familia de vectores de 4 dimensiones que se introdujeron en la red neuronal. SOM realiza una proyección no-lineal sobre un espacio de dos dimensiones preservando la topología, es decir, lo que está cerca en el espacio de n -dimensiones permanece cerca en el espacio bidimensional. Se probaron diferentes tipos de redes, variando tanto las condiciones de entrenamiento como la

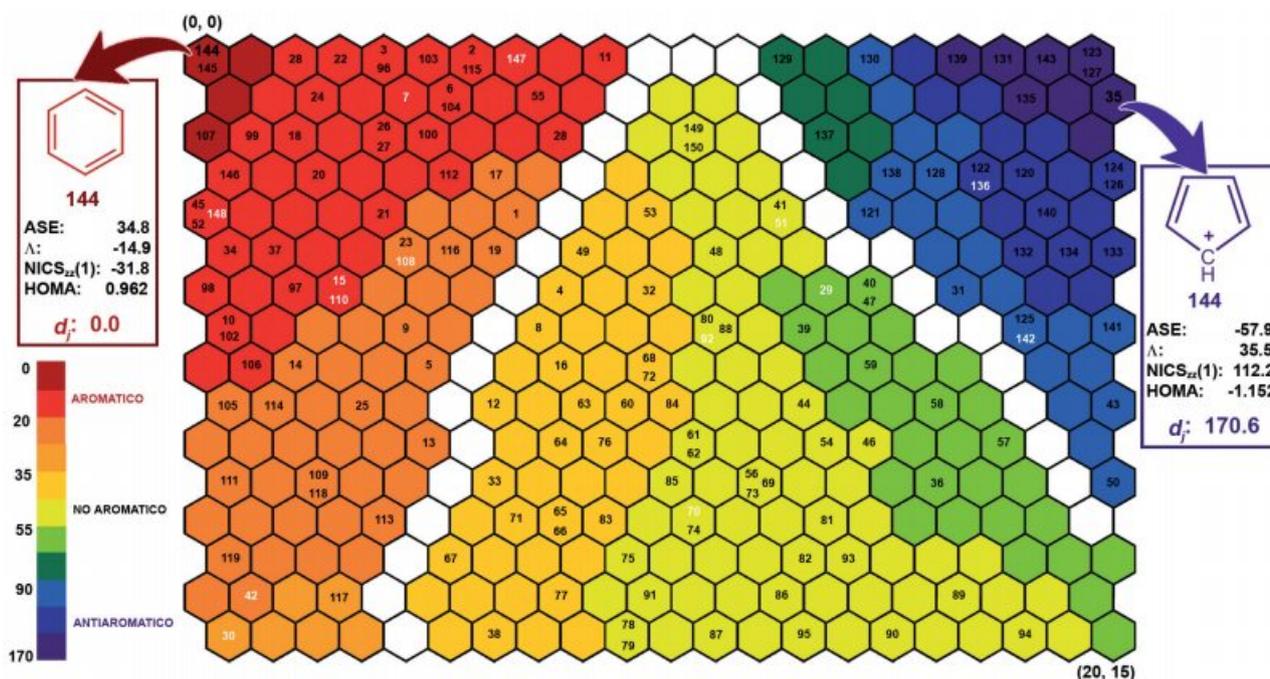


Figura 10. Mapa autoorganizado (21×16) obtenido para la cuantificación de la aromaticidad. Las neuronas están coloreadas en función de la distancia Euclídea entre los vectores de referencia de cada neurona y la neurona activada por el benceno (144). Las neuronas de color blanco representan la separación de las 3 familias: aromáticos, no aromáticos y antiaromáticos.

arquitectura de las mismas, y finalmente se seleccionó la red hexagonal de 21×16 que se muestra en la Figura 10. Como criterio para evaluar la calidad del mapa se utilizó el error de cuantificación promedio, que se define como la media de las distancias euclídeas entre cada vector de entrenamiento y el vector de pesos asociado a su neurona vencedora.

$$\text{Error} = \frac{\sum_{p=1}^P \sum_{i=1}^N (x_{pi} - w_{ji})^2}{P} \quad (5)$$

En el mapa autoorganizado se indican las neuronas vencedoras asociadas a cada uno de los compuestos empleados en el entrenamiento y validación de la red. A pesar de que hay más neuronas de salida (336) que patrones de entrenamiento, vemos que hay compuestos que activan la misma neurona. Esto significa que la red reconoce una similitud altísima entre estos sistemas y los clasifica como compuestos con el mismo grado de aromaticidad.

Los agrupamientos que forman los datos de entrada se aprecian muy bien en el mapa *U-Matrix* de la red entrenada (Figura 11), el cual nos da una medida de la distancia entre dos elementos del mapa y la distancia media de cada elemento a los que le rodean. Las distancias entre las neuronas vecinas se visualizan mediante una escala de grises, de modo que las regiones claras representan neuronas que son parecidas entre sí mientras que las regiones oscuras corresponden a neuronas que son muy diferentes de las que le rodean. De este modo, las diferentes familias de compuestos corresponden a las zonas claras delimitadas por franjas oscuras.

En el mapa *U-Matrix* se observa la existencia de tres regiones delimitadas por fronteras donde la distancia entre las neuronas vecinas es considerablemente mayor. Los com-

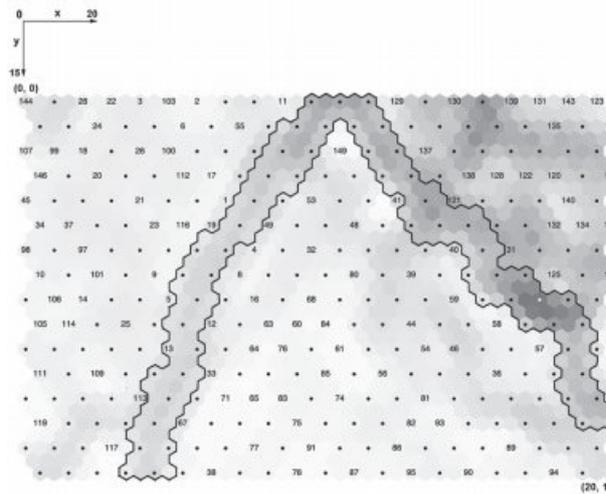


Figura 11. Representación *U-Matrix* del mapa de Kohonen mostrando las familias de compuestos. Las distancias entre neuronas vecinas se visualizan en escala de grises.

puestos localizados en la región de la izquierda poseen ASEs positivas, Δ negativas, valores de $\text{NICS}_{zz}(1)$ muy negativos y valores de HOMA, en general, comprendidos entre 0.6 y 1. Son, por tanto, **compuestos aromáticos**. El benceno (144), la piridina (145), el pirrol (3), el tiofeno (2) y el furano (1) son algunos compuestos localizados en esta región. Por el contrario, los compuestos localizados en la región de la derecha están desestabilizados energéticamente, poseen valores de L y $\text{NICS}_{zz}(1)$ muy positivos y dobles enlaces localizados; siendo **compuestos antiaromáticos**. El borol (31) y el catión ciclopentadienilo (35) son algunos ejemplos de sistemas antiaromáticos. La región central corresponde a los **compuestos**

no aromáticos, como el ciclopentadieno (**33**), el fosfol (**4**) y el ciclohexadieno (**149**), ya que muestran valores intermedios de los 4 descriptores. Por consiguiente, a partir de los 4 descriptores, la red ha agrupado a todos los sistemas cíclicos de 5 y 6 eslabones en tres grandes familias: aromáticos, no aromáticos y antiaromáticos. La frontera entre las tres clases está perfectamente delimitada, de modo que el problema de la clasificación de compuestos frontera, como el ciclopentadieno,^[52] se resuelve utilizando una red neuronal.

Además, la red sitúa a los compuestos que poseen índices de aromaticidad similares en neuronas vecinas, creando una transición gradual de la aromaticidad a lo largo del mapa bidimensional. De este modo, la posición que ocupa un compuesto en la red no solo nos indica la familia a la cual pertenece sino que también nos informa sobre su grado de aromaticidad. En el mapa obtenido la neurona ocupada por el benceno (**144**) y la piridina (**145**) representa el grado máximo de aromaticidad, mientras que la neurona activada por el catión ciclopentadienilo (**35**) representa el grado máximo de antiaromaticidad.^[53] A medida que nos alejamos de estas neuronas disminuye progresivamente la aromaticidad y la antiaromaticidad, respectivamente.

El carácter cuantitativo de la clasificación obtenida se aprecia mejor en el mapa de Sammon (Figura 12).^[54] Al igual que el mapa autoorganizado, este algoritmo es un método iterativo que genera una proyección no lineal de un conjunto de datos n -dimensionales en dos dimensiones, manteniendo las relaciones métricas. Este mapa se utiliza normalmente para proyectar el mapa autoorganizado en una escala proporcional permitiendo visualizar la forma de los *clusters* y la distancia relativa entre ellos. En este mapa se aprecia muy bien como la aromaticidad disminuye gradualmente al ir del benceno (**144**) al catión ciclopentadienilo (**35**). Por consiguiente, la distancia Euclídea a la neurona activada por el benceno, que es el compuesto aromático de referencia, se puede utilizar como medida para cuantificar la aromaticidad y la antiaromaticidad de compuestos carbocíclicos y heterocíclicos de 5 y 6 eslabones.

Según la red, los compuestos aromáticos poseen distancias Euclídeas comprendidas entre 0 y 33; los compuestos no aromáticos de 35 a 68 y los compuestos antiaromáticos de 72 a 170. Es importante destacar que d_j es la primera escala de aromaticidad que tiene en cuenta aspectos energéticos, magnéticos y estructurales de este fenómeno. Se trata, por tanto, de una variable de naturaleza multidimensional ya que

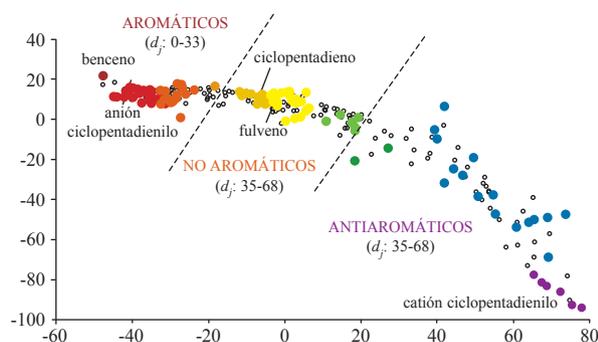


Figura 12. Mapa de Sammon mostrando las distancias relativas entre las variables de entrada [ASE, A , $NICS_{zz}(1)$ y HOMA].

engloba al ASE, la A , el $NICS_{zz}(1)$ y el HOMA. Las neuronas del mapa autoorganizado representado en la Figura 10 están coloreadas en función de d_j .

Una de las ventajas de emplear redes neuronales es que el mapa autoorganizado entrenado se puede utilizar para clasificar nuevos compuestos en función de su aromaticidad y predecir su grado de aromaticidad. Merece la pena indicar que introducir un compuesto nuevo en la red no implica más de unos segundos. Además, la visualización de un compuesto en el mapa es muy ventajosa ya que su posición nos determina inmediatamente: *i*) el grupo al cual pertenece: aromático, no aromático o antiaromático; *ii*) su grado de aromaticidad en función de la distancia euclídea; *iii*) su similitud con otros compuestos.

Otra característica interesante de nuestro método es que es aplicable a compuestos a los que les falta algún descriptor de aromaticidad. Este podría ser el caso de fullerenos, donde el ASE es difícilmente calculable, o sistemas donde no es posible calcular el HOMA por falta de parámetros de referencia. En este caso, la red neuronal busca la máxima similitud respecto a los descriptores disponibles y es capaz de identificar características comunes con un número limitado de datos de entrada.^[49]

La validez de nuestra escala de aromaticidad se ha evaluado utilizando un conjunto de pruebas que Solà y colaboradores han propuesto recientemente para validar diversos índices de aromaticidad.^[55] Se ha comprobado que d_j cuantifica correctamente la aromaticidad de los derivados del fulveno y del heptafulveno, heterociclos de 5 y 6 eslabones y de los bencenos monosustituídos (Figura 13). En todos los tests, nuestra escala proporciona el orden de aromaticidad esperado en base al conocimiento químico acumulado a lo largo de estos años. Además, hemos comprobado que a diferencia de los descriptores magnéticos, d_j no depende del tamaño del anillo.

Una vez validada la escala de aromaticidad, hemos aplicado la red neuronal para estudiar el efecto del sustituyente en la aromaticidad de los compuestos cíclicos de 5 eslabones (Figura 8), ya que apenas se había estudiado en la bibliografía.^[56] En el caso de los derivados del anión ciclopentadienilo (**96-119**), d_j indica que se produce una disminución de la aromaticidad del anillo en presencia de cualquier sustituyente independientemente de su naturaleza electrónica. Los grupos dadores de electrones desestabilizan en mayor grado al carbanión que los sustituyentes electroaceptores, de modo que, según la d_j , el OH es el sustituyente que induce una disminución más acusada del grado de aromaticidad del anillo,

Fulvenos	Heptafulvenos	Heterociclos
BH ₂ ⁻ 18.5	BH ₂ ⁻ 123.7	CH ⁻ 13.1
CH ₂ 46.3	CH ₂ 55.9	NH 14.3
NH 58.8	NH 48.2	S 16.3
O 67.6	O 30.3	O 21.3
NH ₂ ⁺ 82.0	NH ₂ ⁺ 20.3	CH ₂ 41.5
		BH 89.0
		CH ⁺ 170.6

Figura 13. Algunos compuestos empleados en la validación de la red junto con su correspondiente d_j .

seguido del metilo, del flúor y del grupo ciano. En general, se observa una relación lineal entre el grado de aromaticidad del anillo y el número de sustituyentes, siendo los derivados tetrasustituidos los menos aromáticos.

Por el contrario, se ha observado que todos los sustituyentes reducen considerablemente la antiaromaticidad del catión ciclopentadienilo. Según la red neuronal, el grupo ciano es el sustituyente que induce una disminución menor del grado de antiaromaticidad del anillo, seguido del metilo, del flúor y, por último, del grupo hidroxilo. En el catión ciclopentadienilo, los grupos dadores de electrones estabilizan en mayor grado al catión debido al efecto de deslocalización de la carga positiva. En este caso, la incorporación de un sustituyente en la posición 2 conduce a una estabilización mayor del catión que si se introduce en la posición 3. Por consiguiente, los derivados hidroxilados 2,5- (**129**) y 2,3,5- (**137**) son los menos antiaromáticos y, de hecho, la red los sitúa en la frontera con los sistemas no aromáticos. Estos resultados abren la puerta a la preparación de nuevos ligandos catiónicos con mayor estabilidad que pudieran ser utilizados en complejación de aniones, nuevas especies reactivas, etc.

Una vez comprobada la utilidad de los mapas autoorganizados para establecer relaciones cuantitativas estructura-propiedad, los hemos aplicado para estudiar diversos derivados de pirimidina con sustituyentes dadores y atractores de electrones (compuestos con carácter *push-pull*), encontrando que la aromaticidad disminuye a medida que aumenta la naturaleza *push-pull* de estos compuestos.^[57]

Conclusiones

En sus orígenes, el estudio de los compuestos aromáticos fue fundamental en el desarrollo de la Teoría Estructural de la Química Orgánica.^[58] Después de 150 años, la aromaticidad sigue siendo un tema activo de investigación con importantes contribuciones españolas.^[59] Posiblemente, la razón principal es que la aromaticidad (o la ausencia de ella, o el fenómeno contrario, la antiaromaticidad) es una característica química que determina las estructuras molecular y supramolecular de la materia, que tiene implicaciones en su función y, por lo tanto, se puede usar en el diseño de materiales con propiedades tecnológicas o biológicas interesantes.

El trabajo desarrollado en nuestro grupo intenta establecer una escala universal de aromaticidad basada en la distancia Euclídea entre neuronas en un mapa autoorganizado. La principal característica conceptual del método radica en el hecho de que es capaz de usar una variedad de descriptores de aromaticidad que tienen relaciones no-lineales entre ellos. El método podrá ser mejorado si tenemos posibilidad de incluir otros índices de aromaticidad adicionales, pues cuantos más datos de entrada diferentes y con mayor ortogonalidad entre ellos, más fiable será el resultado. Un inconveniente es que muchos de los posibles índices de aromaticidad son difíciles y costosos (en tiempo) de calcular o son aplicables solo a grupos limitados de compuestos. Si estos problemas se solventasen, el método basado en las redes neuronales sería realmente universal, aplicable a compuestos orgánicos e inorgánicos^[60] estructuralmente muy diferentes.

¿Cuál es la causa de la aromaticidad? Durante casi 50 años, y basándose en la Teoría de Orbitales Moleculares

desarrollada por Hückel a mediados de los años 1930s,^[61] se asumió que la estabilidad de un compuesto aromático era debida a la deslocalización de los electrones π . Sin embargo, a mediados de los años 1980s, Shaik desarrolló una aproximación computacional, basada en la Teoría del Enlace de Valencia, que propone que el esqueleto σ es el responsable de la deslocalización electrónica, mientras que los orbitales π tienden a localizar los electrones.^[62] Este postulado, que está en contra de los conceptos que hemos aprendido durante años, ha sido recientemente confirmado por Pierrefixe y Bickelhaupt a través de un elegante análisis usando Teoría de Orbitales Moleculares.^[63] Es de esperar que se siga investigando el origen de la aromaticidad y que este cambio de paradigma se vea reflejado en los próximos cursos académicos y libros de texto.

Agradecimientos

Parte de esta investigación se ha descrito en la Tesis Doctoral de M. A. y ha sido financiado por el Ministerio de Educación y Ciencia (CTQ2007-64891/BQU). M. A. agradece al MEC por la concesión de una beca FPU y al Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) por el tiempo computacional en el superordenador SVGD.

Referencias

1. A. J. Ihde, *The Development of Modern Chemistry*, Dover Publications, New York, **1984**.
2. A. Stanger, *Chem. Comm.* **2009**, 1939–1947.
3. J. A. Berson, *Chemical Discovery and the Logicians' Program: A Problematic Pairing*, Wiley, Weinheim, **2003**.
4. P. v. R. Schleyer, H. J. Jiao, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209–218.
5. a) A. I. Boldyrev, L. S. Wang, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3716–3757. b) D. Y. Zubarev, A. I. Boldyrev, *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 251–268.
6. Z. Chen, A. Hirsch, S. Nagase, W. Thiel and P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15507–15511.
7. M. K. Cyrański, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3773–3811.
8. a) L. Pauling, G. W. Wheland, *J. Chem. Phys.* **1933**, *1*, 362–374. b) I. Fishtik, R. Datta, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 10471–10476. c) Y. R. Mo, P. v. R. Schleyer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2009–2020.
9. a) P. George, M. Trachtman, C. W. Bock, A. M. Brett, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976**, 1222–1227. b) C. H. Suresh, N. Koga, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1965–1968. c) C. H. Suresh, N. Koga, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *419*, 550–556.
10. S. E. Wheeler, K. N. Houk, P. v. R. Schleyer, W. D. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2547–2560.
11. M. K. Cyrański, P. V. Schleyer, T. M. Krygowski, H. J. Jiao, G. Hohlneicher, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1657–1665.
12. P. v. R. Schleyer, F. Pülhofer, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2873–2876.
13. I. Fernandez, G. Frenking, *Faraday Discuss.* **2007**, *135*, 403–421.
14. a) P. Lazzeretti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 217–223. b) T. Heine, C. Corminboeuf, G. Seifert, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3889–3910.
15. a) P. Lazzeretti, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2000**, *36*, 1–88. b) R. H. Mitchell, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1301–1316.
16. C. S. Wannere, P. v. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 605–608.
17. C. S. Wannere, C. Corminboeuf, W. D. Allen, H. F. Schaefer, P. v. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1457–1460.

18. W. H. Flygare, *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 653–687.
19. a) H. J. Dauben, J. D. Wilson, J. L. Laity, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 811–813. b) H. J. Dauben, J. D. Wilson, J. L. Laity, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1991–1998.
20. a) W. Haberditzl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 288–298. b) T. G. Schmalz, C. L. Norris, W. H. Flygare, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7961–7967.
21. P. v. R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. J. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317–6318.
22. Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3842–3888.
23. M. Alonso, J. Poater, M. Solà, *Struct. Chem.* **2007**, *18*, 773–783.
24. P. v. R. Schleyer, H. J. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, V. G. Malkin, O. L. Malkina, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12669–12670.
25. C. Corminboeuf, T. Heine, G. Seifert, P. v. R. Schleyer, J. Weber, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 273–276.
26. a) A. Stanger, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 883–893. b) J. O. C. Jimenez-Halla, E. Matito, J. Robles, M. Solà, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4359–4366.
27. a) C. G. Claessens, D. González-Rodríguez, T. Torres, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 835–853. b) T. Kawase, H. Kurata, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5250–5273.
28. Z. Chen, R. B. King, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3613–3642.
29. C. W. Bird, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409–1414.
30. a) J. Kruszewski, T. M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3839–3842. b) T. M. Krygowski, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 70–78.
31. T. M. Krygowski, M. K. Cyrański, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1713–1722.
32. T. M. Krygowski, M. K. Cyrański, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 249–255.
33. T. M. Krygowski, B. T. Stepien, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3482–3512.
34. a) T. M. Krygowski, E. Pindelska, M. K. Cyrański, G. Häfelfinger, *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *359*, 158–162. b) P. W. Fowler, R. W. A. Havenith, L. W. Jenneskens, A. Soncini, E. Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1628–1630.
35. a) F. De Proft, P. Geerlings, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1451–1464. b) F. D. Proft, P. Geerlings, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 242–248.
36. a) J. Poater, M. Duran, M. Solà, B. Silvi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3911–3947. b) G. Merino, A. Vela, T. Heine, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3812–3841.
37. E. Matito, M. Duran, M. Solà, *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 014109.
38. M. Mandado, M. J. González-Moa, R. A. Mosquera, *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 127–136.
39. M. Bühl, A. Hirsch, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1153–1184.
40. a) P. v. R. Schleyer, P. K. Freeman, H. Jiao, B. Goldfuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 337–340. b) L. Nyulászai, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6872–6875.
41. a) A. R. Katritzky, P. Barczynski, G. Musumarra, D. Pisano, M. Szafran, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7–15. b) A. R. Katritzky, M. Karelson, S. Sild, T. M. Krygowski, K. Jug, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5228–5231.
42. a) A. R. Katritzky, K. Jug, D. C. Oniciu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1421–1449. b) A. T. Balaban, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2777–2812.
43. a) T. M. Krygowski, A. Ciesielski, C. W. Bird, A. Kotschy, *J. Chem. Inf. Model.* **1995**, *35*, 203–210. b) I. Alkorta, J. Elguero, *New J. Chem.* **1999**, *23*, 951–954. c) N. Sadlej-Sosnowska, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 303–311. d) J. Poater, I. García-Cruz, F. Illas, M. Solà, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, *6*, 314–318. e) J. I. Aihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 241–247.
44. M. K. Cyrański, T. M. Krygowski, A. R. Katritzky, P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1333–1338.
45. F. Feixas, E. Matito, J. Poater, M. Sola, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 4513–4521.
46. S. Haykin, *Neural Networks. A Comprehensive Foundation*, 2nd ed., Prentice-Hall, New Jersey, **1999**.
47. a) J. Zupan, J. Gasteiger, *Neural Networks for Chemists. An Introduction*, Wiley-VCH, Weinheim, **1993**. b) J. Zupan, J. Gasteiger, *Neural Networks in Chemistry and Drug Design*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
48. T. Kohonen, *Self-Organizing Maps*, 3rd ed., Springer, Berlin, **2001**.
49. M. Alonso, B. Herradón, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3913–3923.
50. M. Alonso, B. Herradón, *J. Comp. Chem.* **2010**, *31*, 917–928.
51. M. Alonso, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 2008.
52. A. Stanger, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2745–2751.
53. R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 393–398.
54. J. S. Sammon, *IEEE Trans. Computers* **1969**, *C-18*, 401–409.
55. F. Feixas, E. Matito, J. Poater, M. Solà, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 1543–1554.
56. M. Alonso, B. Herradón, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 1305–1317.
57. M. Alonso, N. Martín, B. Herradón, *Symmetry* **2010**, en revisión.
58. Un manuscrito describiendo el desarrollo de la Teoría Estructural de la Química Orgánica está en preparación (B. Herradón y M. Alonso).
59. a) C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P. Deyà, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *392*, 85–89. b) P. Sanz, O. Mo, M. Yañez, *J. Mol. Struct. Theochem* **2005**, *730*, 217–220. c) J. M. Mercero, E. Formoso, J. M. Matxain, L. A. Eriksson, J. M. Ugalde, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4495–4502. d) I. Alkorta, F. Blanco, J. Elguero, *J. Mol. Struct. Theochem* **2008**, *851*, 75–83. e) J. Rodríguez-Otero, E. M. Cabaleiro-Lago, A. Pena-Gallego, *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *452*, 49–53. f) I. Fernández, F. M. Bickelhaupt, F. P. Cossio, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13022–13032. g) M. Mandado, R. A. Mosquera, *Chem. Phys. Lett.* **2009**, *470*, 140–146. h) E. Matito, M. Solà, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 647–665. i) J. I. Wu, F. P. Pulhofer, P. v. R. Schleyer, R. Puchta, B. Kiran, M. Mauksch, N. Hommes, I. Alkorta, J. Elguero, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 6789–6794.
60. A. C. Tsipis, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 8244–8261.
61. P. J. Garrat, *Aromaticidad*, Editorial Alhambra, Madrid, **1974**.
62. S. S. Shaik, A. Shurki, D. Danovich, P. C. Hiberty, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1501–1529.
63. S. C. A. H. Pierrefixe, F. M. Bickelhaupt, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6321–6328.

Claves de la simulación molecular para el estudio de procesos de adsorción en estructuras metal-orgánicas

David Fairén-Jiménez

Resumen: La simulación molecular es una potente herramienta para predecir el comportamiento de las estructuras metal-orgánicas (metal-organic frameworks, MOFs) y, a la vez, poder comprender mejor los procesos de adsorción a nivel molecular. A lo largo de este trabajo, mostramos una visión general sobre cómo puede emplearse la simulación molecular para el estudio de los MOFs. Asimismo describo cómo se puede utilizar este conocimiento para desarrollar nuevas ideas que relacionen la construcción de este tipo de materiales con su comportamiento en aplicaciones específicas referidas a los procesos de adsorción.

Palabras clave: Simulación molecular, programa Monte Carlo Gran Canónico (GCMC), MOFs, adsorción, porosidad.

Abstract: Molecular simulation is a powerful tool to predict the behaviour of metal-organic frameworks (MOFs) and, in turn, to understand the adsorption processes at the molecular level. Throughout this paper, I show an overview of how molecular simulation can be used for the study of MOFs. I also describe how this knowledge can be employed to develop new ideas that relate the synthesis of such materials with their behaviour in specific applications relating to adsorption processes.

Keywords: Molecular simulations, Grand Canonical Monte Carlo program (GCMC), metal-organic frameworks, adsorption, porosity.

Introducción

Desde hace más de 50 años, y desde que el grupo de Metropolis realizó las primeras simulaciones mediante el método Monte Carlo,^[1] la simulación molecular ha jugado un importante y creciente papel en un amplio conjunto de áreas científicas. Su aplicación abarca desde el estudio de las propiedades termodinámicas de la materia al diseño de nuevos materiales o la síntesis de nuevos fármacos. La razón de su importancia reside en la capacidad de la simulación como valiosa alternativa a los experimentos cuando las condiciones de interés son difíciles de conseguir (por ejemplo: temperaturas y presiones extremas). Además, la simulación molecular nos ofrece la posibilidad de poder estudiar un elevado número de sistemas y condiciones de una manera rápida, sencilla y barata. Mediante la simulación somos capaces de imaginar sistemas físico-químicos hipotéticos cuyas propiedades pueden facilitar gran cantidad de información. Estas nuevas posibilidades han demostrado ser muy importantes, entre otras cosas, a la hora de proponer nuevos materiales y estructuras porosas relacionadas con la adsorción.



D. Fairén-Jiménez

Institute for Materials and Processes, School of Engineering,
University of Edinburgh, Edinburgh, EH9 3JL, United Kingdom
C-e: David.Fairen@ed.ac.uk

Recibido: 24/03/2010. Aceptado 28/04/2010

Los materiales porosos tienen una gran importancia en la industria, formando un sector fundamental dentro de la ciencia de los materiales. Por ejemplo, tanto las zeolitas como los carbones activados presentan un amplio espectro de aplicaciones dentro de la industria petroquímica, el tratamiento de aguas y la purificación y separación de gases. El interés de estos materiales reside en su estructura porosa, que les confiere un elevado volumen de porosidad y una elevada área superficial –hablamos de superficies aparentes de hasta 4000 m²/g–. Una elevada superficie aumenta la posibilidad de interacción con el material, mientras que un elevado volumen de poros permite una mayor capacidad máxima de retención. Gran parte de estos materiales son denominados microporosos, lo que supone una porosidad de tamaño inferior a 2 nm o, lo que es lo mismo, una dimensión cercana al tamaño de las moléculas. Estos materiales microporosos tienen gran interés debido a que una molécula de gas en el interior de uno de estos poros sentirá una fuerte interacción (interacciones débiles de tipo dispersivo tales como van der Waals) con el material debido a la cercanía de varias paredes del sólido. Este incremento en la interacción implica una concentración de dicho gas en la superficie del material y, por lo tanto, un proceso de adsorción. Por otro lado, cuando la concentración del gas se produce en el interior de la fase sólida del material, y no en su superficie, estaríamos hablando de un proceso de absorción.

Los procesos relacionados con la adsorción han sido conocidos desde la antigüedad,^[2] donde el carbón activado ha jugado un papel fundamental. Sin embargo, el estudio de nuevos materiales con mayores capacidades de adsorción y elevada selectividad (elevada capacidad de adsorción de un gas específico frente a otros) sigue estando muy presente, como por ejemplo para la captura de CO₂ y la lucha contra el efecto invernadero o el almacenamiento de metano e hidrógeno como combustible para automóviles. En los últimos años, y dentro del estudio de los materiales porosos, las estructuras metal-orgánicas (llamadas en inglés *metal-organic frameworks*, MOFs) han despertado un gran

interés.^[3-4] La mayor ventaja de los MOFs frente a materiales clásicos como los carbones activados o las zeolitas reside en la posibilidad de poder diseñar a medida estos materiales para una aplicación específica. La síntesis de los MOFs se realiza mediante el ensamblaje de metales y moléculas orgánicas como si fuese un juego de construcciones a nivel molecular (Figura 1). Así, si incorporamos una molécula orgánica puente de mayor tamaño, aumentaremos el tamaño de las cavidades. Además, si incorporamos sustituyentes químicos en estos puentes orgánicos, estaremos creando un material cuya superficie mostrará dichos grupos. Por otra parte, si cambiamos el metal, seguramente seremos capaces de variar las propiedades del nuevo material. Algo muy interesante desde el punto de vista de la simulación molecular es que estos materiales presentan una estructura cristalina de la que conoceremos la posición espacial de cada átomo –es decir, conoceremos sus coordenadas–, y por lo tanto seremos capaces de calcular la interacción de una molécula de gas con cada posición atómica.

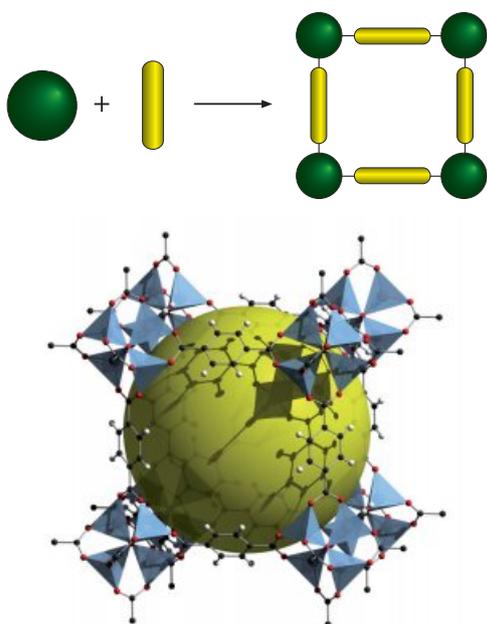


Figura 1. Representación esquemática del auto ensamblaje de los MOFs: clústeres metálicos, esferas verdes; puentes orgánicos, segmentos amarillos. Debajo está representado IRMOF-1 como estructura prototípica.⁴

Para poder identificar qué materiales son interesantes para una aplicación específica, es fundamental conocer la relación sólido-gas, o lo que es lo mismo, adsorbente-adsorbato. En este sentido, la simulación molecular facilita la conexión entre los fenómenos de adsorción a nivel molecular y el comportamiento de un material a escala macroscópica similar a cualquier experimento. Generalmente, estos experimentos tienen la forma de isoterma de adsorción, es decir, el estudio de la cantidad adsorbida de gas (masa o volumen) conforme aumenta la presión. La simulación molecular es capaz de predecir de manera cuantitativa cuál es la capacidad de adsorción de un material o, en caso de mezclas, es capaz de predecir la selectividad de un compuesto frente a los otros. Más aún,

la simulación permite un detalle a nivel molecular muy difícil de conseguir mediante métodos experimentales. Por ejemplo, en qué regiones del material –puentes orgánicos, metales– existe mayor interacción con una molécula de gas y así, dónde se produce la adsorción. Esta estrategia permite estudiar en detalle cómo influye la estructura de MOFs existentes o hipotéticos en su comportamiento durante la adsorción.

En este artículo, proporciono una visión general sobre cómo puede emplearse la simulación molecular para la caracterización de MOFs en aplicaciones relacionadas con la adsorción. La importancia del nivel de detalle que nos ofrece la simulación molecular es fundamental para desarrollar ideas concretas en la construcción de nuevos MOFs para aplicaciones específicas, así como para explicar el mecanismo del proceso de adsorción en este tipo de materiales. Me centraré en las simulaciones Monte Carlo como el método más utilizado para predecir isotermas de adsorción.

Simulación molecular: método Monte Carlo

El método Monte Carlo es una técnica estocástica, lo que significa que se basa en el uso de números aleatorios y el estudio de la probabilidad para investigar problemas reales. Puesto que la capital del juego de azar se situaba en Mónaco, el método recibió el nombre de su casino. Uno de los ejemplos más sencillos para mostrar en qué consiste el método de Monte Carlo reside la utilización del método para calcular el número π . La Figura 2 describe un círculo de radio R dentro de un cuadrado de lado $2R$, donde el área del círculo será πR^2 y el área del cuadrado $(2R)^2$.

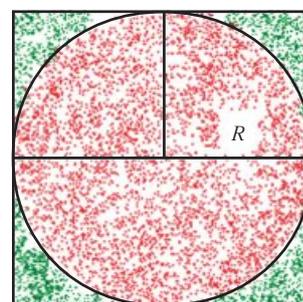


Figura 2. Representación para el cálculo de π mediante método Monte Carlo.

Así, la relación entre ambas áreas será φ :

$$\varphi = \frac{\pi R^2}{(2R)^2} = \frac{\pi}{4} \quad (1)$$

Esto significa que si escogemos N posiciones dentro de esa figura al azar –puntos verdes y rojos, en la figura–, aproximadamente $N \cdot \pi / 4$ posiciones caerán dentro del círculo (M –puntos rojos, en la figura–). Por lo tanto, podemos aproximar el valor de π mediante la ecuación:

$$M = N \cdot \varphi = \frac{N \cdot \pi}{4} \quad (2)$$

$$\pi = \frac{4 \cdot M}{N} \quad (3)$$

Por supuesto la fiabilidad para encontrar un valor de π apropiado aumentará conforme aumente el número de posiciones aleatorias (N).

El método más general para estudiar los procesos de adsorción en equilibrio es a través de la simulación Monte Carlo y el colectivo gran canónico (GCMC, de sus siglas en inglés).^[5] Esto significa que tanto el potencial químico (relacionado con la concentración o presión del gas mediante una ecuación de estado), el volumen y la temperatura del sistema se mantiene fijo, permitiendo que el número de moléculas de gas fluctúe hasta alcanzar el equilibrio, tal y como ocurre en un experimento de adsorción clásico. Cada simulación Monte Carlo consiste en millones de movimientos aleatorios: inserción de una molécula, eliminación, rotación o traslación a través de la porosidad, de los cuales solo algunos serán aceptados. De manera similar al cálculo de π mostrado más arriba, el requisito para que cada movimiento sea aceptado es que cumpla con un valor de energía acorde con la distribución de Boltzmann. Una simplificación de este proceso sería decir que un movimiento es aceptado si la nueva posición implica una estabilización en la energía del sistema. En cada punto de la isoterma se suele realizar un elevado número de movimientos aleatorios hasta comprobar que se ha alcanzado el equilibrio. A partir de este momento, los movimientos aleatorios continúan –ahora ya en equilibrio– para poder aplicar estadísticas a nuestro sistema y poder obtener los parámetros macroscópicos necesarios (por ejemplo, número de moléculas adsorbidas a cierta presión).

Para la simulación de un proceso de adsorción en compuestos cristalinos es necesario contar en primer lugar con un modelo estructural tanto del adsorbente como del gas a estudiar. El modelo de un material –es decir, la posición de cada átomo que lo conforma– se obtiene a partir de sus coordenadas cristalográficas mediante difracción de rayos-X. En la mayoría de los casos se asume que el material está totalmente activado –no tiene restos de disolvente ni precursores en el interior de la estructura– y que no presenta ningún tipo de defecto cristalino. Además, se suele admitir que la estructura es rígida y no presenta ningún tipo de flexibilidad, una idea válida para gran número de MOFs.

Entrando en mayor detalle: las interacciones entre la estructura y las moléculas de gas que tendremos en cuenta incluyen en primer lugar las interacciones dispersivas de tipo van der Waals, descritas por el potencial de Lennard-Jones (ecuación 4).

$$U_{ij} = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (4)$$

donde r_{ij} es la distancia entre los átomos i y j , ϵ es la profundidad del potencial y σ es la distancia mínima entre dos partículas. Ambos parámetros se encuentran tabulados en campos de fuerza genéricos tales como UFF, Dreiding u OPLS.^[6]

A la hora de tener en cuenta la existencia de interacciones electrostáticas de largo alcance, uno de los métodos más comunes para resolverlas es la utilización de las sumas de Ewald.^[7] Estas interacciones coulombianas pueden tener gran importancia ante la presencia de moléculas polares (CO_2 , N_2 , etc.). Previamente, es necesario calcular las cargas parciales de cada átomo en la estructura del MOF, que son una consecuen-

cia de la distinta densidad electrónica. Este cálculo se realiza mediante la mecánica cuántica a partir de, bien una estructura periódica completa, o bien a partir de un fragmento que sea capaz de representar a la estructura.^[8] Por último, en el caso del hidrógeno a baja temperatura (77 K), es necesario incluir efectos cuánticos.^[9]

Simulación molecular en los procesos de adsorción en MOFs

Isotermas de adsorción y área superficial

Existe un gran número de trabajos donde se ha empleado el método Monte Carlo para la obtención de isotermas de adsorción.^[10] Como ejemplo, la Figura 3 muestra una comparación entre una isoterma experimental y otra simulada para la adsorción de metano y dióxido de carbono sobre IRMOF-1,^[11] una estructura prototipo dentro de los MOFs. La capacidad de la simulación molecular para predecir una isoterma experimental es en ambos casos excelente, lo que demuestra el poder de las técnicas de simulación a la hora de predecir el comportamiento durante la adsorción de un material poroso de este tipo.

En muchos casos, sin embargo, puede parecer que, a primera vista, los resultados obtenidos mediante simulación difieren en gran medida de los resultados experimentales.

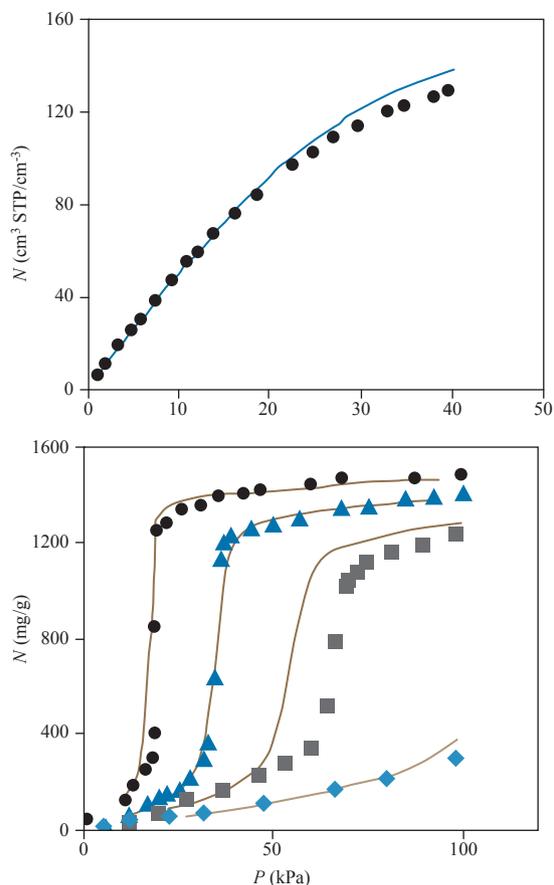


Figura 3. Comparación entre isotermas experimentales y simuladas para la adsorción en IRMOF-1. Metano a 298 K (arriba)^[11] y CO_2 a distintas temperaturas: 195 K, círculos; 208 K, triángulos; 218 K, cuadrados y 233 K, rombos (abajo).^[12] Símbolos, experimental; líneas, simulación.

Así, existen numerosos ejemplos donde la simulación predice capacidades de adsorción superiores a las experimentales.^[13] De manera general, podemos afirmar que esta discrepancia se debe a que nuestro modelo estructural es un sólido perfecto, infinito, sin ningún defecto ni molécula de disolvente en el interior de la porosidad. Al contrario, la calidad de la estructura de un sólido experimental va a depender de la síntesis, el proceso de activación del material –es decir, de la eliminación del disolvente– e incluso de su estabilidad, que podría dar lugar a colapsos de la porosidad.^[9] Estas diferencias con nuestro modelo vienen acompañadas por una disminución en la capacidad porosa observada experimentalmente y puede llegar a ser más o menos importante en función del proceso de obtención del MOF.

La capacidad de adsorción de un material suele estar relacionada con el valor de área superficial. A pesar de que en la mayoría de los sólidos microporosos el concepto de área superficial carece de sentido físico –donde es preferible hablar de volumen de microporosidad–, el *área superficial aparente* continúa siendo una característica muy importante.^[14-16] Su importancia reside en que este parámetro es capaz de cuantificar de una manera sencilla la capacidad de adsorción de cierto material para poder así compararlo con otros. El cálculo del área superficial aparente suele realizarse a través de una isoterma de N_2 y su estudio mediante la ecuación BET, pese a las limitaciones del modelo a la hora de aplicarlo a materiales microporosos.

Debido a que los MOFs son materiales cristalinos, el área superficial puede calcularse de manera geométrica; la Figura 4 representa el *área accesible* de un sólido, obtenida al hacer rodar una molécula por su superficie. Este área accesible puede calcularse mediante una integración utilizando el método Monte Carlo, donde una molécula sonda de tamaño específico –generalmente una molécula de N_2 – es insertada de manera aleatoria cerca de la superficie de la estructura, para comprobar después si solapa con los átomos que conforman el material.^[14-15] La fracción de moléculas que no solapan se utiliza para calcular el área accesible. Como demostraron Walton y Snurr,^[14] el área accesible coincide en gran medida con el área superficial aparente obtenida a partir de la ecuación BET en isotermas de adsorción de N_2 mediante simulación molecular. En ambos casos, por lo tanto, el sólido poroso a estudiar carece de cualquier defecto.

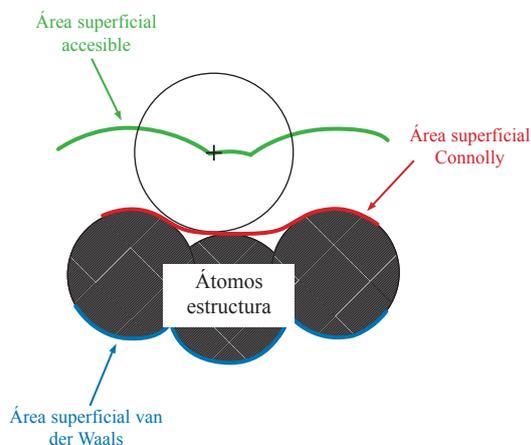


Figura 4. Definición de área superficial accesible.

Esta coincidencia entre ambos valores nos va a permitir disponer de un parámetro sencillo de calcular que juzgue la calidad de un MOF. Las discrepancias entre los valores experimentales de área superficial aparente y área accesible van a ser un indicativo de que existe algún problema, y no necesariamente en nuestro modelo. Así, un valor de superficie aparente –experimental– menor que el área accesible –simulada– muestra una posible existencia de moléculas de disolvente en el interior de la porosidad, colapsos en la porosidad, etc.

A modo de ejemplo mostramos una isoterma experimental de nitrógeno sobre una estructura que aquí denominamos I_{ACT} (Figura 5).^[17] Este material se sometió a un estudio del proceso de activación a distintas temperaturas para poder ver la evolución de su capacidad de adsorción. El área superficial aparente obtenida a partir de la ecuación BET dio un rango de valores situado entre $3,5 \text{ m}^2/\text{g}$ (temperatura de activación de $110 \text{ }^\circ\text{C}$) y un máximo de $244 \text{ m}^2/\text{g}$ (temperatura de activación de $140 \text{ }^\circ\text{C}$). A pesar de esta mejora, tal y como se comprobó mediante análisis elemental, no fue posible eliminar la totalidad del disolvente en el que se sintetizó el material. De hecho, la superficie accesible obtenida mediante simulación molecular en la estructura perfecta y sin defectos fue de $414 \text{ m}^2/\text{g}$, lo que puede ser considerado como el máximo teórico que se podría alcanzar.

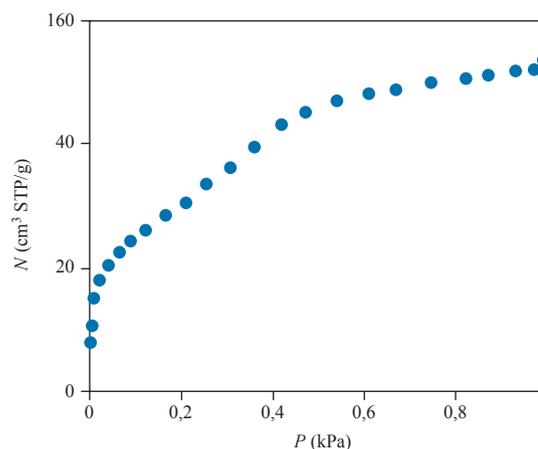


Figura 5. Isoterma de adsorción experimental de N_2 sobre I_{ACT} a 77 K .

Calor de adsorción: microcalorimetría

Las isotermas de adsorción son el método más utilizado para la caracterización de sólidos porosos debido a la sencillez del método experimental y la cantidad de información que facilita. Sin embargo, la microcalorimetría de adsorción es capaz de complementar esta información al poder obtener de manera directa la entalpía de adsorción. En otras palabras, es capaz de cuantificar las interacciones dentro de nuestro sistema. En materiales con superficies homogéneas, la entalpía de adsorción permanece constante mientras avanza la adsorción, mientras que los MOFs, debido a la existencia de cavidades de distintos tamaños y la unión de clústeres metálicos y puentes orgánicos, presentan superficies muy heterogéneas donde la entalpía de adsorción disminuye paulatinamente. En este tipo de materiales, las moléculas

se adsorberán en primer lugar en los centros activos que presentan una mayor interacción, por ejemplo esquinas y metales, para ir ocupando poco a poco aquellos lugares donde exista una interacción de menor intensidad.^[16] Asimismo, a medida que aumenta el grado de llenado, la interacción entre moléculas de gas adsorbidas jugará un papel fundamental. Es importante recalcar que mientras que el acceso a las técnicas experimentales de microcalorimetría de adsorción se encuentra más limitado, la simulación molecular nos permite obtener información similar de manera rápida y sencilla.

La utilidad de la calorimetría de adsorción se puede demostrar en el estudio de la selectividad de los MOFs ante una serie de gases.^[18] Definimos la selectividad de un material ante dos gases *A* y *B* mediante la ecuación (5):

$$S = \left(\frac{x_A/X_B}{y_A/y_B} \right) \quad (5)$$

donde x_i es la fracción molar adsorbidas de la especie *i*, e y_i es la fracción molar inicial, antes del proceso de adsorción. A medida que aumente la afinidad del material por el compuesto *A*, el valor de X_A aumentará y a su vez lo hará

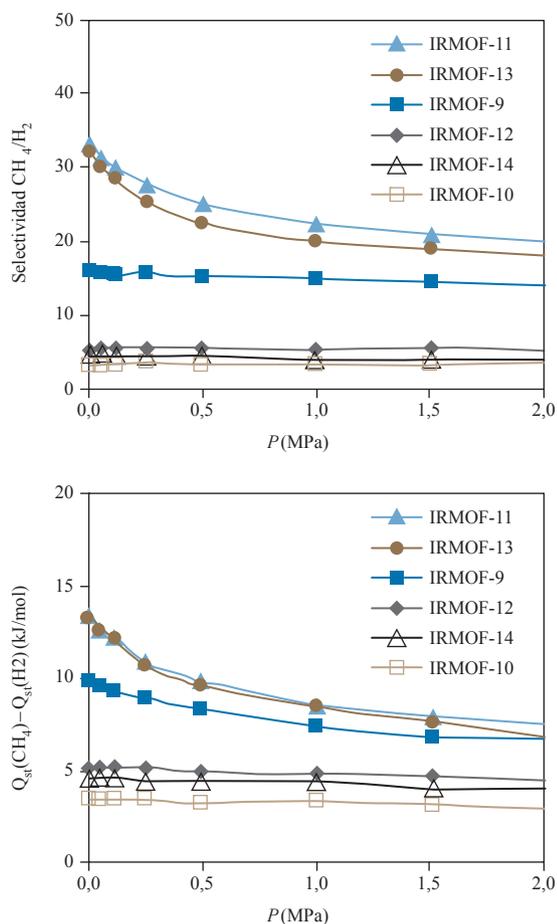


Figura 6. Adsorción de CH_4 e H_2 en distintos MOFs a partir de una mezcla binaria equimolecular a 298 K, (arriba) selectividad de CH_4 sobre H_2 y (abajo) diferencias entre los calores isostéricos de adsorción, relacionados con la interacción sólido-gas.^[18]

la selectividad. Ahora, si comparamos la selectividad de una serie de MOFs ante una mezcla de metano e hidrógeno, veremos distintas evoluciones a medida que aumenta la presión en el sistema. A la hora de comparar la evolución en la selectividad con la diferencia entre las entalpías de adsorción de metano e hidrógeno comprobamos como los perfiles son similares (Figura 6). La lógica se encuentra en que el gas que presente una mayor interacción con el material será adsorbido de manera preferente en la porosidad, incrementando su selectividad.

Asimismo, el estudio de la entalpía de adsorción es capaz de facilitarnos información sobre el proceso de adsorción. El valor de la entalpía de adsorción depende, como ya indicamos más arriba, del tamaño y la forma de la porosidad, así como de los grupos químicos que se encuentren en la superficie. De esta manera, un salto en las curvas de la entalpía de adsorción puede ser un indicativo de cambios en la estructura cristalina provocados por la adsorción de un gas.^[19] Estos cambios en la estructura cristalina suelen denominarse bien como “efecto puerta”^[20] o bien como “breathing”;^[21] en ambos casos se produce un cambio entre dos configuraciones de la estructura que provoca un incremento importante en el volumen y forma de la porosidad (Figura 7) y, por lo tanto, en las interacciones con las moléculas de gas. La simulación molecular a partir de las dos configuraciones de la estructura y su posterior comparación permiten confirmar este fenómeno de manera sencilla.

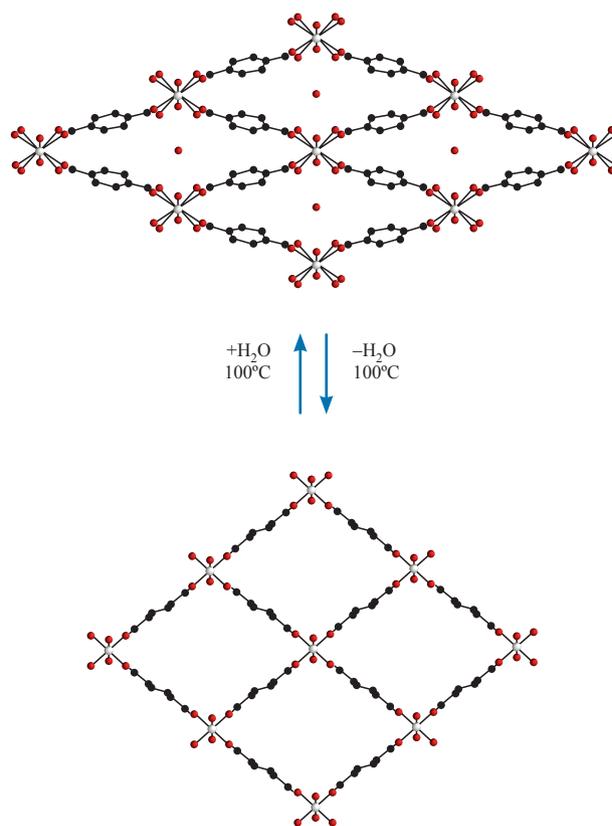


Figura 7. Distintas conformaciones de la estructura MIL-53(Al) que ilustran el mecanismo de *breathing*.^[21]

Mecanismos de adsorción I: aproximación a escala microscópica

La simulación molecular no solo ayuda a la interpretación de los resultados experimentales sino que es, en sí misma, una importante herramienta a la hora de entender los mecanismos de adsorción. La simulación molecular no solo permite la predicción de medidas macroscópicas como hemos visto (isotermas, entalpía de adsorción), sino que nos ofrece una imagen del proceso de adsorción a escala molecular. Así, somos capaces de obtener un mapa tridimensional de la energía potencial de un material al ir colocando una molécula de gas a lo largo de su superficie, para después calcular la interacción sólido-gas.^[22] Estos mapas mostrarán los lugares donde existe una mayor interacción, y por lo tanto cuáles son las regiones preferentes en el proceso de adsorción.

Los mapas por sí solos no indican cuál es el mecanismo de llenado de la porosidad a medida que aumenta la presión –y el número de moléculas de gas– durante el proceso de adsorción. Para estudiar este proceso tenemos distintas posibilidades, como por ejemplo la utilización de *snapshots*, distribución de densidades o histogramas de energía. Un *snapshot* se consigue cuando, una vez alcanzado el equilibrio, tomamos una sola configuración dentro del proceso de simulación molecular. O lo que es lo mismo: una posición en equilibrio –energéticamente posible– de las moléculas de gas en el interior de la porosidad, dando una imagen clara sobre el grado de llenado de la porosidad y los lugares donde las moléculas se encuentran adsorbidas. Por otro lado, la distribución de densidades engloba la localización

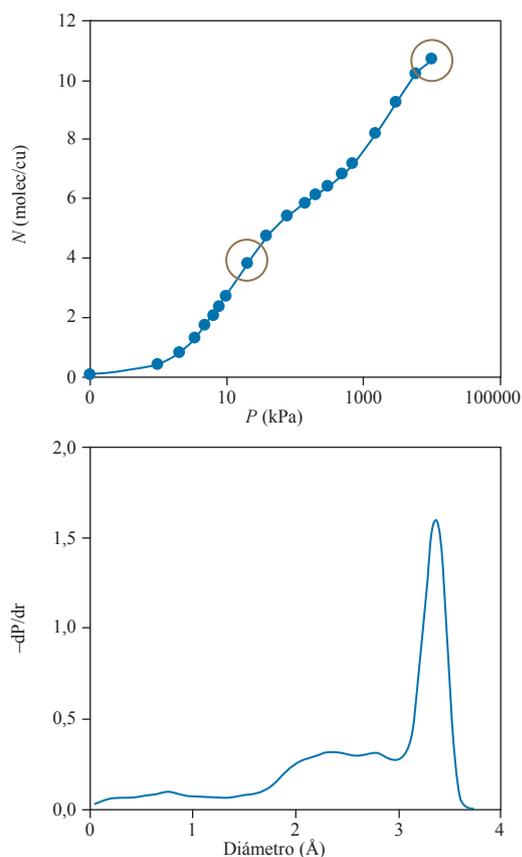


Figura 8. (Arriba) Isotherma de adsorción simulada de H₂ sobre 1_{ACT} a 77 K y (abajo) distribución de tamaños de poros.

de un elevado número de configuraciones; es decir posiciones energéticamente posibles. La distribución de densidades nos da información no solo sobre los lugares donde la localización de moléculas de gas es mayor, sino también sobre el desorden de las moléculas en el proceso de adsorción. Por último, los histogramas de energía cuantifican la información obtenida a partir de la distribución de densidades, ya que determinan y clasifican la energía de interacción sólido-gas y gas-gas.

Voy a mostrar un ejemplo sobre cómo podemos utilizar la simulación para visualizar el mecanismo de adsorción. La Figura 8 muestra la simulación de una isoterma de adsorción de hidrógeno a 77 K sobre la estructura 1_{ACT} anterior. La isoterma presenta un pequeño escalón en torno a 100 kPa y una cantidad adsorbida de seis moléculas por celda unidad. Los escalones en las isotermas se relacionan con el llenado de distintos tipos de cavidades,^[22] pese a que esta estructura presenta un solo tipo de microporos, tal y como muestra la distribución de tamaños de poros obtenida de manera geométrica. En este caso, una molécula de hidrógeno se inserta en cada cavidad (seis cavidades por celda unidad) hasta que la elevada presión constriñe una segunda molécula de hidrógeno por cavidad hasta un máximo de doce moléculas por celda unidad.

El proceso de adsorción se ha estudiado mediante el análisis de la distribución de densidades en la isoterma antes (20 kPa) y después (11300 kPa) del escalón (ver círculos rojos en Figura 8, izquierda). Antes del escalón, las moléculas de hidrógeno tienen libertad para moverse en el interior de las cavidades sin que exista ninguna limitación espacial, como puede observarse en la distribución ancha de las densidades (Figura 9). Sin embargo, cuando el número de moléculas adsorbidas aumenta, el número adicional de moléculas de hidrógeno hace disminuir esta libertad, limitando las posiciones a dos lugares fijos en el interior de las cavidades y permitiendo un mejor empaquetamiento. Los *snapshots* antes del salto confirman que la porosidad se encuentra ocupada por una molécula por cavidad (seis moléculas por celdilla unidad), mientras que

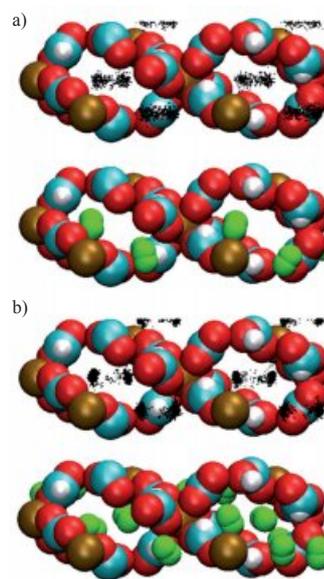


Figura 9. Adsorción de H₂ en 1_{ACT} a 77 K. Distribución de densidades (arriba, puntos negros) y *snapshots* (abajo, esferas verdes) a, a) 20 kPa y b) 11300 kPa. Vista a lo largo del eje-Z.

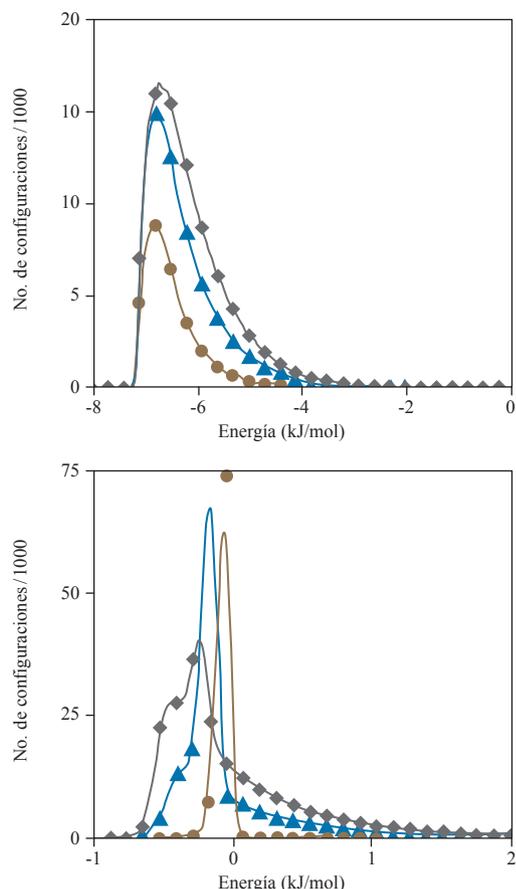


Figura 10. Histogramas de energía durante la adsorción de H_2 en I_{ACT} a 77 K. Interacción sólido- H_2 (arriba) e interacción H_2 - H_2 (abajo). 4,7 moléc/celdilla unidad, círculos negros; 8,2 moléc/cu, triángulos rojos y; 10,7 moléc/cu, rombos verdes.

a presiones superiores se encuentra ocupada por dos moléculas por cavidad (doce moléculas por celdilla unidad). La localización de las moléculas de hidrógeno obtenida mediante simulación molecular ha sido contrastada con las posiciones obtenidas mediante difracción de neutrones.

La Figura 10 muestra los histogramas de energía a distintos grados de llenado. La energía potencial entre las moléculas de hidrógeno y el sólido no se ve afectada por el número de moléculas adsorbidas, como demuestra la distribución unimodal constante. Por otro lado, a altos grados de llenado, tanto el empaquetamiento de las moléculas de hidrógeno en el interior del sólido como las interacciones hidrógeno-hidrógeno adquieren un papel importante. La inserción de una segunda molécula tras el escalón cambia significativamente el perfil de la interacción hidrógeno-hidrógeno comparado con la situación donde existía una sola molécula por cavidad. Más aún, podemos ver cómo tras el escalón existe un incremento en las fuerzas repulsivas entre moléculas de hidrógeno.

Mecanismos de adsorción II: explicación de comportamientos no comunes

La adsorción de gases en materiales microporosos, como los carbones activados o las zeolitas, suelen presentar una isoterma de Tipo I según la clasificación de la IUPAC. En este tipo de isothermas, la cantidad adsorbida de un cierto gas

aumenta rápidamente a presiones bajas debido a la elevada interacción que existe entre el sólido y el gas. Sin embargo, cuando la interacción es débil, como ocurre en materiales con poros de mayor tamaño, la isoterma suele adquirir una forma Tipo V (Figura 11). En la mayoría de los MOFs microporosos, la forma de las isothermas es de Tipo I, aunque es común observar escalones durante el proceso de adsorción a baja temperatura (ver Figura 7) o comportamientos únicos de este tipo de materiales, como el “efecto puerta” o “breathing” presentados más arriba donde ya hemos dicho que la simulación molecular puede servir para explicar el proceso.

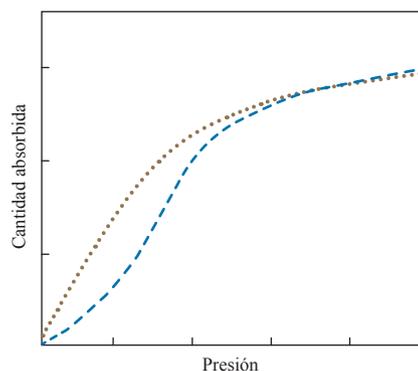


Figura 11. Isothermas Tipo I (línea punteada) y Tipo V (línea rallada) según la clasificación de la IUPAC.

Por otro lado se han observado isothermas de Tipo V en MOFs microporosos durante la adsorción de CO_2 a 273 K.^[23] Walton y colaboradores^[12] completaron este trabajo mediante una combinación de técnicas experimentales y simulación molecular. La simulación molecular permitió estudiar dos escenarios diferentes, uno teniendo en cuenta tan solo las interacciones de tipo dispersivo (van der Waals) y otro en el que se incluyeron las interacciones electrostáticas que existen con la molécula de CO_2 debido a su momento cuadrupolar. Tras la comparación con las isothermas experimentales, comprobaron que la existencia de isothermas Tipo V, frente a Tipo I, se debía a la existencia de interacciones electrostáticas en el sistema.

Sin embargo, hemos comprobado recientemente en Edimburgo cómo este fenómeno se observa experimentalmente no solo durante la adsorción de CO_2 sino también duran-

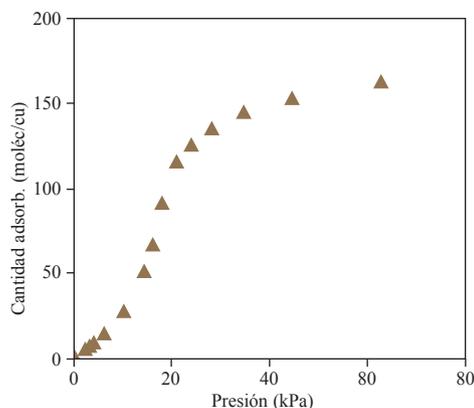


Figura 12. Isotherma de adsorción simulada de metano sobre IRMOF-1 a 150 K mostrando una isoterma Tipo V.

te la adsorción de gases apolares como metano y etano.^[24] La simulación molecular nos ha permitido evaluar en detalle un elevado número de sistemas y condiciones: distintos MOFs, distintos gases y distintas temperaturas entre 50 y 400 K. Más aún, nos ha permitido cuantificar la interacción sólido-gas y gas-gas en todo momento. Así, hemos comprobado como la adsorción de CH₄ sobre ciertos MOFs microporosos a baja temperatura adquiere una forma Tipo V (Figura 12), que cambia a una esperable de Tipo I al aumentar la temperatura (Figura 13). Asimismo, la temperatura de transición se ve influenciada por el tamaño de la porosidad (y por lo tanto la interacción sólido-gas) como por el tipo de adsorbato (y por lo tanto la interacción gas-gas).

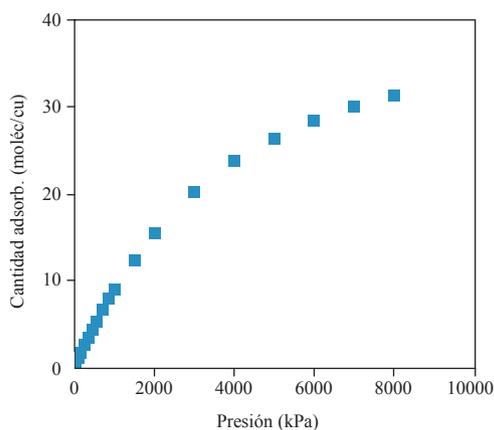


Figura 13. Isoterma de adsorción simulada de metano sobre IRMOF-1 a 300 K mostrando una isoterma Tipo I.

Conclusiones

La simulación molecular juega un papel cada vez más importante en la comprensión de los fundamentos de los procesos de adsorción en materiales porosos, y de manera especial en los MOFs debido a su estructura cristalina. Además, contribuye de manera notable al desarrollo de nuevos MOFs para aplicaciones específicas. La técnica Monte Carlo es capaz de predecir isothermas de adsorción, calores de adsorción y centros activos los cuales comparan muy bien con los resultados experimentales. Por otra parte, el conocimiento alcanzado hasta la fecha demuestra la utilidad de la simulación molecular como herramienta para el diseño de nuevos candidatos destinados al almacenamiento y separación de gases. Por último, es capaz de facilitar información de manera rápida, sencilla y barata sobre un amplio rango de sistemas donde, en el caso de requerir un estudio experimental, éste podría llegar a ser muy costoso en términos de tiempo y dinero.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado gracias a la financiación de la Comisión Europea a través del programa *Marie Curie Intra-European fellowships* (PIEF-GA-2009-236665).

Quiero agradecer a la Dra. Tina Düren, al Prof. Nigel A. Seaton y a Lluna Gallego Segrelles la ayuda prestada a lo largo de este trabajo.

Referencias

1. N. Metropolis. *The beginning of the Monte Carlo method*. Los Alamos Science, **1987**, 125.
2. E. Robens. En: *Characterization of Porous Solids III*. Eds: J. Rouquerol, F. Rodriguez-Reinoso, K.S.W Sing y K.K Unger. Elsevier **1994**, Amsterdam, 109.
3. E. A. Tomic, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1965**, 9, 3745
4. M. Eddaoudi, J. Kim, N. Rosi, D. Vodak, J. Wachter, M. O’Keeffe y O. M. Yaghi, *Science* **2002**, 295, 469–472; H. K. Chae, D. Y. Siberio-Perez, J. Kim, Y. B. Go, M. Eddaoudi, J. A. Matzger, M. O’Keeffe y O. M. Yaghi, *Nature* **2004**, 427, 523–527.; H. Deng, C. J. Connon, H. Furukawa, R. B. Ferreira, J. Towne, C. B. Knobler, B. Wang y O. M. Yaghi, *Science* **2010**, 327, 846–850.
5. Para una amplia descripción de la utilización de GCMC ver: D. Frenkel y B. Smit. En: *Understanding Molecular Simulations: From Algorithms to Applications*, Academic Press, San Diego, **2002**.
6. A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard y W. M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10024–10039; S. L. Mayo, B. D. Olafson y W. A. Goddard, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 8897–8909; W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell y J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11225–11236.
7. P. Ewald, *Annals Phys* **1921**, 64, 253–287.
8. M. Tafipolsky, S. Amirjalayer, R. Schmid, *Micro- and Mesoporous Materials* **2010**, 129, 304–318.
9. J. Liu, J. T. Culp, S. Natesakhawat, B. C. Bockrath, B. Zande, S. G. Sankar, G. Garberoglio y J. K. Johnson, *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 9305–9313.
10. S. Keskin, J. Liu, R. B. Rankin, J. K. Johnson y D. S. Sholl, *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2008**, 48, 2355–2371.
11. T. Düren, L. Sarkisov, O. M. Yaghi y R. Q. Snurr, *Langmuir* **2004**, 20, 2683–2689.
12. K. S. Walton, A. R. Millward, D. Dubbeldam, H. Frost, J. J. Low, O. M. Yaghi y R. Q. Snurr, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 406–407.
13. D. Fairen-Jimenez, P. Lozano-Casal, T. Düren, *Assessing Generic Force Fields to Describe Adsorption on Metal-organic Frameworks*, The Royal Society of Chemistry, **2009**, p. 80–87.
14. K. S. Walton y R. Q. Snurr, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 8552–8556.
15. T. Düren, F. Millange, G. Férey, K. S. Walton y R. Q. Snurr, *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 15350–15356.
16. J. Rouquerol, J. Rouquerol y K. Sing. En: *Adsorption by powders and porous solids*, Academic Press, San Diego, CA, **1999**.
17. A. Rossin, D. Fairen-Jimenez, T. Düren, G. Giambastiani, A. Giannasi, M. Peruzzini y C. Ziparo, *J. Phys. Chem. C. Enviado*.
18. B. Liu, Q. Yang, C. Xue, C. Zhong, B. Chen y B. Smit, *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112, 9854.
19. N. A. Ramsahye, G. Maurin, S. Bourrelly, P. L. Llewellyn, T. Loiseau, C. Serre y G. Férey, *Chem. Commun.* **2007**, 3261–3263.
20. K. Uemura, R. Matsuda y S. Kitagawa, *J. Sol. State Chem.* **2005**, 178, 2420–2429.
21. C. Serre, F. Millange, C. Thouvenot, M. Noguès, G. Marsolier, D. Louër y G. Férey, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13519–13526; G. Férey y C. Serre, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1380–1399.
22. A. Vishnyakov, P. I. Ravikovitch, A. V. Neimark, M. Bulow y Q. M. Wang, *Nano Lett.* **2003**, 3, 713–718.
23. A. R. Millward y O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17998–17999.
24. D. Fairen-Jimenez, N. A. Seaton y T. Düren. *Langmuir*, en prensa.

Nuevas alternativas para realizar cicloadiciones basadas en la utilización de catalizadores de oro y platino

Fernando López, Beatriz Trillo, Isaac Alonso, Moisés Gulías, José L. Mascareñas

Resumen: En los últimos cinco años el desarrollo de nuevos procesos de cicloadición de sistemas insaturados no activados con catalizadores de Pt y Au ha experimentado una evolución muy notable. En el presente artículo se resumen algunos de los avances más recientes en este campo, poniendo un énfasis especial en el mecanismo y en las diferencias entre éstas y otras cicloadiciones previas, catalizadas por otros metales de transición.

Palabras clave: Cicloadición, catálisis, oro, platino, alquino, aleno.

Abstract: In the past five years there has been an extraordinary development of new Pt- and Au-catalyzed cycloaddition processes using non-activated unsaturated substrates. This article summarizes some of the most recent advances and breakthroughs in this field, placing special emphasis on the mechanisms and the differences between these and previous cycloaddition processes, catalyzed by other transition metals.

Keywords: Cycloaddition, catalysis, gold, platinum, alkyne, allene.

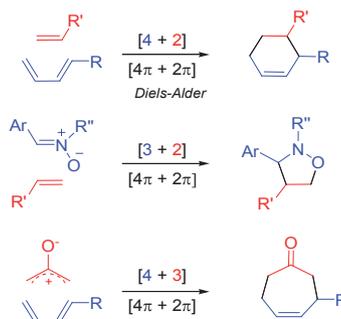
Introducción

En la síntesis orgánica del siglo XXI, aspectos como la eficiencia (pocas etapas, buenos rendimientos, elevado estereocontrol), versatilidad (posibilidad de obtener fácilmente análogos del producto), economía (reacciones catalíticas y reactivos baratos) y ecología (procesos no contaminantes) ocupan una posición prioritaria en el diseño de una ruta sintética.^[1] Una de las formas más atractivas para incorporar estos conceptos se basa en el diseño, desarrollo y utilización de transformaciones que proporcionen un incremento considerable de la complejidad molecular y estereoquímica en una etapa. Sin duda, una de las herramientas sintéticas que mejor se adapta a este perfil son las reacciones de cicloadición, pues permiten la construcción regio-, estereo- e incluso enantioselectiva de ciclos de diversos tamaños mediante la adición simple de dos o más moléculas, y normalmente con una notable economía atómica.^[2]

Las reacciones de cicloadición pueden inducirse mediante calor, luz, altas presiones, sonicación, o usando ácidos de Lewis, catalizadores orgánicos o catalizadores organometálicos. De forma simplificada, las cicloadiciones se pueden clasificar como procesos prohibidos o permitidos por las reglas de Woodward-Hoffmann,^[3] y la teoría de orbitales frontera de Fukui.^[4] Aquellas permitidas pueden, a priori, ocurrir espontáneamente o mediante calentamiento, mientras

que las prohibidas necesitan de condiciones fotoquímicas, iniciadores radicalarios u otros agentes promotores.

Sin duda, la reacción de cicloadición más estudiada es la cicloadición de Diels-Alder.^[5] Globalmente, es un proceso muy sencillo en el que un dieno conjugado (componente 4π) y un dienófilo (componente 2π) reaccionan entre sí formando dos nuevos enlaces *sigma*, que dan lugar al ciclo de seis miembros como producto de reacción. Por tanto, se trata de un proceso $[4\pi+2\pi]$ permitido que puede transcurrir térmicamente. El impacto de estas cicloadiciones en síntesis orgánica está fuera de toda duda. De hecho, constituyen uno de los métodos sintéticos más utilizados hoy en día en la síntesis de productos naturales, en cualquiera de sus versiones, utilizando componentes totalmente carbonados (p. ej. dienos y alquenos) o componentes con heteroátomos (reacciones de hetero Diels-Alder). Existen otros tipos de procesos $[4\pi+2\pi]$ isoelectrónicos con la Diels-Alder, y por tanto también permitidos, como las cicloadiciones dipolares $[3+2]$ entre 1,3-dipolos y dipolarófilos,^[6] o las cicloadiciones $[4+3]$ entre cationes alílicos y dienos.^[7] Ambos procesos también han sido ampliamente estudiados, y se han utilizado con frecuencia para la construcción de ciclos de cinco y siete miembros, respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1. Reacción $[4+2]$ de Diels-Alder y otros procesos isoelectrónicos $[3+2]$ y $[4+3]$.

A pesar de la gran versatilidad de estos tipos de cicloadiciones, es importante resaltar que en la mayoría de los casos se requiere la presencia de grupos funcionales que activen



F. López¹ I. Alonso² B. Trillo² M. Gulías² J. L. Mascareñas²

¹ Instituto de Química Orgánica General, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006, Madrid
C-e: fernando.lopez@iqog.csic.es

² Departamento de Química Orgánica, Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares. Universidad de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela.

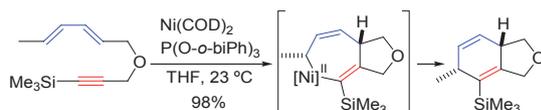
Recibido: 25/03/2010. Aceptado 07/05/2010

los componentes retirando o aportando densidad electrónica (p. ej. $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$, SO_2Ph , etc). De este modo, los orbitales HOMO y LUMO de ambos componentes adquieren la energía y propiedades adecuadas para interactuar y experimentar la reacción de cicloadición con buenas selectividades y a temperaturas moderadas. Adicionalmente, y dependiendo del caso, el proceso de cicloadición puede inducirse mediante la activación de alguno de los componentes con ácidos de Lewis.

En general, la reactividad de sistemas insaturados no activados (dobles y triples enlaces sin estos grupos electron-dadores o atractores) es mucho menor, y por ello normalmente se necesitan condiciones extremas o métodos especiales para obtener buenos rendimientos de los cicloaductos. En este sentido, la catálisis con metales de transición proporciona soluciones muy interesantes, ya que el metal polariza temporalmente el enlace insaturado no activado al que se coordina, modificando significativamente su reactividad. Esta activación metálica permite, por ejemplo, realizar a temperatura ambiente cicloadiciones que de otro modo requerirían temperaturas extremas. Pero además de poder acelerar cicloadiciones permitidas por las reglas de simetría, el uso de complejos de metales de transición también ha abierto nuevas oportunidades metodológicas y ha llevado al descubrimiento de cicloadiciones inviables en condiciones clásicas.^[8] No menos importante, el uso de catalizadores metálicos también facilita el desarrollo de variantes enantioselectivas, mediante el uso de ligandos quirales.

En este punto es importante apuntar que aunque las reacciones de cicloadición catalizadas por metales implican la formación de especies organometálicas intermedias y en general no ocurren mediante reordenamientos estereoelectrónicos clásicos, desde un punto de vista “formal” también se pueden considerar cicloadiciones.

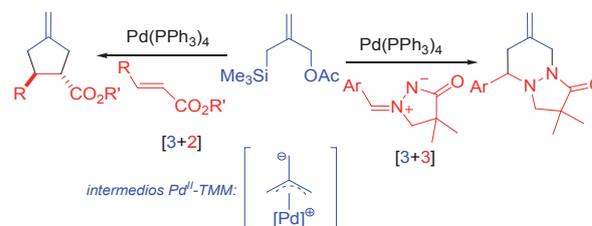
Aunque el interés por desarrollar cicloadiciones de sustratos no activados con metales de transición ya se puso de manifiesto a mediados del siglo XX, no fue hasta los años ochenta y noventa cuando se comenzó a trabajar en este campo de forma intensa. Desde entonces la actividad en el área ha continuado creciendo de manera muy significativa, sin demostrar signos de debilitamiento. Uno de los primeros ejemplos eficientes consistió en una cicloadición [4+2] entre alquinos y dienos no activados.^[9] Aunque estas reacciones pueden transcurrir sin catalizador a 150 °C, el catalizador de níquel permitió realizar la transformación a temperatura ambiente y con excelentes rendimientos y estereoselectividades (Esquema 2). Los autores propusieron que la reacción transcurre a través de especies níquelacíclicas intermedias.



Esquema 2. Cicloadición [4+2] entre alquinos y dienos no activados a temperatura ambiente, usando catalizadores de Ni.

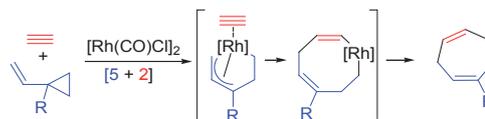
Paulatinamente, se fueron desarrollando otros tipos de reacciones incluso más interesantes, ya que se realizan entre componentes que sólo pueden reaccionar en presencia del catalizador metálico apropiado. Así, por ejemplo se descubrieron procesos [2+1], [2+2], [3+2], [4+2], [3+3] ó

[2+2+2], que permiten construir de manera eficiente ciclos de entre 3 y 6 eslabones.^[8] Los catalizadores más utilizados para inducir estas cicloadiciones se basan en complejos de Ru, Rh, Ir, Pd, Ni, Co y Cu. En el Esquema 3, vemos por ejemplo, dos cicloadiciones [3+2] y [3+3] de especies de Pd-trimetilenometano (Pd-TMM).^[10]



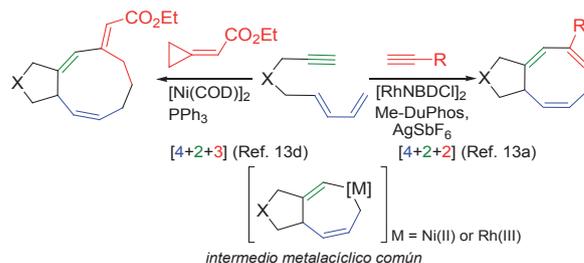
Esquema 3. Cicloadiciones [3+2] y [3+3] catalizadas por Pd, mediante intermedios de tipo Pd-trimetilenometano.

Además de estas cicloadiciones para dar ciclos de tamaño pequeño, a lo largo de estas dos últimas décadas también se han desarrollado otras que permiten acceder a ciclos de 7, 8 ó 9 miembros, mucho más difíciles de preparar mediante métodos clásicos. En este contexto, por ejemplo, cabe resaltar las cicloadiciones [5C+2C] para formar cicloheptenos, utilizando vinilciclopropanos como componentes de 5C y alquinos, alquenos o alenos como componentes de 2C. Estas cicloadiciones, que no son posibles en condiciones térmicas, pueden inducirse con catalizadores de Rh y Ru (Esquema 4), e incluso de forma enantioselectiva usando complejos quirales de Rh.^[11]



Esquema 4. Cicloadiciones [5+2] y catalizadas por complejos de Rh.

Otros catalizadores de Rh, Pd o Ni también permiten acceder a ciclos de siete miembros mediante procesos [4+3], ó acoplamiento multicomponente de tipo [3+2+2], [3+3+1] ó [4+2+1], entre otros.^[12] En cuanto a la síntesis de carbociclos de ocho miembros, podríamos destacar las cicloadiciones [4+4] catalizadas por Ni u otras de tipo [4+2+2] catalizadas por complejos de Rh o Ru (Esquema 5).^[13a-c] Muy recientemente, se ha descrito un primer ejemplo de síntesis de ciclononanos mediante cicloadiciones [4+2+3] catalizadas por Ni,^[13d] utilizando como precursores un dieno (4C), un alquino (2C) y un alquilidenociclopropano (3C) (Esquema 5).



Esquema 5. Cicloadiciones [4+2+2] y [4+2+3] catalizadas por Rh^[13a] y Ni^[13d] respectivamente.

En general, la viabilidad de estas y otras cicloadiciones catalizadas por metales como Rh, Ru, Pd, Ni o Co se basa en la gran capacidad que tienen estos metales de transición para experimentar procesos redox, como ciclometalaciones oxidantes, adiciones oxidantes o eliminaciones reductoras. Por ello, la gran mayoría de estas reacciones implican la formación de metalaciclos intermedios que proporcionan el aducto final mediante una última etapa de eliminación reductora, tal y como se ha mostrado en los Esquemas 2, 4 y 5.

Nuevas oportunidades con Au y Pt

En los últimos cinco años, la catálisis homogénea con otros metales de transición como Pt, y muy especialmente Au, ha experimentado un crecimiento verdaderamente exponencial. Los efectos relativistas, muy marcados en estos metales (que adquieren un máximo en el oro) ayudan a racionalizar la reactividad observada con los catalizadores de Au(I y III) y Pt(II).^[14] La contracción de los orbitales 6s de estos metales, así como la expansión de los orbitales 5d, consecuencia directa de estos efectos relativistas, les confieren atributos especiales y diferenciadores. En concreto, la mayor retención de los electrones de los orbitales 5d, podría estar detrás de la escasa propensión que tienen estos complejos (de Pt(II) y en particular los de Au(I)) para participar en procesos redox, como los vistos para Ru, Rh, Pd o Ni, entre otros. De la misma forma, los efectos relativistas también determinan que estos complejos sean buenos ácidos de Lewis blandos, con una elevada carbofilia (afinidad por electrófilos blandos como los sistemas π insaturados). Esta quimioselectividad es especialmente interesante ya que les confiere un potencial extraordinario para generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a partir de alquinos, alquenos o alenos, incluso en sustratos provistos de heteroátomos. Finalmente, la posibilidad de modular estas propiedades a través de ligandos unidos al metal (fosfinas, carbenos *N*-heterocíclicos, etc.) hace que estos catalizadores, y muy en particular los complejos de Au(I) de tipo $[L-Au]^+$, exhiban un potencial excepcional para el desarrollo de nuevos procesos sintéticos catalíticos, eficientes, versátiles y económicos.^[15]

En este contexto, un buen número de grupos de investigación ha trabajado intensamente en los últimos años en el diseño y desarrollo de nuevas reacciones de cicloadición inducidas por complejos de Au(I y III) y Pt(II), por lo que el campo ha experimentado una expansión muy notable en los últimos cinco años.^[16] En los siguientes apartados, resumiremos algunos de los avances más importantes, clasificando los procesos en función del tipo de sistema insaturado que inicialmente se compleja con el catalizador de Pt u Au, desencadenando la transformación.

Cicloadiciones iniciadas por complejación a alquinos

La mayor parte de las investigaciones sobre catálisis homogénea con Au(I y III) y muchas con Pt(II) se han centrado en explotar su capacidad para activar alquinos, promoviendo quimioselectivamente ataques nucleofílicos sobre estos sistemas insaturados, incluso en presencia de alenos o alquenos (Figura 1). Aunque a priori estas sales metálicas

se complejan de forma similar a alquinos o alquenos, se ha visto que los nucleófilos tienen una preferencia cinética por el ataque a los sistemas alquinílicos activados.

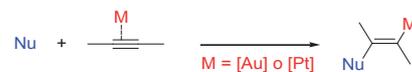
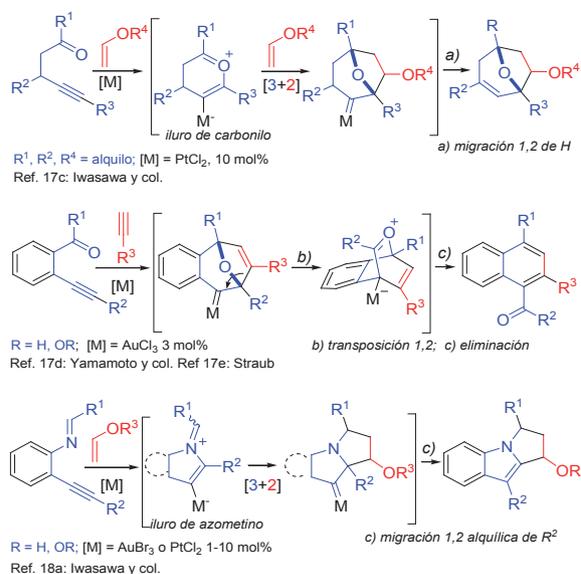


Figura 1. Activación de alquinos con sales de oro o platino. [Au] o [Pt]: Au(I), Au(III) o Pt(II).

Sobre la base de esta reactividad, diferentes grupos como los de Yamamoto, Oh, Iwasawa o Zhang demostraron que a partir de γ -alquil carbonilos es posible generar especies dipolares como iluros de carbonilo, que participan en cicloadiciones [3+2] con otros alquinos o con olefinas presentes en el medio. En esta cicloadición se genera un carbeno de Au o Pt que puede evolucionar de distintas formas dependiendo del catalizador y sustrato empleados, lo que permite acceder a una variedad de sistemas policíclicos muy interesantes (Esquema 6).^[17]

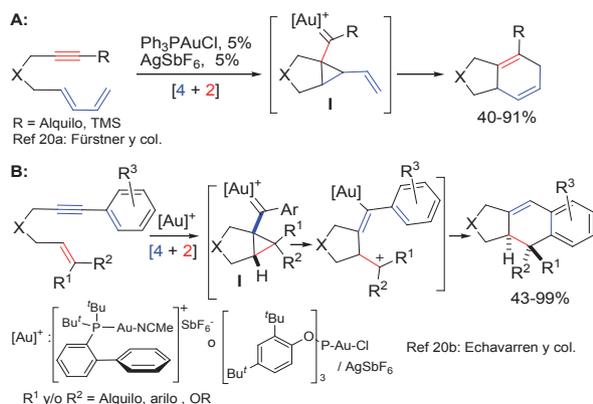
Si en vez de cetonas o aldehídos, se utilizan iminas, se generan iluros de azometino que también participan en cicloadiciones [3+2] con alquenos.^[18] Por tanto, en estos procesos se utilizan los complejos metálicos para generar especies dipolares intermedias que son las que experimentan la reacción de cicloadición.



Esquema 6. Cicloadición de iluros de carbonilo y azometino generados por activación de un alquino con complejos de Pt o Au.

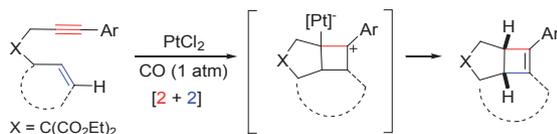
La activación de alquinos también se ha empleado para promover cicloadiciones [4+2] entre alquinos y dienos no activados. El mecanismo difiere por completo con el propuesto previamente en el Esquema 2, demostrando los diferentes comportamientos de las sales de Au con respecto a otros metales de transición (Rh, Ru, Ni, Pd,...). Desde el punto de vista mecanístico se ha propuesto que la reacción transcurre mediante una etapa inicial de activación del alquino que conlleva la generación de un ciclopropilcarbeno intermedio de tipo I.^[19] Esta especie evoluciona al producto [4+2] mediante un reordenamiento en el que se regenera el catalizador (Esquema 7, A).^[20a]

La utilización de 1-aryl 1,6-eninos también permite realizar un tipo distinto de cicloadición [4+2] catalizada por complejos de Au(I) catiónicos (Esquema 7, B).^[20b] En este caso, el intermedio de tipo **I** evoluciona mediante la apertura del ciclopropano y una posterior ciclación tipo Friedel-Crafts, que completa el ciclo catalítico.



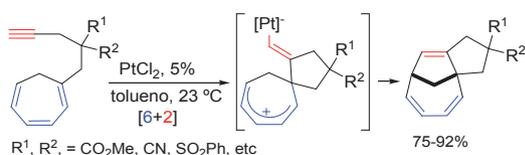
Esquema 7. Dos tipos distintos de cicloadiciones [4+2] de 1,6-eninos desarrolladas por los grupos de Fürstner y Echavarren.

Curiosamente, pequeñas modificaciones en la sustitución del alqueno o la utilización de otros catalizadores, como PtCl₂ (bajo atmósfera de CO), ocasiona que en lugar de este proceso ocurra una cicloadición alternativa de tipo [2+2] entre el alquino y el alqueno (Esquema 8).^[21] De esta forma se pone de manifiesto que pequeñas diferencias en el sustrato o en el catalizador son lo suficientemente importantes para originar dicotomías mecanísticas.



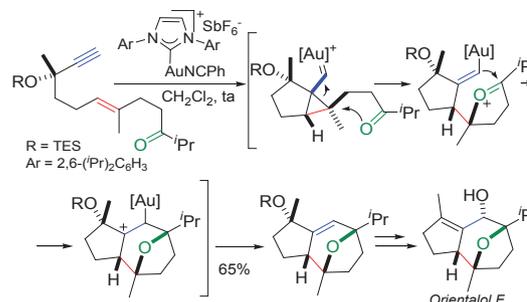
Esquema 8. Ejemplo tipo de cicloadiciones [2+2] de 1,6-eninos desarrolladas por Fürstner.^[21a]

Otros procesos desarrollados, aunque menos comunes, son las cicloadiciones [6+2] entre alquinos no activados y cicloheptatrienos. Aunque estas cicloadiciones ya se habían descrito con cantidades estequiométricas de Cr(CO)₃, el uso de PtCl₂ permite hacerlas a temperaturas más bajas y de manera catalítica. De nuevo, se demuestra la capacidad de estos metales para activar selectivamente el alquino, generando en este caso un complejo alquénico de Pt que evoluciona al biciclo final mediante una adición al catión pentadiénico (Esquema 9).^[22]



Esquema 9. Cicloadiciones [6+2] de alquinos y cicloheptatrienos.

Además de estas cicloadiciones de dos componentes, también se han descrito otras cicloadiciones formales en las que participan 3 componentes. En concreto, el grupo de Echavarren ha desarrollado cicloadiciones formales [2+2+2], resultado de una isomerización de sistemas 1,6-enínicos provistos de un carbonilo en la posición apropiada.^[23] Así, en el caso representado en el Esquema 10, el carbonilo actúa como nucleófilo atacando intramolecularmente al ciclopropilcarbeno de Au generado en primera instancia con el catalizador catiónico de Au(I). Como resultado, se genera un catión oxonio que experimenta una subsiguiente ciclación de Prins para cerrar el sistema oxatricíclico. Esta estrategia ha sido aplicada recientemente a la síntesis del Orientalol F.^[23b]



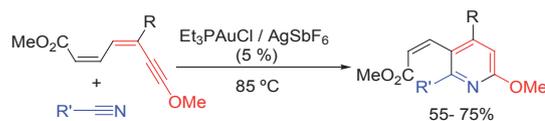
Esquema 10. Reacciones de cicloadición [2+2+2]

Si en vez de un carbonilo se utiliza como nucleófilo un alqueno, se puede atrapar el carbeno de Au(I) intermedio mediante una ciclopropanación, es decir, una cicloadición [2+1] entre el alqueno y el carbeno. Estas reacciones se han descrito tanto en sus variantes intra- como en las inter-moleculares (Esquema 11).^[24]



Esquema 11. Cicloisomerización de eninos seguida de ciclopropanación.

Finalmente, la activación de alquinos con Au(I) también se ha utilizado recientemente para inducir una reacción de hetero-deshidro-Diels-Alder. En concreto, determinados dieninos con grupos alcoxi en la posición 1, reaccionan con nitrilos en presencia de catalizadores de oro catiónicos provistos de ligandos fosfina para dar el producto [4+2] con buen rendimiento (Esquema 12).^[25]

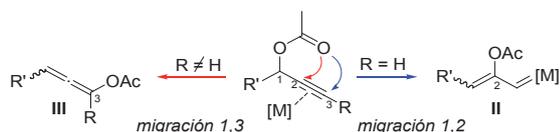


Esquema 12. Reacción de hetero-deshidro-Diels-Alder.

Cicloadiciones con ésteres propargílicos

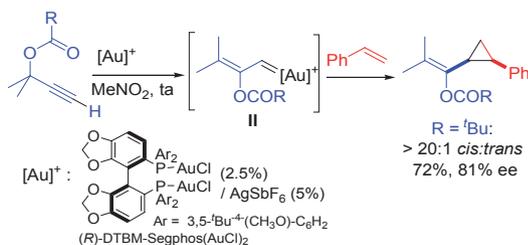
Este tipo de cicloadiciones son, en realidad, un caso particular de activación de alquinos, aunque merecen un trato aparte por su importancia y versatilidad. Los ésteres propargílicos son sistemas muy interesantes debido a su facilidad para experimen-

tar migraciones 1,2 ó 1,3 de sus grupos aciloxi en presencia de complejos de Pt(II) y Au(I o III), entre otros metales. Los datos experimentales con estos metales indican que los sistemas con alquinos terminales (Esquema 13, R=H) tienen preferencia a reaccionar a través del carbeno **II**, resultado de la migración 1,2, mientras que si el alquino está disustituido (R≠H) la reacción suele transcurrir a través del aleno **III**, resultado de la migración 1,3 del éster. En cualquier caso, estudios teóricos demuestran que estas especies están en equilibrio y los resultados pueden depender del catalizador y sustrato empleados.^[26]



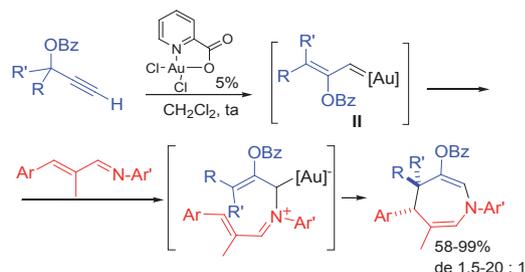
Esquema 13. Migraciones 1,2 y 1,3 de acetatos propargílicos.

El grupo de Toste explotó de manera significativa las migraciones 1,2 de estos sistemas para desarrollar cicloadiciones. Así por ejemplo, demostró que se pueden llevar a cabo ciclopropanaciones intermoleculares de alquenos con los carbenos de tipo **II**, resultado de la migración 1,2. La reacción proporciona mayoritariamente el ciclopropano *cis* y se puede realizar en algunos casos con buenos excesos enantioméricos si se utilizan catalizadores de bis-oro(I) derivados de DTBM-Segphos (Esquema 14).^[27] Este tipo de isomerizaciones y ciclopropanaciones tándem también se pueden realizar con catalizadores de Ru.^[28]



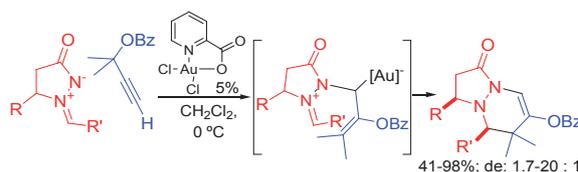
Esquema 14. Ejemplo de ciclopropanación con ésteres propargílicos.

Igualmente, Toste describió la reacción de iminas α,β -insaturadas con estos carbenos de Au de tipo **II**, para dar azepinas con excelentes rendimientos. El proceso formal [4+3], transcurre en tres etapas fundamentales: generación del carbeno de Au **II**, ataque de la imina sobre el carbeno para dar un intermedio alílico de oro, y una ciclación final para dar el ciclo de 7 miembros (Esquema 15).^[29]



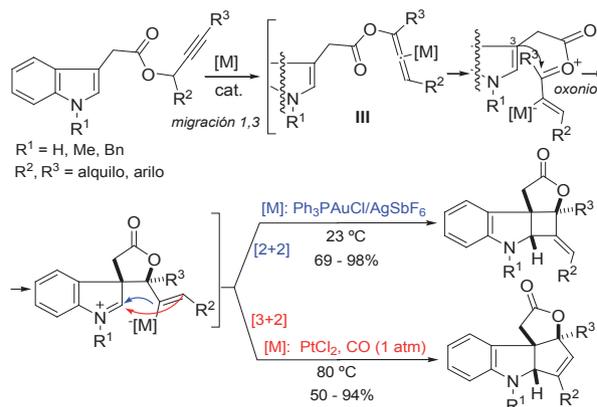
Esquema 15. Cicloadición [4+3] para la síntesis de azepinas.

Esta transformación está relacionada con otras previamente descritas basadas en la reacción entre iminas α,β insaturadas y vinil carbenoides de Rh (Doyle) o carbenos de Fischer (Barluenga), si bien los resultados estereoquímicos son diferentes. Así pues, la reactividad de los carbenos de tipo **II** es en ocasiones similar a las de otros carbenos metálicos o incluso a la de los alquenoil carbenos de Fischer. En otros casos es, lógicamente, muy distinta. Así, mientras los alquenoil carbenos de Fischer actúan como componentes 2C en algunas cicloadiciones con dipolos 1,3, los carbenos de tipo **II** pueden comportarse como componentes de 3C en este tipo de procesos, por ejemplo en las cicloadiciones [3+3] con iminas de azometino.^[30] La reacción transcurre mediante un mecanismo por etapas relacionado con el de la síntesis de azepinas, consistente en un ataque nucleofílico del iluro sobre el carbeno (**II**) y posterior cierre de anillo (Esquema 16).



Esquema 16. Cicloadición [3+3] con iminas de azometino.

Las migraciones 1,3 de ésteres propargílicos proporcionan una alternativa muy interesante para diseñar procesos de cicloadición. L. Zhang demostró en el año 2005 que los aciloxialenos de tipo **III**, derivados de estas transposiciones 1,3, se podían comportar como componentes 2C para llevar a cabo reacciones de cicloadición [2+2] con indoles, en presencia de catalizadores de Au(I) ($\text{Ph}_3\text{PAuCl}/\text{AgSbF}_6$, Esquema 17).^[31] El mecanismo se basa en una activación del aciloxialeno con el complejo de Au(I) para dar un catión oxonio que es atrapado mediante una ciclación a través de la posición 3 del indol. Un último cierre de anillo mediante el atrapado intramolecular del iminio por el alquenoil oro proporciona el ciclobutano. Curiosamente, los autores encontraron que cuando esta reacción se hacía con PtCl_2/CO (1 atm), los productos obtenidos eran resultado de una cicloadición alternativa [3+2] (Esquema 17).^[32]



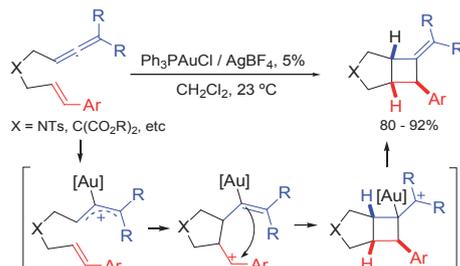
Esquema 17. Cicloadiciones [2+2] y [3+2] de aciloxialenos e indoles.

Este hecho puede explicarse suponiendo que el último cierre de anillo se produce a través de la posición *beta* al metal, generando un carbeno de Pt que evoluciona a través de

una migración 1,2 de hidrógeno. Por tanto, la selección del catalizador permite acceder divergentemente a los dos tipos de cicloaductos, [2+2] y [3+2]. Las razones de esta dicotomía aun no están claras.

Cicloadiciones iniciadas por complejación a alenos

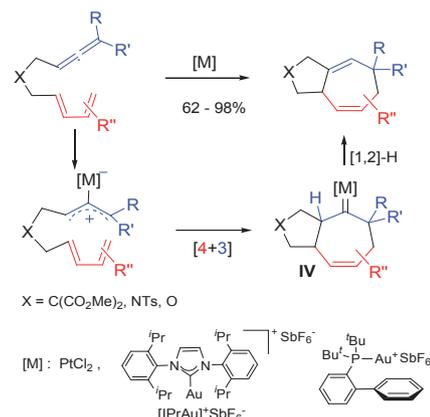
Los catalizadores de Au y Pt pueden activar quimioselectivamente alenos, desencadenando distintos tipos de procesos de cicloadición. Ya hemos visto en el anterior apartado algunos ejemplos de cicloadiciones con alenos, en concreto con aciloxialenos generados *in situ* por activación de ésteres propargílicos con catalizadores de Au y Pt (Esquema 17). Es por ello razonable pensar que otros alenos puedan también participar en reacciones de cicloadición. De hecho, el grupo de Toste describió en el año 2007 reacciones de cicloadición intramolecular [2+2] entre alenos y estirenos utilizando catálisis de oro(I) (Esquema 18).^[33] El mecanismo se basa en un concepto similar al descrito previamente por Zhang: activación del aleno para dar una especie metálica catiónica que experimenta una ciclación para dar un carbocatión estabilizado, en este caso de tipo benéfico. Un posterior cierre de anillo a través del carbono adyacente al Au proporciona el ciclo de 4 miembros. Estas reacciones pueden realizarse de manera enantioselectiva con los catalizadores de Au derivados de DTBM-Segphos^[33] o con complejos de Au de fosforamiditos quirales.^[34]



Esquema 18. Cicloadiciones intramoleculares [2+2] entre alenos y alquenos (Ar = arilo).

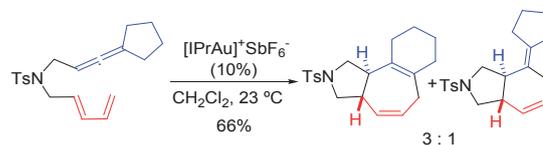
En el año 2008, nosotros demostramos la posibilidad de realizar cicloadiciones [4+3] entre dienos conjugados y alenos, cicloadiciones en las que el aleno se comporta como componente de 3 átomos de carbono (Esquema 19).^[35] El mecanismo de estas reacciones, corroborado mediante cálculos DFT y algunos estudios experimentales, se basa en una primera activación del aleno para dar un catión alílico metálico. Este intermedio experimenta la cicloadición [4C(4π)+3C(2π)] concertada con el dieno conjugado, de forma similar a las cicloadiciones clásicas de cationes oxoalilo.^[7] El carbeno resultante (**IV**) evoluciona mediante procesos de migración 1,2 de hidrógeno para dar el carbociclo de siete miembros y regenerar el catalizador. Las reacciones son completamente estereoselectivas y la estereoquímica de los productos obtenidos se puede explicar mediante un estado de transición de tipo *exo* extendido. Las cicloadiciones se pueden realizar por calentamiento con PtCl₂, aunque transcurren más eficientemente, a temperatura ambiente, con complejos de oro(I) provistos de ligandos de tipo carbeno *N*-heterocíclico

([IPrAu]⁺SbF₆⁻),^[36] o con fosfinas voluminosas y dadoras, tal como describieron posteriormente Toste y Gung.^[37, 38]



Esquema 19. Cicloadiciones [4+3] entre alenos y dienos.

Curiosamente, en una de estas cicloadiciones [4+3] se detectó la formación como subproducto, de un segundo cicloaducto resultado de una cicloadición [4+2], que también se formaba de manera estereoselectiva (Esquema 20).^[36]

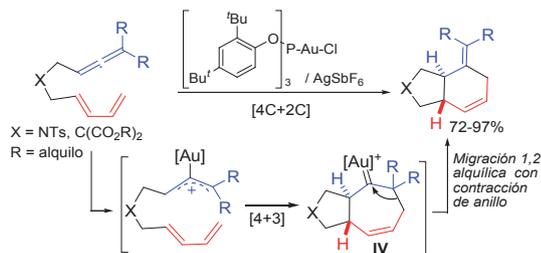


Esquema 20

Este hecho nos llevó a profundizar en el estudio teórico y experimental de estas reacciones, tratando de encontrar una explicación mecanística y un catalizador que permitiese llevar a cabo este nuevo proceso [4+2] de forma selectiva. Gratamente, encontramos que el complejo de oro (I) derivado de un fosfito voluminoso era capaz de realizarla con excelentes rendimientos y selectividades (Esquema 21).^[39] Este mismo hecho también lo observaron Toste y colaboradores.^[37]

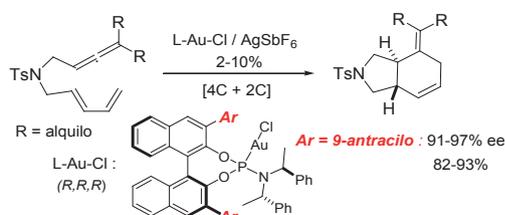
Distintos estudios teóricos y experimentales llevaron a proponer un mecanismo que explica la formación divergente de ambos cicloaductos.^[39,40] Así, los datos recabados permiten proponer que el proceso [4+2] transcurre, igual que en las cicloadiciones [4+3] vistas previamente, a través de una primera activación del aleno con el catalizador catiónico de oro (I), generando un catión alílico que experimenta la cicloadición concertada [4+3] para dar el intermedio **IV**, con fusión *trans*. Este proceso transcurre con una barrera energética muy baja. A partir de este momento, el intermedio carbénico **IV**, en vez de evolucionar a través de la migración 1,2 que conserva el carbociclo de siete miembros, lo hace a través de una migración 1,2-alquílica que conlleva una contracción del ciclohepteno dando lugar al sistema biciclo fusionado 5-6, resultado de la cicloadición formal [4+2] (Esquema 21). Los datos teóricos indican que un catalizador de oro (I) con un ligando aceptor π (p. ej. fosfito) y un aleno disustituido en la posición terminal son requerimientos básicos para que este proceso sea eficiente, mientras que ligandos dadores como fosfinas alquílicas o carbenos *N*-heterocíclicos favorecen el

proceso [4+3], hecho que concuerda perfectamente con los resultados experimentales (Esquemas 19 y 21).



Esquema 21. Cicloadiciones [4+2] entre alenos y dienos catalizadas por complejos de oro con ligandos fosfito.

Basándose en la similitud de las propiedades electrónicas de los fosfitos y los fosforamiditos se estudiaron variantes enantioselectivas de este proceso utilizando complejos de oro derivados de estos últimos ligandos. Satisfactoriamente, encontramos que es posible obtener excelentes enantioselectividades con los complejos de oro derivados de fosforamiditos muy voluminosos, con distintos sustituyentes arilo en las posiciones 3 y 3' del esqueleto binaftólico (Esquema 22). Estos ejemplos constituyeron los primeros casos eficientes de catálisis enantioselectiva con complejos de oro(I) carbofílicos mononucleares.^[39]



Esquema 22. Cicloadiciones [4+2] enantioselectivas catalizadas por complejos de oro quirales, con ligandos fosforamidito voluminosos.

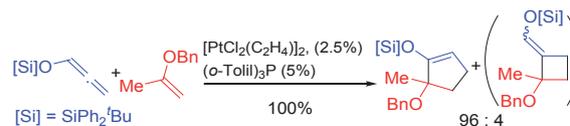
Más recientemente, los grupos de Toste y Fürstner describieron otros complejos quirales derivados de fosfitos o fosforamiditos, también capaces de inducir muy buenas enantioselectividades, tanto en estas cicloadiciones [4+2], como en las análogas [2+2] entre dienos y alenos (Esquema 18).^[34, 41]

Además de estos procesos, los alenos también pueden participar en otras cicloadiciones con olefinas, concretamente en procesos [3+2] en los que el aleno actúa como componente 3C. Ya se comentó en el apartado anterior las cicloadiciones [3+2] y [2+2] de aciloxialenos con indoles desarrolladas por Zhang. En el año 2009 Toste encontró una dicotomía similar en las cicloadiciones intramoleculares entre alenos y estirenos. En concreto, la modificación de las propiedades electrónicas de los catalizadores de Au, incorporando ligandos más dadores (fosfinas alquílicas), permitió realizar la cicloadición intramolecular [3+2] con buenos rendimientos y selectividades (Esquema 23).^[37, 42]



Esquema 23. Cicloadiciones [3+2] y [2+2] entre alenos y dienos.

Finalmente, es importante resaltar un trabajo reciente de Iwasawa en el que se describen los primeros ejemplos de cicloadiciones intermoleculares [3+2] en los que el aleno, en este caso un alenil éter, se utiliza como componente 3C. El proceso transcurre eficientemente con catalizadores de Pt(II), aunque en determinados casos se observa la formación de productos secundarios, resultado de una cicloadición [2+2] entre el aleno y el alqueno (Esquema 24).^[43]



Esquema 24. Cicloadición [3+2] intermolecular de alenos y alquenos.

Conclusiones

La gran capacidad de los complejos de Pt(II) y Au(I y III) para activar sistemas π (p. ej. alquinos, alenos), su facilidad para estabilizar carbocationes intermedios, y su baja tendencia a experimentar procesos redox, ha permitido durante los últimos años el desarrollo de nuevos tipos de reacciones de cicloadición de sistemas no activados. Desde el punto de vista mecanístico, estos procesos son complementarios a aquellos desarrollados durante las últimas décadas con otros metales de transición como Rh, Pd, Ni o Ru. Se espera que a lo largo de los próximos años se incremente el número y tipo de cicloadiciones con estos metales, incluyendo un mayor número de versiones intermoleculares y variantes enantioselectivas, muy escasas hasta la fecha.

Agradecimientos

BT agradece al MICINN por una beca FPU y MG a la Xunta de Galicia por un contrato Ángeles Alvariño

Referencias

1. T. Hudlicky, M. G. Natchus, en *Organic Synthesis: Theory and Applications*, Vol 2, (Ed.: T. Hudlicky, JAI, Greenwich, CT, **1993**, pp 1–23.
2. W. Carruthers, *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon, Oxford, **1990**.
3. R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 781–853.
4. S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4693–4701.
5. W. R. Roush, en *Comprehensive Organic Synthesis, Vol 5* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 513–550.
6. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Vol 2*, (Ed. A. Padwa), Wiley Interscience, New York, **1984**.
7. M. Harmata, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595–605.
8. M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92.
9. P. A. Wender, T. E. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6432–6433.
10. a) B. M. Trost, D. M. T. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5972–5974; b) R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6330–6331.
11. R. Shintani, H. Nakatsu, K. Takatsu, T. Hayashi, *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 8692–8694, y referencias citadas ahí.

12. Por ejemplo, ver: a) S. Y. Kim, S. I. Lee, S. Y. Choi, Y. K. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4914–4917; b) P. A. Evans, P. A. Inglesby, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12838–12839; c) M. Gullías, F. Durán, F. López, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026–11027.
13. a) S. R. Gilbertson, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8784–8785; b) J. A. Varela, L. Castedo, C. Saa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2841–2844; c) P. A. Wender, N. C. Ihle, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4678–4679; d) S. Saito, K. Maeda, R. Yamasaki, T. Kitamura, M. Nakagawa, K. Kato, I. Azumaya, H. Masu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1830–1833.
14. a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395–403.
15. a) A. Fürstner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3208–3221; b) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351–3378; c) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326–3350.
16. H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847–7870.
17. Para ejemplos seleccionados, ver: a) C. H. Oh, J. H. Lee, S. J. Lee, J. I. Kim, C. S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7505–7507; b) N. Asao, K. Sato, Menggenbater, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3682–3685; c) H. Kusama, K. Ishida, H. Funami, N. Iwasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4903–4905; d) N. Asao, K. Takahashi, S. Lee, T. Kasahara, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12650–12651; e) B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2004**, 1726–1728.
18. a) H. Kusama, Y. Miyashita, J. Takaya, N. Iwasawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 289–292; b) H. S. Yeom, J. E. Lee, S. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7040–7043.
19. Estos y otros carbenos de Au que se presentan a lo largo de este artículo también se pueden entender como carbocationes estabilizados por el metal. En todo caso, continúa existiendo un cierto debate sobre el carácter carbénico de dichos enlaces C-Au, que también depende de la naturaleza de los ligandos unidos al metal: a) D. Benitez, N. D. Shapiro, E. Tkatchouk, Y. M. Wang, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 482–486; b) G. Seidel, R. Mynott, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2510–2513.
20. a) A. Fürstner, C. C. Stimson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8845–8849; b) C. Nieto-Oberhuber, P. Pérez-Galán, E. Herrero-Gómez, T. Lauterbach, C. Rodríguez, S. López, C. Bour, A. Rosellón, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 269–279 y referencias citadas ahí.
21. a) A. Fürstner, P. W. Davies, T. Gress, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244–8245; b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, D. J. Cárdenas, E. Buñuel, C. Nevado, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6146–6148. c) Para un ejemplo reciente de cicloadición [2+2] intermolecular entre alquinos y alquenos, ver: V. López-Carrillo, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9292–9294.
22. A. Tenaglia, S. Gaillard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2454–2457.
23. a) E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5452–5455; b) E. Jiménez-Núñez, K. Molawi, A. M. Echavarren, *Chem. Commun.* **2009**, 7327–7329.
24. a) S. López, E. Herrero-Gómez, P. Perez-Galán, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6029–6032; b) C. Nieto-Oberhuber, S. López, M. P. Muñoz, E. Jiménez-Núñez, E. Buñuel, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1694–1702.
25. J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2764–2765.
26. A. Correa, N. Marion, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718–721.
27. M. J. Johansson, D. J. Gorin, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18002–18003.
28. K. Miki, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8505–8513.
29. N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9244–9245.
30. N. D. Shapiro, Y. Shi, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11654–11655.
31. L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804–16805.
32. G. Zhang, V. J. Catalano, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11358–11359.
33. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402–12403.
34. H. Teller, S. Flugge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949–1953.
35. B. Trillo, F. López, M. Gullías, L. Castedo, J. L. Mascareñas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 951–954.
36. B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3336–3339.
37. a) P. Mauleón, R. M. Zeldin, A. Z. González, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6348–6349.
38. B. W. Gung, D. T. Craft, L. N. Bailey, K. Kirschbaum, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 639–644.
39. I. Alonso, B. Trillo, F. López, S. Montserrat, G. Ujaque, L. Castedo, A. Lledós, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13020–13030.
40. D. Benítez, E. Tkatchouk, A. Z. González, W. A. Goddard, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4798–4801.
41. A. Z. González, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 200–203.
42. Para un ejemplo reciente de esta dicotomía, ver: M. Alcarazo, T. Stork, A. Anoop, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542–2546.
43. a) H. Kusama, M. Ebisawa, H. Funami, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16352–16353; b) Para un proceso intramolecular relacionado, ver: X. Huang, L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6398–6399.



VII SIMPOSIO

Investigadores Jóvenes

Real Sociedad Española de Química - Sigma Aldrich

SIGMA-ALDRICH

Real Sociedad Española de Química

Universidad de Valencia, 10-12 de noviembre de 2010



Más información: www.icmol.es/7sjj

SERMs: un largo camino desde el tamoxifeno hasta las nuevas estrategias para el diseño de fármacos más selectivos

Sonsoles Martín-Santamaría*, José Juan Rodríguez, Maciej M. Maslyk, Beatriz de Pascual-Teresa, Ana Ramos*

Resumen: Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) han sido objeto de intensos estudios en el ámbito académico y de la industria farmacéutica con la finalidad de obtener nuevos fármacos con perfiles farmacológicos mejorados y efectos secundarios mínimos. Estos estudios han abordado el diseño, la síntesis, la selectividad alfa/beta y sus actividades farmacológicas, entre otras, como antitumorales para el tratamiento del cáncer de mama estrógeno-dependiente, o bien para el tratamiento de la osteoporosis. En este artículo se muestra una revisión general, sin ánimo de ser exhaustiva, de los trabajos realizados en este campo en los últimos años.

Palabras clave: SERMs, antitumorales, diseño de fármacos.

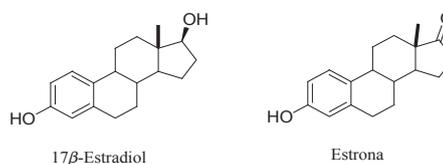
Abstract: Selective modulators of estrogen receptor (SERMs) have been the subject of extensive studies in both Academia and pharmaceutical industry, with the aim of developing new drugs with a better therapeutic profile and fewer side effects. These studies have tackled the design, synthesis, alpha/beta selectivity, and pharmacological activities as, among others, antitumour agents in ER positive breast cancers, and in the treatment of osteoporosis. This article provides a broad overview, not intended to be exhaustive, of the work published in this field in the last years.

Keywords: SERMs, antitumor agents, drug design.

Introducción

Los estrógenos son una familia de hormonas responsables del desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales femeninos. Los estrógenos naturales producidos por las mujeres son moléculas esteroídicas derivadas de la estructura del estrano, siendo las más importantes el estradiol y la estrona, producidas y secretadas por los ovarios, aunque la estrona también se sintetiza en otros órganos como, por ejemplo, las glándulas suprarrenales. Dos de los principales tejidos diana de los estrógenos son las mamas y el útero que juegan un papel importante en la reproducción, aunque también son dianas de estas hormonas los huesos, cerebro, hígado y corazón.

Estas hormonas actúan en los tejidos diana mediante la unión a los receptores de estrógeno (RE), miembros de la superfamilia de receptores nucleares (RN) que incluyen, además de los REs, los receptores retinoicos, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARS) y otros muchos aún no identificados.^[1, 2]



Entre los efectos fisiológicos^[3] regulados por los estrógenos cabe destacar, por ejemplo, la acción en el hígado, donde los estrógenos alteran la producción de lipoproteínas que influyen en los niveles de colesterol en sangre (HDL y LDL); en las glándulas mamarias, donde el principal efecto es la proliferación celular en las mujeres embarazadas; y en el endometrio, donde promueven la proliferación celular, preparando al útero para una posible implantación del embrión. Sin embargo, la capacidad de los estrógenos de promover la división celular en mama y útero puede llevar a serios problemas como el desarrollo de tumores (Figura 1).

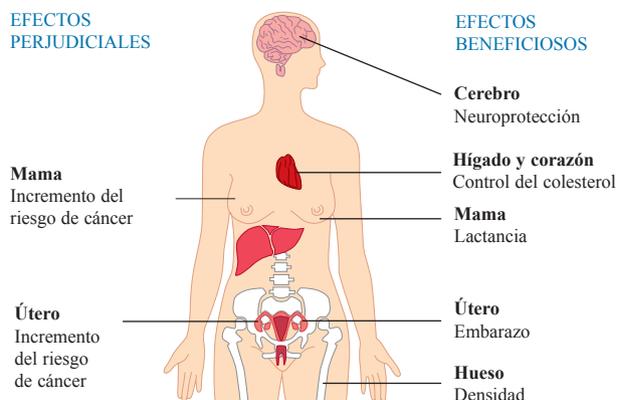


Figura 1. Funciones fisiológicas reguladas por el receptor estrogénico.^[4]

La administración de estrógenos a mujeres posmenopáusicas ha sido considerada como una de las terapias más adecuadas para la prevención de la osteoporosis.^[5] Sin embargo, este tratamiento se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de útero de hasta un 10% y entre un 20 a 50% de aumento del riesgo de cáncer de mama. Mientras que la actividad hiperplásica de los estrógenos en el útero puede ser contrarrestada mediante la administración conjunta de una progestina, los efectos en la mama son mucho más problemáticos, por lo que la terapia de estrógenos no es aconsejable en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Receptores de Estrógenos. Características y Estructura

Los efectos biológicos predominantes del estradiol están mediados a través de dos receptores intracelulares, RE α y RE β , cada uno de ellos codificado por su gen correspondiente, pero ambos con el dominio funcional característico de la superfamilia de los receptores nucleares.^[6,7] Se conoce un tercer tipo de RE menos estudiado: RE γ (o RE β 2).^[8]

El primero en ser identificado y aislado fue el RE α ,^[9] en la década de los 60. Posteriormente, con su clonación a mediados de los 80, se describió la existencia de una única proteína RE α , idéntica en todos los tejidos diana. Unos 30 años después del descubrimiento de RE α , se encontró otra proteína, denominada RE β , identificada en rata, ratón y en humanos, que permitió entender por qué los estrógenos presentan respuesta en tejidos en los que no está presente el RE α .^[10] El RE α , clonado de células MCF-7 procedentes de un tumor de mama humano, es una proteína que contiene 595 aminoácidos y está codificada por un gen localizado en el cromosoma 6. El RE β fue clonado a partir de células de próstata de rata y contiene 485 aminoácidos. El gen que codifica para el RE β humano se localiza en el cromosoma 14. Mientras que el RE predominante en el sistema reproductor femenino y en las glándulas mamarias es el RE α , el RE β está presente en las células del endotelio vascular, hueso, sistema nervioso central y en el tejido prostático.

Está establecido que, por sí mismos, los REs no son capaces de controlar directamente la transcripción, sino que se requiere su interacción con un complejo de proteínas correguladoras, coactivadoras o correpresoras, que actúan como señalizadores intermedios entre el RE y la maquinaria transcripcional (Figura 2).^[11] De este modo, los receptores de estrógenos se encuentran en la célula dentro del núcleo en ausencia de la molécula de estrógeno de modo inactivo y sin influencia en el ADN. Cuando una molécula de estrógeno entra en la célula y pasa dentro del núcleo, se une al RE, conduciendo a cambios conformacionales en el receptor. Este complejo estrógeno-receptor dimeriza y se une a coactivadores formando la unidad transcripcional, que se une a unos sitios específicos en el ADN llamados elementos de respuesta estrogénica (EREs), que están colocados cerca de los genes controlados por los estrógenos. Tras la unión al ERE del ADN, los genes más cercanos se activan, transcribiéndose a ARNm y conduciendo, finalmente, a la síntesis de las proteínas específicas que influyen en el comportamiento de la célula.

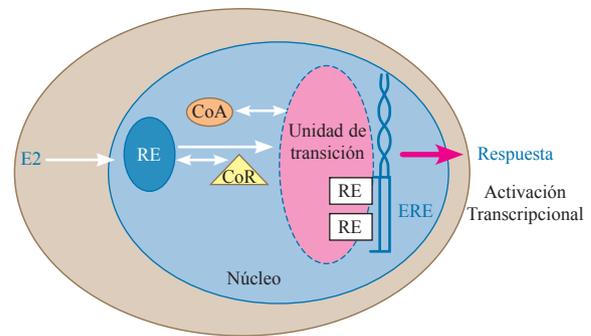


Figura 2.^[6] E, estradiol; RE, Receptor estrogénico; CoA, coactivador; CoR, correpresor; ERE, elemento de respuesta estrogénica.

Los dos REs comparten una estructura conservada que consiste en una región amino-terminal variable involucrada en la activación transcripcional (dominios A y B), un dominio de unión al ADN (DNA binding domain, DBD) bien conservado en la región central (C), una región involucrada en la dimerización (D), un dominio de unión a ligando (ligand binding domain, LBD) (E) y la región carboxilo-terminal (F), cuya función parece ser la de modular la activación transcripcional por RE α (Figura 3).^[12]

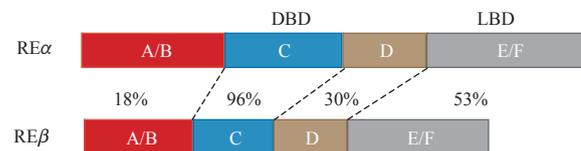


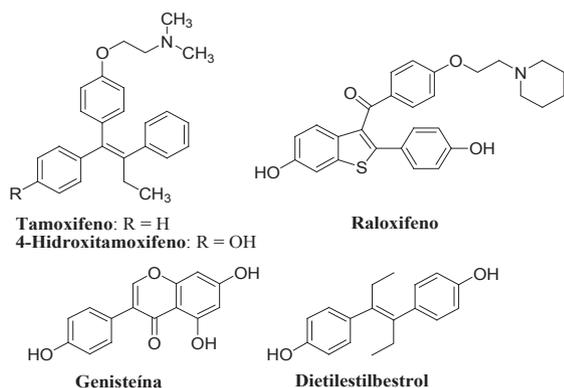
Figura 3.^[6] Comparación de las regiones estructurales de los REs.

Los dos subtipos RE α y RE β humanos comparten aproximadamente un 96% de identidad de la secuencia de aminoácidos en el DBD, aproximadamente un 53% en el LBD y alrededor de un 30% en la región amino terminal, mientras que la región F no está bien conservada.^[13] Los aminoácidos que constituyen el sitio de unión en el LBD forman parte de las hélices 3 a 12 y son prácticamente idénticos entre los dos subtipos, con la excepción de dos residuos.^[14] Esta semejanza tan alta supone un gran reto a la hora de diseñar moduladores selectivos de los dos subtipos de receptor estrogénico. Mientras que el 17 β -estradiol se une a ambos receptores con la misma afinidad ($K_d \sim 0,5$ nM), hay compuestos que se unen a los dos receptores con afinidades diferentes. Las diferencias biológicas de los dos subtipos RE α y RE β probablemente esté basada en la distribución en los diferentes tejidos.^[15]

Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos (SERMs)

El descubrimiento de que el tamoxifeno y otros fármacos considerados históricamente como antiestrogénicos, podían actuar como agonistas frente a varios tipos de tejidos, inició el desarrollo de una nueva clase de fármacos conocidos como moduladores selectivos del receptor estrogénico o SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators).^[16,17] El antiestrogénico no esteroideo tamoxifeno (ICI 46,474 Nolvadex®)

fue descubierto a principios de 1960 y comenzó a emplearse como la primera terapia dirigida para el cáncer de mama en 1973.^[18] El tamoxifeno es un fármaco pionero empleado en el tratamiento de todos los estadios de cáncer de mama en más de 120 países. Aunque los inhibidores de aromatasas^[19] son superiores al tamoxifeno como terapia adyuvante en mujeres postmenopáusicas, el tamoxifeno continúa siendo un agente terapéutico útil. Además, constituye la única terapia antiestrogénica adecuada en mujeres premenopáusicas tanto para el tratamiento de cáncer de mama como para la quimioprevención.^[20] En 1998 fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para reducir el riesgo de incidencia del cáncer de mama, convirtiéndose en el primer fármaco aprobado como agente preventivo de un tipo de cáncer.^[18] Sin embargo, un tratamiento prolongado con tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, ya que se comporta como agonista en las células óseas y del útero. Aún así, después de más de 30 años, el tamoxifeno sigue siendo el fármaco de primera elección en el cáncer de mama dependiente de estrógenos, solo o en combinación con otros antitumorales, y su uso no ha sido desbancado por otros.



En realidad, el tamoxifeno es un profármaco que se activa metabólicamente a 4-hidroxitamoxifeno,^[21] el fármaco activo, o bien, siguiendo otra ruta metabólica alternativa, se transforma en 4-hidroxi-*N*-desmetiltamoxifeno, a través de la transformación previa en *N*-desmetiltamoxifeno.^[22] Los metabolitos hidroxilados poseen una gran afinidad por el RE.^[23] El estudio del metabolismo del tamoxifeno ha proporcionado claves importantes a los químicos farmacéuticos para diseñar y desarrollar nuevos fármacos.^[24]

Así pues, el perfil ideal de los SERMs consiste en presentar una acción estrogénica en aquellos tejidos donde es necesaria (huesos, hígado y sistema cardiovascular) y, por el contrario, una acción antiestrogénica en mama y útero. El raloxifeno, SERM de segunda generación que fue aprobado en 1998 para el tratamiento de la osteoporosis, es un fármaco que reúne estas características.^[25] En 2007 la FDA aprobó su uso para reducir la incidencia de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y riesgo alto de cáncer de mama. Se diferencia del tamoxifeno en el hecho de que no muestra carácter agonista en el útero, por lo que presenta los efectos preventivos beneficiosos mientras que los efectos secundarios son mínimos.^[26]

Mecanismo Molecular de la Acción de los SERMs. Bases Estructurales

El mecanismo de acción de los SERMs no está totalmente establecido. Para explicar la selectividad observada frente a distintos tejidos a nivel molecular es importante conocer con detalle el modo de interacción entre los dos subtipos de receptor y los diferentes ligandos. En este sentido, se dispone de la estructura tridimensional, obtenida por difracción de rayos X, de más de sesenta complejos de los diferentes subtipos de RE (RE α y RE β) con diversos ligandos como 17 β -estradiol, hidroxitamoxifeno, el fitoestrógeno natural genisteína, raloxifeno y el estrógeno no esteroídico dietilestilbestrol^[6] (Figura 4). El estudio detallado de estos complejos puede permitir predecir cuál va a ser la orientación de otros compuestos no esteroídicos, siempre que tengan una estructura relacionada.

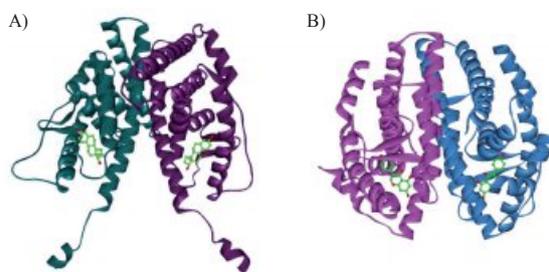


Figura 4. Estructura 3D del complejo entre A) RE α y 17 β -estradiol (código PDB 1A52);^[27a] B) RE β y genisteína (código PDB 1X7J).^[27b]

La estructura del complejo RE α con 17 β -estradiol se muestra en la Figura 4 (código PDB 1A52). Se encuentra en forma de dímero y cada una de las moléculas de estradiol está alojada en el bolsillo hidrófobo de la región E. Las interacciones más importantes que se observan en el complejo del dominio de unión del RE α con estradiol consisten en enlaces de hidrógeno entre el hidroxilo fenólico y las cadenas laterales de Glu353 y Arg394 (Glu305 y Arg346 en RE β), con la participación de una molécula de agua; y un segundo enlace de hidrógeno entre el hidroxilo de la posición 17 y la cadena lateral de la His524 (His475 en el RE β) (Figura 5).

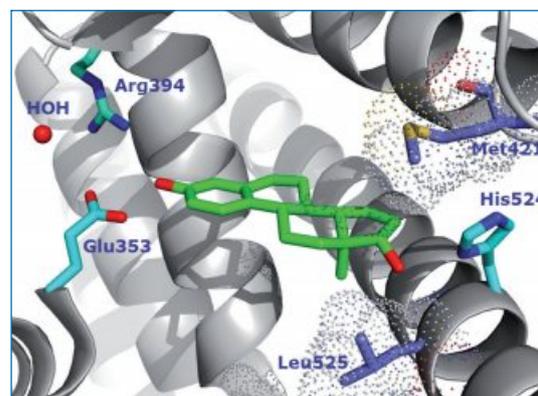


Figura 5. Detalle ampliado del sitio de unión del complejo entre el 17 β -estradiol y el RE α (código PDB 1A52).

En el complejo formado entre dietilestilbestrol y el RE α se observan interacciones con estos mismos aminoácidos (Figura 6), mientras que para el raloxifeno se aprecia, además de las interacciones con Glu353, Arg394 e His524 análogas a las interacciones presentes con el 17 β -estradiol, una interacción adicional de la cadena lateral de piperidiniletóxibenzoilo con Asp351 (Figura 6), que se considera clave para determinar su carácter antagonista.^[28] En el complejo con el estradiol, la hélice 12 (H12) sella el ligando dentro de un bolsillo hidrófobo y deja expuestas regiones en el complejo a las que pueden unirse los coactivadores. En el complejo con el raloxifeno, la H12 no puede sellar al SERM dentro del bolsillo hidrófobo, debido a que su cadena lateral interactúa con el Asp351, por medio de un enlace iónico reforzado por enlace de hidrógeno. Esta interacción es clave para proporcionar su carácter antagonista, ya que bloquea el movimiento de la H12, no permitiendo el reclutamiento de coactivadores (Figura 7).

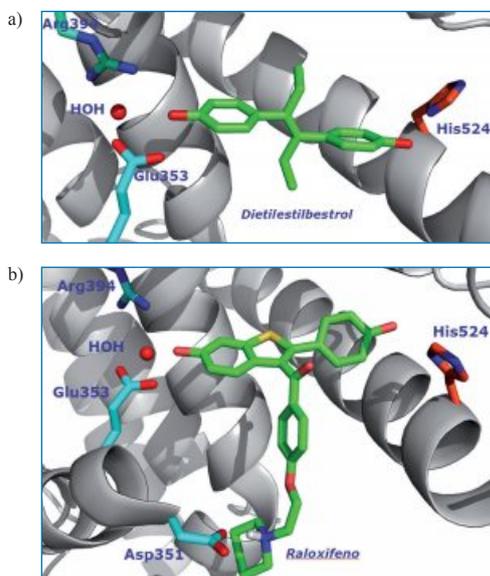


Figura 6. Detalle ampliado del sitio de unión del complejo entre los ligandos dietilstilbestrol y raloxifeno y el RE α (códigos PDB 3ERD y 1ERR, respectivamente).

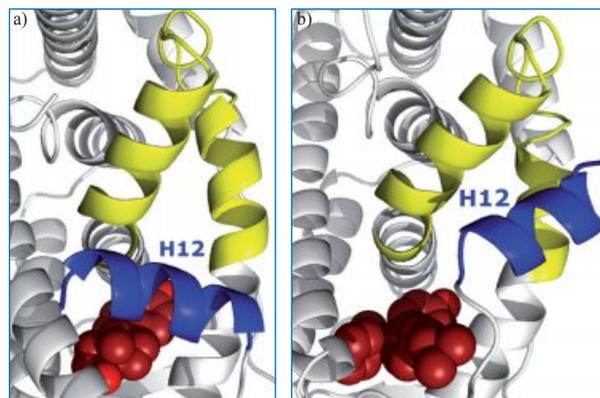


Figura 7. Complejo del RE α con a) 17 β -estradiol (código PDB 1ERE) y b) 4-hidroxitamoxifeno (código PDB 3ERT). En azul se muestra la hélice 12 y en amarillo la región de unión de los coactivadores.

Aunque la estructura cristalina del LBD de RE β junto con un estrógeno natural o sintético aún no se ha publicado, se ha descrito la estructura cristalina del complejo con genisteína, un agonista parcial de este receptor (Figura 8).^[14] En esta estructura se observa que el grupo hidroxilo en posición *para* del fenol interactúa con las cadenas laterales de Glu305 y Arg346 (equivalentes a Glu353 y Arg394, respectivamente, en RE α). Además, un hidroxilo de la parte flavonoide de la genisteína forma un enlace de hidrógeno con His475 (equivalente a His524 en RE α). Es interesante destacar que la genisteína muestra una afinidad ligeramente mayor hacia el RE β respecto al RE α , debido a diferencias sutiles en su interacción con residuos del LBD, en concreto, con los residuos Met336 (Leu384 en RE α) e Ile373 (Met421 en RE α), como se deduce de estudios computacionales *ab initio* realizados en ambos complejos.^[29] De hecho, se ha encontrado que el anillo B establece más interacciones favorables con Met336 en el RE β que con Leu384 en RE α . Además, el grupo hidroxilo en la posición 5 de la genisteína establece interacciones repulsivas con la cadena lateral de Met421 (RE α), mientras que esta situación no tiene lugar con la cadena lateral de Ile373, de naturaleza alifática pura. Simulaciones de dinámica molecular de varios complejos han mostrado diferencias en la construcción del sitio de unión α/β que han ayudado a explicar las diferencias en las interacciones con diversos ligandos.^[30, 31]

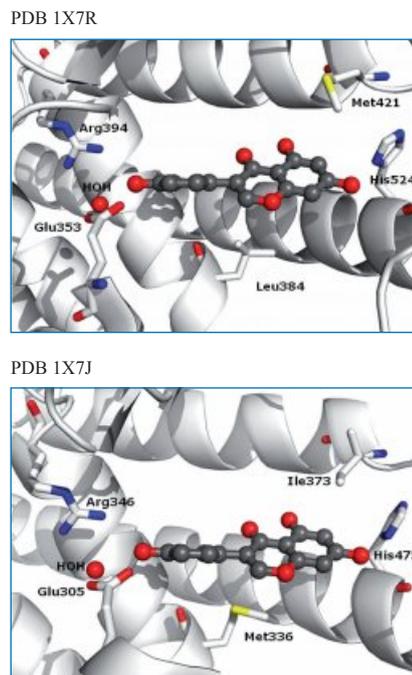


Figura 8. Interacciones presentes en los complejos entre la genisteína y el RE α (código PDB 1X7R) y el RE β (código PDB 1X7J).

Hasta el momento, el proceso de descubrimiento de fármacos se ha centrado en la búsqueda de ligandos que modulen la acción del RE a través de la unión a la región LBD del receptor. Sin embargo, también es posible diseñar nuevos compuestos capaces de bloquear la unión al RE de coactivadores específicos, disminuir su síntesis o regular la síntesis de moléculas correpositoras.^[32, 33]

SERMs: Compuestos Clave. Estructura y Diseño

Desde un punto de vista estructural, la mayoría de los SERMs descritos hasta el momento poseen dos anillos aromáticos (**B** y **C**) separados por una estructura central (**A**), normalmente con una disposición de tipo *trans*-estilbeno (Figura 9). En muchos casos, llevan una cadena lateral de carácter básico (**D**) que juega un papel muy importante en la naturaleza antagonista de estos compuestos.

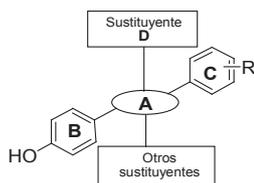


Figura 9. Relación Estructura Actividad de los SERMs.

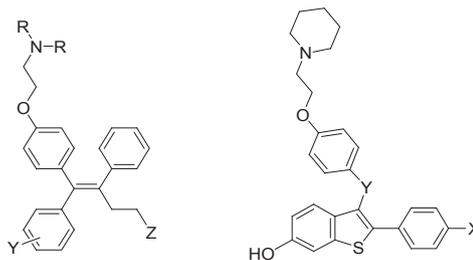
Como ya se ha mencionado en la introducción, el tamoxifeno continúa siendo el fármaco de primera elección en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos. Desde el desarrollo de este SERM, se han estudiado otros derivados del trifenil-etileno para la prevención del cáncer de mama, tales como droloxifeno, idoxifeno y toremifeno.^[34] Otros SERMs han entrado en desarrollo clínico incluyendo benzotiofenos (raloxifeno y arzoxifeno), benzopiranos (ormeloxifeno, levormeloxifeno, cuyo desarrollo se interrumpió en fase III debido a la alta incidencia de efectos adversos ginecológicos,^[35] EM353 y EM-800) (**1**), derivados del naftaleno (LY326315, LY2066948) (**2**), dihidronaftaleno (nafoxidina) (**3**), y tetrahidronaftaleno (lasofoxifeno) (**4**), del indol (pipendoxifeno y bazedoxifeno) y del pirazol. Mientras que en el tamoxifeno, la cadena D es coplanar con el sistema estilbenico, en otros sistemas más rígidos como los sistemas de benzotiofeno, naftaleno, dihidro y tetrahidronaftaleno (**2**, **3** y **4**)^[36] o benzopirano (**1**),^[37, 38] se dispone con una orientación casi ortogonal a los correspondientes anillos (Figura 10). Otros análogos del tamoxifeno incluyen derivados halogenados, ácidos carboxílicos y otros compuestos más complejos, en los que se ha introducido un grupo metileno entre uno de los anillos aromáticos y el doble enlace etilénico, con la finalidad de aumentar la flexibilidad del sistema.^[39]



Figura 10. Dos vistas de las estructuras 3D superpuestas de tamoxifeno (rojo) y raloxifeno (verde).

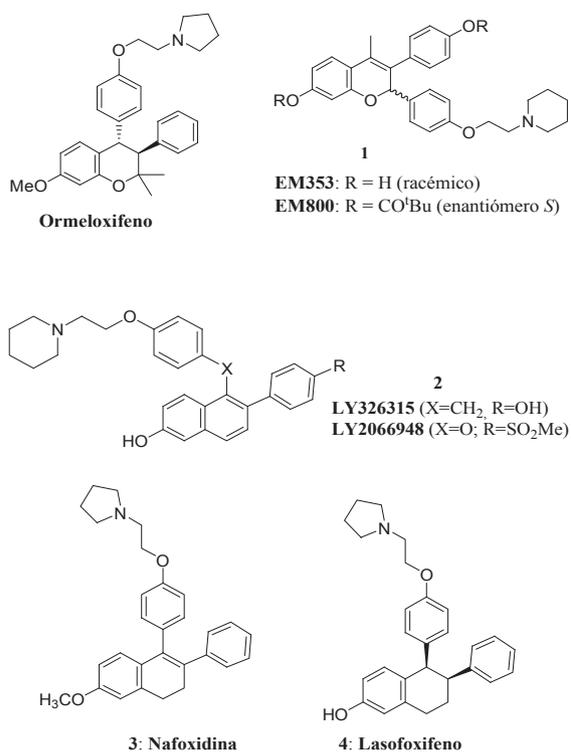
También ha sido intensa la búsqueda de análogos de raloxifeno con una mayor actividad antiestrogénica, manteniendo su selectividad.^[34] Así, se ha estudiado la influencia de la sustitución en los dos anillos aromáticos,^[40] la sustitución del grupo CO por otros grupos como CH₂, S, NH y O,^[41] o la sustitución del oxígeno lateral por S, NH, NCH₃,

SO₂ y CH₂).^[42] En la figura se muestra la estructura de uno de ellos, el arzoxifeno.

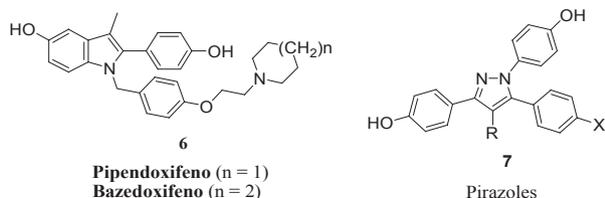


Tamoxifeno: R = Me, Y = H, Z = H
Droloxifeno: R = Me, Y = 3-OH, Z = H
Idoxifeno: R = (CH₂)₄, X = 4-I, Z = H
Toremifeno: R = Me, Y = H, Z = Cl

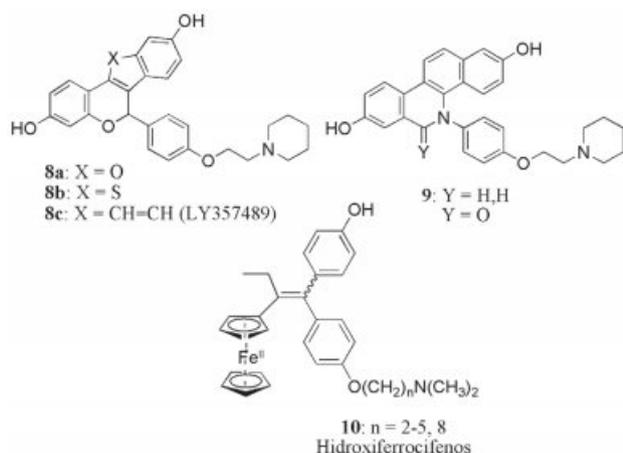
Raloxifeno: X = OH, Y = CO
Arzoxifeno: X = OMe, Y = O



Los derivados de 2-arilindol (**6**)^[43] presentan un interesante perfil como antiestrogénos selectivos. El compuesto denominado pipendoxifeno se encuentra en fase II de ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer de mama dependiente de estrógenos^[44, 45] y el compuesto denominado bazedoxifeno, un SERM de tercera generación, ha finalizado la fase III de ensayos clínicos para la prevención y tratamiento de osteoporosis.^[46] Otros compuestos que presentan una gran afinidad por el receptor de estrógenos son los pirazoles triarilsustituídos de fórmula general **7**,^[47, 48] siendo uno de ellos (X=OH, R=*n*-Pr) el primer ligando específico de RE α descrito, con una afinidad por el RE α 410 veces superior a su afinidad por el RE β .^[49] La presencia de la cadena de N-piperidiniletil condujo a un antagonista total RE α selectivo (X=N-piperidiniletoxi, R=Me).^[50]



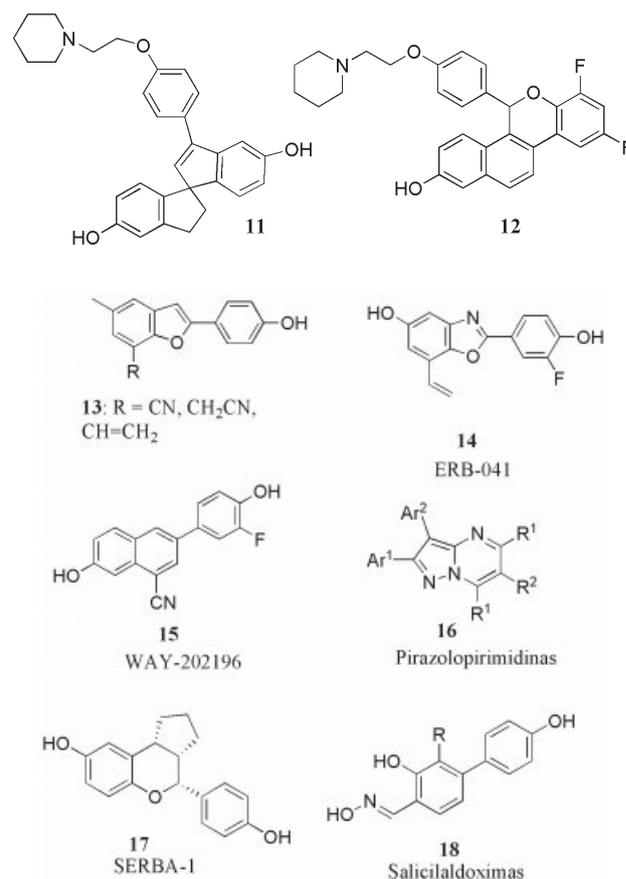
Dentro de los SERMs con estructura de benzopirano, se ha diseñado una serie de análogos rígidos (compuestos **8**) obtenidos mediante la unión del anillo de pirano con el fenilo en posición 3. Esta rigidez permite, además, que la cadena lateral quede orientada en una disposición ortogonal al plano del sistema estilbénico.^[51] La sustitución del átomo de carbono terciario al que va unida la cadena lateral por un átomo de nitrógeno ha conducido a las N-arilbenzofenantridinas **9**.^[52] Todos ellos presentan un perfil muy similar al raloxifeno, destacando el compuesto LY357489, que se encuentra entre los SERMs más potentes descritos hasta el momento. Asimismo, se han descrito otras síntesis de moléculas que presentan cadenas laterales conformacionalmente restringidas y que son ligandos selectivos de RE α .^[53] Algunos derivados del tamoxifeno en los que uno de los anillos aromáticos se ha sustituido por un sistema de ferroceno (**10**) han mostrado actividad antiproliferativa tanto en una línea de cáncer de mama MCF-7 hormonodependiente, como en MDA-MB-231, una línea no dependiente de estrógenos.^[54, 55]



Los SERMs con estructura de espiro-indano (**11**) mostraron ser eficaces en estudios preclínicos frente a los sofocos. Estos compuestos presentaron una capacidad de unión al RE muy débil, además de una actividad antagonista débil en cáncer de mama (líneas celulares MCF-7) y sin actividad antagonista en útero.^[56] Otros compuestos con estructura de 5H-6-oxacrisen-2-ol (**12**) mostraron una actividad muy eficaz en el tratamiento de los sofocos en un modelo de rata morfínoddependiente ovarioctemizada, a la vez que un buen perfil SERM en útero, mama, hueso y buenos parámetros cardiovasculares.^[57]

Desde que en 1996 se descubrió la existencia de un segundo receptor de estrógenos, el RE β , la búsqueda de ligandos selectivos constituye un área de investigación muy activa. El hecho de que el RE β se exprese en niveles bajos en los

tejidos reproductivos sugiere que los agonistas selectivos del RE β podrían mantener los efectos beneficiosos de la acción estrogénica, evitando el riesgo de cáncer de mama y de endometrio.^[58] Entre los primeros ligandos selectivos de RE β publicados se encuentra la genisteína, una isoflavona con una afinidad 41 veces mayor por el RE β que por el RE α . Su estructura y los detalles relativos a la interacción a nivel atómico se han mencionado ya en este artículo. Recientemente se han descrito otras estructuras que presentan una gran afinidad y selectividad por este receptor, tales como benzofuranos (**13**),^[29] benzooxazoles (por ejemplo prinaberel o ERB-041 está en ensayos clínicos en fase II para endometriosis y artritis reumatoide) (**14**),^[59] 2-fenilnaftalenos (por ejemplo WAY-202196) (**15**),^[60] pirazolopirimidinas (**16**),^[61] benzopiranos (**17**)^[62] y salicilaldoximas (**18**).^[63]



En nuestro grupo de investigación hemos descrito una serie de benzonaftofuranos/tiofenos (**19**)^[64] que han resultado tener actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer de páncreas. Además, en el caso del compuesto **19a**, se ha observado un comportamiento agonista RE β /antagonista RE α , con una afinidad 3,5 veces mayor hacia el RE β . Este perfil SERM es muy deseado, ya que se consiguen los efectos beneficiosos del agonismo frente al RE β sin los efectos proliferativos del agonismo frente al RE α . Estudios del modo de unión mediante técnicas de *docking* han permitido identificar la presencia de una interacción adicional entre el grupo ciano y Thr299 (RE β), constituyendo un tercer punto de anclaje dentro del receptor (Figura 11). Este enlace de hidrógeno a

través de Thr299 ha sido propuesto como una interacción alternativa a la His475 dentro del sitio de unión^[65] y podría justificar su selectividad. Los agonistas RE β constituyen un grupo interesante de nuevos compuestos con potencial utilidad en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación, la disfunción prostática, desórdenes del sistema inmune y depresión.^[66]

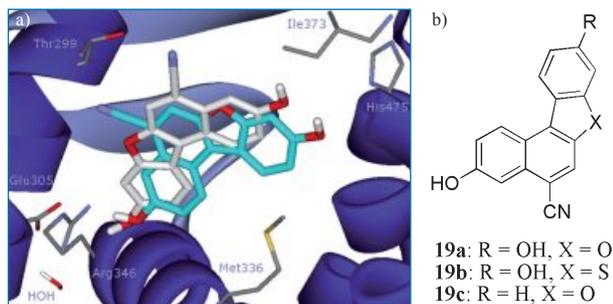


Figura 11. Modos de unión de 19a en el sitio de unión del ER β .

Conclusiones

Cada SERM posee una colección única de actividades farmacológicas. Las diferencias en los patrones de actividad de los SERMs sugieren que cada uno de ellos debe ser evaluado individualmente y que las conclusiones acerca de un SERM en particular sólo pueden establecerse a través de los ensayos clínicos adecuados. El estudio del modo de unión y de las interacciones específicas que tienen lugar entre cada SERM y el RE, alfa y/o beta, pueden proporcionar información muy relevante que ayude a explicar las diferentes acciones biológicas y al diseño de nuevas moléculas con un perfil SERM mejorado.

Agradecimientos

J. J. R. agradece a la Fundación Universitaria San Pablo CEU la concesión de una beca predoctoral. M. M. M. agradece a EADS-CASA la concesión de un contrato postdoctoral.

Referencias

1. E. Enmark, J. A. Gustafsson, *Mol. Endocrinol.* **1996**, *10*, 1293–1307.
2. D. J. Mangelsdorf, C. Thummel, M. Beato, P. Herrlich, G. Schutz, K. Umesono, B. Blumberg, P. Kastner, M. Mark, P. Chambon, R. M. Evans, *Cell* **1995**, *83*, 835–839.
3. P. Ascenzi, A. Bocedi, M. Marino, *Mol. Aspects Med.* **2006**, *27*, 299–402.
4. <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/estrogenreceptors>
5. G. A. Rodan, T. J. Martin, *Science* **2000**, *289*, 1508–1514.
6. V. C. Jordan, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 883–908.
7. V. C. Jordan, *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 5010–5013.
8. E. Rollerova, M. Urbancikova, *Endocr. Regul.* **2000**, *34*, 203–218.
9. E. V. Jensen, H. I. Jacobson, *Recent Prog. Horm. Res.* **1962**, *18*, 387–414.

10. K. S. Korach, J. F. Couse, S. W. Curtis, T. F. Washburn, J. Lindzey, K. S. Kimbro, E. M. Eddy, S. Migliaccio, S. M. Snedeker, D. B. Lubahn, D. W. Schomberg, E. P. Smith, *Recent Prog. Horm. Res.* **1996**, *51*, 159–186; discussion 186–158.
11. N. J. McKenna, R. B. Lanz, B. W. O'Malley, *Endocr. Rev.* **1999**, *20*, 321–344.
12. R. Kumar, E. B. Thompson, *Steroids* **1999**, *64*, 310–319.
13. E. Enmark, J. A. Gustafsson, *Endocr.-Rel. Cancer* **1998**, *5*, 213–222.
14. A. C. W. Pike, A. M. Brzozowski, R. E. Hubbard, T. Bonn, A. G. Thorsell, O. Engström, J. Ljunggren, J. A. Gustafsson, M. Carlquist, *The EMBO Journal* **1999**, *18*, 4608–4618.
15. T. Barkhem, S. Nilsson, J.-A. Gustafsson, *Am. J. Pharmacogen. Gen.-Rel. Res. Drug Devel. Clin. Practice* **2004**, *4*, 19–28.
16. V. C. Jordan, *Br. J. Pharmacol.* **1993**, *110*, 507–517.
17. T. A. Grese, J. A. Dodge, *Curr. Pharm. Des.* **1998**, *4*, 71–92.
18. V. C. Jordan, *Nature Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 205–213.
19. V. C. O. Njar, A. Brodie, *Drugs* **1999**, *58*, 233–255.
20. V. C. Jordan, *Nature Rev. Cancer* **2007**, *7*, 46–53.
21. J. L. Borgna, H. Rochefort, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 859–868.
22. E. A. Lien, E. Solheim, O. A. Lea, S. Lundgren, S. Kvinnsland, P. M. Ueland, *Cancer Res.* **1989**, *49*, 2175–2183.
23. M. D. Johnson, H. Zuo, K. H. Lee, J. P. Trebley, J. M. Rae, R. V. Weatherman, Z. Desta, D. A. Flockhart, T. C. Skaar, *Breast Cancer Res. Treat.* **2004**, *85*, 151–159.
24. V. C. Jordan, *Steroids* **2007**, *72*, 829–842.
25. M. W. Draper, D. E. Flowers, W. J. Huster, J. A. Neild, K. D. Harper, C. Arnaud, *J. Bone Min. Res.* **1996**, *11*, 835–842.
26. T. B. Bevers, *Expert Rev. Obst. Gynecol.* **2008**, *3*, 277–285.
27. a) D. M. Tanenbaum, Y. Wang, S. P. Williams, P. B. Sigler, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 5998–6003. b) E. S. Manas, Z. B. Xu, R. J. Unwalla, W. S. Somers, *Struct.* **2004**, *12*, 2197–2207.
28. A. M. Brzozowski, A. C. W. Pike, Z. Dauter, R. E. Hubbard, T. Bonn, O. Engström, L. Öhman, G. L. Greene, J. A. Gustafsson, M. Carlquist, *Nature* **1997**, *389*, 753–758.
29. E. S. Manas, R. J. Unwalla, Z. B. Xu, M. S. Malamas, C. P. Miller, H. A. Harris, C. Hsiao, T. Akopian, W.-T. Hum, K. Malakian, S. Wolfrom, A. Bapat, R. A. Bhat, M. L. Stahl, W. S. Somers, J. C. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15106–15119.
30. J. Zeng, W. Li, Y. Zhao, G. Liu, Y. Tang, H. Jiang, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 2719–2726.
31. T. Tuccinardi, S. Bertini, A. Martinelli, F. Minutolo, G. Ortore, G. Placanica, G. Prota, S. Rapposelli, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, M. Macchia, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5001–5012.
32. B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *Science* **2002**, *295*, 2380–2381.
33. A. B. Williams, P. T. Weiser, R. N. Hanson, J. R. Gunther, J. A. Katzenellenbogen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5370–5373.
34. a) W. Shelly, M. W. Draper, V. Krishnan, M. Wong, R. B. Jaffe, *Obst. Gynecol. Surv.* **2008**, *63*, 163–181. b) J. D. Lewis, A. B. Chagpar, E. A. Shaughnessy, J. Nurko, K. McMasters, M. J. Edwards, *Cancer* **2010**, *116*, 2307–2315.
35. P. Ravn, T. F. Nielsen, C. Christiansen, *Acta Obst. Gynecol. Scand.* **2006**, *85*, 135–142.
36. R. L. Rosati, P. Da Silva Jardine, K. O. Cameron, D. D. Thompson, H. Z. Ke, S. M. Toler, T. A. Brown, L. C. Pan, C. F. Ebbinghaus, A. R. Reinhold, N. C. Elliott, B. N. Newhouse, C. M. Tjoa, P. M. Sweetnam, M. J. Cole, M. Arriola, W. J. Gauthier, W. D. T. Crawford, D. F. Nickerson, C. M. Pirie, H. Qi, H. A. Simmons, G. T. Tkalcovic, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2928–2931.

37. T. A. Grese, J. P. Sluka, H. U. Bryant, H. W. Cole, E. E. Kim, D. E. Magee, E. R. Rowley, M. Sato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 903–908.
38. S. Gauthier, B. Caron, J. Cloutier, Y. L. Dory, A. Favre, D. Larouche, J. Mailhot, C. Ouellet, A. Schwerdtfeger, G. Leblanc, C. Martel, J. Simmard, Y. Merand, A. Belanger, C. Labrie, F. Labrie, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2117–2122.
39. H. M. Smith, A. J. Knox, D. M. Zisterer, D. G. Lloyd, M. J. Meegan, *Med. Chem.* **2007**, *3*, 135–155.
40. T. A. Grese, S. J. Cho, D. R. Finley, A. G. Godfrey, C. D. Jones, C. W. Lugar, M. J. Martin, K. Matsumoto, L. D. Pennington, M. A. Winter, M. D. Adrian, H. W. Cole, D. E. Magee, D. L. Phillips, E. R. Rowley, L. L. Short, A. L. Glasebrook, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 146–167.
41. A. D. Palkowitz, A. L. Glasebrook, K. J. Thrasher, K. L. Hauser, L. L. Short, D. L. Phillips, B. S. Muehl, M. Sato, P. K. Shetler, G. J. Cullinan, T. R. Pell, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1407–1416.
42. C. R. Schmid, A. L. Glasebrook, J. W. Misner, G. A. Stephenson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1137–1140.
43. C. P. Miller, M. D. Collini, B. D. Tran, H. A. Harris, Y. P. Kharode, J. T. Marzolf, R. A. Moran, R. A. Henderson, R. H. W. Bender, R. J. Unwalla, L. M. Greenberger, J. P. Yardley, M. A. Abou-Gharbia, C. R. Lyttle, B. S. Komm, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1654–1657.
44. C. P. Miller, L. M. Greenberger, T. Annable, M. D. Collini, B. D. Tran, B. S. Komm, P. Frost, J. P. Yardley, C. R. Lyttle, M. A. Abou-Gharbia, A. Magic, *Am. Chem. Soc.* **2001**, *221* sst, MEDI-167.
45. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006369?intr=era-923>
46. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00481169?term=TSE-424>
47. B. E. Fink, D. S. Mortensen, S. R. Stauffer, Z. D. Aron, J. A. Katzenellenbogen, *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 205–219.
48. J. Sun, M. J. Meyers, B. E. Fink, R. Rajendran, J. A. Katzenellenbogen, B. S. Katzenellenbogen, *Endocrinol.* **1999**, *140*, 800–804.
49. S. R. Stauffer, C. J. Coletta, R. Tedesco, G. Nishiguchi, K. E. Carlson, J. Sun, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4934–4947.
50. J. Sun, Y. R. Huang, W. R. Harrington, S. B. Sheng, J. A. Katzenellenbogen, B. S. Katzenellenbogen, *Endocrinol.* **2002**, *143*, 941–947.
51. T. A. Grese, L. D. Pennington, J. P. Sluka, M. D. Adrian, H. W. Cole, T. R. Fuson, D. E. Magee, D. L. Phillips, E. R. Rowley, P. K. Shetler, L. L. Short, M. Venugopalan, N. N. Yang, M. Sato, A. L. Glasebrook, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1272–1283.
52. T. A. Grese, M. D. Adrian, D. L. Phillips, P. K. Shetler, L. L. Short, A. L. Glasebrook, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2857–2860.
53. J. Renaud, S. F. Bischoff, T. Buhl, P. Floersheim, B. Fournier, M. Geiser, C. Halleux, J. Kallen, H. Keller, P. Ramage, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 364–379.
54. E. Hillard, A. Vessieres, L. Thouin, G. Jaouen, C. Amatore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 285–290.
55. E. Carmona, *An. Quim.* **2009**, *105*, 95–102.
56. N. Watanabe, A. Ikeno, H. Minato, H. Nakagawa, C. Kohayakawa, J.-i. Tsuji, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3961–3964.
57. O. B. Wallace, K. S. Lauwers, J. A. Dodge, S. A. May, J. R. Calvin, R. Hinklin, H. U. Bryant, P. K. Shetler, M. D. Adrian, A. G. Geiser, M. Sato, T. P. Burris, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 843–846.
58. C. J. Yang, R. Edsall, H. A. Harris, X. C. Zhang, E. S. Manas, R. E. Mewshaw, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2553–2570.
59. M. S. Malamas, E. S. Manas, R. E. McDevitt, I. Gunawa, Z. B. Xu, M. D. Collini, C. P. Miller, T. Dinh, R. A. Henderson, J. C. Keith Jr., H. A. Harris, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5021–5040.
60. R. E. Mewshaw, J. Edsall, Richard J., C. Yang, E. S. Manas, Z. B. Xu, R. A. Henderson, J. C. Keith Jr., H. A. Harris, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3953–3979.
61. D. R. Compton, S. Sheng, K. E. Carlson, N. A. Reback, I. Y. Lee, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5872–5893.
62. B. H. Norman, J. A. Dodge, T. I. Richardson, P. S. Borromeo, C. W. Lugar, S. A. Jones, K. Chen, Y. Wang, G. L. Durst, R. J. Barr, C. Montrose-Rafizadeh, H. E. Osborne, R. M. Amos, S. Guo, A. Boodhoo, V. Krishnan, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6155–6157.
63. F. Minutolo, R. Bellini, S. Bertini, I. Carboni, A. Lapucci, L. Pistolesi, G. Prota, S. Rapposelli, F. Solati, T. Tuccinardi, A. Martinelli, F. Stossi, K. E. Carlson, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, M. Macchia, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1344–1351.
64. S. Martín-Santamaría, J. J. Rodríguez, S. de Pascual-Teresa, S. Gordon, M. Bengtsson, I. Garrido-Laguna, B. Rubio-Viqueira, P. P. López-Casas, M. Hidalgo, B. de Pascual-Teresa, A. Ramos, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3486–3496.
65. P. M. Kekenus-Huskey, I. Muegge, M. v. Rauch, R. Gust, E.-W. Knapp, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *12*, 6527–6537.
66. B. R. Henke, D. Heyer, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2005**, *8*, 437–448.

EICC-1

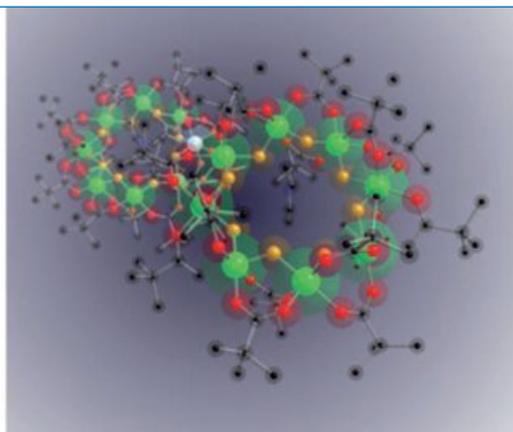
First EuCheMS Inorganic Chemistry Conference

11 - 14 April 2011

University of Manchester, UK

RSC | Advancing the
Chemical Sciences

www.rsc.org/EICC1



Profármacos: pasado, presente y futuro

Silvia Cabrera, Alberto Díez-Torrubia

Resumen: El diseño y preparación de profármacos se ha establecido como una herramienta muy importante en la mejora de propiedades farmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas deficientes en compuestos con actividad biológica. Estas propiedades desfavorables son una de las principales causas que limita el desarrollo de dichos compuestos en fármacos comerciales. En este artículo se recogen las principales estrategias utilizadas en el diseño de profármacos haciendo énfasis en las más empleadas en la actualidad así como ejemplos muy conocidos y relevantes.

Palabras clave: Profármaco, biodisponibilidad, activación, diseño, solubilidad.

Abstract: The design and preparation of prodrugs has become an important tool for improving deficient physicochemical, biopharmaceutical or pharmacokinetic properties of bioactive compounds. These unfavourable properties are one of the main drawbacks of the development of drug candidates into commercial drugs. In this article, the main strategies used in prodrug design are described, with emphasis on the most recent ones, by recourse to well-known and relevant examples.

Keywords: Prodrug, bioavailability, activation, design, solubility.

Introducción

El descubrimiento y desarrollo de un nuevo fármaco es un proceso largo, complejo y costoso que requiere entre 12 y 24 años desde que se inicia el proyecto hasta que se logra poner el fármaco en el mercado.^[1] Además, muchos de estos proyectos fracasan completamente a la hora de producir un fármaco comercializable. Como puede observarse en el gráfico de la Figura 1, una de las causas principales por las que un potencial fármaco no llega al mercado es el presentar propiedades farmacocinéticas desfavorables, tales como una mala absorción, distribución, metabolismo o excreción (propiedades ADME).^[2]

Con el fin de superar estas propiedades no deseadas que presentan algunas moléculas y que limitan su desarrollo hacia un fármaco comercial se pueden llevar a cabo variaciones en la formulación del fármaco, la síntesis de análogos del compuesto o el desarrollo de profármacos. La diferencia entre el desarrollo de un análogo del fármaco y la preparación de profármacos fue ilustrada por Ferres^[3] en 1983 tal como se describe en la Figura 2. En algunas ocasiones la molécula presenta elementos estructurales tan restringidos que no se pueden preparar análogos, mediante modificaciones habitualmente empleadas en química médica, sin comprometer su afinidad por el receptor o diana. Es en estos casos donde el diseño de profármacos cobra una gran importancia, ya que permite modificar propiedades del candidato clínico de forma temporal.

Razones del fracaso en el desarrollo de un fármaco

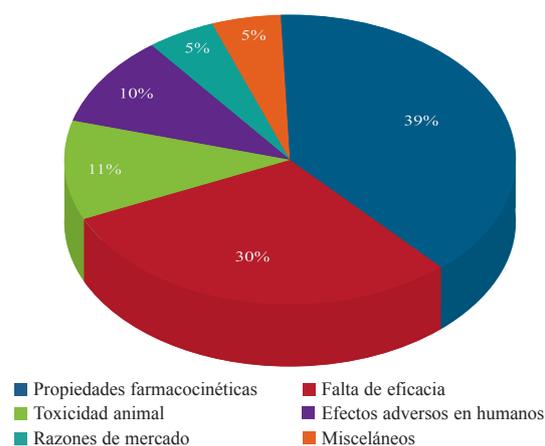


Figura 1. Razones del fracaso en el desarrollo de un nuevo fármaco.

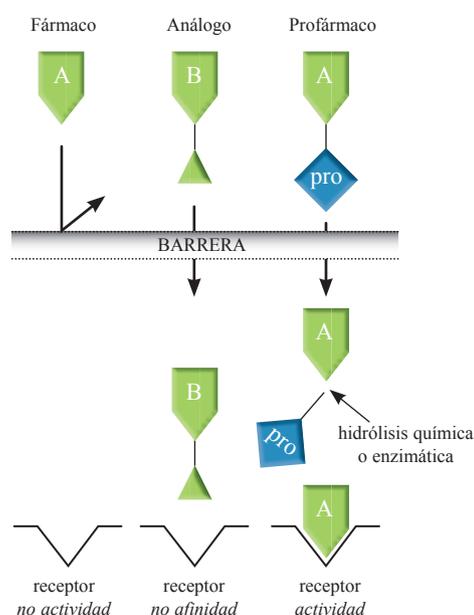


Figura 2. Comparación entre análogos y profármacos.



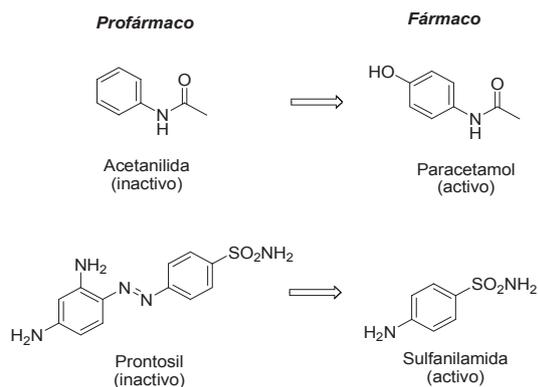
S. Cabrera

A. Díez-Torrubia

Instituto de Química Médica General. CSIC.
C/ Juan de la Cierva nº 3, 28006, Madrid.
C-e: silviacabrera@iqm.csic.es

Recibido: 13/05/2010. Aceptado 08/06/2010

Los primeros profármacos surgieron por “serendipia”, es decir, de manera fortuita en el siglo XIX. Así por ejemplo, la acetanilida, utilizada en 1886 como calmante, debe su actividad biológica a su transformación metabólica en paracetamol; o el prontosil, sintetizado originalmente como un colorante, resultó ser un antibacteriano de amplio espectro que se metabolizaba en el organismo en sulfanilamida, que es el fármaco activo (Esquema 1).^[4]



Esquema 1. Profármacos encontrados por serendipia.

Sin embargo, no es hasta 1958 cuando Adrian Albert introduce el concepto de profármaco (o proagente) para describir compuestos que necesitan una biotransformación (química o enzimática) para ejercer su efecto farmacológico.^[5] Según esta definición y la aceptada por la IUPAC, los profármacos son agentes terapéuticos inactivos “*per se*” que son transformados *in vivo* en uno o más metabolitos activos (Figura 3). Desde un punto de vista no riguroso, los profármacos se pueden entender como compuestos que contienen grupos transitorios y no-tóxicos que modifican o eliminan propiedades no deseadas de la molécula patrón (fármaco).

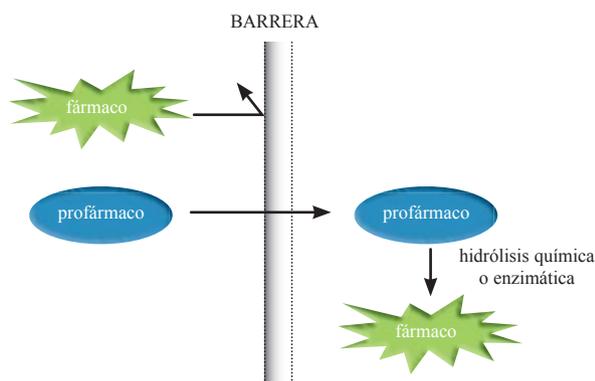


Figura 3. Concepto esquemático de un profármaco.

El interés creciente por los profármacos, tanto por parte de la industria farmacéutica como del ámbito académico, hace que sean hoy en día una parte integral del proceso de descubrimiento de fármacos en el caso en el que no sea posible la preparación de análogos. Así, de los 41 nuevos principios activos autorizados en España entre 2008 y 2009 (más información en <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/informacion/Medicamentos/>), se encuentran 31 moléculas pequeñas, 6 de las cuales son profármacos, lo que equivale a casi un

20% de éstas. Además, podemos encontrar algunos profármacos entre los compuestos comercializados más vendidos, como por ejemplo el omeprazol (antiácido), el valaciclovir (antiviral) o el enalapril (antihipertensivo). Sin embargo, tan sólo se ha comenzado a explotar su gran potencial ya que el reciente descubrimiento y comprensión de diversos fenómenos biológicos permitirán el diseño de profármacos más sofisticados, más seguros y mejor dirigidos.^[6]

Clasificación de profármacos

Entre las diversas clasificaciones de profármacos que se encuentran en la bibliografía, una de las más “razonables” sería aquella que divide a los profármacos en dos tipos:^[7]

(a) Profármacos unidos a un transportador

Resultan de la unión temporal de una molécula activa a un transportador (generalmente de naturaleza lipófila) (Figura 4). En el diseño de este tipo de profármacos se deben cumplir los siguientes requisitos:

- La unión entre los fragmentos debe ser covalente.
- El profármaco debe ser inactivo o menos activo que el fármaco.
- El enlace debe romperse *in vivo*.
- El profármaco y el transportador no deben ser tóxicos.
- La bioactivación del fármaco debe ser rápida en el lugar de acción para evitar el metabolismo alternativo.

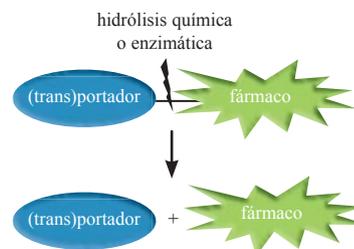


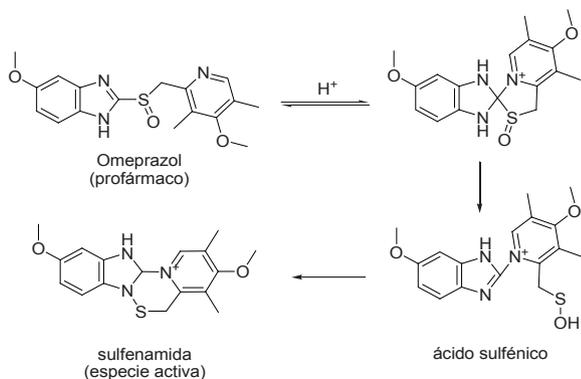
Figura 4. Concepto esquemático de un profármaco unido a un transportador.

(b) Profármacos bioprecursores

Aquellos que resultan de la modificación de la estructura molecular del fármaco y necesitan una activación metabólica en el organismo (ej. oxidación, reducción) para regenerar el principio activo.

Un ejemplo típico de profármaco bioprevisor es el omeprazol, un potente inhibidor de la secreción de ácido del estómago (Esquema 2). El omeprazol es activado de forma selectiva en el medio ácido de la mucosa del estómago dando lugar a una sulfenamida tras una serie de reacciones químicas. Esta sulfenamida es la especie activa que presenta el efecto inhibidor en la bomba de protones.^[8]

Otro de los criterios de clasificación de profármacos se basa en sus mecanismos de activación, entre los que cabrían destacar los mecanismos enzimáticos frente a los no enzimáticos. Ambos poseen ventajas e inconvenientes.^[9] La activación del profármaco por vía enzimática va a depender de la velo-



Esquema 2. Activación de omeprazol en el medio ácido del estómago.

cidad con que la enzima sea capaz de hidrolizar el sustrato o de la cantidad de enzima presente en el tejido donde va a ser activado el profármaco, lo que nos podría permitir modular la cantidad de fármaco liberado en cada caso. Un inconveniente sería la variabilidad en el contenido enzimático que presentan las distintas especies animales, o que incluso se dan dentro de una misma especie (polimorfismo genético).

Por otro lado, si un profármaco es activado por mecanismos químicos (p. ej. liberación química espontánea a un determinado pH), los problemas derivados de variabilidad entre especies o polimorfismos genéticos pueden evitarse. Sin embargo, pueden aparecer problemas de estabilidad química (insuficiente vida media) y de falta de activación en un sitio definido. Es interesante destacar que existen muy pocos ejemplos en la bibliografía de profármacos diseñados para ser activados exclusivamente mediante mecanismos no enzimáticos, probablemente debido a lo difícil que resulta descartar una participación enzimática en la activación de los mismos.^[9]

Diseño de profármacos

Como hemos señalado anteriormente, el diseño de profármacos obedece a un intento de superar las barreras que impiden el desarrollo de una molécula como un fármaco efectivo. Estas barreras pueden ser de tres tipos:^[10]

- **Farmacéuticas:** problemas de formulación derivados de una baja solubilidad, estabilidad química insuficiente, propiedades organolépticas desagradables (tales como mal sabor u olor) o producir irritación o dolor.
- **Farmacocinéticas:** deficiente biodisponibilidad oral (bajos niveles de fármaco en sangre tras la ingestión oral). Otros objetivos también son aumentar la duración de acción del fármaco y conseguir el transporte selectivo a un órgano o tejido determinado.
- **Farmacodinámicas:** toxicidad que afecta a algún órgano y su función (toxicidad sistémica).

Además, muchas de las propiedades desfavorables mencionadas están interrelacionadas, con lo que modificando una se pueden variar otras, lo que le confiere una mayor complejidad al proceso de diseño de un profármaco. Así, por ejemplo, el aumento de la solubilidad acuosa de una molécula puede

facilitar su absorción oral, mientras que mejorar la estabilidad química de un agente activo puede permitir su transporte selectivo a un órgano o tejido. En la Figura 5 se ilustra la interrelación existente entre los objetivos que se persiguen en el desarrollo de profármacos.^[10]

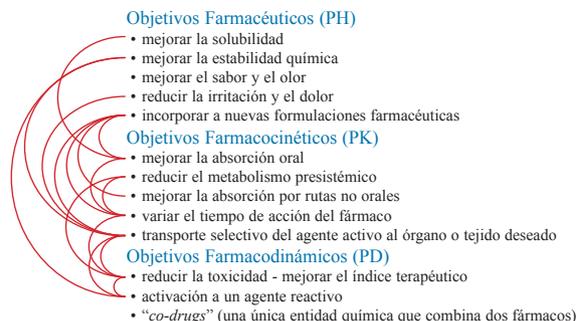


Figura 5. Interrelación entre los objetivos buscados en el desarrollo de un profármaco.

Cabe destacar que la mayoría de los profármacos comercializados, o que se encuentran en fase de desarrollo clínico, han sido diseñados principalmente con dos objetivos: mejorar su biodisponibilidad (es decir, aumentar los niveles de fármaco en la sangre) y conseguir su acción en lugares específicos como órganos o tejidos.^[9,11] A continuación, se ilustran algunos ejemplos de profármacos diseñados con estos fines, destacando principalmente ejemplos del campo de los antivirales en el que nuestro grupo de investigación tiene una gran experiencia.

Estrategias profármaco para la mejora de la biodisponibilidad de un fármaco

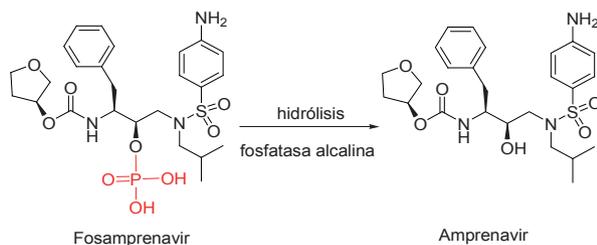
Con el fin de aumentar la biodisponibilidad de un fármaco existen diversas posibilidades de actuación. Así p. ej., se puede intentar (a) mejorar su solubilidad en agua, (b) mejorar su absorción intestinal pasiva o mediada por transportadores o (c) reducir su rápido metabolismo.

(a) Mejora de la solubilidad en agua de un fármaco

Una solubilidad en agua inadecuada es un factor muy importante que condiciona el tipo de administración del fármaco (en forma de comprimidos, jarabe, inyección,...). La estrategia general consiste en unir a este tipo de fármacos poco solubles grupos ionizables (p. ej. grupo fosfatos, formar ésteres de aminoácidos, hemisuccinatos, dimetilamino acetatos) o macromoléculas neutras como el polietilenglicol (PEG).^[12]

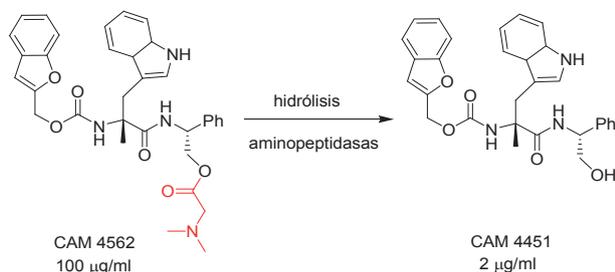
Un ejemplo es el antirretroviral fosamprenavir, un profármaco resultante de la unión de un grupo fosfato al amprenavir (Esquema 3) y que es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Amprenavir se formulaba originalmente en cápsulas de 150 mg y requería que los pacientes tomaran 8 cápsulas dos veces al día, lo que constituía una desventaja comparado con otros antirretrovirales. El profármaco fosamprenavir presenta una solubilidad en agua 10 veces superior (0,31 mg/ml vs 0,04 mg/ml) con respecto al amprenavir por lo que se comercializa en comprimidos de 700 mg, reduciendo la dosis necesaria a dos comprimidos al día. El fosamprenavir

experimenta una bioconversión a amprenavir por acción de una fosfatasa alcalina del tracto gastrointestinal.^[13]



Esquema 3. Hidrólisis enzimática de fosamprenavir a amprenavir.

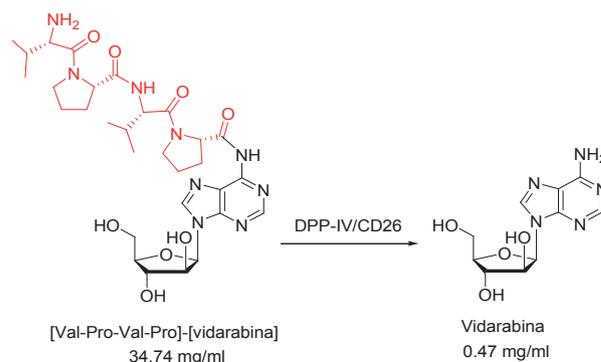
La unión de aminoácidos a fármacos insolubles en agua por medio de un enlace éster es otra estrategia bastante empleada. A pH fisiológico, el aminoácido presente en el profármaco se encuentra ionizado, aumentando la solubilidad en agua de la molécula. Este tipo de estrategia presenta la ventaja de que, una vez activado el fármaco *in vivo*, el transportador liberado (un aminoácido o un oligopéptido) no presenta toxicidad en el organismo, requisito imprescindible en un profármaco. Entre los numerosos ejemplos de fármacos que mejoran su solubilidad acuosa por unión de aminoácidos está el CAM 4451 (Esquema 4). Este compuesto activo es un antagonista selectivo del receptor de neuroquinina NK1 muy lipófilo ($\log P = 4,4$) cuyo dimetilaminoacetato (CAM 4562) presenta una mayor solubilidad en agua ($100 \mu\text{g/ml}$ vs $2 \mu\text{g/ml}$) y una mayor biodisponibilidad oral (39% vs $3,6\%$). Este profármaco es hidrolizado al fármaco patrón (CAM 4451) por acción de aminopeptidasas presentes en la membrana del tracto gastrointestinal.^[14]



Esquema 4. Hidrólisis de CAM 4562 a su fármaco patrón CAM 4451.

En general, la unión de aminoácidos y (oligo) péptidos a fármacos se realiza a través de un enlace éster, ya que los profármacos con este tipo de unión son activados enzimáticamente, *in vivo*, por distintos tipos de esterasas (p. ej. carboxilesterasas, acetilcolinesterasas, butirilcolinesterasas) ampliamente distribuidas en el organismo.^[15] Sin embargo, los fármacos unidos a aminoácidos o péptidos a través de enlaces amida son una aproximación mucho menos utilizada debido a la gran estabilidad metabólica del enlace amida. En estos casos, las velocidades de hidrólisis de los profármacos suelen ser bajas y no tiene lugar la liberación *in vivo* de niveles suficientes del fármaco, a menos que exista una enzima específica que reconozca dicho enlace amida.^[16] Este es el caso de la enzima endógena dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-IV/CD26), que ha permitido el desarrollo de una aproximación profármaco en la que secuencias oligopeptídicas reconocidas específicamente por dicha enzima

han sido unidas, mediante un enlace amida, a fármacos que presentan propiedades farmacocinéticas deficientes,^[17] como p. ej. la vidarabina. Así, la vidarabina, un antiviral de amplio espectro, presenta una solubilidad acuosa muy baja ($0,47 \text{ mg/ml}$). Sin embargo, el profármaco resultante de la unión de un fragmento tetrapeptídico al fármaco ha mostrado una excelente solubilidad en agua ($34,74 \text{ mg/ml}$) (Esquema 5).^[18]



Esquema 5. Liberación del antiviral vidarabina y mejora de su solubilidad acuosa.

(b) Mejora de la absorción intestinal pasiva o mediada por transportadores de un fármaco

Para que un fármaco administrado por vía oral llegue al torrente sanguíneo tiene que atravesar la membrana del tracto intestinal.^[4,19] En la Figura 6 se muestra de manera esquemática la barrera mucosa intestinal y las diferentes vías por las que un fármaco puede atravesarla.

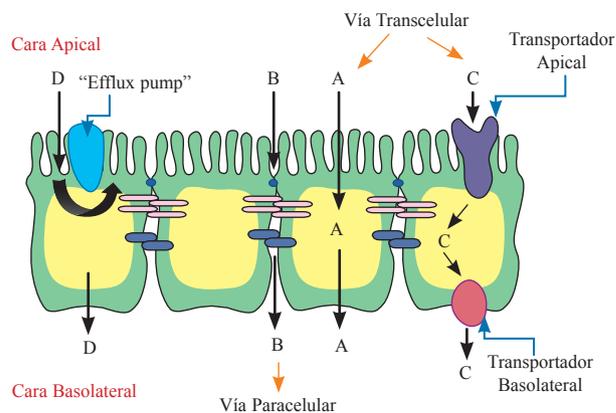
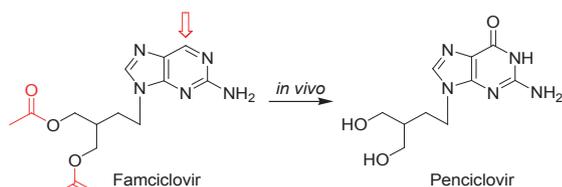


Figura 6. La barrera mucosa intestinal y las distintas vías de transporte de fármacos.

La capacidad de un fármaco para atravesar la membrana del tracto intestinal por difusión pasiva (vía A, Figura 6) está directamente relacionada con la lipofilia de la molécula. Por ello, aumentar la lipofilia de un fármaco es una estrategia empleada frecuentemente para mejorar el transporte pasivo en el intestino en casos de fármacos portadores de grupos ionizables (ácidos carboxílicos, fosfonatos) o de derivados nucleosídicos. En estos casos se diseñan profármacos que enmascaran los grupos polares ionizables del fármaco. Sin embargo, es crucial tener en cuenta el balance entre el aumento de lipofilia necesario para la

absorción transcelular del profármaco y la solubilidad en agua necesaria para su disolución en el tracto gastrointestinal.^[9]

Existen numerosos ejemplos de profármacos diseñados mediante esta estrategia.^[20] Por ejemplo, un gran número de fármacos nucleosídicos presentan una alta polaridad que limita su absorción pasiva a través del intestino. Ese es el caso del antiviral penciclovir, que presenta una biodisponibilidad del 4% cuando es administrado por vía oral en humanos. Sin embargo, su profármaco famciclovir, en el que los dos grupos hidroxilo primarios se han acetilado y el grupo carbonilo de la posición 6 de la base se ha eliminado, muestra un gran aumento en su biodisponibilidad oral (75%).^[21] El profármaco famciclovir es activado en el organismo mediante dos desacetilaciones secuenciales mediadas por esterasas, seguido de una oxidación del carbono 6 de la base para dar lugar al fármaco patrón penciclovir (Esquema 6).^[22]



Esquema 6. Liberación in vivo de penciclovir a partir de su profármaco famciclovir.

Un buen ejemplo de las ventajas competitivas a nivel industrial que puede proporcionar una aproximación profármaco es el de los inhibidores selectivos de la neuraminidasa de los virus influenza tipo A y tipo B (comúnmente conocida como gripe aviar o gripe A) oseltamivir y zanamivir. Así, el oseltamivir, comercializado como Tamiflu[®] por Roche (Figura 7), es un profármaco de administración oral en forma de éster étlico que se absorbe bien y rápidamente en el intestino, dando lugar a un aumento de la biodisponibilidad oral del 5% al 80% respecto al fármaco patrón RO-64-0802. Oseltamivir es hidrolizado por acción de la carboxilesterasa 1 humana liberando altos niveles del fármaco en el plasma.^[23] Por el contrario, el zanamivir, comercializado como Relenza[®] por GlaxoSmithKline, presenta una elevada polaridad que imposibilita su absorción en el intestino y por tanto su administración vía oral. Por este motivo, zanamivir sólo se comercializa en forma de inhalador.

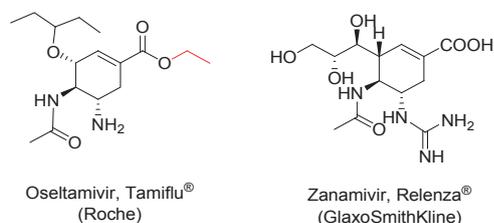


Figura 7. Estructuras químicas de oseltamivir y zanamivir.

De forma alternativa al transporte pasivo, también se puede mejorar la absorción intestinal mediada por transportadores (vía C, Figura 6) mediante el diseño de profármacos. Los avances en biología molecular han permitido la identificación y clonación de distintos transportadores de nutrientes y la elucidación de sus características funcionales y estructurales.^[24]

El intestino delgado es el principal lugar de absorción de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral, por lo que los transportadores de aminoácidos y de oligopéptidos, de monosacáridos o de nucleósidos localizados en dicho intestino se consideran dianas estratégicas para controlar la absorción oral de un fármaco.^[25]

En los últimos años, el sistema de transportadores peptídicos intestinal se ha convertido en un objetivo clave en el desarrollo de aproximaciones profármaco. Uno de los que mejores resultados ha proporcionado es el empleo de profármacos con afinidad por el transportador di/tripeptídico hPEPT-1, que se expresa en la membrana del intestino delgado.^[26] Así p. ej., los valil ésteres de los fármacos aciclovir (empleado en el tratamiento de infecciones producidas por el virus herpes humano como el herpes bucal, herpes zóster o varicela) y ganciclovir (empleado para el tratamiento de infecciones causadas por citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos) (Figura 8) muestran una permeabilidad intestinal entre 3 y 10 veces mayor que sus fármacos patrones debido a su afinidad por dicho transportador di/tripeptídico hPEPT-1.^[27]

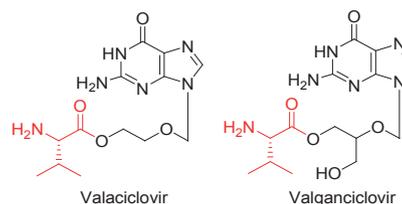


Figura 8. Estructuras químicas de los profármacos valaciclovir y valganciclovir.

El valaciclovir (éster de valina del aciclovir), tras ser transportado del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo por parte del transportador hPEPT-1, libera el fármaco patrón por acción de la enzima valaciclovirasa humana (hVACVasa), lo que se traduce en un aumento de la biodisponibilidad oral (12-20% aciclovir vs 54% valaciclovir).^[28] De forma análoga, el valganciclovir (éster de valina del ganciclovir) experimenta una bioconversión al fármaco patrón (ganciclovir) por acción de esterasas hepáticas e intestinales mejorando la biodisponibilidad oral con respecto al ganciclovir (6% ganciclovir vs 61% valganciclovir).^[29]

Existen otros muchos ejemplos en la bibliografía de este tipo de profármacos. Entre ellos destacan los valil ésteres de los inhibidores del virus de la hepatitis C (HCV) levovirina y 2'-C-metilcitidina, aumentando su biodisponibilidad oral en 8 y 4 veces, respectivamente, gracias a su reconocimiento por el transportador hPEPT-1 (Figura 9).^[30]

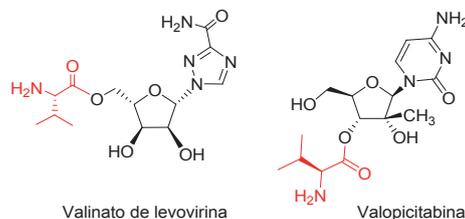


Figura 9. Estructuras químicas de los profármacos valinato de levovirina y valopicitabina.

(c) Desaceleración del metabolismo de un fármaco

Algunos fármacos son metabolizados en el organismo de forma demasiado rápida, lo que impide que parte del fármaco ejerza su acción ya que es eliminado. Por ello, la modificación de un fármaco para protegerlo contra un rápido metabolismo es otro concepto validado en el diseño de profármacos para mejorar la biodisponibilidad. Así, un elemento farmacofórico esencial, es decir, un átomo o grupos de átomos imprescindibles para que el compuesto presente actividad, pero metabólicamente lábil, es enmascarado para evitar su rápido metabolismo.

El bambuterol, profármaco del broncodilatador terbutalina, presenta sus grupos fenólicos enmascarados en forma de carbamatos. Con la administración de una única dosis diaria del profármaco se consigue el mismo efecto que con la administración de tres dosis de terbutalina. El profármaco es hidrolizado a terbutalina por acción de colinesterasas no específicas (Esquema 7).^[31]



Esquema 7. Hidrólisis del profármaco bambuterol.

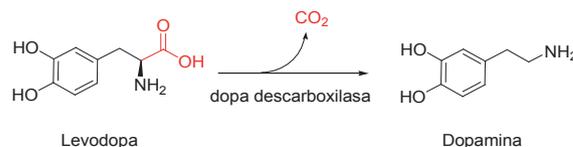
Estrategias profármaco diseñadas para realizar su acción en lugares específicos

El transporte selectivo de un fármaco a sus células o tejidos diana fue definido por Paul Ehrlich con la metáfora de la “bala mágica” a principios del siglo XX.^[32] Ehrlich se refería a compuestos que actuaran específicamente sobre la causa de la enfermedad sin dañar al resto del organismo; lo que constituye el objetivo ideal en el desarrollo de un fármaco, ya que permite obtener un beneficio terapéutico óptimo minimizando efectos secundarios no deseados. El diseño racional de profármacos dirigidos a lugares específicos es, probablemente, el desafío más apasionante de una estrategia profármaco, y cobra especial interés en el caso de fármacos muy tóxicos, tales como los agentes antitumorales.^[4]

El transporte selectivo puede abordarse mediante cuatro vías diferentes: (a) enriquecimiento del fármaco en el tejido diana de forma pasiva, (b) transporte mediado por transportadores específicos localizados en las células o tejidos diana, (c) transporte mediado por enzimas específicas de células o tejidos y (d) transporte dirigido a antígenos de la superficie celular.^[9] Las dianas más comunes a las que van dirigidos este tipo de profármacos son el sistema nervioso central, los tumores y el hígado.^[4]

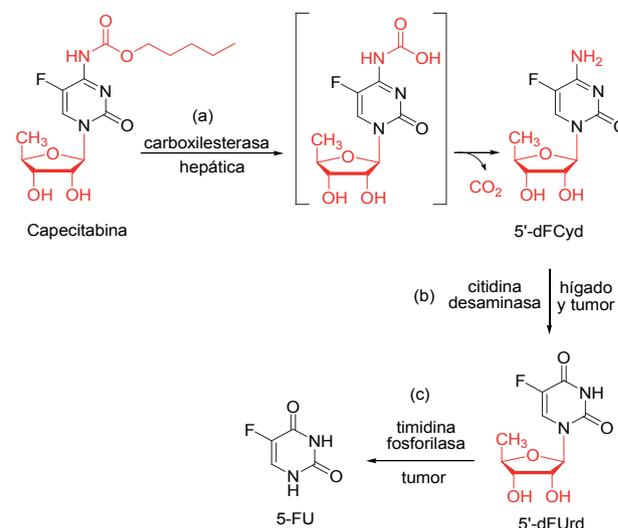
El sistema nervioso central (SNC) es uno de los más complicados a los que dirigir un fármaco debido a la presencia de la barrera hemato-encefálica, encargada de impedir el paso de agentes externos desde el torrente sanguíneo al cerebro. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos de transporte y de la actividad enzimática en dicha barrera puede permitir elevar los niveles de un fármaco en el SNC empleando una aproximación profármaco adecuada.^[33] Esta estrategia se ha utilizado con la dopamina, fármaco empleado

en pacientes con la enfermedad de Parkinson, que no atraviesa la barrera hemato-encefálica. El profármaco de dopamina, denominado levodopa, sí que atraviesa la barrera hemato-encefálica debido a que es sustrato del transportador de aminoácidos neutros LAT1 expresado en dicha barrera. Una vez en el tejido cerebral, levodopa es descarboxilada a dopamina (fármaco activo), donde ejerce su acción (Esquema 8).^[34]



Esquema 8. Conversión de levodopa a dopamina en el tejido cerebral.

Por otra parte, en la actualidad, el principal reto en la quimioterapia del cáncer es el transporte selectivo de fármacos a las células tumorales sin afectar a las células sanas. Las células tumorales presentan ciertas diferencias respecto a las células sanas, ya que su proliferación alta y su actividad biorreductora hacen que ciertas enzimas estén sobreexpresadas y puedan ser empleadas para la activación selectiva de profármacos en dichas células tumorales.^[35] Un buen ejemplo de profármaco activado por enzimas específicas de tumores es la capecitabina, comercializado bajo el nombre de Xeloda[®] y que se administra por vía oral a pacientes con cáncer de mama y colorrectal metastásico (Esquema 9). La capecitabina es un profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU) que tras su absorción oral experimenta tres pasos de activación, dando lugar a altas concentraciones de 5-fluorouracilo en el tumor. Las tres etapas de activación son: (a) hidrólisis en el hígado por acción de carboxilesterasas, (b) desaminación en el hígado y en células tumorales mediada por la citidina desaminasa y (c) liberación específica de 5-fluorouracilo en las células tumorales por acción de la enzima timidina fosforilasa (sobreexpresada en dichas células).^[36]



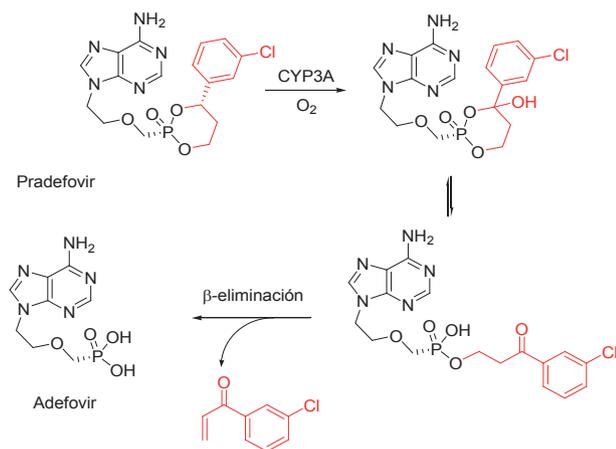
Esquema 9. Bioconversión de capecitabina a 5-FU.

Asimismo, se han desarrollado profármacos de agentes antitumorales que se activan por el pH reductor de las células tumorales, profármacos activados por hipoxia debido a los

bajos niveles de oxígeno presentes en los tejidos tumorales o profármacos activados por la enzima β -glucuronidasa. También se ha llevado a cabo la síntesis de profármacos portadores de péptidos que son activados específicamente por peptidasas asociadas a tumores tales como aminopeptidasas, metaloproteasas o la enzima plasmina.^[4]

Finalmente, el hígado es el órgano de mayor potencial para el transporte dirigido de fármacos porque, como órgano metabolizador, posee numerosas enzimas específicas capaces de activar un profármaco.^[37] Así, han surgido los denominados profármacos HepDirect™, una nueva clase de profármacos activados por el citocromo P450 (CYP) del hígado.^[38]

Un ejemplo de profármaco HepDirect™ es el pradefovir (profármaco del antiviral adefovir), diseñado para reducir la nefrotoxicidad y mejorar la actividad frente al virus de la hepatitis B (HBV). En el hígado, pradefovir libera adefovir por acción de la isoenzima CYP3A4 (citocromo P450) mediante un mecanismo de apertura y β -eliminación^[39] (Esquema 10). En la actualidad, el pradefovir se encuentra en fase clínica II para el tratamiento de la hepatitis B con resultados prometedores.



Esquema 10. Activación de pradefovir por acción del citocromo P450.

Consideraciones estratégicas

A la hora de emplear una estrategia profármaco hay que tener en cuenta que se aumenta la complejidad en el proceso de desarrollo de fármacos. Es decir, al esfuerzo sintético adicional necesario para preparar el profármaco hay que añadir la necesidad de estudios más complejos de metabolismo, propiedades farmacocinéticas y perfil analítico, tanto del fármaco como del profármaco. Además, hay que determinar y estudiar tanto la toxicidad del fármaco y del profármaco como de los transportadores liberados y de los productos secundarios.

Por ello, el desarrollo de una estrategia profármaco debe considerarse de forma paralela a la síntesis de análogos del producto con actividad tan pronto empiezan a aparecer problemas. En general, una aproximación profármaco debe ser explorada cuando el desarrollo de un agente terapéutico innovador y muy prometedor es descartado por deficiencias farmacocinéticas o farmacéuticas.

En el tipo de estrategia profármaco a emplear es crucial la identificación inequívoca de la barrera que se pretende superar,

ya que una mala definición del problema a solventar conducirá a la preparación de profármacos inadecuados. Además, igualmente hay que decidir si se diseñarán profármacos que se activen de forma química o de forma enzimática, profármacos bioprecusores o profármacos unidos a transportadores, y en este segundo caso, elegir el punto de anclaje del transportador al fármaco y el tipo de transportador a emplear, que definirá la estabilidad química y metabólica del profármaco. Asimismo, si se decide emplear profármacos activados por vía enzimática hay que prestar atención a las diferencias metabólicas entre distintas especies animales. Así, las ratas presentan una actividad de hidrólisis mediada por esterasas bastante superior a la de humanos,^[40] lo que podría sobreestimar la liberación del principio activo en estudios farmacocinéticos en dichos modelos animales.

Por último, cabe resaltar que las estrategias profármaco no deben ser entendidas y malinterpretadas como una solución universal para todas las barreras con las que se encuentra un fármaco en su desarrollo.

Conclusiones

El fármaco ideal es aquel que es activo, fácil de formular, bien absorbido por vía oral, con un perfil farmacocinético adecuado, que es eliminado renalmente o transformado en 1-2 metabolitos no tóxicos y excretado rápidamente. Sin embargo, no siempre se obtiene un compuesto activo “ideal” que cumpla todos estos requisitos, y es en estos casos en los que el diseño de profármacos desempeña un papel fundamental para solventar dichos inconvenientes. En este sentido, se han desarrollado distintas estrategias en función del tipo de profármaco deseado y de la propiedad (farmacéutica, farmacocinética o farmacodinámica) que se quiera mejorar.

El mayor conocimiento tanto a nivel biológico como a nivel molecular de las enfermedades y de los sistemas enzimáticos implicados en las mismas está motivando que, en la actualidad, se estén desarrollando profármacos dirigidos a lugares específicos del organismo aumentando la selectividad del fármaco, a la vez que se reduce la toxicidad del mismo.

Agradecimientos

Los autores quisieran agradecer a las Dras. María José Camarasa y Sonsoles Velázquez del Instituto de Química Médica del CSIC su apoyo, sus enseñanzas y toda la ayuda recibida en la elaboración de este artículo. También agradecen al Ministerio de Ciencia e Innovación (programa Juan de la Cueva) y al CSIC (proyectos Intramurales de Frontera) por la financiación de sus contratos.

Referencias

1. J. G. Lombardino, J. A. Lowe III, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 853–862.
2. a) H. Kubinyi, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 665–668; b) S. Ekins, Y. Nikolsky, T. Nikolskaya, *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, 26, 202–209.
3. H. Ferres, *Drugs Today* **1983**, 199, 499–538.
4. *Prodrugs: Challenges and Rewards* (Eds.: V. J. Stella, R. T. Borchardt, M. J. Hageman, R. Oliyai, H. Maag, J. W. Tilley), Springer, New York, 2007.

5. A. Albert, *Nature* **1958**, *182*, 421–423.
6. J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2008**, *7*, 255–270.
7. C. G. Wermuth en *The Practice of Medicinal Chemistry* (Ed.: C. G. Wermuth), 2^a Ed, Academic Press, 2003, pp. 561–585.
8. P. Lindberg, P. Nordberg, T. Alming, A. Braendstroem, B. Wallmark, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1327–1329.
9. P. Ettmayer, G. L. Amidon, B. Clement, B. Testa, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2393–2404.
10. a) B. Testa, *Biochem. Pharmacol.* **2004**, *68*, 2097–2106; b) B. Testa, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 338–344.
11. P.-W. Hsieh, C.-F. Hung, J.-Y. Fang, *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 2236–2250.
12. V. J. Stella, K. W. Nti-Addae, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, *59*, 677–694.
13. A. H. Corbett, A. D. Kashuba, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2002**, *3*, 384–290.
14. O. H. Chan, H. L. Schmid, L. A. Stilgenbauer, W. Howson, D. C. Horwell, B. H. Stewart, *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 1012–1018.
15. B. M. Liederer, R. T. Borchardt, *J. Pharm. Sci.* **2006**, *95*, 1177–1195.
16. A. L. Simplicio, J. M. Clancy, J. F. Gilmer, *Molecules* **2008**, *13*, 519–547.
17. C. García-Aparicio, M.-C. Bonache, I. de Meester, A. San-Félix, J. Balzarini, M.-J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5339–5351.
18. A. Diez-Torrubia; C. García-Aparicio, S. Cabrera, J. Balzarini, I. Meester. M.-J. Camarasa, S. Velázquez, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 559–572.
19. A. M. Calcagno, T. J. Siahaan en *Drug Delivery*, (Ed.: B. Wang, T. J. Siahaan, R. Soltero), John Wiley & Sons, 2005, pp. 15–27.
20. a) P. A. Todd, R. C. Heel, *Drugs* **1986**, *31*, 198–248; b) W. E. Dager, T. G. Vondracek, B. A. McIntosh, E. A. Nutescu, *Ann. Pharmacother.* **2004**, *38*, 1881–1897.
21. M. A. Pue, L. Z. Benet, *Antiviral Chem. Chemother.* **1993**, *4*, 47–55.
22. R. A. Vere Hodge, D. Sutton, M. R. Boyd, M. R. Harnden, R. L. Jarvest, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 1765–1773.
23. K. McClellan, C. M. Perry, *Drugs* **2001**, *61*, 263–283.
24. H. K. Han, G. L. Amidon, *AAPS PharmSci* **2000**, *2*, E6.
25. T. Nakamura, M. Yamamori, T. Sakaeda, *Curr. Drug Delivery* **2008**, *5*, 153–169.
26. a) M. Brandsch, I. Knütter, F. H. Leibach, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *21*, 53–60; b) M. Lalanne, K. Andrieux, P. Couvreur, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1391–1399.
27. a) P. V. Balimane, I. Tamai, A. Guo, T. Nakanishi, H. Kitada, F. H. Leibach, A. Tsuji, P. J. Sinko, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *250*, 246–251; b) R. L. A. de Vruhe, P. L. Smith, C.-P. Lee, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *286*, 1166–1170; c) A. Guo, P. Hu, P. V. Balimane, F. H. Leibach, P. J., Sinko, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *289*, 448–454; d) M. Sugawara, W. Huang, Y.-J. Fei, F. H. Leibach, V. Ganapathy, M. E., Ganapathy, *J. Pharm. Sci.* **2000**, *89*, 781–789.
28. a) K. R. Beutner, *Antiviral Res.* **1995**, *28*, 281–290; b) C. MacDougall, B. J. Guglielmo, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, *53*, 899–901.
29. a) P. Reusser, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2001**, *10*, 1745–1753; b) J. M. Cocohoba, I. R. McNicholl, *Ann. Pharmacother.* **2002**, *36*, 1075–1079.
30. a) Y. Huang, S. Ostrowitzki, G. Hill, M. Navarro, N. Berger, P. Kopeck, C. I. Mau, T. Alfredson, R. Lal, *J. Clin. Pharmacol.* **2005**, *45*, 578–588; b) C. Pierra, A. Amador, S. Benzaria, E. Cretton-Scott, M. D'Amours, J. Mao, S. Mathieu, A. Moussa, E. G. Bridges, D. N. Standring, J. P. Sommadossi, R. Storer, G. Gosselin, *J. Med. Chem.* **2006**, *22*, 6614–6620.
31. A. Tunek, E. Levin, L. A. Svensson, *Biochem. Pharmacol.* **1988**, *37*, 3867–3876.
32. P. Ehrlich, *Angew. Chem.* **1910**, *23*, 2–8.
33. B. Pavan, A. Dalpiaz, N. Ciliberti, C. Biondi, S. Manfredini, S. Vertuani, *Molecules* **2008**, *13*, 1035–1065.
34. J. G. Nutt, W. R. Woodward, *Neurology* **1986**, *36*, 739–744.
35. a) A. K. Sinhababu, D. R. Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 241–273; b) C. Avendaño, J. C. Menéndez en *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs*, Elsevier, Amsterdam, 2008.
36. J. L. Marshall, J. J. Hwang, *Expert Opin. Pharmacother.* **2002**, *3*, 733–743.
37. J. E. van Montfoort, B. Hagenbuch, G. M. M. Groothuis, H. Koepsell, P. J. Meier, D. K. F. Meijer, *Curr. Drug Metab.* **2003**, *4*, 185–211.
38. M. D. Erion, D. A. Bullough, C. C. Lin, Z. Hong, *Curr. Opin. Investig. Drugs* **2006**, *7*, 109–117.
39. M. D. Erion, K. R. Reddy, S. H. Boyer, M. C. Matelich, J. Gomez-Galeno, R. H. Lemus, B. G. Ugarkar, T. J. Colby, J. Schanzer, P. D. van Poelje, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5154–5163.
40. C. S. Cook, P. J. Karabatsos, G. L. Schoenhard, A. Karim, *Pharm. Res.* **1995**, *12*, 1158–1164.

22nd – 24th
November 2010
ICIQ Auditorium
(Tarragona)

2nd China - Spain Bilateral Symposium on Catalysis

www.iciq.es








Modificaciones Químicas en ARN interferente: De la investigación básica a las aplicaciones terapéuticas

Álvaro Somoza

Resumen: En este artículo se introduce el campo del ARN interferente, tratando su origen, mecanismo, así como el papel que juega la química en este potente sistema de regulación de la expresión génica. En este sentido, se comentan diversas modificaciones químicas empleadas tanto para el estudio del mecanismo como para mejorar sus propiedades como agente terapéutico. Finalmente, se comentará el uso de modificaciones químicas en la obtención de información estructural del complejo proteico involucrado.

Palabras clave: ARN, ARN interferente, regulación génica, oligonucleótido.

Abstract: In this paper the topic of RNA interference is introduced describing its origin, mechanism and the role of chemistry in this potent gene regulatory system. In this sense, the use of different chemical modifications is presented focusing on the mechanism studies and in the development of a new therapeutic tool. Finally, the use of chemical modifications to get structural information of the protein complex involved is also addressed.

Keywords: RNA, RNA interference, gene regulation, oligonucleotide.

Introducción

Desde la publicación por Andrew Fire, Craig Mello y colaboradores en *Nature* en 1998 del trabajo que supuso el punto de partida del ARN interferente han pasado tan solo 12 años.^[1] En este breve espacio de tiempo esta contribución ha dado lugar a técnicas que se utilizan en la mayoría de laboratorios de biomedicina, miles de artículos científicos y decenas de empresas se han embarcado en el desarrollo de terapias basadas en este descubrimiento. El impacto del trabajo de Fire y Mello en la ciencia ha sido enorme y por sus contribuciones en el campo del ARN interferente fueron galardonados con el premio nobel en Medicina y Fisiología en el año 2006 (¡sólo ocho años después de la publicación de su trabajo!).

Pero, ¿qué es el ARN interferente? y ¿cuál es su relación con la química?. El ARN interferente es un proceso biológico, por lo que puede resultar llamativo ver un artículo de este campo publicado en una revista química. Sin embargo, en el ARN interferente la química ha jugado y juega un papel fundamental, ya que a través de las modificaciones químicas introducidas en el ARN ha sido posible dilucidar etapas clave del mecanismo de este proceso biológico, así como modular

las características del ARN para facilitar el desarrollo de terapias basadas en esta tecnología.

El objetivo de este artículo es introducir el fascinante tema del ARN interferente explicando tanto su modo de acción como el uso de modificaciones químicas que han facilitado su estudio y el desarrollo de un producto terapéutico fiable. Finalmente se discutirá el uso de ARN modificado en la obtención de información estructural de las proteínas involucradas en el proceso de inhibición de la expresión génica y cómo esta información podría ser útil a la hora de diseñar los fragmentos de ARN necesarios para conseguir una mejor actividad.

ARN interferente

El ARN interferente es un proceso biológico que da lugar a la inhibición de la expresión de un determinado gen y que, sorprendentemente, se realiza con una eficacia y selectividad extraordinarias. Según el dogma central de la biología molecular, la información codificada en nuestros genes se transcribe a una cadena de ARN mensajero que es traducido a la proteína final correspondiente (Esquema 1). De esta forma, al inhibir la expresión de un gen se bloquea la producción de la proteína final. En el caso del ARN interferente, la inhibición génica tiene lugar mediante la degradación selectiva del ARN mensajero que, como consecuencia, no podrá ser traducido a la correspondiente proteína.

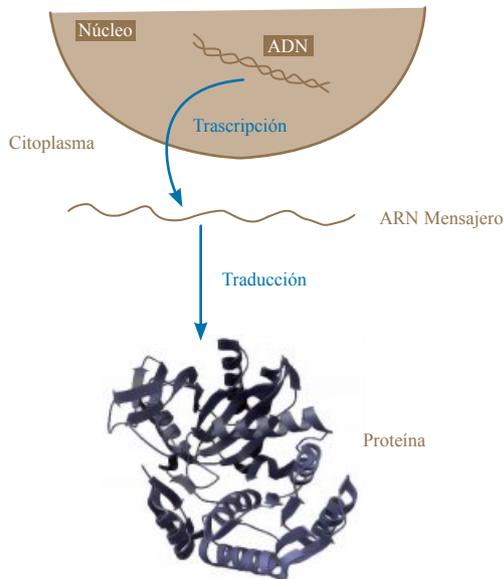
Como puede entenderse, este proceso puede tener una repercusión enorme en el funcionamiento de un ser vivo, ya que bloquea completamente la formación de las proteínas seleccionadas. Resulta sorprendente que un proceso tan potente no se haya detectado hasta hace prácticamente 12 años. En realidad, el establecimiento de las bases del ARN interferente ha permitido comprender resultados obtenidos muchos años antes, por ejemplo, un caso documentado a principios del siglo XX en la planta de tabaco.^[2] De hecho fue en plantas donde empezaron a observarse procesos de inhibición génica, que han pasado a denominarse silenciamiento génico post-transcripcional.^[3] En este sentido, el caso más interesante es el descrito en 1991 por Jorgensen, quien intentaba obtener



Á. Somoza

IMDEA-Nanociencia
28049, Madrid
C-e: alvaro.somoza@imdea.org

Recibido: 15/04/2010. Aceptado 16/06/2010



Esquema 1. Representación del dogma de la biología molecular.

petunias con flores más coloreadas mediante la introducción de copias adicionales del gen de la chalcona sintasa.^[4] Lo que obtuvo, sin embargo, fueron flores con menor proporción del pigmento que da lugar al color, e incluso flores blancas (Figura 1). En este caso, en lugar de aumentar la producción del gen deseado se estaba inhibiendo.

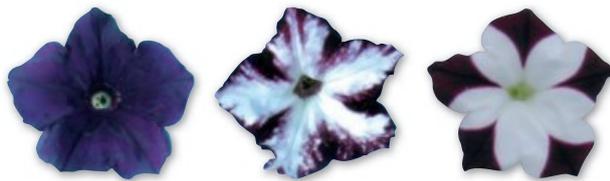


Figura 1. Flores de petunias. Izquierda: flor sin modificar. Centro y derecha: flores modificadas con genes que inhiben la formación de pigmentos coloreados.^[5]

Durante esos años se llevaron a cabo varios estudios relacionados con este fenómeno de silenciamiento post-transcripcional en plantas,^[6] conocido como co-supresión, e incluso en hongos donde se ha denominado *quelling*,^[7] Fue en este ambiente, y con la experiencia previa^[8] del uso de una cadena de ARN en la inhibición génica^[9] (terapia antisentido), donde Fire y Mello realizaron su trabajo utilizando dobles cadenas de ARN con el fin de evaluar la capacidad de una estructura de doble cadena frente a cadenas simples en la inhibición génica. Para ello utilizaron un organismo que les había dado muy buen resultado previamente, el *Caenorhabditis elegans* (Figura 2).^[1]



Figura 2. *Caenorhabditis elegans*.^[10]

Este gusano transparente es un modelo ideal para el estudio de seres vivos pluricelulares, ya que se compone tan sólo de unas 1000 células y es capaz de realizar las mismas funciones que organismos mucho más complejos.

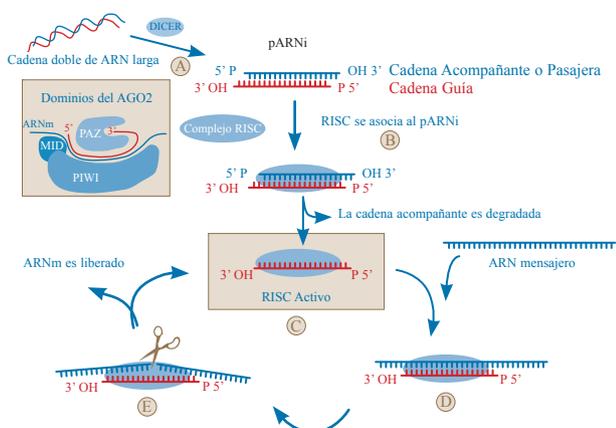
En este caso, se inyectó ARN de doble cadena de gran longitud (varios cientos de pares de bases) preparado mediante el uso de polimerasas. La secuencia de los ARNs así obtenidos estaba presente en diversos genes endógenos como el *unc-22*, *unc-54* o *fem-1*. Tras la inyección de estos ARNs observaron la desaparición de las características que aportaba cada gen con una selectividad total. Además, estos cambios no sólo se producían en el organismo inyectado, sino que se transmitían a su descendencia. Con estos resultados concluyeron que el ARN interfería en la expresión de los genes e introdujeron el término ARN interferente. En este trabajo se evaluó tanto el efecto del uso del ARN de doble cadena y de las cadenas por separado, observándose claramente que la doble cadena era fundamental para obtener una inhibición efectiva. Este hecho sugería un mecanismo completamente nuevo que no tenía nada que ver con los experimentos de antisentido desarrollados años atrás, donde una cadena de oligonucleótido simple bloqueaba la expresión génica.^[11]

Aunque no pudieron explicar el mecanismo sí determinaron que se trataba de un proceso biológico nuevo que permitía regular la expresión génica. Este trabajo supuso el inicio de la era del ARN interferente.

Tras esta publicación, se inició una carrera para desentrañar el mecanismo del ARN interferente y conocer su alcance. Se observó que era un mecanismo casi universal, ya que tenía lugar en una gran variedad de seres vivos (plantas,^[12] hongos,^[13] gusanos,^[14] anfibios,^[15] peces,^[16] insectos^[17]) sugiriendo que podría estar relacionado con algún mecanismo ancestral de defensa contra los virus. Desafortunadamente no funcionaba de la misma manera en mamíferos. De hecho, al añadir las cadenas largas de ARN a células de mamíferos se activaba la producción del interferón^[18] mediante la activación de la quinasa PKR,^[19] lo que finalmente se traducía en la muerte celular. Esto suponía una limitación muy importante para el ARN interferente, ya que cerraba las puertas a su uso en el estudio de la función de genes en mamíferos y a su utilización como futura terapia.

En diversos estudios posteriores sobre el mecanismo del proceso, se observó que las dobles cadenas largas de ARN eran procesadas por una enzima (DICER) dando lugar a fragmentos más cortos de unos 21-23 nucleótidos, lo que indicaba que podían ser los responsables últimos de la inhibición.^[20] Estos resultados llevaron al grupo de Thomas Tuschl a evaluar la actividad de dúplex de ARN de 21-22 pares de bases, demostrando que estos fragmentos de ARN preparados químicamente daban lugar a la degradación del ARN mensajero de una manera eficiente.^[21] Este trabajo hizo pensar en la posibilidad de la utilización del ARN interferente en mamíferos, ya que el empleo de dúplex de ARN sintéticos pequeños no activaría la producción de interferón como ocurría antes, lo cual fue efectivamente ratificado por el propio grupo de Thomas Tuschl. Para ello utilizó ARNs de doble cadena cortos y cultivos celulares de diferentes mamíferos, incluyendo células humanas, en experimentos de inhibición de la expresión del gen de la luciferasa.^[22]

Este trabajo ha permitido trasladar la tecnología del ARN interferente a mamíferos, haciendo posible su utilización en el estudio de la función de los genes y el desarrollo de aplicaciones terapéuticas.



Esquema 2. Mecanismo del ARN interferente.

Mecanismo del ARN interferente

A pesar del gran interés que existe en el ARN interferente y los esfuerzos orientados a comprenderlo, no se conocen aún todos los componentes implicados en este proceso ni el papel que juegan cada uno de ellos. Por este motivo, aunque se tiene una idea bastante avanzada del mecanismo, es posible que los descubrimientos de los próximos años aporten nueva información e incluso que sea necesario corregir algún punto clave de este proceso. En este artículo se presenta un mecanismo simplificado, que permite entender fácilmente la dinámica del mismo (Esquema 2).

El proceso de inhibición de la expresión génica mediante ARN interferente se inicia cuando una doble cadena de ARN alcanza el citoplasma de una célula y sus extremos 5' son fosforilados por una kinasa.^[23] Entonces, el dúplex de ARN es reconocido por un complejo proteico denominado RISC (*RNA-induced silencing complex*), que está compuesto de diversas unidades proteicas, de las cuales no todas son conocidas.^[24] Cuando los dúplex de ARN son de un tamaño grande, uno de los componentes del RISC, conocido como DICER (Esquema 2, A), corta el ARN de doble cadena en porciones más pequeñas (de 21-23 nucleótidos) denominadas pequeños ARN interferentes (pARNi) (*siRNAs*). Estos pequeños dúplex de ARN se incorporan al complejo RISC en uno de sus componentes conocido como AGO2 (Esquema 2, B). Entonces una de las cadenas del pARNi es cortada por la mitad y los dos fragmentos resultantes liberados al citoplasma.^[25] Esta cadena es conocida como acompañante o pasajera (*passenger*), ya que no tiene un papel significativo durante el proceso. Por otra parte, la cadena complementaria que permanece intacta asociada a AGO2 se denomina guía (*guide*) y es utilizada por el complejo proteico para reconocer la secuencia de ARN mensajero diana.

En el momento en que se libera la cadena pasajera al citoplasma se dice que el complejo RISC está activo (Esquema 2, C) y utiliza la cadena guía para localizar el ARN mensajero diana mediante interacciones estabilizantes

debidas a la complementariedad de bases entre la cadena guía y el ARN mensajero (Esquema 2, D). En esta etapa de reconocimiento son especialmente importantes los nucleótidos 2-8 de la cadena guía próximos al extremo 5', denominada región semilla (*seed region*). Una vez asociado al ARN mensajero diana, el complejo RISC utiliza la actividad de ARNasa presente en el dominio PIWI del AGO2 para cortar el ARN mensajero entre los nucleótidos 10 y 11, al igual que hizo anteriormente con la cadena pasajera (Esquema 2, E). Al liberar los dos fragmentos de ARN mensajero vuelve a generarse el complejo RISC activo que puede actuar de nuevo frente a otra copia de ARN mensajero (Esquema 2, C). De esta manera se entiende la gran capacidad de bloquear la expresión génica del ARN interferente, ya que actúa de manera catalítica, donde una sola unidad de pARNi es capaz de degradar múltiples copias del ARN mensajero. Además, la selectividad que se obtiene es muy elevada ya que es controlada por la complementariedad de bases y, por tanto, sólo debería verse afectado el ARN mensajero cuya secuencia es complementaria a la de la cadena guía.

Un punto importante a aclarar es la manera en que el complejo RISC distingue entre la cadena guía y la pasajera, ya que la que quede finalmente asociada al complejo proteico es la que dirigirá el proceso. Para ello el complejo RISC compara la estabilidad térmica de los extremos del dúplex y la que presente la menor estabilidad en el extremo 5' es la que incorporará finalmente como cadena guía.^[26] Conociendo este detalle es posible diseñar pARNi con una menor estabilidad térmica en el extremo 5' de la cadena que queremos que actúe como guía. Esto se puede conseguir utilizando pares de bases que formen dos enlaces de hidrógeno (A:U) en el extremo 5' de la cadena guía y pares de bases que formen tres enlaces de hidrógeno (G:C) en el otro extremo. También se puede aumentar la diferencia de estabilidad entre los dos extremos utilizando pares de bases que no den lugar a interacciones estabilizantes, con lo que se mejora la incorporación de la cadena deseada.

Esta hebra guía de ARN queda asociada al complejo AGO2 por sus extremos, así el 5' se sitúa en el dominio MID,^[27] mientras que el extremo 3' queda en un bolsillo hidrofóbico del dominio PAZ (Esquema 2).^[28]

Es necesario mencionar que existen otros mecanismos mediante los cuales la formación de proteínas es inhibida sin que se produzca un corte en el ARN mensajero.^[29] En estos casos el complejo RISC simplemente bloquea la acción del ribosoma parándose por tanto la traducción de la información codificada en el ARNm a la correspondiente proteína. Este es el mecanismo utilizado habitualmente por otros ARNs pequeños que intervienen en la regulación génica, los microARNs,^[30] ya que el complejo AGO involucrado carece de actividad de ARNasa y no puede por tanto cortar el ARNm diana.

Dada la potencia y selectividad del ARN interferente para inhibir la expresión génica, éste se utiliza normalmente en la obtención de información sobre la función de los genes. Para ello, se utilizan pARNi con la secuencia del gen que se pretende estudiar, bloqueándose la formación de la correspondiente proteína. El análisis del efecto generado en el organismo de estudio permite obtener información relevante sobre el papel del gen inhibido. Para maximizar la eficiencia de la inhibición es necesario diseñar el pARNi de acuerdo a unas reglas en

función del gen que se quiere inhibir, y dada la multitud de diseños posibles es necesario recurrir a algoritmos bioinformáticos. Estas herramientas se han mostrado muy eficaces y además permiten evaluar si el pARNi seleccionado podría inhibir un gen distinto al deseado (*off-target*), lo que daría lugar a efectos no deseados. Por otra parte, el ARN interferente posee un gran potencial terapéutico en enfermedades ocasionadas por la sobre-expresión de genes, ya que mediante la adición de pARNis sería posible reducir la expresión de los genes responsables de la enfermedad a niveles normales.

Estabilidad, biodistribución y selectividad

Es evidente que el potencial del ARN interferente es enorme y esto ha provocado que una gran variedad de grupos de investigación y empresas farmacéuticas y biotecnológicas se hayan embarcado en el desarrollo de tratamientos de diversas enfermedades basados en el ARN interferente. Pero quizás el desarrollo de estas terapias se esté produciendo demasiado rápido ya que, como se ha comentado anteriormente, aún no se conoce completamente el mecanismo del ARN interferente ni las implicaciones del mismo. A pesar de ello, diversos grupos de investigación y empresas están centrados en resolver los problemas más técnicos relacionados con el uso de los pARNi como agentes terapéuticos, como son los relacionados con la estabilidad, biodistribución y selectividad. En este sentido, parece claro que el uso de modificaciones químicas es fundamental para resolverlos y es lo que permitirá en un futuro disponer de tratamientos basados en ARN interferente.^[31]

El problema de la estabilidad del ARN quizás sea el más importante, ya que el ARN es un producto delicado que se degrada muy rápidamente a pHs elevados o en presencia de ARNasas, por lo que hay que tener especial cuidado durante su preparación y manipulación.

En relación con su aplicación terapéutica hay que asegurar que llegue intacto a la célula diana ya que su actividad podrá verse disminuida drásticamente o, lo que sería peor, producir un efecto no deseado. Una vez se haya administrado un pARNi a un ser vivo sería ideal, como con cualquier fármaco, que pudiese circular a lo largo del cuerpo hasta alcanzar la célula diana con elevada selectividad y sin ser degradado. Además, una vez alcanzado su objetivo tendrá que cruzar la membrana lipídica celular para llegar al citoplasma, lo que resulta difícil debido a las cargas negativas que le confieren los grupos fosfato que unen los nucleótidos de las cadenas de ARN. En este sentido se han desarrollado diversas formulaciones para la administración de pARNis que están mostrando resultados prometedores en animales,^[32] incluido en humanos.^[33]

Por otra parte, aunque se le presupone al ARN interferente una selectividad total, esto puede no ser siempre así, lo que podría implicar consecuencias fatales. En el caso en el que haya un ARN mensajero con una secuencia muy similar al que se quiere inhibir es posible que también se vea afectado. Además, si la hebra pasajera se incorpora finalmente al complejo RISC, será ésta y no la diseñada *a priori* como guía la que induzca la degradación del ARN mensajero. Estos casos pueden ser menores, pero al tratarse de un arma tan potente se corre el riesgo de inhibir un gen vital para el correcto funcionamiento de la célula.

Como se ha mencionado anteriormente los problemas relacionados con la estabilidad, biodistribución y selectividad de los pARNis pueden resolverse, al menos en parte, mediante el uso de modificaciones químicas, las cuales se incorporan al ARN durante su preparación.

Síntesis química de ARN

Los métodos de preparación de ARN sintético son relativamente sencillos y requieren de un sintetizador de ADN/ARN que lleva a cabo la síntesis de una manera automatizada. Para ello es necesario disponer de los monómeros que constituyen el ARN convenientemente funcionalizados con distintos grupos protectores o activantes.^[34] La síntesis tiene lugar en fase sólida donde, partiendo del primer nucleótido, se va alargando la cadena a voluntad mediante la adición consecutiva de los nucleótidos requeridos para configurar la secuencia deseada. En este proceso es posible utilizar nucleótidos modificados, con el fin de aportar nuevas propiedades a la cadena de ARN. Gracias a la síntesis química diversos investigadores han podido utilizar en sus estudios pARNis de distinto tamaño e incluso con modificaciones, lo que ha permitido dilucidar partes importantes del mecanismo del ARN interferente. Además, el uso de determinadas modificaciones está permitiendo mejorar las características de los pARNis con el fin de obtener un producto terapéutico efectivo.

Las modificaciones desarrolladas son de diversos tipos y, por lo general, se intenta que afecten lo mínimo a la actividad de inhibición génica. Por esta razón suelen ser modificaciones de tamaño pequeño que se introducen en la hebra pasajera, ya que como se ha visto al hablar del mecanismo su interacción con el complejo proteico RISC y el ARN mensajero es menor que la de la hebra guía. Estas modificaciones pueden incorporarse en la estructura derivada del azúcar de ribosa, en el enlace fosfodiéster que une los nucleótidos de la cadena o en la base nucleica. Además, el efecto producido puede variar dependiendo de la posición en la se sitúen a lo largo de la cadena y del número de modificaciones introducidas. A continuación se comentarán las modificaciones más habituales utilizadas en los pARNis.

Modificaciones en el azúcar

Respecto a las modificaciones en el azúcar, las más empleadas son aquellas en las que se modifica el grupo hidroxilo de la posición 2', ya que está involucrado en la ruptura del enlace fosfodiéster. Así, al modificar este grupo, es posible conseguir un aumento en la estabilidad del ARN en suero. Además, las modificaciones en esta posición proporcionan una mayor afinidad por la cadena complementaria, aumentando la estabilidad térmica de los pARNis. Entre este tipo de modificaciones destacan los grupos flúor y metoxilo, los cuales han sido utilizados ampliamente.^[35]

Otro aspecto destacable del uso de este tipo de sustituyentes es que no distorsionan la conformación del azúcar, que es necesaria para mantener la estructura de tipo A presente en el dúplex de ARN, la cual resulta imprescindible para que tenga lugar el proceso.

Por estas razones, este tipo de modificaciones son utilizadas frecuentemente cuando se busca una mejora en la actividad.

Además, también han sido muy útiles en el estudio del mecanismo del ARN interferente. En concreto, el uso de nucleótidos modificados con grupos OMe en la posición 2' ha permitido descubrir que la cadena pasajera tiene que ser cortada entre los nucleótidos 9 y 10 para que pueda iniciarse el proceso.^[25] El uso de este tipo de modificaciones en la cadena pasajera reduce sensiblemente la actividad de ARNasa del complejo RISC, ya que, debido al mayor volumen de los grupos OMe, el catión Mg^{2+} , necesario para la actividad de ARNasa, no puede ocupar la posición adecuada dentro del complejo RISC.^[36] El efecto en la actividad de ARNasa es tan significativo que se han utilizado cadenas pasajeras con este tipo de modificaciones en la parte central como inhibidores del proceso de ARN interferente.^[37] En el caso de usar modificaciones con un grupo flúor en la cadena pasajera la actividad de ARNasa no se ve inhibida, posiblemente debido a que el tamaño de este grupo es menor y en este caso el catión Mg^{2+} puede ocupar su posición.^[38]

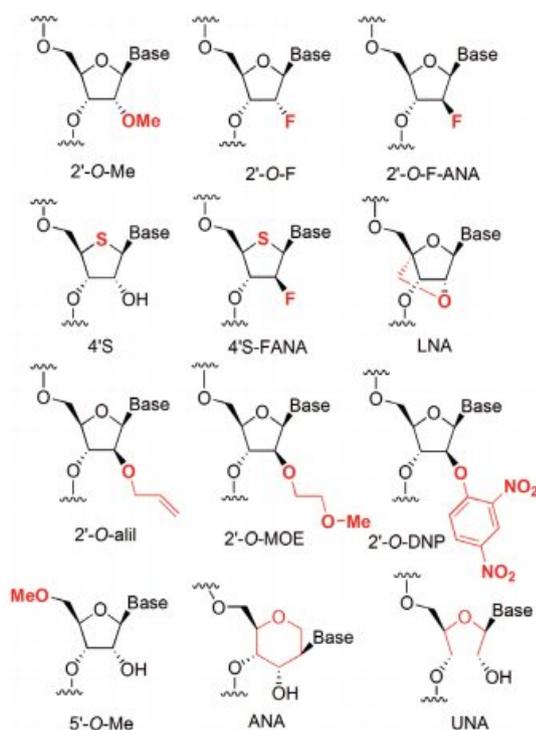


Figura 3. Modificaciones químicas en el azúcar.

Los derivados fluorados han mostrado buena actividad en experimentos en cultivos celulares, posiblemente como consecuencia de su mayor estabilidad en suero comparada con sus análogos sin modificar (Figura 3). No obstante, en algunos casos, esta diferencia de actividad no ha podido observarse en experimentos en animales, lo que puede deberse a la mala farmacocinética de los pARNis modificados con este grupo.^[39] También se han utilizado compuestos fluorados con la configuración opuesta dando lugar a los derivados FANA, que presentan una mayor estabilidad en suero mientras que no reducen la actividad cuando se incorporan en la cadena pasajera o en los extremos de la guía.^[40]

En la posición 2' también se han introducido otras modificaciones más voluminosas, como cadenas alquílicas (MOE),^[41] alílicas^[42] o grupos aromáticos,^[43] pero en estos

casos, debido al mayor tamaño de estos derivados, es necesario colocarlos en posiciones terminales o en la cadena pasajera para evitar que la actividad disminuya.

Otra modificación interesante es la que involucra la formación de un puente entre el hidroxilo de la posición 2' y el carbono 4' del azúcar (Figura 3). Estas estructuras se conocen como ácidos nucleicos de conformación restringida (*Locked Nucleic Acids*, LNA) y, además de ser más estables frente a la degradación, aumentan significativamente la estabilidad de los dúplex formados entre cadenas modificadas con estos derivados.^[44] Es importante tener en cuenta que el número de este tipo de modificaciones debe mantenerse en el mínimo para que la actividad de ARN interferente no se vea afectada.^[45]

El resto de posiciones de la estructura del azúcar también se han modificado, aunque en menor medida (Figura 3). Por ejemplo, el anillo de furano se ha sustituido por tiofeno,^[46] por un anillo de seis miembros como los derivados del altritol (ANA)^[47] o por un derivado abierto de ribosa (*Unlocked Nucleic Acids* UNA).^[48]

Como puede verse, el uso de las modificaciones químicas está enfocado principalmente a aumentar la estabilidad en suero, pero adicionalmente pueden aportar otras propiedades muy positivas de cara a su uso como terapia. En particular, dependiendo del tipo de modificación, éstas pueden interactuar con proteínas presentes en la sangre y mejorar su biodistribución e incluso facilitar su translocación en el citoplasma celular. También se ha comprobado que el uso de modificaciones químicas puede reducir los efectos secundarios derivados de la inhibición de un gen distinto al deseado (*off-target effects*).^[49] Este efecto se ha observado cuando las modificaciones se incorporan en la región semilla de la cadena guía.

Por otro lado, también se ha descrito que la introducción de modificaciones en el extremo 5' puede reducir significativamente la inhibición de genes no deseados. Esto se debe a que el proceso de selección de la cadena guía por el complejo RISC no es perfecto y una pequeña proporción de la cadena pasajera puede incorporarse en su interior. Cuando esto tiene lugar el complejo RISC activo inhibe el gen complementario a la cadena pasajera, lo que puede tener consecuencias fatales. Mediante la metilación del hidroxilo 5' del azúcar en el extremo 5' de la cadena pasajera se bloquea la fosforilación por quinasas de esta posición y, por tanto, su incorporación en el complejo RISC,^[50] ya que se ha observado que la cadena guía presenta un grupo fosfato en esta posición. La introducción de este tipo de modificaciones se ha mostrado más eficaz a la hora de dirigir la entrada de la cadena guía en el complejo RISC que las aproximaciones basadas en la estabilidad térmica de los extremos 5' comentada anteriormente.

Modificaciones en el enlace fosfato

Dado que la degradación de las cadenas de ARN se produce por la ruptura de los enlaces fosfodiéster, varias modificaciones se han centrado en aumentar la estabilidad de este enlace. Dentro de estas modificaciones, los fosforotioatos (Figura 4) han gozado de cierta popularidad,^[31,41] heredada de las técnicas de antisentido,^[51] donde la introducción de estos derivados mejoraba tanto la estabilidad^[52] como la farmacocinética de los oligonucleótidos debido a su interacción con proteínas presentes en el suero.^[53] En el caso de los pARNis no se ha obser-

vado una mejora clara en la biodistribución^[54] y en cuanto a la estabilidad sólo se ha visto mejorada en el caso de los duplex de pARNis, ya que este grupo no estabiliza cadenas simples de ARN.^[45] Además, se ha observado cierta toxicidad cuando se introducen varias modificaciones en un pARNi.^[42] Por otra parte, el grupo boranofosfato ha mostrado unas propiedades muy interesantes, ya que puede ser utilizado en diversas posiciones de ambas cadenas del pARNi, dando lugar a pARNis más activos que los modificados con fosfotonatos, pero sin la citotoxicidad anteriormente comentada.^[55]

Otro grupo utilizado en la conexión de nucleótidos es el enlace amida, el cual se ha utilizado exclusivamente en los extremos 3' de los pARNi, aportando una mayor resistencia a exonucleasas.^[56]

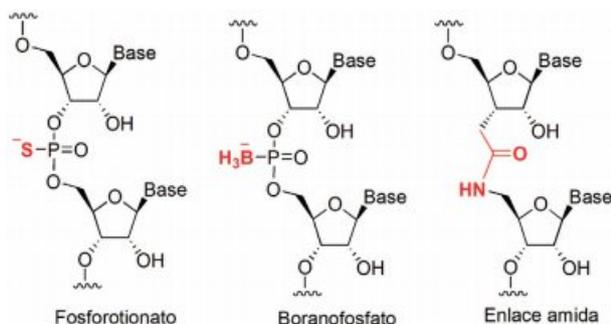


Figura 4. Modificaciones en el enlace fosfato.

Modificaciones en la nucleobase

Las modificaciones en la nucleobase no son tan habituales como las comentadas anteriormente debido a que el mayor esfuerzo en el desarrollo de modificaciones está enfocado a aumentar la estabilidad de los siRNAs en suero, y mediante la modificación de las nucleobases no es de esperar (*a priori*) un gran efecto estabilizante, ya que se encuentran alejadas de los grupos que intervienen en la ruptura del enlace fosfodiéster. A pesar de ello su uso puede dificultar el reconocimiento de los pARNis por ARNasas y conferir, por tanto, una mejora en la estabilidad en suero. Por otra parte, este tipo de modificaciones pueden aportar información de la estructura del complejo RISC así como del proceso de reconocimiento de la secuencia de ARN mensajero, puesto que interaccionan tanto con el complejo proteico como con el ARN mensajero.

Entre las modificaciones utilizadas se encuentran los derivados bromados y yodados en la posición 5' del uracilo^[57] y, recientemente, los derivados con un resto metilo y propilo en esta posición (Figura 5).^[58] Estos grupos estabilizan la formación del dúplex y confieren una mayor estabilidad frente a ARNasas. También se han utilizado tio-derivados de uracilo,^[59] que han mostrado una mayor afinidad por la cadena diana aumentando la actividad y especificidad del proceso.

Entre este grupo de modificaciones es interesante destacar el uso de los derivados de benceno dihalogenados, como el 2,4-difluorobenceno (Figura 5). Este derivado es un análogo no polar del uracilo, ya que presenta el mismo tamaño y forma que el uracilo, pero la ausencia de grupos polares le impide formar enlaces de hidrógeno con su base complementaria (adenina). Este derivado ha permitido estudiar el papel

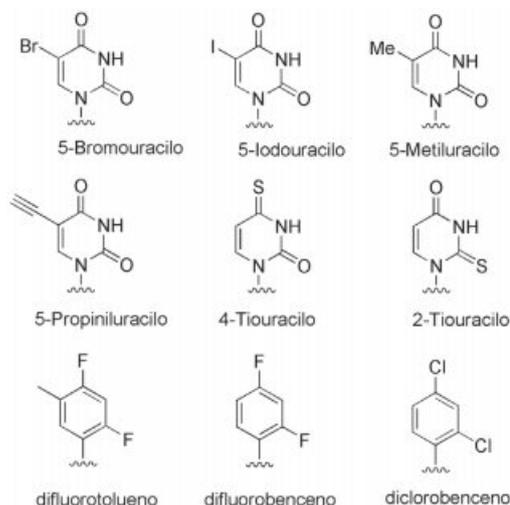


Figura 5. Modificaciones en la nucleobase.

del enlace de hidrógeno en el reconocimiento del ARN mensajero y en la actividad.^[60] De los trabajos desarrollados por el grupo del Prof. Kool en esta línea se deduce que el enlace de hidrógeno es vital en las posiciones centrales de la cadena, pero no así en otras, como en los extremos. Esto se debe a que la actividad de ARNasa sólo puede producirse cuando los ribonucleótidos del ARN mensajero están orientados de la forma adecuada y ésto se consigue mediante la interacción favorable entre la cadena guía y el ARN mensajero debida a los enlaces de hidrógeno. En estos trabajos se ha observado que el reconocimiento entre el ARN mensajero y la cadena guía en la posición 7 de la cadena guía está preferentemente controlada por efectos estéricos. En particular, cuando se utilizaron los análogos fluorado se observó que la selectividad frente a ARN mensajeros mutados en esa posición no se veía disminuida por la ausencia de enlaces de hidrógeno. De hecho, se conseguía una discriminación total entre secuencias sin mutación y mutadas a guanina, mientras que los siRNAs sin modificación eran incapaces de discriminar esta mutación. Esta discriminación entre nucleobases era más notable cuando se utilizaba el derivado de diclorobenceno,^[61] debida posiblemente al aumento de tamaño de la nucleobase.

Estos resultados son interesantes desde el punto de vista de la investigación básica, puesto que aportan información estructural del complejo RISC asociado a la cadena guía y al ARN mensajero. Los resultados obtenidos sugieren que el complejo RISC fuerza la aproximación entre la cadena guía y el ARN mensajero en torno a la posición 7, con lo que la estabilización por enlace de hidrógeno pasaría a un segundo plano, siendo más significativos los efectos estéricos.^[56] Adicionalmente, estos resultados también son interesantes desde un punto de vista más aplicado, ya que podría utilizarse este tipo de derivados para discriminar genes mutados e incluso reducir los *off-target effects* mencionados anteriormente.

El uso de derivados fluorados para estudiar enlaces de hidrógeno puede no ser perfecto ya que es posible que haya alguna interacción estabilizante entre los átomos de flúor de una molécula y los hidrógenos de otra. Además, otro tipo de interacciones estabilizantes como pueden ser las fuerzas de apilamiento (π -stacking) pueden estar jugando algún papel. A

pesar de estos riesgos, que siempre hay que tener en cuenta, este modelo es una estrategia excelente para el estudio del papel de los enlaces de hidrógeno en procesos biológicos, que ha sido ampliamente utilizada en otros trabajos con ADN,^[62] como en el estudio de polimerasas. Además, su uso con ARN ha permitido obtener la estructura de rayos-X de un dúplex donde la base de un ribonucleótido ha sido sustituida por el difluorotolueno en la que no se observa enlace de hidrógeno con la base complementaria.^[63] Por tanto, la estabilización debida al enlace de hidrógeno en este tipo de experimentos parece descartada.

Por otra parte, recientemente hemos estudiado la interacción de diversas modificaciones con el dominio PAZ del complejo RISC y su efecto en la actividad de ARN interferente. Para ello se introdujo en el extremo 3' de la cadena guía un aminodiol modificado con grupos de diverso tamaño como son el pireno, antraceno, naftaleno, trifluorometilbenzeno, flúorobenceno y metilo.^[64] En el dominio PAZ existen diversos residuos aromáticos que pueden interactuar con estos grupos, estabilizando el complejo RISC-cadena guía. Los experimentos mostraron que los pARNis modificados con los grupos de mayor tamaño daban lugar a la inhibición génica de manera menos eficiente. Este efecto puede deberse a efectos estéricos o a efectos estabilizantes debido a una interacción favorable entre los grupos aromáticos de la cadena guía y el bolsillo del dominio PAZ. Esta interacción favorable puede dificultar la liberación de la cadena guía del dominio PAZ durante el proceso de ARN interferente, lo cual es necesario para que el complejo adopte la conformación adecuada y tenga lugar el proceso. En nuestro caso nos inclinamos por el efecto estabilizante, ya que las modificaciones utilizadas deberían encajar en el bolsillo del dominio PAZ fácilmente y además estabilizar su interacción mediante fuerzas de apilamiento (π -stacking).

Otras modificaciones

Finalmente, cabe mencionar brevemente otras modificaciones que, aunque no están integradas a la estructura de los pARNis, aportan una funcionalidad interesante. Entre éstas hay que destacar los derivados conjugados que mejoran la biodistribución e internalización a las células de los pARNis como son los derivados de colesterol^[65], determinadas secuencias pépticas,^[66] carbohidratos,^[67] anticuerpos,^[68] así como diversas nanoestructuras (nanopartículas,^[69] nanotubos^[70] y puntos cuánticos^[71]). También es necesario resaltar el uso de un derivado foto-lábil en los pARNis que permite iniciar el proceso de inhibición de la expresión génica mediante irradiación con luz.^[72]

Conclusiones

El ARN interferente tiene unas grandes posibilidades de convertirse en una de las herramientas terapéuticas más potentes del futuro. No obstante, será necesario mejorar aún ciertos aspectos relacionados con la estabilidad, biodistribución y selectividad, para que los pARNis puedan alcanzar las células diana, atravesar la membrana lipídica e inhibir únicamente el gen deseado de una manera eficiente. Para ello, el uso de pARNis modificados químicamente parece ser fundamental.

Agradecimientos

Quiero agradecer al Dr. Ramón Eritja sus comentarios durante la elaboración de este manuscrito, así como su pasión por la ciencia.

Referencias

1. A. Fire, S. Xu, M. K. Montgomery, S. A. Kostas, S. E. Driver, C. C. Mello, *Nature* **1998**, *391*, 806–811.
2. S. A. Wingard, *J. Agric. Res.* **1928**, *37*, 127–153.
3. C. Smith, C. Watson, C. Bird, J. Ray, W. Schuch, et al, *Mol. Gen. Genet.* **1990**, *224*, 477–481.
4. C. Napoli, C. Lemieux, R. Jorgensen, *Plant. Cell.* **1990**, *2*, 279–289.
5. M. A. Matzke, A. J. M. Matzke, *PLoS Biol.* **2004**, *2*, e133.
6. H. Vaucheret, C. Béclin, T. Elmayan, F. Feuerbach, C. Godon, J.-B. Morel, P. Mourrain, J.-C. Palauqui, S. Vernhettes, *Plant J.* **1998**, *16*, 651–659.
7. C. Cogoni, G. Macino, *Trends Plant Sci.* **1997**, *2*, 438–443.
8. A. Fire, D. Alberson, S. Harrison, D. Moerman, *Development* **1991**, *113*, 503–514.
9. a) K. M. Takayama, M. Inouye, *Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol.* **1990**, *25*, 155–184. b) Y. Eguchi, T. Itoh, J.-I. Tomizawa, *Annu. Rev. Biochem.* **1991**, *60*, 631–652.
10. Imagen obtenida de Wikipedia Commons.
11. a) D. K. Monteith, A. A. Levin, *Toxicol. Pathol.* **1999**, *27*, 8–13. b) T. Aboul-Fadl, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 2193–2214. c) J. H. Chan, S. Lim, W. F. Wong, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2006**, *33*, 533–540.
12. P. M. Waterhouse, M. W. Graham, M. B. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, *95*, 13959–13964.
13. A. Chicas, C. Cogoni, G. Macino, *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 4237–4243.
14. A. G. Fraser, R. S. Kamath, P. Zipperlen, M. Martinez-Campos, J. Ahringer, *Nature*, **2000**, *408*, 325–330.
15. Y. Zhou, Y. Ching, K. H. Kok, H. Kung, D. Jin, *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 1664–1669.
16. A. Oates, A. Bruce, R. Ho, *Dev. Biol.* **2000**, *224*, 20–28.
17. J. Kennerdell, R. Carthew, *Nat. Biotechnol.* **2000**, *18*, 896–8.
18. G. R. Stark, I. M. Kerr, B. R. G. Williams, R. H. Silverman, R. D. Schreiber, *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, *67*, 227–264.
19. M. J. Clemens, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1997**, *29*, 945–949.
20. a) A. J. Hamilton, D. C. Baulcombe, *Science*, **1999**, *286*, 950–952. b) P. D. Zamore, T. Tuschl, P. A. Sharp, D. P. Bartel, *Cell*, **2000**, *101*, 25–33.
21. S. M. Elbashir, W. Lendeckel, T. Tuschl, *Genes Dev.* **2001**, *15*, 188–200.
22. S. M. Elbashir, J. Harborth, W. Lendeckel, A. Yalcin, K. Weber, T. Tuschl, *Nature*, **2001**, *411*, 494–498.
23. A. Nykänen, B. Haley, P. D. Zamore, *Cell*, **2001**, *107*, 309–321.
24. T. M. Rana, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2007**, *8*, 23–26.
25. a) C. Matranga, Y. Tomari, C. Shin, D. P. Bartel, P. D. Zamore, *Cell*, **2005**, *123*, 607–620. b) T. A. Rand, S. Petersen, F. Du, X. Wang, *Cell*, **2005**, *123*, 621–629.
26. a) D. S. Schwarz, G. Hutvagner, T. Du, Z. Xu, N. Aronin, P. D. Zamore, *Cell*, **2003**, *115*, 199–208. b) A. Khvorova, A. Reynolds, S. D. Jayasena, *Cell*, **2003**, *115*, 209–216.
27. J.-B. Ma, Y.-R. Yuan, G. Meister, Y. Pei, T. Tuschl, D. J. Patel, *Nature*, **2005**, *434*, 666–670.

28. a) J.-J. Song, S. K. Smith, G. J. Hannon, L. Joshua-Tor, *Science*, **2004**, *305*, 1434–1437. b) Y. Wang, S. Juranek, H. Li, G. Sheng, G. S. Wardle, T. Tuschl, D. J. Patel, *Nature*, **2009**, *461*, 754–761.
29. a) C. C. Mello, D. Conte Jr, *Nature*, **2004**, *431*, 338–342. b) G. Meister, T. Tuschl, *Nature*, **2004**, *431*, 343–349.
30. V. Ambros, *Nature*, **2004**, *431*, 350–355.
31. a) M. Manoharan, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 570–579. b) B. Nawrot, K. Sipa, *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 913–925. c) J. K. Watts, C. A. Alabi, Y. Yen, J. D. Heidel, A. Ribas, *Nature*, **2010**, *464*, 1067–1070.
32. S. Carmona, M. R. Jorgensen, S. Kolli, C. Crowther, F. H. Salazar, P. L. Marion, M. Fujino, Y. Natori, M. Thanou, P. Arbuthnot, A. D. Miller, *Mol. Pharmaceutics* **2009**, *6*, 706–717.
33. M. E. Davis, J. E. Zuckerman, C. H. J. Choi, D. Seligson, A. Tolcher, C. A. Alabi, Y. Yen, J. D. Heidel, A. Ribas, *Nature*, **2010**, *464*, 1067–1070.
34. a) N. Usman, K. K. Ogilvie, M. Y. Jiang, R. L. Cedergren, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7845–7854. b) Á. Somoza, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2668–2676.
35. Y.-L. Chiu, T. M. Rana, *RNA* **2003**, *9*, 1034–1048.
36. D. S. Schwarz, Y. Tomari, P. D. Zamore, *Curr. Biol.* **2004**, *14*, 787–791.
37. a) G. Meister, M. Lanthaler, Y. Dorsett, T. Tuschl, *RNA*, **2004**, *10*, 544–550. b) G. Hutvágner, M. J. Simard, C. C. Mello, P. D. Zamore, *PLoS Biol.* **2004**, *2*, 465–475.
38. P. Muhonen, T. Tennilä, E. Azhayeva, R. N. Parthasarathy, A. J. Janckila, H. Kalervo, Väänänen, A. Azhayev, T. Laitala-Leinonen, *Chem. Biodiversity* **2007**, *4*, 858–873.
39. J. M. Layzer, A. P. McCaffrey, A. K. Tanner, Z. Huang, M. A. Kay, B. A. Sullenger, *RNA* **2004**, *10*, 766–771.
40. T. Dowler, D. Bergeron, A.-L. Tedeschi, L. Paquet, N. Ferrari, M. J. Damha, *Nucleic Acids Res.* **2006**, *34*, 1669–1675.
41. T. P. Prakash, C. R. Allerson, P. Dande, T. A. Vickers, N. Sioufi, R. Jarres, B. F. Baker, E. E. Swayze, R. H. Griffey, B. Bhat, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4247–4253.
42. M. Amarzguioui, T. Holen, E. Babaie, H. Prydz, *Nucleic Acids Res.* **2003**, *31*, 589–595.
43. X. Chen, L. Shen, J. H. Wang, *Oligonucleotides* **2004**, *14*, 90–99.
44. a) J. Elmén, H. Thonberg, K. Ljungberg, M. Frieden, M. Westergaard, Y. Xu, B. Wahren, Z. Liang, H. Ørum, T. Koch, C. Wahlestedt, *Nucleic Acids Res.* **2005**, *33*, 439–447. b) J. B. Bramsen, M. B. Laursen, C. K. Damgaard, S. W. Lena, B. R. Babu, J. Wengel, J. Kjems, *Nucleic Acids Res.* **2007**, *35*, 5886–5897. c) O. R. Mook, F. Baas, M. B. de Wissel, K. Fluiter, *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 833–843. d) M. Dutkiewicz, H.-P. Grunert, H. Zeichhardt, S. W. Lena, J. Wengel, J. Kurreck, *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 3061–3066.
45. D. A. Braasch, S. Jensen, Y. Liu, K. Kaur, K. Arar, M. A. White, D. R. Corey, *Biochemistry* **2003**, *42*, 7967–7975.
46. a) S. Hoshika, N. Minakawa, H. Kamiya, H. Harashima, A. Matsuda, *FEBS Lett.* **2005**, *579*, 3115–3118. b) P. Dande, T. P. Prakash, N. Sioufi, H. Gaus, R. Jarres, A. Berdeja, E. E. Swayze, R. H. Griffey, B. Bhat, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1624–1634.
47. M. Fisher, M. Abramov, A. Van Aerschot, D. Xu, R. L. Juliano, P. Herdewijn, *Nucleic Acids Res.* **2007**, *35*, 1064–1074.
48. D. M. Kenski, A. J. Cooper, J. J. Li, A. T. Willingham, H. J. Haringsma, T. A. Young, N. A. Kuklin, J. J. Jones, M. T. Cancilla, D. R. McMasters, M. Mathur, A. B. Sachs, W. M. Flanagan, *Nucleic Acids Res.* **2010**, *38*, 660–671.
49. O. Snøve, Jr., J. Rossi, *ACS Chem. Bio.* **2006**, *1*, 274–276.
50. P. Y. Chen, L. Weinmann, D. Gaidatzis, Y. Pei, M. Zavolan, T. Tuschl, G. Meister, *RNA*, **2008**, *14*, 263–274.
51. J. B. Opalinska, A. M. Gewirtz, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 503–514.
52. F. Ecjstein, *Antisense Nucl. Acid. Drug Dev.* **2000**, *10*, 117–121.
53. R. S. Geary, R. Z., Yu, A. A. Levin, *curr. Opin. Invest. New Drugs* **2001**, *2*, 562–573.
54. D. A. Braasch, Z. Paroo, A. Constantinescu, G. Ren, O. K. Óz, R. P. Mason, D. R. Corey, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1139–1143.
55. A. H. S. Hall, J. Wan, E. E. Shaughnessy, B. R. Shaw, K. A. Alexander, *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, 5991–6000.
56. R. Iwase, T. Toyama, K. Nishimori, *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **2007**, *26*, 1451–1454.
57. S. Parrish, J. Fleenor, S. Xu, C. Mello, A. Fire, *Mol. Cell* **2000**, *6*, 1077–1087.
58. M. Terrazas, E. T. Kool, *Nucleic Acids Res.* **2009**, *37*, 346–353.
59. K. Sipa, E. Sochacka, J. Kazmierczak-Baranska, M. Maszewska, M. Janicka, G. Nowak, B. Nawrot, *RNA*, **2007**, *13*, 1301–1316.
60. A. Somoza, J. Chelliserrykattil, E. T. Kool, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4994–4997.
61. Á. Somoza, A. P. Silverman, R. M. Miller, J. Chelliserrykattil, E. T. Kool, *Chem.--Eur. J.* **2008**, *14*, 7978–7987.
62. E. T. Kool, J. C. Morales, K. M. Guckian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 990–1009.
63. J. Xia, A. Noronha, I. Toudjarska, F. Li, A. Akinc, R. Braich, M. Frank-Kamentsky, K. G. Rajeev, M. Egli, M. Manoharan, *ACS Chem. Biol.* **2006**, *1*, 176–182.
64. Á. Somoza, M. Terrazas, R. Eritja, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4270–4272.
65. J. Soutschek, A. Akinc, B. Bramlage, K. Charisse, R. Constien, M. Donoghue, S. Elbashir, A. Geick, P. Hadwiger, J. Harborth, M. John, V. Kesavan, G. Lavine, R. K. Pandey, T. Racie, K. G. Rajeev, I. Rohl, I. Toudjarska, G. Wang, S. Wuschko, D. Bumcrot, V. Kotrlinsky, S. Limmer, M. Manoharan, H. P. Vornlocher, *Nature*, **2004**, *432*, 173–178.
66. a) Y. L. Chiu, A. Ali, C. Y. Chu, H. Cao, T. M. Rana, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1165–1175. b) A. Aviñó, S. M. Ocampo, C. Caminal, J. C. Perales, R. Eritja, *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 287–293.
67. H. Yan, K. Tram, *Glycoconjugate J.* **2007**, *24*, 107–123.
68. C. F. Xia, Y. Zhang, Y. Zhang, R. J. Boado, W. M. Pardridge, *Pharm. Res.* **2007**, *24*, 2309–2316.
69. a) A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995–4021. b) D. A. Giljohann, D. S. Seferos, A. E. Prigodich, P. C. Patel, C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2072–2073.
70. N. W. Kam, Z. Liu, H. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12492–12493.
71. M. V. Yezhlyev, L. Qi, R. M. O'Regan, S. Nie, X. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9006–9012.
72. a) S. Shah, S. Rangarajan, S. H. Friedman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1328–1332. b) S. Shah, P. K. Jain, A. Kala, D. Karunakaran, S. H. Friedman, *Nucleic Acids Res.* **2009**, *37*, 4508–4517.

La Química como materia básica de los nuevos Grados de Ingeniería

Joaquín Martínez Urreaga y Gabriel Pinto Cañón

Resumen: Los planes de estudio de diferentes ingenierías (por ejemplo las de la rama industrial) deben incluir, según las órdenes ministeriales, al menos seis créditos ECTS de Química Básica. Estos créditos, que en algunas titulaciones serán toda la Química que cursarán los alumnos, han de ser convalidables directamente, según los casos, para facilitar la movilidad de los estudiantes. Con objeto de discutir la selección de contenidos para esa asignatura, en este trabajo se revisan las recomendaciones de algunos documentos y organizaciones (Proyecto Tuning, ABET, Libros Blancos de la ANECA y otros). Como resultado de esta discusión, surgen algunas ideas, muy básicas, sobre lo que podrían ser algunos contenidos y metodologías comunes en esta asignatura de Química común en diferentes ingenierías. Estas bases comunes se desarrollarían luego en cada Grado, para adecuarse a la especificidad de cada Ingeniería, y en cada Centro.

Palabras clave: Educación por competencias, Química en ingenierías, Didáctica de la Química.

Abstract: As a result of recent legislative changes in the Spanish University Education system, a good number of engineering disciplines (for example those of the industrial field) are requiring their undergraduate students to complete at least a semester (6 ECTS credits) of general chemistry. These credits, which in some degrees will be the whole Chemistry that students will study, have to be directly validated, according to the cases, to facilitate the mobility of students. In order to discuss the selection of topics and approaches for this course, suggestions of some documents and organizations (Tuning Project, ABET, White Books of the ANECA and others) are considered. As a result of this discussion, some ideas arise, very basic, on what some contents and common methodologies might be part of this course of common Chemistry in different engineering curricula. These common bases would be developed in every curriculum, to be adapted to the specificity of every engineering field, and in every Faculty.

Keywords: Education Outcomes, Chemistry in Engineering, Chemical Education.

Introducción

Las enseñanzas de Química básica para alumnos de ingenierías, desde distintos puntos de vista (motivación del alumnado, metodología docente, selección de contenidos, etc.) han sido objeto de múltiples estudios.^[1-8] Incluso existen libros de texto específicos, que explican la Química de los primeros cursos universitarios, enfocada de forma especial a alumnos de Ingeniería.^[9,10]

Como es bien conocido, en la última década, y debido principalmente al conocido como *proceso de Bolonia*, ha tenido lugar una reestructuración profunda de la enseñanza universitaria en España. Así, se están produciendo importantes cambios en aspectos como estructura de los estudios universitarios, evaluación y acreditación de la calidad, carrera docente y metodología educativa, entre otros.



J. Martínez
Urreaga

G. Pinto

Departamento de Ingeniería Química Industrial y del Medio Ambiente, E.T.S. de Ingenieros Industriales, Universidad Politécnica de Madrid, José Gutiérrez Abascal 2, 28006 Madrid.

C-e: joaquin.martinez@upm.es

C-e: gabriel.pinto@upm.es

Recibido: 27/01/2010. Aceptado 18/03/2010

El Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales en España, indica que cada plan de estudios de Grado deberá contener un mínimo de 60 créditos europeos (ECTS) de formación básica, de los que, al menos 36, estarán vinculados a algunas materias determinadas para cada rama de conocimiento.^[11]

Estas materias deberán concretarse en asignaturas, con un mínimo de seis créditos cada una, y serán ofertadas en la primera mitad del plan de estudios. La Química es una de las seis materias que el citado Real Decreto señala entre las básicas para la rama de conocimiento de Ingeniería y Arquitectura.

A principios de 2009 se publicaron, a su vez, las órdenes del Ministerio de Ciencia e Innovación, por las que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos oficiales de Grado que habiliten para el ejercicio de profesiones de las distintas ingenierías técnicas.^[12,13] Para un buen número de estas profesiones se indica que el título debe contemplar, en el módulo de formación básica, la adquisición de la competencia “capacidad para comprender y aplicar los principios y conocimientos básicos de la química general, química orgánica e inorgánica y sus aplicaciones en la Ingeniería”.

Por otra parte, aunque se ha iniciado ya la impartición de algunas titulaciones de Grado en Ingeniería durante los cursos 2008/09 y 2009/10, es en el curso 2010/11 cuando se prevé el inicio masivo de estos nuevos títulos de Grado.

En el momento actual, en las distintas Universidades españolas, se han elaborado nuevos planes de estudio, adaptados a las recomendaciones del Espacio Europeo de Educación Superior (EEES). Algunos de estos planes se encuentran todavía en fase de evaluación por la Agencia Nacional de Evaluación y Acreditación (ANECA), mientras que otros están ya en proceso de implantación. Los estudios de Grado, en el caso de las diferentes ingenierías de la rama industrial,

por poner el ejemplo más próximo al entorno educativo de los autores, deben incluir al menos 6 créditos de Química Básica, que han de ser convalidables directamente para facilitar la movilidad de los estudiantes y reducir los índices de fracaso académico, uno de los objetivos del proceso actual de reforma de los estudios superiores. El hecho de que los créditos de materias básicas sean convalidables de forma automática entre Grados de la misma rama, independientemente de su programa, hace que sea útil dialogar sobre los contenidos y metodologías de esta asignatura, con el objetivo de buscar puntos de encuentro que hagan que las convalidaciones sean, además de automáticas, razonables.

Con objeto de discutir la selección de contenidos para esa asignatura, en este trabajo se revisan las recomendaciones de algunos documentos elaborados por diversos organismos.^[14-17] Como resultado de estas discusiones, surgen algunas ideas, muy básicas, sobre lo que podrían ser algunos contenidos y metodologías comunes en esta asignatura de Química común en diferentes ingenierías. Estas bases comunes se desarrollarían luego en cada Grado, para adecuarse a la especificidad de cada Ingeniería, y en cada Centro, para adecuarse a la especificidad de cada plan de estudios.

A la hora de seleccionar los contenidos y las metodologías para una asignatura y, por tanto, a la hora de buscar puntos de encuentro en esas cuestiones, es recomendable analizar la normativa (órdenes ministeriales), las recomendaciones realizadas por diferentes organismos como ANECA (libros blancos)^[14] o ABET (*Accreditation Board for Engineering and Technology*)^[15] y los resultados de algunos proyectos, como los recogidos en el informe Tuning^[16] Además, por supuesto, es necesario analizar de forma realista los recursos disponibles (humanos y materiales), así como la formación previa de los alumnos que llegan a nuestras Escuelas y Facultades.

También puede resultar útil, en esta discusión, volver a las cuestiones más básicas, replanteando preguntas como: *¿Qué puede/debe aportar la Química Básica en la formación común en las distintas ingenierías de la rama industrial? ¿Qué tienen en común las distintas ingenierías?*

En este trabajo se analizan el Real Decreto de ordenación de enseñanzas universitarias y algunas órdenes ministeriales, correspondientes a diferentes grados de Ingeniería, como ejemplos representativos de normativa vigente. A continuación, se ha intentado relacionar los posibles contenidos de la asignatura básica de Química con las competencias genéricas que se reco-

gen en el informe Tuning para todos los estudios superiores. En la misma línea, se han buscado relaciones con los requisitos de ABET para acreditar los estudios de las diferentes ingenierías, así como con las recomendaciones de los Libros Blancos y otros estudios. Finalmente, se ha analizado de forma breve algunas cuestiones fundamentales relativas a la formación previa de los alumnos que entran en la Universidad.

El resultado de esta revisión es un conjunto de propuestas básicas sobre lo que podrían ser contenidos y metodologías en esta asignatura de Química común en diferentes ingenierías. Estas bases comunes deberían completarse y desarrollarse luego en cada Grado y en cada Centro, para tener en cuenta las características de cada caso.

Normativa sobre la Química como materia básica de los Grados de ingenierías

El Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales,^[11] establece en el Capítulo III, sobre *Enseñanzas universitarias oficiales de Grado*, las normas para el reconocimiento de créditos entre Universidades o titulaciones. Según el Artículo 13 (*Reconocimiento de Créditos en las enseñanzas de Grado*): “Siempre que el título al que se pretende acceder pertenezca a la misma rama de conocimiento, serán objeto de reconocimiento los créditos correspondientes a materias de formación básica de dicha rama”.

Como ya se ha indicado, la Química es una de las materias básicas en diferentes ingenierías, entre las que se encuentran los Grados en Ingeniería de: Tecnologías Industriales, Química, Mecánica, Eléctrica y otros, como en Ingeniería Aeronáutica o Agrícola. Así, el resultado de esta redacción del Real Decreto es que los créditos cursados en asignaturas de Química deberán ser reconocidos, esto es, convalidados, cuando un alumno cambie de Centro o titulación. Este hecho hace que sea interesante buscar puntos de encuentro entre los diferentes Centros que imparten asignaturas de Química, para que esa convalidación sea razonable.

La normativa no es muy explícita a la hora de definir esa Química como materia básica de muchas ingenierías. Para encontrar información sobre los contenidos de esa Química hay que ir a las órdenes ministeriales por las que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión, que se han publicado para distintas ingenierías en los primeros meses de 2009. En la bibliografía se recogen algunas de esas Órdenes.^[12,13] Lo que dicen sobre la Química, como materia básica, es bastante escueto: “*Conocimientos básicos de la química general, química orgánica e inorgánica y sus aplicaciones en la Ingeniería*” (título de Ingeniero Técnico Agrícola),^[12] o “*capacidad para comprender y aplicar los principios de conocimientos básicos de la química general, química orgánica e inorgánica y sus aplicaciones en la Ingeniería*” (grados de la Rama Industrial).^[13]

Estas normas se están traduciendo en diferentes planes de estudio. Del análisis de algunos de estos planes, puede deducirse que en muchos casos se irá a seis créditos ECTS de Química en total. En otros casos, habrá lógicamente más créditos dedicados a la Química Básica, tal como se entiende en las órdenes ministeriales. Además, parece que habrá otros

¹ El proyecto Tuning, conocido habitualmente así por la primera palabra de su nombre completo (*Tuning Educational Structures in Europe*), ha sido la respuesta de un grupo de Universidades a la Declaración de Bolonia que, como es bien sabido, aboga por la creación, desde el año 2010, de un Espacio Europeo de Educación Superior coherente, compatible y competitivo, que sea atractivo tanto para los estudiantes y los docentes europeos como de otros continentes. El término *tuning* se puede traducir en español por afinamiento, sintonización o puesta a punto. Cualquiera de las tres acepciones indica perfectamente la filosofía que ha impregnado el proyecto, cuyo objetivo general ha sido servir de plataforma para el intercambio de experiencias y conocimientos entre países, instituciones universitarias y personal docente, con el fin de facilitar una mayor transparencia de las estructuras educativas e impulsar la innovación, mediante la comunicación de las experiencias y la determinación de buenas prácticas. Uno de los resultados más importantes del proyecto Tuning fue la revisión de los estudios universitarios sobre la base del planteamiento de competencias genéricas, clasificándolas en tres grupos: instrumentales, interpersonales y sistémicas.

créditos relacionados con la Química en asignaturas de Medio Ambiente o Materiales, en algunos planes de estudio.

Centrándonos en la Química “básica”, parece evidente que los contenidos que podrían asociarse razonablemente a la descripción: “*Conocimientos básicos de la química general, química orgánica e inorgánica y sus aplicaciones en la Ingeniería*”, que aparece en las órdenes ministeriales, no pueden abordarse en sólo 6 créditos. Por ello, y pensando especialmente en los Centros en los que la Química se reducirá a sólo 6 créditos, es especialmente interesante centrarse en las cuestiones básicas y comunes a las químicas, general, orgánica e inorgánica.

Relación con las competencias analizadas en el proyecto Tuning

En el proyecto Tuning, ya citado anteriormente, se estudió un planteamiento de la educación superior basado en que los alumnos alcancen una serie de competencias, planteamiento que coincide con el del Real Decreto 1393/2007, que establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.^[11] En la primera fase del estudio se definieron una serie de competencias genéricas o transferibles (un total de 30) y específicas, éstas para cada rama de conocimiento, y se solicitó a diferentes sectores como graduados, empleadores o académicos, mediante encuestas, que valoraran el interés de las citadas competencias. En la tabla 1 se reproducen las competencias más valoradas por graduados y empleadores.

Tabla 1. Competencias genéricas más valoradas por graduados y empleadores, según el proyecto Tuning.^[16]

Descripción	Clasificación combinada
<ul style="list-style-type: none"> Capacidad de análisis y síntesis. Capacidad de aprender. Resolución de problemas. 	1
<ul style="list-style-type: none"> Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica. 	2
<ul style="list-style-type: none"> Capacidad para adaptarse a nuevas situaciones. Preocupación por la calidad. 	3
<ul style="list-style-type: none"> Habilidades de gestión de la información. Habilidad para trabajar en forma autónoma. 	4
<ul style="list-style-type: none"> Trabajo en equipo. 	5

A la vista de esta tabla, está claro que la Química básica, aparte de sus competencias cognitivas específicas, puede aportar mucho en competencias genéricas muy importantes. Por ejemplo, los laboratorios de Química pueden ser de gran relevancia para la formación en competencias como *capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica, trabajo en equipo, capacidad de análisis y síntesis* y otras. También la Química impartida en el aula puede ser relevante en otras competencias como *resolución de problemas o conocimientos básicos de la profesión*. Estos resultados pueden informar sobre cómo podemos plantear las asignaturas de forma gené-

rica para que la contribución de la Química a la formación en competencias sea máxima.

Algunas ideas serían:

- Dar la máxima importancia posible a los laboratorios de Química (siempre en función de las disponibilidades humanas y materiales, y recordando que no deben limitarse a un mero trabajo rutinario del alumno, siguiendo un guión a modo de receta).
- Potenciar aspectos como el trabajo en equipo y el trabajo de forma autónoma (en el laboratorio y fuera de él).
- Valorar como un objetivo importante la mejora de la capacidad de los alumnos para resolver problemas.
- Las respuestas de los académicos, dentro del proyecto Tuning, sobre la valoración de las competencias genéricas deseables en los graduados, fueron un poco diferentes, como puede verse en la Tabla 2.

Tabla 2. Competencias genéricas más valoradas por el colectivo de académicos, según el proyecto Tuning.^[16]

Descripción	Clasificación combinada
<ul style="list-style-type: none"> Conocimientos generales básicos sobre el área de estudio. Capacidad de análisis y síntesis. 	1
<ul style="list-style-type: none"> Capacidad de aprender. 	2
<ul style="list-style-type: none"> Capacidad para generar nuevas ideas (creatividad). Capacidad de aplicar los conocimientos en la práctica. 	3
<ul style="list-style-type: none"> Capacidad crítica y autocrítica. Capacidad para adaptarse a nuevas situaciones. Conocimientos básicos de la profesión. 	4
<ul style="list-style-type: none"> Comunicación oral y escrita en la propia lengua. Capacidad de trabajar en un equipo interdisciplinar. 	5
<ul style="list-style-type: none"> Habilidades de investigación. 	6

No obstante, también hay competencias muy valoradas en esta lista, que aparecen en los primeros lugares, como los *conocimientos generales básicos o la capacidad para aplicar los conocimientos en la práctica*, en las que la Química puede aportar mucho.

Es interesante resaltar la diferencia entre las valoraciones del grupo de académicos y el de graduados y empleadores, que son importantes. Una diferencia significativa aparece en la valoración que se da a los *conocimientos generales básicos*; para graduados y empleadores está en el nivel 12 (no aparece en los primeros puestos recogidos en la tabla), pero para los académicos aparece en primer lugar. Por otra parte, algunas competencias en las que la Química básica podría jugar un papel importante, como el trabajo en equipo o la resolución de problemas, aparecen más valoradas por empleadores y graduados que por los propios académicos.

Competencias recomendadas por ABET

Otras competencias a considerar son las recogidas por ABET,^[15] que se reflejan en la Tabla 3.

Aunque la redacción de las competencias necesarias para un ingeniero es distinta (en ABET el número de competencias recomendadas es menor), se puede observar que se repiten las más importantes, y que algunas de ellas pueden estar muy relacionadas con una asignatura básica de Química. Son competencias como *capacidad para identificar, formular y resolver problemas técnicos, capacidad para trabajar en equipo de forma efectiva o la capacidad para dirigir, analizar e interpretar experimentos*. En las cuestiones relativas al trabajo experimental se insiste dentro del criterio 5, en el que se habla de contenidos (currículo) en general en Ingeniería y tecnología: “*Física y Ciencias Naturales: El contenido de ciencia básica puede incluir la física, la química, o ciencias de la tierra y la vida según los objetivos del programa. Este componente debe incluir experiencias de laboratorio que desarrollen los conocimientos en experimentación, observación, medición y documentación*”.

Tabla 3. Competencias genéricas propuestas por ABET.^[15]

Criterio 3. Cada programa debe demostrar que los graduados poseen:

- Adecuada maestría en los conocimientos, técnicas, habilidades y herramientas actuales de sus respectivas disciplinas.
- Capacidad para aplicar el conocimiento actual y adaptar a aplicaciones emergentes de matemáticas, ciencia, Ingeniería y tecnología.
- Capacidad para dirigir, analizar e interpretar experimentos, y aplicar resultados experimentales para mejorar procesos.
- Capacidad para utilizar creatividad en el diseño de sistemas, componente o procesos adecuados a los objetivos del programa educativo.
- Capacidad para trabajar en equipo de forma efectiva.
- Capacidad para identificar, formular y resolver problemas técnicos.
- Capacidad para comunicar de forma efectiva.
- Reconocer la necesidad y poseer la capacidad de aprendizaje a lo largo de toda la vida.
- Capacidad para comprender las responsabilidades profesionales, éticas y sociales.
- Respeto por la diversidad y conocimiento de los temas actuales profesionales, sociales y mundiales.
- Compromiso con la calidad, la puntualidad, y la mejora continua.

Otros estudios sobre competencias a adquirir por los alumnos

Las mismas competencias fundamentales se repiten en otros estudios, como algunos Libros Blancos de ANECA,^[14] o estudios realizados en otros países, también basados en encuestas realizadas a empleadores, graduados y académicos, como los que han analizado recientemente Grant y Dickson en un artículo en una de las revistas editadas por la IChemE (*Institution of Chemical Engineers*).^[17]

Cabe destacar también que ni en los documentos del proyecto Tuning ni en los de ABET se especifican contenidos asociados a las competencias. Hay que recordar que en el nuevo marco

educativo los contenidos no son el aspecto esencial, siempre que permitan alcanzar las competencias. Sin embargo, en todos los documentos se menciona, lógicamente, la necesidad de poseer los conocimientos, herramientas y habilidades básicas y propias de cada disciplina. Y éste es un aspecto de gran interés que merece ser objeto de reflexión: el aprendizaje basado en competencias no excluye el interés de los contenidos de cada materia, sino que los considera un aspecto relevante; pero otorga más importancia a la preparación necesaria para ir adquiriendo y ampliando esos conocimientos a lo largo de la vida.

A este respecto, cabe reseñar que en una de las encuestas recogidas en el trabajo de Grant y Dickson^[17] (realizada a graduados en Ingeniería Química en el Reino Unido y en Japón), se preguntaba por las competencias que echaban en falta en su formación y aquéllas que poseían en exceso, en relación a sus necesidades. Entre las primeras aparecen algunas que se han repetido en este trabajo, como resolución de problemas o comunicación oral. En cuanto a las competencias en exceso, los graduados opinaron, curiosamente, que poseían un exceso de conocimiento teórico de su disciplina. Esta respuesta, que aparece también en otras encuestas, como algunas recogidas en Libros Blancos, constituye otra opinión a favor de las enseñanzas prácticas.

Los alumnos de nuevo ingreso en la Universidad

A la hora de seleccionar los contenidos de una materia como la Química básica de los grados de Ingeniería, es importante analizar los conocimientos, capacidades y actitudes de los alumnos a comienzo de curso. Capacidades y actitudes son valores más subjetivos, sobre los que, con seguridad, todos los docentes tenemos ideas formadas, por lo que en este punto nos centraremos más en los conocimientos previos de los alumnos que entran en la Universidad.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios sobre los conocimientos de los alumnos de nuevo ingreso en la Universidad, unos más fiables que otros. En general, estos estudios indican que existe una gran variabilidad, habiendo algunos alumnos con un nivel muy elevado y otros con un nivel muy bajo en Química o con lagunas significativas en algunos temas, dependiendo de su procedencia.^[18]

Un resultado fundamental en esta línea puede obtenerse simplemente preguntando a los alumnos de primer curso en clase, en una encuesta que puede realizarse en unos minutos. En los últimos años, esas encuestas indican que, aproximadamente, un 40% de los alumnos que entran en la titulación de Ingeniería Industrial en la E.T.S. de Ingenieros Industriales de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM), no han cursado Química en el último curso de Bachillerato.

Aproximadamente un 40% de los alumnos afirma no haber cursado Química en el segundo curso del bachillerato, y el 50% de los alumnos declara no haberse examinado de Química en las pruebas de acceso a la Universidad.

Este resultado es especialmente importante, pues afecta a una de las competencias que deben reunir los futuros ingenieros, el dominio de los conocimientos fundamentales de su rama.

Otra información relevante que puede obtenerse en una encuesta rápida a los alumnos se refiere a la experiencia previa en el trabajo experimental. En los últimos años, aproximadamente un tercio de los nuevos alumnos de Ingeniería

Industrial en la UPM afirman no haber realizado ninguna práctica de laboratorio. Del resto, parece que una parte significativa se ha limitado a estar en el laboratorio mientras el profesor realizaba la práctica, sin asumir la responsabilidad del trabajo experimental. Este porcentaje es más difícil de cuantificar con exactitud, por la dificultad de definir de forma clara y única para todos los conceptos de autonomía y responsabilidad. En cualquier caso, parece razonable asegurar que más de la mitad de los alumnos, en total, no ha realizado ninguna práctica con un mínimo de autonomía o responsabilidad. Es otro dato que apoya la necesidad del trabajo experimental dentro de una asignatura básica de Química para Ingeniería.

Propuesta de contenidos para seis créditos de Química común

Del análisis de la normativa correspondiente, las competencias deseables y la formación previa de los alumnos se pueden extraer algunas ideas que pueden servir de base para discutir los contenidos de los seis créditos comunes de Química:

- La normativa es poco explícita en cuanto a los contenidos y se limita a la necesidad de garantizar los conocimientos básicos y su aplicación.
- Hay una serie de competencias que de forma unánime se consideran esenciales para un ingeniero. La Química puede jugar un papel muy importante en la formación en las ingenierías, en la adquisición de algunas de esas competencias, como las capacidades para el trabajo experimental, el trabajo en equipo o la resolución de problemas.
- Para la adquisición de estas competencias, las metodologías elegidas son a veces, incluso, más importantes que los contenidos seleccionados. Habría que potenciar el trabajo en equipo, el trabajo en resolución de problemas y, especialmente, el trabajo en el laboratorio, que debe incluir responsabilidad del alumno y no únicamente seguir un guión a modo de receta. La aplicación de estas recomendaciones exige disponer de los recursos necesarios, principalmente humanos.
- Entre las competencias que deben poseer los ingenieros se encuentra, por supuesto, disponer de los conocimientos básicos de la rama. En la parte que corresponde a la Química, el dato fundamental es que la mitad de los alumnos que entran en la Universidad tienen un nivel muy bajo de Química, por lo que habría que trabajar especialmente las cuestiones más generales de la Química, y de interés común en todas las ingenierías de la rama industrial, como formulación, fundamentos del enlace químico y fundamentos de los procesos químicos. Estos puntos podían ser la base de contenidos de la asignatura común de seis créditos, como se muestra en la Tabla 4.
- Evidentemente, en la lista expuesta en la Tabla 4 faltan contenidos (en el sentido de que podrían incluirse algunos contenidos más en 6 créditos) y los epígrafes que aparecen están insuficientemente definidos. Así, por ejemplo, el epígrafe Termodinámica y equilibrio puede incluir más o menos contenido teórico, y puede incluir, o no, equilibrios ácido-base, redox u otros, en función de la orientación y las necesidades de cada Centro y cada titulación. Además, entre

los contenidos que no se incluyen en la Tabla 4, hay algunos que podemos considerar esenciales en algunas ingenierías, como la Química de Materiales en la Ingeniería Aeronáutica y que, lógicamente, deberían incluirse en esa asignatura básica y común, en cada uno de los Centros y titulaciones.

Tabla 4. Conocimientos básicos de Química que se sugieren para los alumnos de Ingeniería.

Apartado	Epígrafes
Formulación	<ul style="list-style-type: none"> • Formulación en química inorgánica. • Formulación en química orgánica.
Fundamentos del enlace químico	<ul style="list-style-type: none"> • Estructura electrónica. • Enlaces tipo y fuerzas intermoleculares. • Propiedades tipo de la materia y de los materiales.
Fundamentos de los procesos químicos	<ul style="list-style-type: none"> • Estequiometría e introducción a los balances de materia. • Disoluciones y cambios de estado. • Termodinámica y equilibrio. • Cinética Química.

Una propuesta de este tipo permitiría que la asignatura tuviera un núcleo común lo suficientemente importante, tanto en contenidos como en líneas metodológicas generales, como para que fuera fácilmente convalidable, permitiendo al mismo tiempo respetar también la autonomía de los diferentes centros y titulaciones.

Otras consideraciones sobre la Química básica en ingenierías

En los años 2003, 2005 y 2007 se celebraron anteriores *Foros de Profesores de Física y de Química en la Universidad Politécnica de Madrid*, donde se abordaron aspectos relacionados con la “Didáctica de la Química y Vida Cotidiana”, la “Didáctica de la Física y la Química en los Distintos Niveles Educativos”, y el “Aprendizaje Activo de la Física y la Química”, respectivamente. La idea de estos encuentros es que sirvan, junto con otros eventos organizados por diversos organismos, como “catalizadores”, para fomentar la reflexión sobre aspectos concretos de la práctica docente de la Química en sus distintos niveles educativos.

En este contexto de cambio, con objeto de facilitar la información y la toma de decisiones, así como de contrastar opiniones y compartir experiencias, se organizó una Jornada específica, para abordar la Química como materia básica de los Grados de Ingeniería desde una amplia perspectiva, que intentó cubrir tanto aspectos metodológicos (aprendizaje basado en competencias, elaboración de guías docentes, aplicación del crédito ECTS, aprendizaje activo, uso de las TIC, nuevas formas de evaluación, etc.), como epistemológicos (¿qué contenidos deberían plantearse?) y de otro tipo (estructura de las enseñanzas de Química en uno o dos semestres, papel de la Química en las ingenierías, etc.).

La Jornada, titulada “*La Química como materia básica de los Grados de Ingeniería*”, fue auspiciada por el *Grupo de Innovación Educativa de “Didáctica de la Química”* de la UPM,^[19] y el *Grupo de Didáctica e Historia de la Física y de la Química* de las Reales Sociedades Españolas de Química y de Física. La Jornada se celebró en la E.T.S. de Ingenieros

Navales de la Universidad Politécnica de Madrid, el 2 de Julio de 2009, lo que constituyó el *Cuarto Foro Bienal de Profesores de Química* organizado en esta Universidad.

En un libro (ver Figura 1), con acceso libre a través de Internet, se recogieron los textos de los trabajos presentados en dicho evento, en forma de exposiciones orales y discusiones.^[20] Dichos trabajos fueron elaborados por un total de 45 autores. Con ello se pretende difundir lo más ampliamente posible las aportaciones elaboradas, por entender que pueden ser de interés a profesores de Química de muy distintos ámbitos, y de forma especial a los involucrados en titulaciones universitarias de Ingeniería.

En la Jornada, de la que ya se informó brevemente en esta revista,^[20] participaron 130 profesores de Universidades de casi toda la geografía española, con aportaciones también de docentes de México.

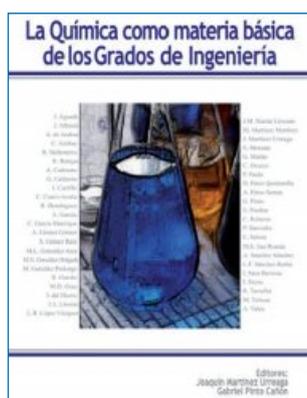


Figura 1. Portada del libro *La Química como Materia Básica de los Grados de Ingeniería*, donde se amplía lo tratado en este artículo.

Los autores de los trabajos recogidos en el libro citado consideran que la formación en Química de los futuros graduados en Ingeniería en las Universidades españolas es una cuestión de sumo interés. Obviamente, el conjunto de los trabajos no se considera como un punto final, sino más bien como un elemento de ayuda para la reflexión sobre cómo abordar las enseñanzas de la Química básica en los nuevos Grados de Ingeniería.

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Universidad Politécnica de Madrid la financiación del trabajo, a través del proyecto IE09053505 “*Química, Ingeniería y Sociedad: Reforzando Enlaces*”.

Bibliografía

1. E. J. Bottani, *J. Chem. Educ.* **1993**, *70*, 935–936.
2. I. Beltrán Núñez, O. González Pacheco, *Química Nova*, **1996**, *19*, 558–562.
3. O. H. Pliego, C. S. Rodríguez, M. I. Carbó, N. Peretó, H. S. Odetti, *An. Latinoam. Educ. Quím.* **2002-2003**, *16*, 150–156.
4. O. H. Pliego, C. S. Rodríguez, H. S. Odetti, *Ibid.* **2002-2003**, *16*, 188–195.
5. M. C. Rivero Núñez, M. J. Melcón de Giles, en *Didáctica de la Química y Vida Cotidiana* (Ed. G. Pinto), Sección Publicaciones de la E.T.S.I. Industriales de la Universidad Politécnica de Madrid, **2003**, pp. 401–408.
6. S. Esteban Santos, J. Pérez Esteban, en *Didáctica de la Física y la Química en los Distintos Niveles Educativos* (Ed. G. Pinto), Sección Publicaciones de la E.T.S.I. Industriales de la Universidad Politécnica de Madrid, **2005**, pp. 363–371.
7. M. C. Rivero Núñez, M. J. Melcón de Giles, F. Fernández Martínez, en *Ibid.*, pp. 373–378.
8. S. M. Juárez, O. H. Pliego, C. Rodríguez, *An. Latinoam. Educ. Quím.* **2008-2009**, *26*, 36–39.
9. P. A. Javet, P. Lerch, E. Plattner, *Introduction à la Chimie pour ingénieurs*, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, Lausanne, **1995**.
10. L. W. Fine, H. Beall, J. Stuehr, *Chemistry for Scientists and Engineers*, Saunders College Publishing, Fort Worth, **2000**.
11. Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales. BOE Núm. 260, 30 de octubre de 2007, pág. 44037. <http://www.boe.es/boe/dias/2007/10/30/pdfs/A44037-44048.pdf> (Acceso en abril de 2010).
12. Orden CIN/323/2009, de 9 de febrero, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Ingeniero Técnico Agrícola. BOE Núm. 43, 19 de febrero de 2009, pág. 17719 <http://www.boe.es/boe/dias/2009/02/19/pdfs/BOE-A-2009-2803.pdf> (Acceso en abril de 2010).
13. Resolución de 15 de enero de 2009, de la Secretaría de Estado de Universidades, por la que se publica el Acuerdo de Consejo de Ministros, por el que se establecen las condiciones a las que deberán adecuarse los planes de estudios conducentes a la obtención de títulos que habiliten para el ejercicio de las distintas profesiones reguladas de Ingeniero Técnico. BOE Núm. 25, 29 de enero de 2009, pág. 9883. <http://www.boe.es/boe/dias/2009/01/29/pdfs/BOE-A-2009-1477.pdf> (Acceso en abril de 2010).
14. Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA). Libros blancos de los títulos de Grado. <http://www.aneca.es/publicaciones/libros-blancos.aspx> (Acceso en abril de 2010).
15. 2008-2009 *Criteria for accrediting engineering and technology programs*. ABET, Baltimore, USA. <http://www.docstoc.com/docs/5449331/ABET-Criteria-for-Accrediting-Engineering-Technology-Programs-Mapped-to> (Acceso en abril de 2010).
16. *Tuning Educational Structures in Europe*. Informe Final, Fase Uno. Editado por Julia González y Robert Wagenaar. Universidad de Deusto y Universidad de Groningen, 2003. http://www.relint.deusto.es/TUNINGProject/spanish/doc_fase1/Tuning%20Educational.pdf (Acceso en abril de 2010).
17. C. D. Grant y B. R. Dickson. *Educ. Chem. Engin.* **2006**, Vol.1, 23–29.
18. Universidad Politécnica de Madrid. Informe demanda; perfil de los alumnos de nuevo ingreso. Curso 2007/08. http://www.upm.es/innovacion/cd/07_enlaces/analisis_estudios/Informe%20General%202007-2008.pdf (Acceso en abril de 2010).
19. Grupo de Innovación Educativa de Didáctica de la Química de la universidad Politécnica de Madrid. <http://quim.iqi.etsii.upm.es/didacticaquimica/inicio.htm> (Acceso en abril de 2010).
20. J. Martínez Urreaga, Gabriel Pinto Cañón (Eds.), *La Química como Materia Básica de los Grados de Ingeniería*, Sección Publicaciones de la E.T.S.I. Industriales de la Universidad Politécnica de Madrid, **2009**. Accesible en: <http://quim.iqi.etsii.upm.es/didacticaquimica/inicio.htm> (Acceso en abril de 2010).
21. G. Pinto, Noticias de la RSEQ, *An. Quím.* **2009**, *105*(3), 241–242.

Editorial Tébar edita una nueva versión de la tabla periódica de los elementos

Pascual Román Polo

Introducción

En 2004, Editorial Tébar se sumó a la iniciativa de divulgar el centenario de la fundación de la revista *Anales de Química* (1903–2003) de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ) con la edición gratuita de 3.000 ejemplares de una tabla periódica de los elementos en versión cuatrilingüe (castellano, catalán, euskera y gallego), que se distribuyeron entre socios y colaboradores de la RSEQ y fue muy apreciada por profesores y estudiantes.^[1]

Algunos socios de la RSEQ, profesores y estudiantes propusieron a Editorial Tébar elaborar una nueva versión de la tabla periódica en castellano con la mayor información útil posible. En 2005, apareció la nueva publicación^[2] en la se recogían en el anverso para cada elemento químico los datos siguientes: número atómico, símbolo, nombre, año del descubrimiento, estados de oxidación, radios atómico y covalente, electronegatividad de Pauling, puntos de fusión y ebullición y configuración electrónica. En el reverso, se presentaba el nombre de las letras del alfabeto griego, sus signos de representación en mayúsculas y minúsculas y su pronunciación, junto con las unidades del Sistema Internacional (SI), sus prefijos, algunos valores de unidades usados en la actualidad, aunque están fuera del SI, y las constantes fundamentales más usadas tanto en Física como en Química.

La nueva versión de la tabla periódica del año 2010

La nueva versión de la tabla periódica de 2010 mantiene el mismo esquema y formato que su antecesora del año 2005. Se han tenido en cuenta los criterios de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC en sus siglas inglesas) y se ha actualizado con la incorporación de un nuevo elemento químico: el ununseptio ($Z = 107$), cuya síntesis fue publicada en la revista *Physical Review Letters* en abril de 2010 por un grupo internacional de investigadores liderado por el físico ruso Yuri Tsolakovich Oganessian.^[3]

Con el descubrimiento del ununseptio se completa el periodo 7 de la tabla periódica. Todavía queda pendiente que la IUPAC reconozca oficialmente los nombres de los elementos químicos

comprendidos entre los números atómicos 113 y 118, tarea que llevará algunos años. Baste recordar que el elemento de número atómico 112 fue descubierto el 9 de febrero de 1996 y no se ha reconocido oficialmente su nombre y símbolo hasta el año 2010.

En julio de 2009, el profesor Sigurd Hofmann del *Gesellschaft für Schwerionenforschung* (GSI, Centro para la Investigación de Iones Pesados) en Darmstadt, Alemania, reivindicó el descubrimiento del elemento de número atómico 112 y solicitó se le asignara el nombre de copernicio, en honor de Nicolás Copérnico (1473–1543), y símbolo Cp. El Comité de la División II de Química Inorgánica de la IUPAC, tras revisar la propuesta de Hofmann, accedió al nombre propuesto de copernicio, pero no al símbolo, porque podía confundirse con el del casiopeo (Cp) –antiguo nombre del lutecio–. Por ello, finalmente se le asignó el símbolo Cn. En febrero de 2010, la IUPAC en una nota de prensa daba a conocer que había aprobado oficialmente el nombre copernicio, con símbolo Cn, para el elemento de número atómico 112.^[4] En la nueva versión de la tabla periódica, se recoge la reciente actualización de los nombres de los elementos químicos. Además, se presentan los elementos de número atómico 119 y 120, que inauguran el periodo 8, en la confianza de que se sintetizarán en los próximos años. Por ello, sus nombres, símbolos, números atómicos y configuraciones electrónicas se representan de color gris para indicar que todavía no han sido descubiertos. En la Figura 1, se presenta el anverso de la nueva tabla periódica 2010 editada por Editorial Tébar.

En el reverso, se muestran los valores de las constantes fundamentales más usadas en Física y en Química. Estos valores y los demás datos han sido revisados y contrastados con fuentes autorizadas como la IUPAC^[5] y el *National Institute of Standards and Technology* (NIST).^[6] En la Figura 2, se presenta el reverso de la nueva tabla periódica 2010 editada por Editorial Tébar.

La edición y supervisión de la tabla periódica ha sido realizada por el profesor Pascual Román de la Universidad del País Vasco.

Bibliografía

1. P. Román, *An. Quím.* **2004**, *100*(3), 73–75.
2. P. Román, *An. Quím.* **2005**, *101*(3), 76–78.
3. Yu. Ts. Oganessian, Sh. F. Abdullin, P. D. Bailey, D. E. Benker, M. E. Bennett, S. N. Dmitriev, J. G. Ezold, J. H. Hamilton, R. A. Henderson, M. G. Itkis, Yu. V. Lobanov, A. N. Mezentsev, K. J. Moody, S. L. Nelson, A. N. Polyakov, C. E. Porter, A. V. Ramayya, F. D. Riley, J. B. Roberto, M. A. Ryabinin, K. P. Rykaczewski, R. N. Sagaidak, D. A. Shaughnessy, I. V. Shirokovsky, M. A. Stoyer, V. G. Subbotin, R. Sudowe, A. M. Sukhov, Yu. S. Tsyganov, V. K. Utyonkov, A. A. Voinov, G. K. Vostokin, P. A. Wilk, *Phys. Rev. Lett.* **2010**, *104*, 142502, 4 págs. <http://bit.ly/bMpxmF>, visitada el 29/07/2010.
4. K. Tatsumi, J. Corish, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*(3), 753–755.
5. K. H. Homann, *Abbreviated list of quantities, units and symbols in physical chemistry*, IUPAC, <http://bit.ly/akM2Wv>, visitada el 29/07/2010.
6. *National Institute of Standards and Technology*, NIST, <http://bit.ly/8evbbz>, visitada el 29/07/2010.



P. Román Polo

Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Apartado 664, 48080, Bilbao
C-e: pascual.roman@ehu.es

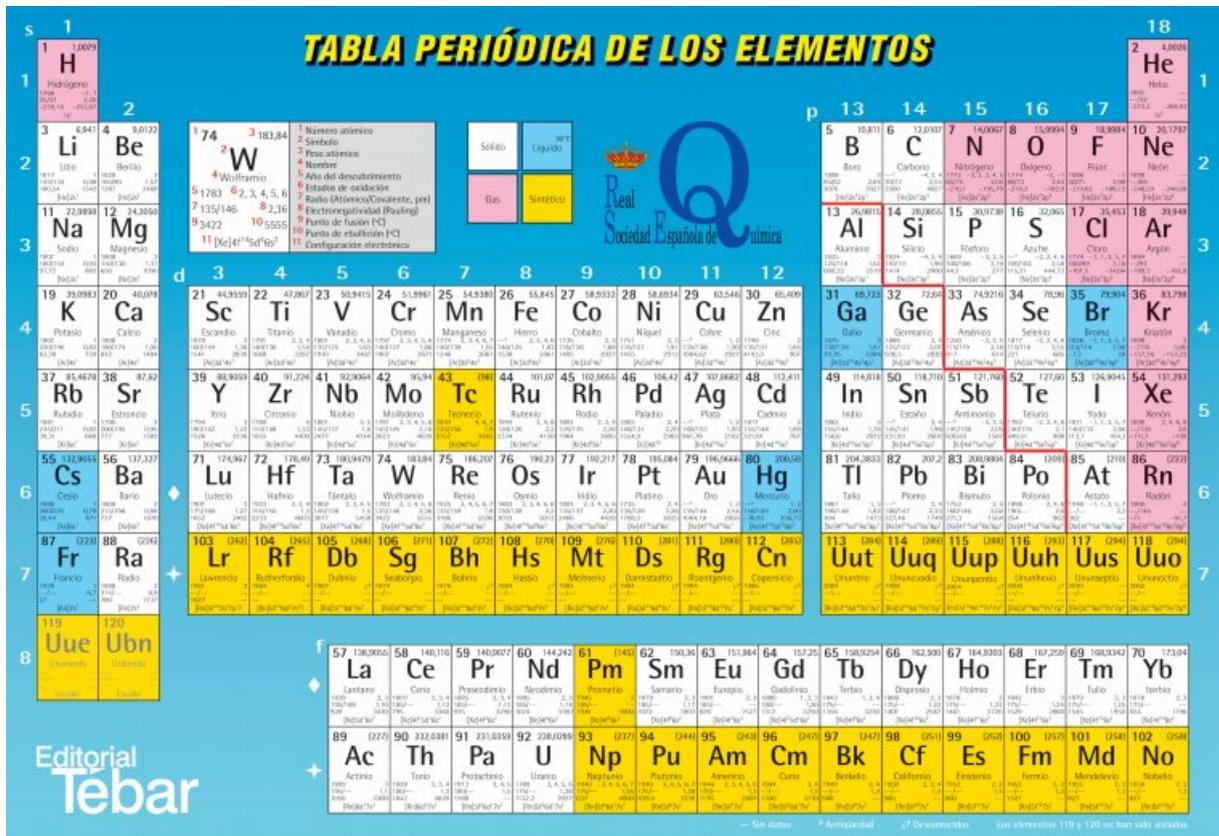


Figura 1. Anverso de la tabla periódica de los elementos (Cortesía de Editorial Tébar).



Figura 2. Unidades, valores y constantes fundamentales más usadas en Física y Química (Cortesía de Editorial Tébar).

El sesquicentenario del Primer Congreso Internacional de Químicos

Pascual Román Polo

Resumen: En 2010 se conmemora el sesquicentenario del Primer Congreso Internacional de Químicos (3-5 de septiembre de 1860) celebrado en la ciudad alemana de Karlsruhe. Ante el caos en que se hallaba sumida la Química, los más eminentes químicos europeos de la época fueron invitados para tratar de despejar el intrincado camino que impedía el progreso de la Química. Convocado por Kekulé, Weltzien y Wurtz, se llegó a importantes conclusiones –aunque no fueron inicialmente aceptadas por todos los participantes–, que permitieron el avance de la Química y de las demás ciencias relacionadas con ella. El gran triunfador del Congreso fue el químico italiano Stanislao Cannizzaro.

Palabras clave: Congreso, internacional, químicos, Congreso de Karlsruhe, Cannizzaro.

Abstract: In 2010 marks the sesquicentennial of the First International Congress of Chemists (3-5 September 1860) held at the German city of Karlsruhe. Given the chaos that was plunged the Chemistry, the most eminent European chemists of the era were invited to try to solve the intricate road that blocked the progress of Chemistry. Convened by Kekulé, Weltzien and Wurtz, they obtained important conclusions –although they were initially not accepted by all participants–, which allowed the improvement of Chemistry and other sciences related to it. The big winner of the Congress was the Italian chemist Stanislao Cannizzaro.

Keywords: Congress, international, chemists, Karlsruhe Congress, Cannizzaro.

Introducción

En 2010, se conmemora uno de los mayores acontecimientos científicos en la historia de la química: el sesquicentenario del Primer Congreso Internacional de Químicos, conocido también como Congreso de Karlsruhe por haberse celebrado en esta ciudad del sudoeste de Alemania. Fue el primer congreso internacional de científicos que se convocó con la importante misión de poner orden en el caos al que habían llegado los químicos de la época. Este evento científico no solo permitió dilucidar trascendentes cuestiones que confundían a los químicos de las diferentes escuelas, sino que puso orden en esta ciencia para poder avanzar en menos de una década en la formulación de la moderna tabla periódica de los elementos químicos. Resultó de vital importancia la aportación de jóvenes químicos, algunos de ellos alejados de las grandes escuelas, que enfocaron las cuestiones que habían detenido el progreso de la química de una forma distinta e innovadora.

De entre los químicos que participaron en el Congreso de Karlsruhe destacaron: Friedrich August Kekulé (1829–1896), Carl Weltzien (1813–1870) y Charles Adolphe Wurtz (1817–1884), por tener la genial idea de su convocatoria y

el enfoque de los problemas a estudiar y resolver; Stanislao Cannizzaro (1826–1910), el gran triunfador del congreso, por sus aportaciones, y la elocuencia y el entusiasmo con que las defendió; Julius Lothar Meyer (1830–1895) y Dimitri Ivánovich Mendeléiev (1834–1907), dos jóvenes químicos que hicieron fructificar las ideas sembradas por Cannizzaro en Karlsruhe para desarrollar la moderna tabla periódica de los elementos químicos. Obsérvese que Kekulé, Cannizzaro, Meyer y Mendeléiev tenían entre 26 y 34 años cuando se celebró el Congreso de Karlsruhe.

Además, el Congreso de Karlsruhe permitió el progreso sin precedentes de la Química Orgánica en la segunda mitad del siglo XIX y fue el germen donde se fraguó la Asociación Internacional de Sociedades Químicas (París, 1911), que, ocho años más tarde, daría paso a la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC en sus siglas inglesas).

En el presente trabajo se revisan los antecedentes del Primer Congreso Internacional de Químicos, su convocatoria y desarrollo, y los frutos que se obtuvieron como consecuencia de las soluciones encontradas a las cuestiones abordadas en el Congreso de Karlsruhe. También se analizan las aportaciones del insigne químico italiano Cannizzaro, de quien se conmemora el centenario de su fallecimiento (Roma, 1910).

El nacimiento de la Química como ciencia moderna: el descubrimiento del oxígeno

El nacimiento de la Química como ciencia moderna está vinculado a la búsqueda y aislamiento de los elementos químicos. Está fuera de toda duda que el descubrimiento del oxígeno es el punto de arranque de la Química como una ciencia independiente. Sin embargo, no es fácil precisar a quien se le debe atribuir este hallazgo fundamental. En la genial obra de teatro *Oxygen. A play in 2 acts*,^[1] Carl Djerassi y Roald Hoffmann plantean el problema de tratar de conocer al verdadero descubridor del oxígeno con el fin de otorgarle el Primer Premio Nobel Retrospectivo con ocasión de celebrarse



P. Román Polo

Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Apartado 664, 48080, Bilbao
C-e: pascual.roman@ehu.es

Recibido: 29/03/2010. Aceptado: 18/06/2010.

en 2001 el centenario de la concesión de los primeros premios Nobel. La obra ha sido traducida al español por el Fondo de Cultura Económica de México^[2] y fue interpretada por siete actores que representan a once personajes.

El oxígeno fue descubierto por vez primera por el químico y farmacéutico sueco Carl Wilhelm Scheele (1742–1786) en 1772 cuando calentó el óxido de mercurio(II), dióxido de manganeso, carbonato de plata, nitrato de potasio y varios nitratos de metales pesados.^[3–5] Scheele llamó a este gas “aire de fuego” porque era el único conocido que mantenía las combustiones. Escribió un informe de su descubrimiento en un manuscrito titulado *Treatise on Air and Fire* que fue enviado a su editor en 1775. Sin embargo, este documento no fue publicado hasta 1777. Mientras tanto, el químico y clérigo británico Joseph Priestley (1733–1804), el 1 de agosto de 1774, realizó un ingenioso experimento cuando dirigió la luz del sol sobre el óxido de mercurio(II) dentro de un tubo de vidrio, que liberó un gas al que denominó “aire desflogistizado”.^[3] Observó que en presencia de dicho gas, las velas ardían con luz más brillante y un ratón se volvía más activo y vivía más tiempo cuando respiraba este gas. Él mismo notó que se sentía muy “ligero y cómodo”. Priestley publicó sus resultados en 1775 en un artículo titulado “An Account of Further Discoveries in Air” que incluyó en el segundo volumen de su libro *Experiments and Observations on Different Kinds of Air*.^[6] Generalmente, se atribuye la prioridad del descubrimiento del oxígeno a Priestley porque fue el primero en publicar sus hallazgos.

El renombrado químico francés Antoine-Laurent de Lavoisier (1743–1794), a quien se considera el padre de la química moderna, también reivindicó el descubrimiento del oxígeno para él. Sin embargo, es bien conocido que, en octubre de 1774, Priestley visitó a Lavoisier en París y le describió su experimento y cómo se liberaba una nueva sustancia gaseosa. Por su parte, en septiembre de 1774, Scheele envió una carta a Lavoisier que describía el descubrimiento de una sustancia desconocida, aunque Lavoisier negó haberla recibido. Lo cierto es que se halló una copia de dicha carta en las pertenencias de Scheele tras su muerte.^[4]

Está fuera de duda que tanto Scheele como Priestley se adelantaron en el tiempo a Lavoisier en el aislamiento del oxígeno. Sin embargo, fue éste último quien llegó a penetrar en la verdadera naturaleza del nuevo elemento químico. Aquel mismo año de 1774 utilizó los experimentos de Priestley y Scheele junto con otros nuevos para explicar de forma correcta y cuantitativa el fenómeno de la oxidación y el funcionamiento de la combustión y la respiración. Sus experimentos sobre la combustión fueron publicados en 1777 en su obra *Sur la combustion en général*. Estos trabajos realizados entre 1774 y 1780 condujeron al descrédito de la teoría del flogisto y probaron que la sustancia aislada por Scheele y Priestley era un nuevo elemento químico. Lavoisier dio al nuevo elemento el nombre de oxígeno (del griego *oxys*, ácido y *genēs*, engendrador), es decir, que engendra los ácidos, porque creía que entraba en la constitución de todos ellos. Hoy sabemos que este nombre es erróneo, porque existen ácidos que no contienen oxígeno –el elemento que mejor se corresponde con la creencia de Lavoisier es el hidrógeno–, sin embargo, a pesar del error, se mantiene el nombre asignado por Lavoisier. La palabra *oxygen* comenzó a utilizarse en la Gran Bretaña en 1788.^[7]

Ni Priestley ni Scheele se dieron cuenta de la verdadera importancia de su descubrimiento. El que se percató fue Lavoisier. Algunos autores,^[8] piensan que es más trascendente la comprensión que el propio hallazgo de las nuevas sustancias. Este es el caso del descubrimiento del oxígeno. Otros autores,^[1,2] indican que, a veces se entremezclan lo político con lo social y lo científico. En el asunto que nos ocupa, Priestley era un progresista desde el punto de vista político y social, tanto es así que sus ideas lo obligaron a abandonar la Gran Bretaña por defender la Revolución francesa, por lo que tuvo que huir, primero a Londres y más tarde a Estados Unidos cuando una turba enfurecida quemó su iglesia y su casa. Desde el punto de vista científico era un conservador que se alineó con los defensores de la teoría del flogisto, al igual que le ocurrió a Scheele, discípulo y amigo de Torbern Olof Bergman (1735–1784), acérrimo defensor de esta teoría por la que se enfrentó enconadamente a Lavoisier. Por el contrario, el químico francés era un conservador político y social “tanto es así que sus ideas y posición económica le costaron la vida”, pero un progresista desde el punto de vista científico.

La Revolución Química tuvo lugar tras el aislamiento del oxígeno y la comprensión de su importancia para explicar los fenómenos de la combustión, la respiración y la oxidación, que acabaría con la teoría del flogisto, que también trataba de explicarlos. Además, Lavoisier se ocupó de la nomenclatura de los elementos químicos y sus compuestos en colaboración con otros insignes químicos franceses.^[9–10] (Figura 1). Por otra parte, nos legó el primer tratado de química moderna,^[11] (Figura 2) que publicó el mismo año en el que se producía la toma de la Bastilla, detonante de la Revolución francesa. En este libro se halla una de las primeras relaciones de los elementos químicos conocidos, en el que aparece una clasificación de 33 sustancias bajo el epígrafe de “Tableau de substances simples” (Figura 3). En ella se distinguen cuatro tipos de sustancias simples: 1) las que pertenecen a los tres reinos y se les puede considerar como los elementos de los cuerpos; 2) las no metálicas, oxidables y acidificables; 3) las metálicas, oxidables y acidificables; y 4) las salificables y terrosas. La tabla tiene una doble columna donde aparecen los nombres nuevos de las sustancias simples y los correspondientes nombres antiguos.



Figura 1. Portada del *Méthode de nomenclature chimique* (1787).

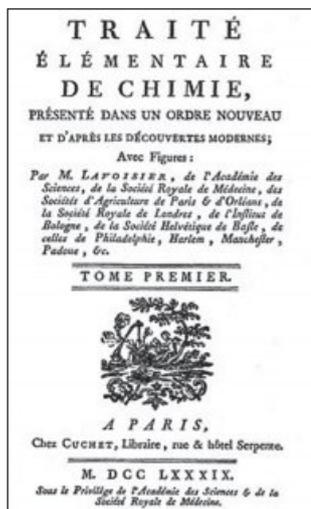


Figura 2. Portada del *Traité élémentaire de chimie* (1789).

PARTIE II, DES SUBSTANCES SIMPLES. 135

TABLEAU DES SUBSTANCES SIMPLES.

	NOMS NOUVEAUX.	NOMS ANCIENS CORRESPONDANTS.
	Lumière.....	Lumière.
	Calorique.....	Chaleur. Principe de la chaleur. Fluide igné. Fou. Matière du feu et de la chaleur.
Substances simples qui appartiennent aux trois règnes, et qu'on peut regarder comme les éléments des corps.	Oxygène.....	Air déphlogistique. Air empyrémat. Air vital.
	Azote.....	Base de l'air vital. Gas phlogistique. Mofette.
	Hydrogène.....	Base de la mofette. Gas inflammable. Base du gas inflammable.
Substances simples, non métalliques, oxydables et acidifiables.	Soufre.....	Soufre.
	Phosphore.....	Phosphore.
	Carbone.....	Charbon pur.
	Radical muriatique.....	Acide marin.
	Radical sulfurique.....	Acide sulfurique.
	Radical boracique.....	Acide boracique.
	Antimoine.....	Antimoine.
	Argent.....	Argent.
	Arsenic.....	Arsenic.
	Bismuth.....	Bismuth.
	Cobalt.....	Cobalt.
	Cuivre.....	Cuivre.
	Etain.....	Etain.
Substances simples, métalliques, oxydables et acidifiables.	Fer.....	Fer.
	Manganèse.....	Manganèse.
	Mercur.....	Mercur.
	Niobolène.....	Niobolène.
	Nickel.....	Nickel.
	Or.....	Or.
	Platine.....	Platine.
	Plomb.....	Plomb.
	Tungstène.....	Tungstène.
	Zinc.....	Zinc.
Substances simples, acidifiables, terreuses.	Chaux.....	Terre calcinée, chaux.
	Magnésie.....	Magnésie, base de sel d'Epseum.
	Baryte.....	Baryte, terre pesante.
	Alumine.....	Argile, terre de l'ohm, base de l'ohm.
	Silice.....	Terre siliceuse, terre vitrifiable.

Figura 3. Tabla de sustancias simples de Lavoisier (1789).

De la teoría atómica química de Dalton hasta el caos de la Química

En 1800, cuando expiraba el siglo XVIII se conocían 30 elementos químicos, pero se desconocían sus pesos atómicos. Aquel mismo año el físico italiano Alessandro Volta (1745–1827) inventa la pila eléctrica, que en su honor también se la conoce como pila de Volta. Este invento tendría una aplicación inmediata en el descubrimiento de nuevos elementos químicos. Dos químicos destacaron en esta tarea: Humphry Davy (1778–1829) y Jöns Jacob Berzelius (1779–1848). A Davy se le atribuye el aislamiento de seis nuevos elementos: sodio (1807), potasio (1807), boro (1808), magnesio (1808), calcio (1808) y bario (1808), mientras que a Berzelius se le reconoce el descubrimiento de cuatro: cerio (1803),

selenio (1817), silicio (1824) y torio (1828). Es decir, ellos dos solos fueron capaces de incrementar en un tercio en el periodo (1807–1828) los 30 elementos conocidos a comienzos del siglo XIX.

Es importante destacar este hecho porque la aplicación de nuevas técnicas jugó un papel determinante en el avance de la Química en los albores del siglo XIX. En esta época la química acababa de ser considerada como una ciencia exacta y se habían establecido las principales leyes estequiométricas. John Dalton (1766–1844) había enunciado la teoría atómica de la materia en 1803 que, más tarde, recogió en la primera parte de su libro *A New System of Chemical Philosophy* (Manchester, 1808). Después, se desarrollarían otras leyes, hipótesis y principios que conducirían a la elaboración de otras teorías. Amedeo Avogadro (1776–1856) publica en 1811 el artículo *Essai d'une manière de déterminer les masses relatives des molécules élémentaires des corps, et les proportions selon lesquelles elles entrent dans ces combinaisons*. En 1814, André-Marie Ampère (1775–1836) formula la hipótesis de Avogadro de manera independiente. Esta hipótesis dice: “*Volúmenes iguales de distintas sustancias gaseosas, medidos en las mismas condiciones de presión y temperatura, contienen el mismo número de partículas*”. En 1815 y 1816, el químico, físico y teólogo inglés William Prout (1785–1850) publicó dos artículos en los que recogía las observaciones de que los pesos atómicos de los elementos conocidos hasta el momento eran múltiplos del peso atómico del hidrógeno. Estableció de forma anónima la hipótesis que lleva su nombre, en la que el peso atómico de cualquier elemento es un número entero múltiplo del peso atómico del hidrógeno y que los átomos de los demás elementos eran en realidad agrupaciones de varios átomos de hidrógeno.

Tras el descubrimiento de la primera pila eléctrica y el enunciado de la teoría atómica química, los avances en el descubrimiento y conocimiento de nuevos elementos y compuestos químicos, junto con el sistema de formulación química propuesto en los años 1813–1814 por Berzelius, al utilizar las letras iniciales de los nombres latinos de los elementos, hizo que la química experimentara un desarrollo extraordinario en el primer tercio del siglo XIX.

Sin embargo, en las décadas de los años cuarenta y cincuenta surgen dos conflictos de difícil solución: el protagonizado por atomistas contra los equivalentistas y el mantenido por los seguidores de la teoría dualista contra los defensores de la teoría unitaria.

En 1813, William Hyde Wollaston (1766–1828) había propuesto el uso de los pesos equivalentes como las unidades fundamentales de la química. Los pesos equivalentes resultaron muy atractivos para muchos químicos, ya que parecía podían determinarse experimentalmente sin recurrir a ninguna teoría. La confusión aumentó debido a que no se podían normalizar muchas fórmulas empleadas para representar los compuestos químicos. Los símbolos barrados o átomos con dobles pesos atómicos llegaron a tener significados diferentes para distintos químicos. Cuando Laurent y Gerhardt intentaron en la década de 1840 recuperar la hipótesis de Avogadro, fueron demasiado lejos y presentaron una nueva confusión en la química con el desarrollo de la teoría unitaria.

Sólo unos pocos científicos se percataron del verdadero significado de la hipótesis de Avogadro, como Marc Antoine Auguste Gaudin (1804–1880), un contable de la Oficina de Longitudes de París, quien en 1833 se dio cuenta de su importancia, pero éste, que estaba fuera de los círculos académicos, no tuvo influencia alguna. Supo reconciliar la ley de Gay-Lussac de los volúmenes de combinación con la hipótesis de Avogadro y aprovechó las ideas de Ampère y René Just Haüy (1743–1822) para el tratamiento de las estructuras molecular y cristalina de la materia. Años más tarde (1867), fue reconocido por la Academia de Ciencias de París con el Premio Trémont. En 1873, publicó el libro *L'architecture du monde des atomes* (“La arquitectura del mundo de los átomos”), que después de cuarenta años sin cambiar sus ideas originales estaba obsoleto.

Entre las polémicas más duras y crueles que se recuerda en la historia de la ciencia se halla la que enfrentó a atomistas y equivalentistas. Estos últimos negaban la existencia de los átomos y las moléculas, basándose en que nadie los había podido observar, que eran defendidos a ultranza por los atomistas. Dos equivalentistas de gran peso científico, político y social fueron los químicos franceses Jean-Baptiste Dumas (1800–1884) y Marcellin Pierre Eugène Berthelot (1827–1907). En el lado de los atomistas se hallaban los químicos franceses August Laurent (1807–1853) y Charles Frédéric Gerhardt (1816–1856), que se defendían de la hostilidad de sus poderosos compatriotas y otros eminentes químicos europeos. Baste recordar que Dumas fue ministro de Agricultura y Comercio de Napoleón III de 1850 a 1851 y vicepresidente del Consejo imperial de instrucción pública. Berthelot fue ministro de Instrucción Pública en 1886 y ministro de Asuntos Exteriores en 1895. Mientras que Laurent murió tuberculoso y Gerhardt pasó grandes penalidades económicas y administrativas en Estrasburgo, ambos murieron muy jóvenes. En la Tabla 1, se muestra resumida la situación de la química en el periodo 1800–1860.

La teoría dualista fue introducida por Berzelius en la década de los años 1830 quien suponía que los átomos y sus compuestos estaban formados por una parte positiva y otra negativa. Esta teoría permitía comprender los fenómenos electroquímicos. La teoría unitaria o de la sustitución, propuesta por Dumas, fue desarrollada por su discípulo Laurent y el alumno de éste: Gerhardt, en oposición a la teoría dualista. Dumas fue uno de los primeros químicos en estudiar los fenómenos de la sustitución en los compuestos orgánicos y uno de los pioneros de la teoría atómica.^[12]

El descubrimiento del ácido tricloroacético a partir del ácido acético por Dumas y la sustitución de algunos átomos de hidrógeno por cloro llevada a cabo en el alcohol etílico por Laurent, enfurecieron a Berzelius porque echaban por tierra su teoría dualista, le sirvieron de gran ayuda a Gerhardt para formular su nueva teoría de los tipos. Ante la irritación de Berzelius, Dumas se retractó cobardemente de sus ideas sobre la teoría unitaria y no reconoció el trabajo de su discípulo Laurent, con quien terminó enemistándose. Berzelius y otros ilustres químicos eran incapaces de reconciliar la sustitución de un elemento electropositivo por otro electronegativo. Sin embargo, estos avances científicos dieron a Gerhardt la idea de desarrollar la teoría de los tipos –una gran mejora de la teoría unitaria– al observar que estos compuestos orgánicos y otros similares se podían obtener de los compuestos hidrogenados de los que derivaban.

Tabla 1. Situación de la Química en el periodo 1800–1860.

1800	<ul style="list-style-type: none"> • Volta descubre la pila eléctrica • Se conocen 30 elementos químicos • Segunda ley de Gay-Lussac ($P/T = k$)
1801	<ul style="list-style-type: none"> • Ley de las presiones parciales de Dalton
1802	<ul style="list-style-type: none"> • Primera ley de Gay-Lussac ($V/T = k$)
1803	<ul style="list-style-type: none"> • Ley de las proporciones múltiples de Dalton
1803–1808	<ul style="list-style-type: none"> • Dalton enuncia y desarrolla la teoría atómica química. Adopta el peso atómico del hidrógeno como referencia ($H = 1$). Introduce la primera tabla de pesos atómicos
1803–1828	<ul style="list-style-type: none"> • Berzelius descubre 4 elementos químicos
1807–1808	<ul style="list-style-type: none"> • Davy aísla 6 elementos químicos
1808	<ul style="list-style-type: none"> • Ley de las proporciones definidas o de las proporciones constantes de Proust • Ley de Gay-Lussac o de los volúmenes de combinación de los gases ($PV/T = k$)
1809	<ul style="list-style-type: none"> • Haüy relaciona el análisis químico con la estructura cristalina
1811	<ul style="list-style-type: none"> • Avogadro publica su hipótesis
1813–1814	<ul style="list-style-type: none"> • Berzelius introduce un sistema de formulación química basado en los símbolos de los elementos –letras iniciales de los nombres latinos– y superíndices
1813	<ul style="list-style-type: none"> • Wollaston propone el uso de los pesos equivalentes
1814	<ul style="list-style-type: none"> • Ampère establece la hipótesis de Avogadro de manera independiente
1814–26	<ul style="list-style-type: none"> • Berzelius adopta el peso atómico del oxígeno como referencia ($O = 16,00$)
1815–16	<ul style="list-style-type: none"> • Prout publica su hipótesis: los pesos atómicos de los elementos conocidos eran múltiplos del peso atómico del hidrógeno
1819	<ul style="list-style-type: none"> • Dulong y Petit establecen su ley • Mitscherlich descubre el isomorfismo
1826	<ul style="list-style-type: none"> • Dumas propone el método para determinar los pesos moleculares de los líquidos
1827	<ul style="list-style-type: none"> • Berzelius introduce el concepto de isomería
1830's	<ul style="list-style-type: none"> • Berzelius desarrolla la teoría dualista • Se toma como referencia el sistema de pesos atómicos de Berzelius • Dumas introduce la teoría unitaria
1840's	<ul style="list-style-type: none"> • Conflicto atomismo-equivalentismo • Gerhardt corrige los pesos atómicos de Berzelius • Gerhardt junto con Laurent desarrollan la teoría unitaria y la teoría de los tipos
1850	<ul style="list-style-type: none"> • Se conocen 58 elementos químicos
1850's	<ul style="list-style-type: none"> • Enfrentamientos entre los defensores de la teoría dualista y los de la teoría unitaria
1850–60	<ul style="list-style-type: none"> • La química llega al caos. Es una torre de Babel. Los químicos no son capaces de entenderse
1858	<ul style="list-style-type: none"> • Cannizzaro publica su afamado artículo <i>Sunto di un corso di filosofia chimica</i> • Ley de los átomos de Cannizzaro
1859	<ul style="list-style-type: none"> • Kekulé contacta con Weltzien y Wurtz para convocar un congreso de químicos europeos • Se conocen 59 elementos químicos
1860	<ul style="list-style-type: none"> • Se celebra el Congreso de Karlsruhe (3-5 de septiembre)

Cannizzaro encuentra la luz

Cannizzaro se incorpora a la Universidad de Génova en octubre de 1855 donde permanece hasta finales de 1861. En Génova no tiene ni laboratorios ni equipos para continuar su labor investigadora.^[13] En 1856, consigue un nuevo local, aunque su producción científica va a ser escasa hasta finales de 1857. Uno de los años más importantes en su vida es el de 1858, año en que publica su artículo seminal *Sunto di un corso di filosofia chimica, fatto nella Regia Università di Genova* (“Compendio de un curso de filosofía química, realizado en la Real Universidad de Génova”) en *Il Nuovo Cimento*.^[14] Este revolucionario artículo, fechado el 12 de marzo, aparece publicado en el número de mayo en forma de carta dirigida a su amigo Sebastiano de Luca (1820–1880), editor de la revista y profesor de Química en Pisa. En el artículo se recogen los primeros ocho capítulos del curso que imparte a sus alumnos. Más tarde, aparece publicado en forma de opúsculo junto con una nota del propio Cannizzaro titulada *Sulle condensazioni di vapore* (“Sobre la condensación del vapor”) que va a tener una gran importancia para la difusión de sus ideas en el Congreso de Karlsruhe.

La trascendencia de este artículo radica en que clarificaba el concepto de peso atómico, relacionándolo correctamente con el peso molecular y sentaba las bases a través de la teoría atómica, despejando la incertidumbre que imperaba en la época en la definición de los conceptos fundamentales de la química. Con este trabajo Cannizzaro abre una nueva ruta, con bases experimentales, alejadas de suposiciones conceptuales, y utilizando un lenguaje sencillo y fácil de entender. En el mismo año de 1858, publica *Lezione sulla teoria atomica* (“Lección sobre la teoría atómica”) en la revista italiana *Liguria medica* en la que profundiza en los mismos temas del “Sunto”, detallándola e ilustrándola con distintos ejemplos, poniendo de manifiesto su fe en su trabajo y en el progreso de la ciencia.^[15]

El comienzo del artículo deja perfectamente claras las ideas de su autor sobre la teoría atómica. “Creo que el progreso de la ciencia, realizado en estos últimos años, ha confirmado la hipótesis de Avogadro, de Ampère y de Dumas sobre la constitución semejante de las sustancias en estado aeriforme; es decir, que volúmenes iguales de estas sustancias, bien sean simples o compuestas, contienen un número igual de moléculas, pero no un número igual de átomos, puesto que las moléculas de las diversas sustancias, o las de la misma sustancia en sus diferentes estados, pueden contener un número distinto de átomos, tanto si son de la misma como de distinta naturaleza”.^[16]

Para calcular los pesos atómicos y relacionarlos con los pesos moleculares hace uso de la hipótesis de Avogadro (1811) y de Ampère (1814), de la ley de Gay-Lussac (1810–1882) sobre los volúmenes de combinación de los gases enunciada en 1808 y que formula así: “los gases en cualesquiera que sean las proporciones en las que se pueden combinar, dan siempre lugar a compuestos cuyos elementos, medidos en volumen, son siempre múltiplos uno de otro”. Para determinar los pesos moleculares de los líquidos recurre al método de Dumas (1826). Con este método, Dumas demostró que el peso molecular de algunos compuestos orgánicos era directamente proporcional a su densidad de vapor. Por último, para calcular el peso atómico de los elementos sólidos emplea la ley de Dulong y Petit (1819). Esta ley establece que “el producto del calor específico de cualquier elemento sólido por su

peso atómico es prácticamente constante e igual a 6,3 (expresado en cal/°C at-g)”.

Cannizzaro construye una tabla con 33 sustancias algunas de las cuales son alótropos y determina el peso atómico de 31 elementos químicos distintos. Es la primera gran relación con pesos moleculares y atómicos semejantes a los que hoy conocemos. Establece la *ley de los átomos* en la que introduce el concepto de átomo: “las diferentes cantidades del mismo elemento contenido en distintas moléculas son todas ellas múltiplos enteros de una misma cantidad, que, siendo entera siempre, debe llamarse por esta razón átomo”. En la Tabla 2, se recogen los pesos atómicos de los elementos establecidos por Cannizzaro y recogidos en su artículo “Sunto” comparados con los actuales de la IUPAC.

Tabla 2. Relación de los 31 pesos atómicos establecidos por Cannizzaro (1858) comparados con los de la IUPAC (2007).

Elemento	Cannizzaro ^a	IUPAC ^b
Hidrógeno, H	1	1,0079
Oxígeno, O	16	15,999
Azufre, S	32	32,065
Fósforo, Ph	31	30,974
Cloro, Cl	35,5	35,453
Bromo, Br	80	79,904
Yodo, I	127	126,90
Nitrógeno, Az	14	14,007
Arsénico, As	75	74,922
Mercurio, Hg	200	200,59
Hierro, Fe	56	55,045
Carbono, C	12	12,011
Boro, Bo	11	10,811
Estaño, Sn	117,6	118,71
Titanio, Ti	56	47,867
Silicio, Si	28	28,086
Circonio, Zr	89	91,224
Aluminio, Al	27	26,982
Cromo, Cr	53	51,996
Cobre, Cu	63	63,546
Oro, Au	196,32	196,97
Cinc, Zn	66	65,409
Plomo, Pb	207	207,2
Manganeso, Mn	55	54,938
Platino, Pt	197	195,08
Calcio, Ca	40	40,078
Magnesio, Mg	24	24,305
Bario, Ba	137	137,33
Plata, Ag	108	107,87
Potasio, K	39	39,098
Sodio, Na	23	22,990

^a *Sunto di un corso di filosofia chimica* (1858).

^b *Pure Appl. Chem.* **2007**, *81*, 2131–2156.

* Se han subrayado cuatro elementos que muestran diferencias en sus símbolos o en su peso atómico.

Es de justicia destacar la importancia del “Sunto” ya que fue traducido, entre otros idiomas, al alemán por Arturo Miolati y editado por Lothar Meyer en *Ostwald's Klassiker der exakten Wissenschaften*, nº 30 (Leipzig, Engelmann, 1891) con el título “Abriss eines Lehrganges der Theoretischen Chemie vortragen an der K. Universität Genua vor Prof. S. Cannizzaro Herausgegeben von Lothar Meyer” y al inglés en *Alembic Club Reprints*, nº 18 (Edimburgo, 1911) con el título “Sketch of a course of chemical philosophy”. En el centenario de su publicación, fue traducido al español, comentado, reproducido y editado por Román bajo el título “Compendio de un curso de filosofía química”.^[17]

El Congreso de Karlsruhe

El caos se había apoderado de la Química en las postrimerías de la década de 1850. La situación era tan caótica, que bien se podía asemejar a la bíblica torre de Babel. Los químicos hablaban distintos lenguajes a la hora de nombrar los compuestos, formulaban el mismo compuesto de manera diversa y había graves enfrentamientos personales entre los representantes de las diferentes escuelas, a veces, incluso, entre los de la misma escuela. Además, la situación llegaba a alcanzar cotas inimaginables a la hora de expresar los compuestos. Baste recordar que Kekulé denunció en 1858 que el ácido acético se podía formular de 19 maneras diferentes, y lo que era peor, todo químico orgánico debería tener sus propias fórmulas para sentirse más importante. Por otro lado, el agua se podía representar con cuatro fórmulas diferentes: H_2O , HO , HO , y H_2O_2 .^[18] Ante tan anárquica situación, el químico alemán Kekulé, catedrático de Química en la Universidad de Gante, Bélgica, consideró oportuno celebrar un congreso internacional de químicos dedicado a la definición de los conceptos químicos de átomo, molécula, equivalente, atomicidad, basicidad, las fórmulas químicas, y la uniformidad de la notación y nomenclatura químicas. En el otoño de 1859, hizo partícipes de su idea a los profesores Carl Weltzien, catedrático de Química en el Instituto de Tecnología (Technische Hochschule, en alemán) de Karlsruhe, y Charles Adolphe Wurtz, catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Medicina de París. Wurtz fue un gran defensor de la teoría atómica, que junto con sus ideas sobre las estructuras de los compuestos químicos le enfrentaron a Marcellin Berthelot y Etienne Henri Sainte-Claire Deville (1817–1884).

A finales de marzo de 1860, se encontraban Kekulé, Weltzien y Wurtz (Figura 4) en París para definir las etapas siguientes y poner en marcha el plan de trabajo. Se elaboró una comunicación que fue enviada a los 45 químicos más importantes de Europa solicitando su participación y colaboración para la distribución de la invitación entre sus círculos científicos. Estos fueron: Babo, Balard, Beketoff, Boussingault, Brodie, Bunsen, Bussy, Cahours, Cannizzaro, Deville, Dumas, Engelhardt, Erdmann, Fehling, Frankland, Frémy, Fritzsche, Hlasiwetz, Hofmann, Kekulé, Kopp, Liebig, Malaguti, Marignac, Mitscherlich, Odling, Pasteur, Payen, Pebal, Peligot, Pelouze, Piria, Regnault, Roscoe, Schoetter, Socoloff, Staedler, Stas, Strecker, Weltzien, Will, Williamson, Wöhler, Wurtz y Zinin.^[19,20]

De los cuarenta y cinco químicos invitados, sólo asistieron los veinte siguientes: Babo, Boussingault, Bunsen,

Cannizzaro, Dumas, Erdmann, Fehling, Hlasiwetz, Kekulé, Kopp, Marignac, Odling, Pebal, Roscoe, Stas, Strecker, Weltzien, Will, Wurtz y Zinin. Según de Milt,^[19] parece que los químicos estadounidenses no fueron invitados. De haberlo sido, algunos de ellos, a pesar de la premura de la convocatoria hubieran asistido, como Oliver Wolcott Gibbs (1822–1908) y Thomas Sterry Hunt (1826–1892), ya que estaban muy interesados en el desarrollo de la teoría unitaria y de la nueva teoría de los tipos de Gerhardt.



Figura 4. Kekulé (izquierda), Weltzien (centro) y Wurtz, convocantes del Congreso de Karlsruhe.

La carta fue escrita en alemán, francés e inglés. La versión alemana está fechada en Karlsruhe el 10 de julio de 1860, mientras que la versión inglesa está datada con fecha del 1 de julio. El verdadero objetivo del Congreso, tal como se exponía en la carta, era: “*La definición de importantes conceptos químicos, tales como los expresados por las palabras átomo, molécula, equivalente, atomicidad, basicidad, etc.; discusión de los equivalentes verdaderos de los cuerpos y sus fórmulas; la institución de una notación uniforme y una nomenclatura racional*”. Parecía que los temas a debatir durante el congreso estaban hechos a la medida de las ideas sostenidas por Cannizzaro en su publicación de 1858.^[17]

El Primer Congreso Internacional de Químicos, que comenzó el 3 de septiembre de 1860 y finalizó el 5 del mismo mes, brindó a Cannizzaro la oportunidad de defender y difundir sus ideas entre la comunidad de químicos asistentes. A este congreso acudieron 127 participantes de once países europeos y México. Concurrieron químicos en representación de los siguientes doce países –entre paréntesis se indica el número de participantes– (Tabla 3). Entre ellos hay que destacar la presencia de dos jóvenes y entusiastas químicos: el alemán Julius Lothar Meyer y el ruso Dimitri Ivánovich Mendeléiev, que tenían 30 y 26 años, respectivamente.^[12] La edad media de 89 de los 127 participantes era de treinta y nueve años. El químico de mayor edad asistente al Congreso de Karlsruhe fue el químico británico Charles Giles Bridle Daubeny (1795–1867), que tenía 65 años, y los más jóvenes el alemán Frederich Konrad Beilstein (1838–1906) y el escocés Alexander Crum Brown (1838–1922) que tenían 22 años.^[19]

El congreso no logró sus objetivos de poner de acuerdo a los químicos participantes, pero sin duda alguna, el triunfador fue el italiano Stanislao Cannizzaro (Figura 5) quien destacó por su ardor, claridad de ideas y brillantez en su exposición. Angelo Pavesi (1830–1896), profesor de química en la Universidad de Pavía y amigo de Cannizzaro, distribuyó al final del congreso entre los participantes algunas copias del artículo de Cannizzaro *Sunto di un corso di filosofia chimica*

Tabla 3. Países participantes (12) y representantes (127) en el Congreso de Karlsruhe.

Alemania (57)
Babo, Baeyer, Becker, Beilstein, Bibra, Boeckmann, Braun, Bunsen, Carius, Erdmann, Erlenmeyer, Fehling, Finck, Finckh, Frankland, Fresenius, Geiger, Gorup-Besanez, Grimm, Guckelberger, Gundelach, Hallwachs, Heeren, Heintz, Hirzel, Hoffmann, Kassermann, Keller, Klemm, Knop, Kopp, Kuhn, Landolt, Lehmann, Ludwig, Mendius, Meyer, Mühlhäuser, Muller, Naumann, Nessler, Neubauer, Petersen, Quinke, Scherer, Schiel, Schmidt, Schneyder, Schroeder, Schwarzenbach, Seubert, Strecker, Streng, Weltzien, Will, Winkler y Zwenger.
Austria (7)
Folwarezny, Hlasiwetz, Lang, Lieben, Pebal, Wertheim y Schneider.
Bélgica (3)
Donny, Kekulé y Stas.
España (1)
Torres Muñoz de Luna.
Francia (21)
Béchamp, Boussingault, Dumas, Friedel, Gautier, Grandeau, Jacquemin, Kestner, Le Canu, Nicklès, Oppermann, Persoz, Reichauer, Riche, Scheurer-Kestner, Schlagdenhaussen, Schneider, Schützenberger, Thénard, Verdét y Wurtz.
Gran Bretaña (17)
Abel, Anderson, Apjohn, Crum Brown, Daubeny, Duppa, Foster, Gladstone, Griffeth, Guthrie, Müller, Noad, Normandy, Odling, Roscoë, Schickendantz y Wanklyn.
Italia (2)
Cannizzaro y Pavesi.
México (1)
Posselt.
Portugal (1)
J. Augusto Simões-Carvalho.
Rusia (7)*
Borodin, Mendeléiev, Lesinski, Natanson, Sawitsch, Schischkoff y Zinin.
Suecia (4)
Bahr, Berlin, Blomstrand y Gilbert.
Suiza (6)
Bischoff, Brunner, Marignac, Planta, Schiff y Wislicenus.

* En aquella época Polonia formaba parte de Rusia y sus participantes aparecen conjuntamente.

publicado en forma de fascículo en Pisa dos años antes. En la Figura 6, se presenta la portada del fascículo distribuido por Pavesi entre los asistentes al congreso.

En su artículo Cannizzaro exponía con total claridad las ideas que había defendido tan apasionadamente sobre la teoría atómica, basadas en la adopción de la hipótesis de Avogadro (1811) y Ampère (1814), la ley de Gay-Lussac sobre los

volúmenes de combinación de los gases (1808), el método de Dumas para la determinación de los pesos moleculares de los líquidos (1826), la ley de Dulong y Petit (1819) y el sistema de pesos atómicos de Gerhardt, que corrigió el mismo Cannizzaro. Sus ideas fueron entendidas tras una detenida lectura por Lothar Meyer a su regreso a Breslau (en la actualidad, Wrocław) quien lo manifestó de este modo: “Yo también recibí un ejemplar que metí en mi bolsillo con el objeto de leerlo luego. Lo leí repetidas veces en el viaje de regreso y también en casa y me sorprendió la claridad del pequeño folleto y lo acertado de la solución que en él se daba a la mayor parte de las cuestiones discutidas. Sentí como si las escamas cayeran de mis ojos y las dudas desaparecieran y fueron reemplazadas por una sensación de pacífica seguridad”.^[12]

Las actas oficiales del Congreso de Karlsruhe fueron publicadas por Wurtz.^[21,22] El Congreso permitió el conocimiento mutuo de científicos que trabajaban en Química y a este hecho se refería Meyer (Figura 7) de este modo: “Para nosotros, que nos iniciábamos en la docencia, el encuentro con tantos respetados colegas representó un aliciente tan grande que hizo que aquellos tres días de Karlsruhe fueran para nosotros inolvidables”.

**Figura 5.** Stanislao Cannizzaro (1826–1910).**Figura 6.** Portada del fascículo que contenía el “Sunto” distribuido por Pavesi entre los asistentes al congreso.

La proyección del Congreso de Karlsruhe y el desarrollo de la tabla periódica

Además de su contribución al desarrollo de la teoría atómica y molecular, el Congreso de Karlsruhe representa el primer congreso internacional de química para abordar grandes problemas por los químicos a escala supranacional. Fue el modelo a imitar en los años venideros para que los químicos pudieran resolver los problemas a nivel internacional cuando no podían solucionarse a nivel local. Nuevas dificultades obligaron a convocar otros congresos internacionales. Así, en 1889, surgió el grave problema de nombrar los compuestos químicos orgánicos por lo que fue preciso convocar en París el Congreso Internacional de Químicos aquel mismo año.^[20] Se constituyó una comisión interina, que elevó un informe al Congreso Internacional de Químicos celebrado en Ginebra en 1892, que fue aprobado por cerca de cuarenta químicos asistentes. Estos crearon la base del sistema de nomenclatura de química orgánica de Ginebra. El Congreso Internacional de Químicos continuó reuniéndose con regularidad hasta la I Guerra Mundial. Después de la guerra, era necesaria una organización internacional de químicos reconocida que hiciera posible el rápido progreso de la Química en las últimas décadas. En 1911, nace en París la Asociación Internacional de Sociedades Químicas, que daría paso en 1919 a la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC en sus siglas inglesas).

Mendeléiev (Figura 7) también recibió un gran impacto durante el Congreso de Karlsruhe. El químico ruso se encontraba en Heidelberg becado por el gobierno de su país. La trascendencia del Congreso para el futuro desarrollo de la química, lo manifiesta el mismo Mendeléiev, quien hizo su resumen personal del Congreso fechado el 7 de septiembre de 1860 en Heidelberg y dirigido a su maestro y mentor Alexander Voskresenski (1809–1880):^[23] *“La tercera sesión, 5 de septiembre, se dedicó al problema de los pesos atómicos, principalmente del carbono: si se acepta el nuevo peso de 12 o permanece el anterior de 6, hasta que sea empleado por casi todos. Tras un largo debate, en su última sesión, 5 de septiembre, J. Dumas hizo una brillante disertación proponiendo usar el nuevo peso atómico sólo en química orgánica y dejar el viejo para la inorgánica. Contra esto Cannizzaro habló apasionadamente, mostrando que todos deberían usar el mismo nuevo peso atómico. No hubo votación sobre esta cuestión, pero la gran mayoría se puso del lado de Cannizzaro”*.

Mendeléiev en uno de sus escritos dejó un breve resumen sobre el impacto que produjo el Congreso de Karlsruhe en el mundo científico: *“En 1860, químicos de todas partes del mundo se reunieron en Karlsruhe, si no para unificar sus concepciones acerca de los átomos, al menos para entenderse sobre su representación definitiva. Muchos de los que entonces asistieron al Congreso se acordarán probablemente de cómo fueron vanas las esperanzas de llegar a un acuerdo, y cómo entonces los partidarios de la teoría unitaria, tan brillantemente representada por Cannizzaro, ganaron terreno... A pesar de que no se llegara a un acuerdo, los fines de la reunión fueron alcanzados, pues en pocos años se reconoció que las ideas de Cannizzaro eran las únicas que podían resistir a la crítica, y que representaban el átomo como la porción más pequeña de un elemento que entra en la molécula de sus compuestos”*.^[16]

Desde que se dieron a conocer en 1860 los pesos atómicos determinados por Cannizzaro, muchos fueron los científicos que vieron en ellos la posibilidad de buscar una ordenación que permitiera su organización. Entre las más de cincuenta propuestas de clasificación periódica se pueden destacar las realizadas por Döbereiner, Gladstone, Newlands, de Chancourtois, Dumas, Strecker, Lenssen, Pettenhofer, Odling, Meyer y Mendeléiev. La clave estaba en los pesos atómicos propuestos por Cannizzaro en Karlsruhe. En menos de una década, todos ellos colaboraron para llegar a la propuesta de la tabla periódica moderna de los elementos químicos.

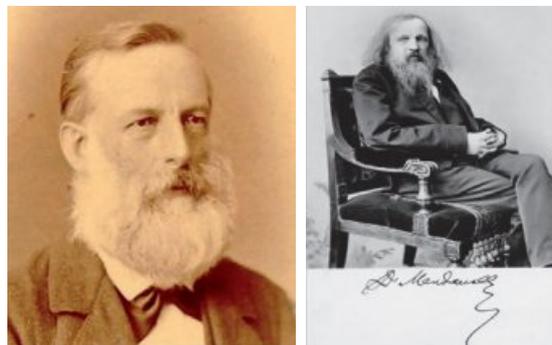


Figura 7. Julius Lothar Meyer (izquierda) y Dimitri Ivánovich Mendeléiev.

El químico alemán Meyer fue uno de los primeros en adoptar el sistema de Cannizzaro y divulgarlo entre los químicos alemanes al incorporarlo en su libro *Die modernen Theorien der Chemie und ihre Bedeutung für die chemische Statik* (“Las modernas teorías de la química y su importancia para la química estática”) en 1864, contribuyendo de este modo a la difusión de las nuevas ideas desarrolladas por Cannizzaro sobre la teoría atómica. El sistema propuesto por Cannizzaro presentaba para los químicos las siguientes ventajas: 1) un único peso atómico para cada elemento químico; 2) las fórmulas de las sustancias simples tienen sentido y se pueden determinar con exactitud al dividir su peso molecular por el peso atómico del elemento y se obtiene la atomicidad de la sustancia simple. De igual modo, los polímeros tienen fórmulas diferentes a las de los correspondientes monómeros; y 3) los pesos atómicos y sus fórmulas derivadas están de acuerdo con la ley de Dulong y Petit y el isomorfismo.^[12]

La influencia que ejerció el Congreso de Karlsruhe y las ideas de Cannizzaro en el desarrollo de la ley periódica fueron reconocidas por Mendeléiev cuando escribió: *“Considero como una etapa decisiva en el desarrollo de mi pensamiento sobre la ley periódica, el año 1860, el del Congreso de Químicos de Karlsruhe, en el que participé, y las ideas expresadas en este congreso por el químico italiano S. Cannizzaro. Le tengo por mi verdadero precursor, pues los pesos atómicos establecidos por él me han dado un punto de apoyo indispensable. He observado que los cambios de los pesos atómicos que él proponía aportaban una nueva armonía a las agrupaciones de Dumas, y desde entonces tuve la intuición de una posible periodicidad de las propiedades de los elementos siguiendo el orden creciente de los pesos atómicos. Me detuve, sin embargo, por la inexactitud de los pesos atómicos adoptados en la época; una sola cosa estaba clara: que había*

Ernesto Carmona Guzmán, Premio Rey Jaime I en Investigación Básica

El pasado 8 de junio, la Fundación Premios Rey Jaime I hacía pública la concesión del Premio homónimo de 2010 en Investigación Básica al Dr. D. Ernesto Carmona Guzmán, Catedrático de Química Inorgánica de la Universidad de Sevilla, “por sus contribuciones a la química organometálica, y en particular respecto a la activación del dióxido de carbono, hidrocarburos y otras moléculas de interés medioambiental y económico”. Los premios serán entregados en un solemne acto en la Lonja de Valencia en el próximo otoño.

Este prestigioso premio, creado en 1989, se otorga “a aquella persona cuya vida de trabajo e investigación haya contribuido al desarrollo de la ciencia básica en España”. Solamente otros tres químicos han sido acreditados con este premio en ediciones anteriores: los Doctores D. José Barluenga Mur (2005), D. Luis A. Oro Giral (1999) y D. Miguel Á. Alario Franco (1991), catedráticos de las universidades de Oviedo, Zaragoza y Complutense de Madrid, respectivamente.

Nacido en Sevilla en 1948, el profesor Ernesto Carmona obtuvo el grado de Doctor en Ciencias Químicas en 1974 con el Premio Extraordinario de Doctorado en la Universidad de Sevilla, de la que es Catedrático de Química Inorgánica desde 1983. Se inició en la química organometálica en el grupo del Prof. Sir G. Wilkinson en el Imperial College de Londres con una larga estancia posdoctoral de tres años (1974-77). Con el objetivo de impulsar su investigación hizo dos estancias más en el extranjero después de obtener su plaza, algo que no es habitual y que habla de su compromiso: medio año en 1982 como *Associate Professor* en la Universidad de Alabama (USA) y un año 1989-1990 en la Universidad de Oxford (Reino Unido) como *Visiting Professor*.

Al regreso de su primera estancia en Inglaterra inició su carrera independiente en Sevilla investigando la química de compuestos organometálicos de níquel y moviéndose después a temas poco convencionales pero de gran proyección futura, como la activación de dióxido de carbono y moléculas pequeñas por compuestos de molibdeno y wolframio. Esa predilección a estar en las fronteras de la química le dirigió posteriormente a hacer química organometálica del paladio, con interés en procesos catalíticos, metalocenos de actínidos y de elementos representativos y el estudio de reacciones de activación de enlaces C–H en el actual Instituto de Investigaciones Químicas (centro mixto Universidad de Sevilla-CSIC). En ambos temas ha conseguido resultados de excepcional interés en las dos últimas décadas, como el primer compuesto estable con un enlace Zn–Zn (véase Figura 1) y activaciones dobles de enlaces C–H que generan complejos metal-carbeno. Estos resultados no son fruto de la casualidad, sino de la

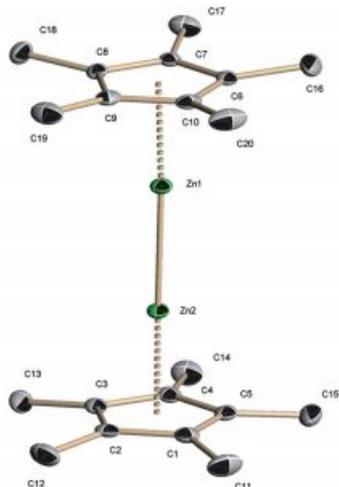


Figura 1

querencia del líder unida a su madurez, constancia, curiosidad y observación experta, compartidas por miembros del equipo.

Ernesto Carmona es coautor de algo más de doscientas publicaciones entre artículos y revisiones, la mayoría de ellas en revistas científicas de muy alto factor de impacto desde el principio de su larga carrera. Es un abanderado de la idea de publicar en las revistas de mayor calidad, de las que conoce muy bien su exigencia en rigurosidad y novedad temática, tanto como autor como miembro del consejo editorial, de revistas generales y especializadas (*Eur. J. Chem., New. J. Chem., Inorg. Chem., Organometallics, Dalton Trans.*, etc.). Es ampliamente conocido y apreciado en los foros científicos en España y en el extranjero, contando con más de 50 participaciones como conferenciante invitado en Congresos Internacionales y Universidades e Institutos de Investigación de España, Europa y América del Norte. Así, ha sido desde *Seaborg Lecturer in Inorganic Chemistry* en el año 1994 en la Universidad de California en Berkeley, EE.UU., hasta *Sir Geoffrey Wilkinson Lecturer* durante el bienio 2007/8, diseñado para dar conferencias en diferentes universidades en el Reino Unido, pasando por situaciones similares en Canadá y Alemania. Es Académico Numerario de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales desde 2005.

Desde 1988 ha sido el investigador responsable de proyectos de investigación financiados por la CEE, DGI, DIGICYT, CICYT, REPSOL y Junta de Andalucía y ha dirigido unas 30 Tesis doctorales. También ha hecho tareas de gestión como Director del Instituto de Investigaciones Científicas y Centro de Investigaciones Científicas “Isla de la Cartuja” (1995-1998). A nivel nacional, ha participado en tareas de alta responsabilidad en gestión de la investigación, como Secretario Coordinador (1985-1988) y Presidente (1991-1993) de la Ponencia Química de la DGICYT, miembro del Comité Evaluador de *Human and Capital Mobility* (Unión Europea, 1992-1994), miembro del Consejo Rector del CSIC (1993-1995), y miembro del Consejo de Dirección de la FECYT (2001-2003).

Aunque personalmente Ernesto Carmona pretende ser igual que los demás, ha trabajado continuamente por hacer una química excelente a nivel internacional, apostando por la calidad y novedad. Consecuentemente, su labor y valía ha sido reconocida con premios como el Solvay de investigación en Ciencias Químicas (1991), el Maimónides de Investigación Científica concedido por la Junta de Andalucía (1994), el Premio Iberdrola de Ciencia y Tecnología (1994), el Premio Catalán-Sabatier de la Sociedad Francesa de Química (2004) y el Premio a la Investigación y Medalla de la RSEQ (2006).

La reciente elección del jurado Rey Jaime I no puede ser más acertada para los que conocemos a la persona y obra de



Prof. Ernesto Carmona Guzmán

Ernesto Carmona desde hace más de treinta años. Es un trabajador incansable que prepara concienzudamente todas y cada una de sus actuaciones –escritas y orales– y proyectos. A su inteligencia se une un espíritu de autoexigencia y afán de progreso científico, que ha transmitido y comparte con sus discípulos y colaboradores, de los que se derivan los resultados conocidos de la escuela de Sevilla. Todo ello se adorna con un carácter sencillo, afable, respetuoso y hasta humilde pero consciente de

quien sabe que es un maestro. Por tanto, es inexcusable felicitar cordialmente al Prof. Dr. Ernesto Carmona y congratularse por la concesión del Premio Jaime I de Investigación Básica de 2010, algo que es, seguro, un sentimiento unánime de los químicos españoles y extranjeros que le conocen.

Remitido por: **Miguel Á. Ciriano**
Instituto de Ciencia de Materiales de Aragón,
CSIC-Universidad de Zaragoza

Luis Liz-Marzán Premio de Investigación Humboldt

Luis Liz-Marzán, Catedrático de Química Física de la Universidad de Vigo y director del Grupo de Química Coloidal de dicha Universidad, ha sido galardonado con el premio de investigación Humboldt en reconocimiento a su brillante carrera científica. Este prestigioso premio que otorga la Fundación Alemana Alexander von Humboldt se concede a científicos de reconocido prestigio cuyo trabajo de investigación ha tenido un impacto internacional particularmente notable en su área. Es importante destacar igualmente, que a este galardón sólo tienen posibilidad de acceder aquellos investigadores que, por su destacada actividad, sean propuestos por un científico alemán de reconocido prestigio. En el caso del Prof. Liz-Marzán, su candidatura al premio contó con el patrocinio del Prof. Horst Weller de la Universidad de Hamburgo y del Prof. Markus Antonietti del Instituto Max Planck de Coloides e Interfases de Golm (Berlín). Este premio, de gran prestigio a nivel internacional, supone además de la remuneración asociada al mismo (60.000 €), la invitación a pasar un período de hasta un año en una Institución de Investigación alemana, cooperando en un proyecto de investigación con especialistas de la Institución elegida. Dentro de los planes del Prof. Liz-Marzán está el distribuir esta estadia entre los grupos de los Profesores Weller y Antonietti, con la finalidad de aprovechar la experiencia y el equipamiento de ambos grupos en la síntesis, caracterización y aplicaciones de nanopartículas, que no sería posible abordar a nivel individual. De hecho el trabajo de investigación del Prof. Liz-Marzán y su grupo, que cuenta en la actualidad con más de treinta investigadores, está focalizado fundamentalmente en la síntesis y control de la geometría de nanopartículas, y cómo ésta influye en sus propiedades específicas, y muy en particular en su respuesta óptica. Otro de los objetivos de su trabajo más reciente se centra en aprovechar las propiedades específicas de las nanopartículas sintetizadas, derivadas de sus características geométricas, en procesos de diagnóstico y detección en nanomedicina y nanoelectrónica. En la página web (<http://webs.uvigo.es/coloides/nano/main.html>)



El Prof. Luis Liz-Marzán recibe de manos del Prof. Helmut Schwarz (Presidente de la Fundación Humboldt) el Premio de Investigación Humboldt. Fotografía: Barthel Bamberg Fotostudio/Humboldt-Stiftung.

del Prof. Liz Marzán, se puede uno deleitar con la descripción de una ciencia enormemente atractiva y de gran nivel.

El galardón ahora recibido recae en un joven investigador, nacido en Lugo en 1965, que acumula en su curriculum más de 180 publicaciones, y lo que es más importante, un número total de citas que supera las 7.000, lo que se refleja en un índice *h* de 47. No es de extrañar pues que este merecido premio se sume a otros ya recibidos, entre los que se encuentra el Premio de investigación en Química Física, que patrocinado por Bruker Española, le fue otorgado por la RSEQ en el año 2009. Vaya desde estas páginas nuestra más sincera felicitación y nuestros más sinceros deseos de que su carrera científica siga ofreciéndonos en el futuro muestras de su buen hacer y de su extraordinario nivel científico.

Remitido por: **Manuel Yáñez**
Editor General *Anales de Química*

Miguel Valcárcel lee su discurso de ingreso como Académico de Número en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Miguel Valcárcel pronunció su discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales el pasado 26 de mayo. No por menos esperado desde octubre del 2007, fecha en la que la Academia notificó el ingreso de Miguel como Académico de Número, este evento ha culminado un reconocimiento no sólo importante y único para un científico, sino además solemne. Y Miguel, ahora ya académico, ha sido y será un científico, un estudioso y explorador de la Química

superando y sobrepasando el ámbito estrictamente académico como Catedrático de Química Analítica en la Universidad de Córdoba. Su discurso versó sobre “*las nanoestructuras de carbono en la nanociencia y nanotecnologías analíticas*” y fue contestado por Miguel Ángel Alario, actual Presidente de la Academia.

La dedicación de Miguel Valcárcel a la Química y en particular a la Química Analítica es extensa e intensa. A Miguel

no se le puede resumir sin caer en la saturación de información o datos y lejos de la intención de esta reseña, el provocar aburrimiento tratando de resumir un acto y un hito que nos complace y enorgullece a todos. Sería además imperdonable por tratarse de Miguel, un compañero con una personalidad dinámica, generosa, incansable e inagotable, progresiva y progresista, y sobretodo directa y honesta. Somos muchos los que hemos oído y atendido su discurso, su liderazgo y su capacidad de crear y motivar. Por todo ello, muchos químicos en este país y allende sus fronteras aunamos nuestra voz para expresarte nuestro agradecimiento y afecto. Enhorabuena Miguel y nuestra estima más allá de una carrera profesional plagada de trabajo, esfuerzo y éxitos.

Miguel es ampliamente conocido por todos los que nos dedicamos a la Química desbordando las fronteras, si cabe hablar de fronteras, del ámbito analítico. Sus contribuciones científicas sí que se enmarcan en la Química Analítica, si bien sus responsabilidades profesionales han contribuido al devenir de la Química en nuestro país y en Europa. Sirva de ejemplo su dilatada dedicación a la ANEP como coordinador del área de Química y a la ANECA coordinando el programa de evaluación del profesorado. En Europa, su personalidad no ha sido menos influyente como Presidente de la División Analítica de la Federación Europea de Sociedades Químicas o como miembro del *High Level Expert Group* del Programa *Growth* en el V Programa Marco de investigación europea. Y si la Química hubiese alcanzado el impacto que el Derecho o la Economía ostentan en nuestra sociedad, Miguel sería



El Prof. Miguel Valcárcel durante su discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.

un habitual marcando pautas y criterios de alcance social y dimensión global.

El discurso que Miguel pronunció en la Academia es un reflejo de todo lo anterior, por su novedad, por su rigor y por su compleción. El texto completo de dicho discurso abarca 212 páginas que a través de cinco capítulos recorren la nanociencia y nanotecnologías analíticas con especial énfasis en las nanoestructuras de carbono. El análisis y revisión crítica que Miguel Valcárcel hace de este tema bien merece la calificación de su discurso de compendio y documento de referencia para todo científico interesado en este tema. Dicho discurso está disponible en acceso libre en www.seqa.es.

Remitido por: **Elena Domínguez**
Presidenta de la Sociedad Española de Química Analítica

Joan Bosch Cartes, Académico Numerario de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya

El pasado 28 de junio, en sesión presidida por el Dr. Miquel Ylla-Català Genís, Excmo. Sr. Presidente de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya, el Profesor Joan Bosch Cartes tomó posesión como Académico Numerario de esta prestigiosa Institución.

El discurso pronunciado por el Profesor Bosch para el ingreso en la Academia llevaba por título “¿Fármacos de Síntesis en el Siglo XXI?”, y fue contestado en nombre de la corporación por el Prof. Oriol Valls Planells, Catedrático del Departamento de Físico-Química de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona. Tras efectuar un breve recorrido por la evolución histórica de las sustancias medicinales hasta que se sintetizaron los primeros fármacos a mediados del siglo XIX, en el discurso se reflexionaba sobre el interés, la necesidad y las perspectivas de los fármacos de síntesis en los inicios del siglo XXI y sobre el papel que se espera corresponderá a la síntesis de fármacos a lo largo del presente siglo. En los albores del siglo XXI, con la identificación de dianas terapéuticas a través de la genómica y la proteómica, con la utilización rutinaria de potentes herramientas informáticas, con el conocimiento de la estructura de las proteínas mediante cristalografía de rayos X, y con la emergencia de la nanotecnología, se abren nuevas perspectivas, no sólo para el diseño de nuevas moléculas que conduzcan a nuevos fármacos, sino también al descubrimiento de nuevos medicamentos y a la implantación de nuevas estrategias terapéuticas. En este nuevo escenario, la vigencia de los fármacos de síntesis y, en consecuencia, de la síntesis de fármacos con-

tinúa siendo incuestionable si se considera que el 83% de los 200 nuevos fármacos aprobados por la *Food and Drug Administration* de los EE UU durante el periodo 2001-2008 corresponden a nuevas entidades moleculares, es decir, fármacos preparados por síntesis química, y que en España, durante el mismo periodo, alrededor de 30 de los 35 principios activos de mayor consumo han sido fármacos de síntesis o hemisíntesis.

El Prof. Joan Bosch se doctoró en Química por la Universidad de Barcelona en el año 1973. Catedrático de Química Orgánica desde 1981, ha ejercido como vicedecano (1983-1986) y decano (1986-1992) de la Facultad de Farmacia, y director del Departamento de Farmacología y Química Terapéutica (1992-1998). Desde el año 2007 es vicepresidente de la Asociación “Claustre de Doctors de la



Prof. Joan Bosch Cartes

Universitat de Barcelona” y recientemente ha sido elegido Presidente del Grupo Especializado de Química Orgánica de la Real Sociedad Española de Química.

Su actividad investigadora se ha centrado en el campo de la síntesis orgánica, desarrollando metodologías y estrategias sintéticas de carácter general y evaluando su potencial con la síntesis de productos naturales, fundamentalmente alcaloides, y compuestos bioactivos.

Ha publicado unos 270 artículos científicos, ha dirigido 35 tesis doctorales, y figura como co-inventor de numerosas patentes fruto de su trabajo de investigación en colaboración con empresas del ámbito químico-farmacéutico. En el año 2002 recibió como investigador reconocido el

galardón “Distinción para la Promoción de la Investigación Universitaria”, otorgado por la Generalitat de Catalunya, por sus contribuciones en el campo de la síntesis orgánica.

Actualmente es el director de SINTEFARMA, Centro de I+D en Síntesis Orgánica para la Industria Químico-Farmacéutica, un Grupo de Investigación Consolidado especializado en investigación básica y transferencia de tecnología, reconocido desde 2008 como Centro de Innovación Tecnológica integrado en la red TECNIO de la Generalitat de Catalunya.

Remitido por: **Mercedes Amat**
Departamento de Farmacología y Química Terapéutica,
Universidad de Barcelona

Acto de entrega de los premios del 3^{er} Concurso de Química “La Química y la alimentación saludable” organizado por la Sección Territorial de Málaga (RSEQ)

El pasado día 7 de junio en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga tuvo lugar la entrega de los Premios del 3^{er} Concurso de Química que con el título “La Química y la alimentación saludable” ha organizado la Sección Territorial de Málaga de la RSEQ con la colaboración de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga.

El concurso estaba dividido en dos categorías dirigidas a Profesores y Alumnos de la Provincia de Málaga de la Educación Secundaria Obligatoria, por un lado, y de Bachillerato, por otro. La Sección Territorial y la Facultad de Ciencias han mantenido su esfuerzo para dotar tres premios para cada una de las dos categorías por valor de 600, 400 y 200 €, respectivamente.

El Jurado, integrado por los profesores Juan Teodomiro López Navarrete, en su calidad de Presidente de la Sección Territorial de Málaga de la RSEQ, José Joaquín Quirante Sánchez, Decano de la Facultad de Ciencias, Teresa Lupión Cobos, Asesora de Formación del CEP Málaga, Javier Laserna Vázquez, Catedrático de Química Analítica de la Universidad de Málaga, y Ezequiel Pérez-Inestrosa, Secretario y Tesorero de la ST-Málaga de la RSEQ, decidieron por unanimidad otorgar los siguientes premios según categorías:

Enseñanza Secundaria Obligatoria

- **3^{er} PREMIO:** Al equipo del Colegio Salliver, coordinado por el Profesor Fernando Nogales Pérez e integrado por alumnos de 3^o ESO por el trabajo Titulado: “La fabada Asturiana: Química en la cocina”.
- **2^o PREMIO:** Al equipo del I.E.S. Bezmiliana coordinado por las Profesoras Inmaculada Durán Torres y Ana M^a Martínez Martín e integrado por alumnos de 4^o de ESO, por el trabajo titulado: “El ajo ese gran antioxidante”.
- **1^{er} PREMIO:** Al equipo del I.E.S. Bezmiliana coordinado por las Profesoras Inmaculada Durán Torres y Ana M^a Martínez Martín e integrado por alumnos de 3^o y 4^o de ESO, por el trabajo titulado: “En busca de un desayuno saludable”.

Bachillerato

- **3^{er} PREMIO:** Al equipo del Colegio Cerrado de Calderón coordinado por la Profesora Ana Carmen López Sánchez e integrado por alumnos de 1^o de Bachillerato por el trabajo Titulado: “Canción sobre la alimentación saludable”.



Algunos de los galardonados en el del 3^{er} Concurso de Química organizado por la Sección Territorial de Málaga con los miembros del jurado.

- **2^o PREMIO:** Al equipo del I.E.S. Bezmiliana coordinado por las Profesoras Inmaculada Durán Torres y Ana M^a Martínez Martín e integrado por alumnos de 1^o de Bachillerato por el trabajo titulado: “Con queso, pan y vino se anda el camino”.
- **1^{er} PREMIO:** Al equipo del I.E.S. Ciudad Jardín coordinado por la Profesora María Luisa Prolongo Sarria e integrado por alumnos de 1^o de Bachillerato por el trabajo Titulado: “Ensaladas saludables y baratas”.

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

La organización aprovecha esta ocasión para ofrecer su colaboración en cualquier actividad conmemorativa del “2011, Año Internacional de la Química” que se desarrolle en el ámbito de nuestra sección territorial, y que permitan acercar la ciencia en general y la Química en particular al gran público.

Remitido por: **Juan T. López Navarrete**
Presidente de la Sección Territorial
de la RSEQ en Málaga

International Workshop on Molecular Materials (Sanxenxo, Pontevedra, 02–05/05/10)

El pasado mes de mayo tuvo lugar en Sanxenxo (Pontevedra) el *International Workshop on Molecular Materials* (IWMM), organizado por la Red de Ciencias y Materiales Moleculares y el Grupo Especializado de Nanociencia y Materiales Moleculares de la RSEQ, con el apoyo del Grupo Especializado de Química Orgánica. El Comité Organizador ha estado formado por Enrique Guitián,



Participantes en el *International Workshop on Molecular Materials*.

Dolores Pérez, Berta Gómez-Lor, Agustín Cobas y Diego Peña. Las sesiones científicas, desarrolladas desde el día 3 al 5 de mayo, han incluido 13 conferencias plenarias, 15 conferencias invitadas y la presentación de 34 comunicaciones en cartel. En este encuentro, figuras tan prestigiosas como David Amabilino, Peter Bäuerle, David Beljonne, Eugenio Coronado, Michael Grätzel, Dirk Guldi, Andreas Hirsch, Luis Liz-Marzán, Tobin Marks, Nazario Martín, Rodolfo Miranda, Angel Rubio y José Luis Serrano han expuesto los avances más importantes en Nanociencia y Materiales Moleculares. El congreso se ha caracterizado por su carácter multidisciplinar, con participación de investigadores de distintas áreas de la Química y la Física, abarcando desde estudios teóricos computacionales hasta el desarrollo de dispositivos, y por la notable participación de investigadores jóvenes. Todas las actividades del congreso se han realizado en el Hotel Carlos I de Sanxenxo. Los cafés entre sesiones, las comidas y cenas del congreso sin duda han favorecido el establecimiento de contactos entre investigadores, aunque probablemente con algunos efectos colaterales sobre sus índices de masa corporal.

Remitido por: **Enrique Guitián**
Presidente del comité organizador del IWMM

XXIII Reunión Bienal de Química Orgánica de la RSEQ (Murcia, 16–18/06/10)

La XXIII Reunión Bienal de Química Orgánica de la RSEQ se ha celebrado en la Universidad de Murcia durante los días 16-18 de junio de 2010. Dicho acontecimiento científico ha logrado reunir a 300 investigadores de 25 universidades españolas y 15 centros del CSIC. Durante la misma, se han impartido cinco conferencias plenarias, a cargo de C. Moberg (Suecia), C. Bolm (Alemania), A. Kischning (Alemania), M. A. Pericàs (España) y C. F. Barbas III (EE.UU.), y 10 conferencias invitadas presentadas por jóvenes investigadores españoles de ya probado reconocimiento internacional. La Bienal se ha completado brillantemente con la presentación de 120 comunicaciones orales por parte de jóvenes investigadores españoles. Asimismo, se ha contado con la participación de grupos de investigación de relevantes empresas españolas.

Uno de los conferenciantes invitados fue el Dr. Eugenio Vázquez Sentís, que este año fue elegido “*Conferenciante Lilly*”, premio otorgado por Lilly S.A. y la RSQE. Este premio, que se viene celebrando desde el año 2006, tiene como objetivo el reconocimiento de la excelencia investigadora de un químico de no más de 40 años que trabaje en el ámbito de la Química Orgánica. El Dr. Vázquez ha sido seleccionado por la cantidad y la calidad científica de su trabajo, desarrollado durante los últimos años en la frontera de la química orgánica y la biología.

En el transcurso de la Reunión Bienal y durante la Asamblea General del Grupo de Química Orgánica se ha producido el relevo del Presidente D. Rafael Suau Suárez por el ya nuevo Presidente D. Joan Bosch que fue elegido por unanimidad.

Remitido por: **Pedro Molina**
Presidente del comité organizador
Lilly EUACC



Participantes en la XXIII Reunión Bienal de Química Orgánica de la RSEQ.



El Dr. Eugenio Vázquez recibe de manos de los representantes de Lilly S.A. y la RSEQ el diploma de “*Conferenciante Lilly*”.

I Workshop on chemistry of Group 11 elements (Logroño, 30/06/10–02/07/10)

El primer *Workshop on chemistry of Group 11 elements* se ha celebrado en Logroño del 30 de junio al 2 de julio de 2010. Este congreso ha contado con el patrocinio de la Universidad de La Rioja, la Sección Territorial de La Rioja de la RSEQ, el Grupo Especializado de Química Organometálica (GEQO), la Asociación Nacional de Químicos de España (ANQUE), el Colegio de Químicos de Aragón y Navarra y algunas empresas privadas como LINLAB, PANREAC o MTB. Al *workshop* han asistido investigadores procedentes de las universidades de Barcelona, Huelva, La Rioja, Murcia, País Vasco, Valladolid o Zaragoza y el ICIQ de Tarragona, principalmente, además de otros de universidades extranjeras como las de Santiago de Chile (Chile) o Cagliari (Italia). El *workshop* ha consistido en jornadas con conferencias plenarias, conferencias de sesión, comunicaciones orales y pósteres. Este *workshop* nace con el objetivo de establecer relaciones entre los grupos que se dedican al estudio de la química de los metales del grupo 11 y de conocer los últimos avances y tendencias en la investigación de la química de los elementos de este grupo, que en los últimos años ha experimentado un incremento considerable.

Así, el *workshop* ha contado con la participación como conferenciantes plenarios de dos investigadores de primer nivel como los profesores Pedro J. Pérez, de la Universidad de Huelva, y Antonio M. Echavarren, del Instituto de Investigación Química de Cataluña, que mostraron los últimos avances de sus grupos en síntesis orgánica catalizada por compuestos de metales del grupo 11. Como conferenciantes de sesión participaron Silverio Coco (Universidad de Valladolid), Montserrat Ferrer (Universidad de Barcelona), Pablo González (Universidad de Murcia), Pascual Román (Universidad del País Vasco) y Olga Crespo (Universidad de Zaragoza), que mostraron los últimos resultados obtenidos en líneas de investigación de máxima actualidad como los cristales líquidos, polígonos moleculares, complejos de plata y cobre con ligandos ditiolato, halocupratos y polímeros de cobre con ligandos carboxilato y carboranos funcionalizados de oro y plata. Asimismo, los participantes más jóvenes presentaron su trabajo en forma de comunicaciones orales y pósteres centrados en temas tan diversos como



Moderadores de la mesa redonda de la última sesión.

química de la coordinación y organometálica, estudios teóricos, catálisis, nanomateriales, dendrímeros, luminiscencia o compuestos con actividad anticancerígena, lo que dio lugar a 11 comunicaciones orales y 20 pósteres. El número total de participantes inscritos en el *workshop* superó la cincuenta.

Además de la parte científica del *workshop* también se tuvo en cuenta la parte lúdica y, así, el primer día concluyó con una visita y degustación de vinos y pinchos típicos en el casco antiguo de la ciudad y el segundo con una visita a los monasterios de Yuso y Suso de San Millán de la Cogolla, patrimonio de la humanidad, y una visita y cena en la prestigiosa Bodega de Juan Alcorta de Logroño. Por último, en el tercer día se celebró una mesa redonda en el que se establecieron las conclusiones del encuentro (véase fotografía) y entre las que se pueden destacar la satisfacción de todos los participantes con la oportunidad de la reunión, la conveniencia de su repetición e, incluso, de su apertura a la comunidad internacional. Tras la comida se dio por clausurado este primer encuentro.

Los organizadores del *I workshop on chemistry of group 11 elements* quieren agradecer el apoyo de los organismos y empresas anteriormente citados, así como a los ponentes y alumnos, que de forma entusiasta participaron en las sesiones.

Remitido por: **José María López de Luzuriaga**
Secretario del *I workshop on chemistry of group 11 elements*

Jornada sobre la Química y la Física en los distintos niveles educativos (Cercedilla, Madrid, 08/07/10)

El pasado 8 de julio se celebró un foro de encuentro, entre docentes implicados en la enseñanza de la Química y de la Física en distintos niveles y entornos educativos, para favorecer el intercambio de opiniones e impresiones. El objetivo fue mejorar el conocimiento mutuo y discutir experiencias, metodologías y resultados alcanzados. La Jornada estuvo auspiciada por el Grupo de Didáctica e Historia de la Física y de la Química de las Reales Sociedades Españolas de Química y de Física, en colaboración con el Grupo de Innovación Educativa de Didáctica de la Química y el Instituto de Ciencias de la Educación, ambos de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM). Se celebró en las instalaciones de esta Universidad en la localidad madrileña de Cercedilla.

Participaron 40 profesores de siete Universidades y de diez institutos de Educación Secundaria de distintas locali-

dades españolas, así como dos profesores de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Se presentaron las siguientes ponencias: Perspectiva del “proceso de Bolonia” y nuevas titulaciones universitarias (Gabriel Pinto Cañón, ETSI Industriales de la UPM); Nuevos Grados universitarios y nuevos métodos de enseñanza: la experiencia de la EUIT Industrial de la UPM (Javier Albéniz Montes, EUIT Industrial de la UPM); La enseñanza de Química y Física en los ciclos formativos, ESO y Bachillerato (M^a. Araceli Calvo Pascual, Universidad Carlos III de Madrid); Las nuevas pruebas de acceso a la Universidad. Formación del profesorado (Francisco Sotres Díaz, I.E.S. Gregorio Marañón de Madrid); La enseñanza de la Química en México. Las Olimpiadas internacionales de Química (Carlos Mauricio Castro Acuña,



Fotografía de algunos de los participantes en la Jornada.

Universidad Nacional Autónoma de México); La cultura y divulgación científica como herramientas de aprendizaje en Física y Química (Bernardo Herradón García, Instituto de Química Orgánica General, CSIC); Actividades sobre Didáctica de las Reales Sociedades Españolas de Física y de

Química. Publicación de experiencias educativas en Anales de Química (Manuela Martín Sánchez, Reales Sociedades Españolas de Física y de Química).

Finalmente, se realizó un debate, moderado por Santiago Miguel Alonso (ETSI Navales de la UPM), sobre las perspectivas de la enseñanza de Química y de Física en los distintos niveles educativos, y sobre retos y oportunidades planteados (como, por ejemplo, la celebración del año internacional de la Química en 2011). En el debate se apuntaron aspectos como la necesidad de aprender Física y Química para entender muchos aspectos de la sociedad moderna, la percepción que tiene la sociedad sobre la Química (a veces negativa, por asociar esta Ciencia a lo no natural), la necesidad de transmitir una Física y una Química cercana a los alumnos, entre otros.

Las ponencias presentadas y más detalles de la jornada se muestran en la dirección web: <http://quim.iqi.etsii.upm.es/didacticaquimica/inicio.htm>.

Remitido por: **Gabriel Pinto**
Director de la Jornada

III Escuela de Verano sobre Historia de la Química (Logroño, 14–16/07/10)

La tercera Escuela de Verano sobre Historia de la Química se ha celebrado en Logroño del 14 al 16 de julio de 2010, dentro de la programación de los Cursos de Verano de la Universidad de La Rioja. Esta escuela ha contado con el patrocinio la Universidad de La Rioja (Extensión Universitaria), el Grupo Especializado Historia de la Ciencia (HCI-RSEQ), la Sección Territorial de La Rioja de la RSEQ, así como de los cursos de verano de la Universidad de La Rioja (Banco de Santander). A la Escuela han asistido alumnos procedentes de La Rioja, Madrid, País Vasco y Castilla-León, y de diferentes nacionalidades, contando con alumnos de Cuba, México e Italia. El profesorado ha consistido en 9 ponentes provenientes de varias Universidades españolas, Alicante, Autónoma de Madrid, Complutense de Madrid, La Rioja, País Vasco, UNED y el CSIC.

Después del éxito de las dos primeras versiones de la Escuela celebradas en 2007 (*An. Quim.* 2007, 103(3), 76) y 2008 (*An. Quim.* 2008, 104(3), 241) parecía razonable consolidar la actividad como una referencia en el panorama de la historia de la química en España. Estas escuelas están ayudando a levantar interés entre los químicos españoles por la historia de su disciplina. Interés que se pone de manifiesto con la reciente creación dentro de la Real Sociedad Española de Química del Grupo Especializado de Historia de la Ciencia (HCI) y las actividades que está realizando.

En esta edición se ha tratado preferentemente un momento clave de la historia de la química, el trascendental Congreso de Karlsruhe en su 150 aniversario (1860-2010) y sus consecuencias que suponen el nacimiento de la química moderna. Así el curso se ha titulado *Sobre átomos y moléculas: 150 años después del Congreso de Karlsruhe*. Durante el primer día se dedicó la mañana a *El desarrollo científico en el siglo XIX* y los ponentes fueron Javier Ordóñez (Univ. Autónoma de Madrid) e Inés Pellón (Univ. País Vasco). La sesión siguiente se dedicó a la *Química y los químicos del siglo XIX* con Fernando Peral (Univ. de Educación a Distancia, Madrid) y Pascual Román (Univ. País Vasco). El jueves día 15 para hablar sobre *El*

Congreso de Karlsruhe y el nacimiento de la química moderna se contó con Pascual Román, Eduardo J. Fernández (Univ. La Rioja) y Pedro J. Campos (Univ. La Rioja). El día concluyó con una visita y cena en las Bodegas Campo Viejo de Logroño (imagen de la visita a las bodegas, foto de abajo).



Acto de inauguración de la Escuela con la presencia del Vicerrector de Investigación de la UR y el director del curso.



Imagen de los participantes en la visita a las Bodegas Campo Viejo de Logroño.

En el tercer día se trató *El legado de Karlsruhe: la química moderna* con las charlas de Joaquín Pérez Pariente (CSIC-Madrid), Javier García Martínez (Univ. Alicante) y Nazario Martín (Univ. Complutense de Madrid). En la sesión de la tarde del viernes 16 tuvo lugar una mesa redonda sobre *2011, el Año Internacional de la Química* con la participación de Nazario Martín, presidente de la RSEQ, Pascual Román, presidente del GE Historia de la Ciencia-RSEQ y Javier García Martínez, miembro de la IUPAC *Inorganic Chemistry Division*. La clausura y entrega de diplomas contó con la presencia del Vicerrector de Investigación de la UR y el Presidente de la RSEQ. En esta sesión se valoró positivamente el efecto de estas tres escuelas programadas sobre el rena-

cimiento de la historia de la química en España y se hicieron votos para programar en años venideros estas escuelas junto con otras actividades relacionadas con la historia y la divulgación de la química coordinadas desde el Grupo Especializado HCI de la Real Sociedad Española de Química.

Los organizadores de la III Escuela de Verano sobre Historia de la Química quieren manifestar el apoyo recibido a esta escuela por la Universidad de La Rioja, y la RSEQ, así como a los ponentes y alumnos que de forma entusiasta participaron en las sesiones.

Remitido por: **Pedro J. Campos García**
Director de la III Escuela de Verano sobre Historia de la Química
Presidente de la Sección Territorial de La Rioja - RSEQ

ICIQ Summer School 2010 (Tarragona, 19–23/07/10)

La semana del 19 al 23 de julio se celebró la ICIQ Summer School 2010 en el Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) en Tarragona. Los invitados, líderes internacionales en sus áreas de investigación, impartieron conferencias en los temas más actuales. Las lecciones abarcaron una parte importante de las áreas de máxima relevancia en la Química del Siglo XXI: la síntesis total de moléculas complejas (Erik J. Sorensen-Universidad de Princeton; Dirk Trauner – Ludwig-Maximilians-Universität München), el desarrollo de metodología sintética de alta eficacia (Cristina Nevado – Universidad de Zurich; Tobias Ritter – Universidad de Harvard; Veronique Gouverneur – Universidad de Oxford), el diseño racional de nuevos catalizadores (Amir Hoveyda – Boston College), la organocatálisis (Helma Wennemers – Universidad de Basilea, Benjamin List – Max-Planck-Institut für Kohlenforschung), y el diseño y construcción de máquinas moleculares (David Leigh, Universidad de Edimburgo). Con más de 100 participantes españoles y europeos, un año más se mantuvo el espíritu de la Escuela destacando la participación activa de los estudiantes de doctorado y postdoctorales en discusiones abiertas e informales con los conferenciantes. Esta interacción entre participantes y



Fotografía de los participantes en la ICIQ Summer School 2010.

conferenciantes que caracteriza a la ICIQ Summer School es cada año más importante. La RSEQ apoyó la organización de esta escuela a través de sus Grupos de Química Orgánica y Química Organometálica, mediante la concesión de becas a estudiantes de doctorado ajenos al ICIQ.

Aparte del programa científico, la escuela organizó una visita al Monasterio del Poblet, junto a una bodega en la comarca de La Conca Barberà, en la que tuvo lugar una cata de vinos. La tradicional cena de la escuela en El Barquet, completó las actividades de la misma.

Remitido por: **Antonio M. Echavarren**
y Miguel Á. Sierra
Directores de la ICIQ Summer School



www.usc.es/congresos/7thflash

7th ERA-Chemistry FLASH Conference
Dedicated to chemistry inspired by biology, including, but not limited to, Biomaterials, bioconjugation, Supramolecular chemistry, catalysis, Molecular machines, sensing, Biomolecular recognition, synthesis, and DNA-based materials.

We have an impressive panel of speakers, including last year's nobel prize recipient Ada E. Jonath, and also: David Leigh, Nadrian Seeman, Jesús Jiménez-Barbero, Luigi Fabbrizzi, Ulf Diederichsen, Thorfinnur Gunnlaugsson, Annette G. Beck-Sickinger, Emmanuel Lacôte, Gerard Roelfes, Rein Ulijn, Emilio Pérez Álvarez, Ignacio Alfonso Rodríguez, or Gilles Guichard, among others.

For more information, visit our webpage, or email us.
contact: concepcion.gonzalezbelo@gmail.com

ERA-CHEMISTRY
7th FLASH:
BIOINSPIRED CHEMISTRY

Santiago de Compostela
October 24-27th, 2010

In Memoriam Lucas Hernández Hernández



Prof. Lucas Hernández Hernández

Nuestro compañero y querido amigo, el Profesor Lucas Hernández ha fallecido después de luchar con la enfermedad con la que todos sus amigos, muchos experimentales, tuvimos la ilusión de que vencería, gracias a su aceptación de un nuevo procedimiento de tratamiento, experimental, que le aplicaron pero que, desgraciadamente, no pudo ayudarle.

Lucas estudió Ciencias Químicas en la Universidad de Salamanca y se doctoró en la Universidad de Sevilla, Facultad de Ciencias de Badajoz. Pasó por todos los estadios de la época de Profesor Ayudante en Salamanca y Badajoz y Profesor Adjunto interino y numerario en la Universidad Autónoma de Madrid. En 1978 ganó las oposiciones de Catedrático Agregado Numerario en la Universidad Autónoma de Madrid, accediendo a Catedrático Numerario en 1981, en la Universidad del País Vasco; al año siguiente volvió a la UAM, como Catedrático, en la que ha permanecido hasta el mes pasado.

Ha sido un reputado investigador en Química Analítica, habiendo trabajado en líneas de investigación tales como cationes complejos, analítica de valencias poco frecuentes, de estados de oxidación inestables, elementos traza, electroquímica de drogas, electrodos modificados, ultra micro electrodos, etc. Resultado de su carrera investigadora son los 230 artículos publicados, 18 tesis doctorales, libros, cursos, conferencias, etc.

Desde muy al principio de su carrera universitaria se interesó por las colaboraciones internacionales. Así, ya en 1981 trabajó con el Prof. Franklin Smyth, durante su estancia en la Universidad de Cork, en Irlanda; también mantuvo un convenio de colaboración durante tres años con la Universidad de La Habana y entre los años 1991 a 1997 trabajó para un NATO *Collaborative Research Grant Program* con el Prof. H. D. Abruña de la Universidad de Cornell de Estados Unidos.

Además de su brillante carrera docente e investigadora ha colaborado, apoyando y ayudando a poner en marcha nuevos programas de investigación, con los Ministerios de Educación y Ciencia y de Ciencia e Innovación, como gestor de programas internacionales de investigación, tales como el proyecto

Europeo ERA-Chemistry, del VI Programa Marco de I+D de la Comisión Europea o de la recién creada colaboración del MICINN con la *National Science Foundation* (NSF) de los Estados Unidos, en la que ha sentado las bases del proceso de evaluación y financiación de los proyectos de Química. Fue también colaborador de la Comunidad Autónoma de Madrid, a la que ayudó a poner en marcha y gestionar los programas de investigación de Química de la Dirección General de Investigación.

Colaboró con el Plan Nacional de Investigación intensamente, como evaluador de proyectos y como Gestor del Área de Química durante más de seis años. La ayuda de Lucas era fundamental por su conocimiento de quién investigaba qué en España y Europa, por su pasión en la defensa de los proyectos de españoles. Recuerdo sus discusiones en paneles de selección internacionales y, particularmente, por su defensa de proyectos con contenido electroquímico, con los que más de una vez puso de manifiesto su conocimiento en la materia y el conocimiento superficial sobre el tema de más de un panelista.

Pero, no quería hacer solo una semblanza de Lucas como buen docente e investigador, que lo era, sino que querría resaltar sus valores personales por los que se hacía querer por sus amigos. Lucas era una persona que siempre estaba dispuesto a ayudarte, que lo hacía siempre con gusto, con amabilidad, más allá de la obligación. No decía que no a cualquier petición que se le hiciera, tanto personal como de trabajo en actividades diversas, normalmente en el ámbito de la investigación.

Las colaboraciones con el Ministerio de Ciencia y con la Comunidad de Madrid le ocupaban, generalmente, mucho tiempo; sin embargo, nunca descuidaba sus obligaciones en la Universidad, nunca se perdía una clase, a no ser que estuviera de viaje y nunca le oí quejarse de esa tarea y lo digo porque somos muchos los que, alguna vez, nos hemos quejado de “la hora de clase”. Ha trabajado hasta el final con tesón y ahínco, de hecho, una semana antes de fallecer estaba todavía intercambiando correos con la NSF para finalizar las últimas fases de la primera convocatoria, afinando evaluaciones y resultados.

En resumen Lucas ha sido una buena persona, excelente docente e investigador de la Universidad Española, siempre dispuesto a ayudar y a involucrarse en tareas que han abierto nuevas vías de investigación y colaboración para los químicos españoles. Hace poco me decía un colega alemán, buen amigo de Lucas, que había sido además de un magnífico colega, un gran Químico Europeo por su trabajo constructivo para la idea de fundir los programas de investigación de los países de la Unión Europea en un programa común, cual es el objetivo del consorcio ERA-Chemistry, en el que Lucas participó desde su creación en 2004, para construir un Espacio Europeo de Investigación para la Química.

Lucas, descansa en paz con la certeza de haber hecho bien todas las tareas que acometiste durante tu trayectoria vital. Tus amigos no te olvidaremos.

Remitido por: **Valentín González**
Universidad Autónoma de Madrid

Nueva estrategia para la síntesis regioselectiva de alcoholes alílicos

A pesar de su escasa regioselectividad, el acoplamiento reductivo entre aldehídos y alquinos figura entre las reacciones más empleadas para la síntesis de alcoholes alílicos. En ocasiones el empleo de alquinos con determinadas propiedades electrónicas y/o estéricas ha resultado en excelentes regiocontroles para determinados reactivos, aunque como inconveniente de esta estrategia cabe resaltar la imposibilidad de acceder a los dos posibles regioisómeros.

Científicos de la Universidad de Michigan proponen ahora una estrategia general para el control de la regioselectividad de esta reacción basada en el adecuado diseño de un complejo de níquel que actúa como catalizador de la reacción (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6304–6305). Tras analizar el efecto de distintos ligandos en la reacción de acoplamiento entre heptaldehído y 2-hexino, los autores concluyen que el tamaño de los ligandos carbénicos empleados en el complejo de níquel determina la regioselectividad del acoplamiento reductivo entre aldehídos y alquinos. De esta manera, se propone la utilización de ligandos pequeños tipo **1** para generar el producto con el nuevo enlace C-C con la posición del alquino menos impedida estéricamente, o el ligando **2** en caso de que se desee generar el nuevo enlace con la posición más impedida del alquino (Figura 1).

A través de un simple modelo estérico (Figura 1, abajo) que considera dos posibles orientaciones del alquino dentro el complejo π con el metal de transición, los autores consiguen racionalizar estos resultados y explicar la regioquímica que subyace a estos procesos.

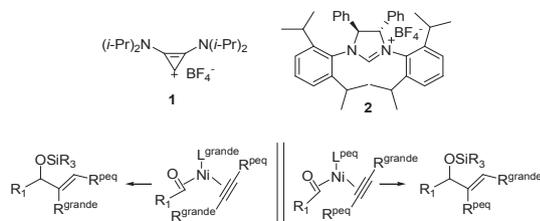


Figura 1. El tamaño de los ligandos carbénicos, empleados en el complejo catalizador de níquel, es la clave para poder ejercer control en la regioselectividad del acoplamiento reductivo entre aldehídos y alquinos para formar alcoholes alílicos.

Un catalizador más ecológico y eficiente para la hidrogenación de compuestos aromáticos

La completa hidrogenación de compuestos aromáticos constituye un proceso de gran importancia en el refinado de crudo, así como en la síntesis de productos petroquímicos. Tradicionalmente, esta reacción se ha llevado a cabo a temperaturas elevadas (superiores a 100 °C) y en ocasiones utilizando altas presiones de H_2 . El empleo de catalizadores permite la utilización de condiciones más suaves de reacción (≤ 25 °C y ≤ 3 atm) para la reacción de hidrogenación, evitando al mismo tiempo la formación de productos secundarios. No obstante, el principal problema asociado a la utilización de catalizadores, normalmente basados en nanoclusters de metales de transición, reside en la agregación de las partículas

de catalizador, lo que disminuye su actividad catalítica y su tiempo de vida.

Científicos de la Middle East Technical University en Ankara (Turquía) han diseñado un ingenioso método para prevenir la agregación de las partículas de catalizador en la reacción de hidrogenación de compuestos aromáticos (*J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6541–6549). La clave del nuevo catalizador heterogéneo, preparado a partir de la reducción por borohidruro de una solución coloidal de nanozeolitas que a su vez han sido objeto de intercambio iónico con rutenio(III), se basa en la estabilización que los esqueletos de nanozeolitas inducen en los nanoclusters de rutenio(0), (Figura 2).

Además de presentar una actividad catalítica, selectividad y tiempos de vida superiores a las de otros catalizadores, es de destacar el buen funcionamiento del nuevo catalizador con otros compuestos aromáticos sustituidos, así como su carácter ecológico al (i) no necesitar ningún disolvente, (ii) actuar bajo condiciones suaves de reacción, (iii) ser reutilizable y (iv) no generar otros productos secundarios.

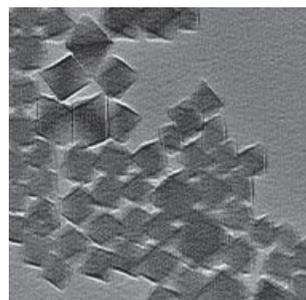


Figura 2. Mediante la estabilización de nanoclusters de rutenio(0) en una estructura de cristales de nanozeolita, científicos de la Middle East Technical University en Ankara han preparado un catalizador heterogéneo de elevada actividad catalítica, selectividad y tiempo de vida para la hidrogenación de compuestos aromáticos bajo condiciones suaves.

Piceno, nuevo material orgánico superconductor de alta temperatura

Un equipo de investigadores japoneses ha descubierto cómo tras el dopado con potasio de cristales de la molécula plana de piceno, procedente de la fusión de cinco anillos bencénicos, (Figura 3) ésta se comporta como superconductor a temperaturas entre $T_c=7$ K ($K_{2,9}$ piceno) y $T_c=18$ K ($K_{3,3}$ piceno), dependiendo de la proporción de metal alcalino en el sólido (*Nature* **2010**, *464*, 76–79).

Aunque estas temperaturas puedan parecer algo frías comparadas con la $T_c=100$ K a la que algunos materiales cerámicos son superconductores, se trata de valores extremadamente altos en relación a los de otros superconductores orgánicos o incluso del mismo orden que los registrados para el fullereno dopado con cesio, Cs_3C_{60} (40 K) o el grafito dopado con calcio, CaC_6 , (11,5 K).

Los autores atribuyen las propiedades semiconductoras del K_3 piceno a los electrones del orbital semiocupado π LUMO+1, transferidos desde los metales alcalinos. También destacan la importancia de la estructura electrónica del hidrocarburo, ya que no se observa superconducción para la molécula de pentaceno, isómero lineal del piceno.

Además de con potasio, para el dopado del piceno con rubidio, $\text{Rb}_{3,1}\text{piceno}$, también se observa superconductividad a temperaturas de transición de 6,9 K. En estos momentos los esfuerzos del equipo se concentran en la búsqueda de nuevos superconductores, tipo A_xpiceno , con el fin de explorar a fondo las propiedades físicas y químicas del piceno y de otros superconductores orgánicos.

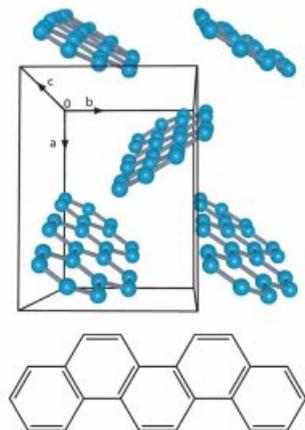


Figura 3. El dopado con potasio o rubidio induce un comportamiento metálico y produce superconductividad en cristales de piceno.

Nuevos datos sobre la conductividad térmica del grafeno

Propiedades como su elevada movilidad de cargas, su resistencia mecánica y su compatibilidad con los dispositivos de silicio ya existentes han convertido al grafeno en el material perfecto para aplicaciones electrónicas. Los nuevos dispositivos electrónicos, de tamaño cada vez más reducido pero con una mayor densidad de circuitos, requieren en su fabricación de materiales capaces de disipar el calor eficientemente para su correcto funcionamiento.

Debido a dificultades experimentales, la información disponible hasta el momento acerca del transporte térmico en el grafeno es escasa. A partir de medidas Raman A. Balandin y colaboradores (*Nano Lett.* **2008**, 8, 902–907) estiman la conductividad térmica (κ) de una monocapa de grafeno suspendida en vacío entre 3000 y 5000 $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$, valores significativamente superiores a los registrados para el grafito y diamante. Estos valores, sin embargo, no pueden ser directamente trasladados a monocapas de grafeno en dispositivos electrónicos, siendo lo común que éstas se encuentren depositadas sobre un sustrato dieléctrico que podría influenciar el transporte térmico en este material.

Bajo estas condiciones, un equipo internacional de investigadores franceses y estadounidenses ha analizado las propiedades térmicas de una monocapa de grafeno (*Science* **2010**, 328, 213–216). Sobre un soporte de SiO_2 amorfo κ desciende a 600 $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$, valor notablemente superior al de metales como el cobre o materiales de lámina delgada. Los autores atribuyen la disminución de κ en un orden de magnitud, respecto a la situación de grafeno suspendido, a la fuga de fonones a través de la interfaz grafeno-soporte (Figura 4).

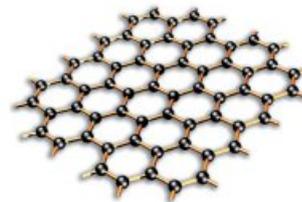


Figura 4. La fuga de fonones a través de la superficie de sustrato es responsable de la disminución en un orden de magnitud de la conductividad térmica intrínseca de la monocapa de grafeno.

Cooperatividad catión-anión en el proceso de hidratación de sales

Científicos del Institute for Atomic and Molecular Physics en Amsterdam, entre los que figura la española Nuria García Aráez, aportan más detalles sobre la reorganización estructural y la dinámica de las moléculas de agua durante el proceso de solvatación de una sal en el seno de este disolvente (*Science* **2010**, 328, 1006–1009).

Beneficiándose de la complementariedad de las espectroscopías de IR de femtosegundos y de relajación dieléctrica, los autores de este trabajo han seguido la reorientación en el tiempo y a lo largo de distintas direcciones, que experimentan las moléculas de agua alrededor de un grupo de iones que difieren en su densidad de carga y afinidad por este disolvente.

Los resultados de estos experimentos apuntan, por primera vez, a la existencia de cierta cooperatividad entre los cationes y aniones solvatados. La naturaleza del contraión determina de manera crítica la estructura de la red de enlaces de hidrógeno que se establecen alrededor del ión principal. De este modo, los autores encuentran que cuando el contraión es débilmente solvatado, el ión principal se rodea de una esfera de solvatación semirrígida en la que la reorientación se restringe en determinadas direcciones pero está permitida en el resto (Figura 5 a y b). Por el contrario, si el contraión es fuertemente solvatado, sus efectos trascienden la primera esfera de solvatación, bloqueándose en este caso la red de enlaces de hidrógeno en varias direcciones (Figura 5 c).

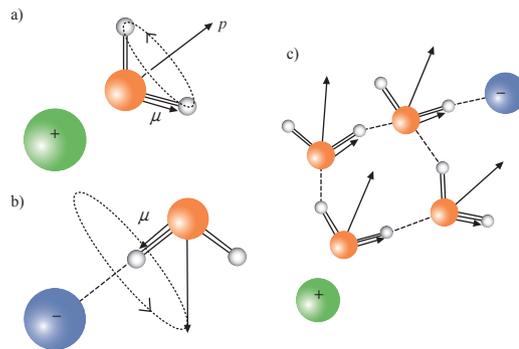


Figura 5. Nuevos experimentos basados en el empleo de espectroscopías de IR de femtosegundos y de relajación dieléctrica, ponen de relieve el importante papel que juega la naturaleza del contraión en la estructura y dinámica de las moléculas de agua durante el proceso de hidratación de una sal.

“DICEN QUE LAS CAJAS Y LOS BANCOS
HAN DISPARADO LAS COMISIONES...”



**COMISIONES
DE SERVICIO**

Queremos
ser tu banco

 **Santander**

EL VALOR DE LAS IDEAS

bancosantander.es

Para clientes del plan "Queremos ser tu banco". Beneficio de carácter no contractual. Comisiones no financieras. Consulte condiciones y requisitos en oficinas Santander y www.bancosantander.es

How can I stay on top of the latest advances in chemistry?

Sigma-Aldrich publications are designed to keep you informed of the latest technical information for your research

Aldrichimica Acta

- 40-year tradition of publishing
- Review articles on innovative chemistry research
- Written by prestigious authors

sigma-aldrich.com/acta

ChemNews

- Monthly chemistry eNewsletter
- Latest products
- Current trends

sigma-aldrich.com/chemnews

ChemFiles

- Monthly application guides in synthesis
- New product introductions
- Different research focus each month

sigma-aldrich.com/chemfiles

The Reporter

- Technical resource for chromatography
- Sample prep and analytical techniques
- Innovative applications and technical advice

sigma-aldrich.com/thereporter

Material Matters™

- Dedicated to materials science
- Technical reviews by leading experts
- Application notes and new products

sigma-aldrich.com/mm

Cheminars®

- Web based seminar series
- Current technology introductions
- New product applications

sigma-aldrich.com/cheminars

