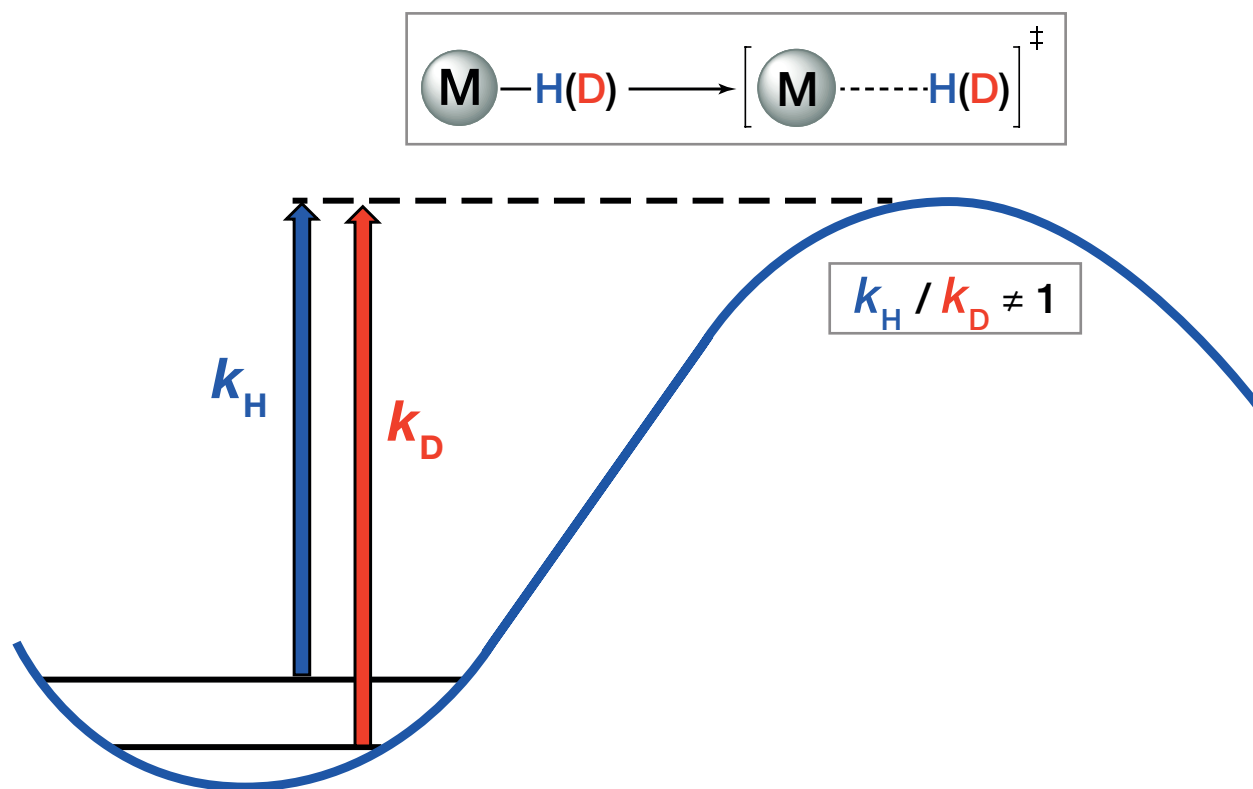




## Efectos isotópicos



## Entidades colaboradoras



## Socios Corporativos

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

# Anales de Química

## Revista de la Real Sociedad Española de Química

### Editor General

Miguel Ángel Sierra  
*Universidad Complutense de Madrid*

### Comité Editorial

Fernando P. Cossío  
*Universidad del País Vasco Ikerbasque*

Juan José Lucena  
*Universidad Autónoma de Madrid*

Sonsoles Martín Santamaría  
*Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC*

Inés Pellón González  
*ETS de Náutica y Máquinas Navales UPV/EHU*

Mariona Sodupe i Roure  
*Universidad Autónoma de Barcelona*

Carmen Redondo  
*Colegio Estudio*

María C. de la Torre  
*Instituto de Química Orgánica General del CSIC*

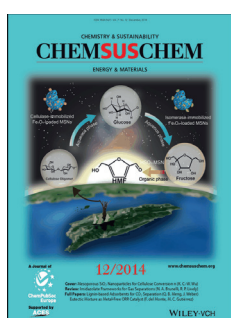
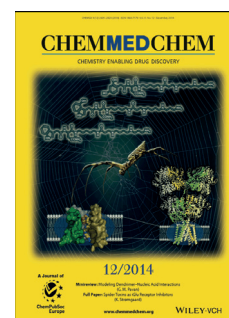
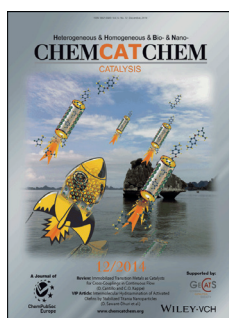
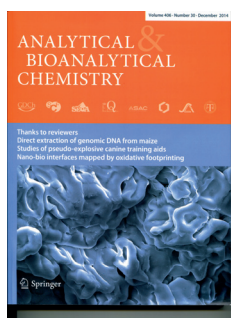
### Secretaría Editorial

Patricia Yáñez-Sedeño  
*Real Sociedad Española de Química*  
[www.rseq.org](http://www.rseq.org)

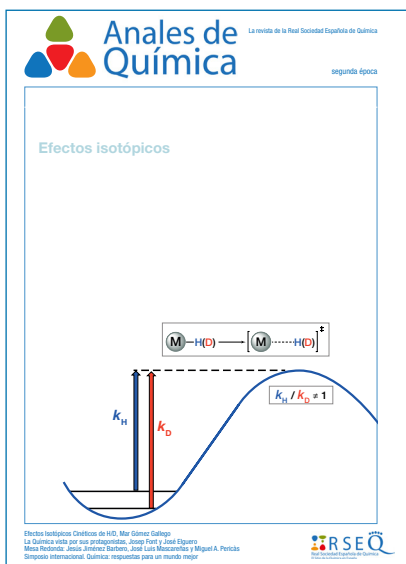
Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense Ciudad Universitaria.  
28040 Madrid  
Tel (+34) 913 944 356. Fax (+34) 915 433 879



## Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química



**Sumario**



<b>Editorial</b> .....	4
<i>Miguel Ángel Sierra</i>	
<b>Carta del Presidente</b> .....	6
<i>Jesús Jiménez Barbero</i>	
<b>Cartas al Editor</b>	
La Olimpiada, el Circo... y los Toros, por Valentín García Baonza .....	7
Referencia al artículo sobre el profesor Jesús Yoldi Bereau, por José Manuel Pereña Conde .....	8
Premios Nacionales de Investigación, por José Elguero .....	9
<b>Opinión</b>	
El mejor investigador, ¿es el mejor profesor?, por Ana M. Costero .....	11
España ha sido expulsada de la IUPAC por no pagar las cuotas anuales, por Pascual Román Polo ..	13
<b>Mesa redonda</b> .....	16
<i>Jesús Jiménez Barbero, José Luis Mascareñas y Miguel A. Pericàs</i>	
<b>La Química vista por sus protagonistas</b>	
Química 1950-2000 .....	21
<i>Josep Font Cierco</i>	
La Química vista por sus protagonistas .....	25
<i>José Elguero</i>	
<b>Investigación Química</b>	
Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D: un clásico en el estudio de reacciones mediadas por metales de transición en el siglo XXI .....	29
<i>Mar Gómez Gallego</i>	
Catálisis con zinc como herramienta en síntesis orgánica .....	41
<i>Rubén Vicente</i>	
<b>Historia de la Química</b>	
Venenos, polémicas y fuga de cerebros: el bicentenario del <i>Traité des poisons</i> de Mateu Orfila (1787-1853) .....	48
<i>José Ramón Bertomeu Sánchez</i>	
<b>Noticias de la RSEQ</b> .....	56
<b>Simposio internacional. Química: respuestas para un mundo mejor</b> .....	60

Composición y producción:

Moisés Fernández  
 Edinova Taller Editorial

## Miguel Ángel Sierra

Leí hace tiempo una novela que se titulaba *De burócratas y de hombres*, ¿o era *De ratones y de hombres*? El título debió ser el segundo porque nada más difícil de conjugar que un burócrata y un ser humano. De hecho, lo más parecido a un burócrata es un virus. Al igual que los virus los burócratas infectan a su huésped, en este caso la sociedad, con un único fin: reproducirse y mantenerse. Además, al igual que los virus más virulentos, los burócratas mutan cuando el huésped desarrolla anticuerpos para defenderse de ellos y, así, continúan con su proceso infeccioso y con su interminable ciclo de replicación.

Una de las características básicas de la burocracia es inhabilitar al huésped para realizar acciones productivas. Al igual que un virus, el burócrata utiliza la maquinaria del sistema que ha infectado para sus propios fines, que normalmente no son aquellos para los que existe ese sistema. Cuando un organismo se burocratiza se vuelve inoperante y consume cantidades ingentes de recursos para producir un número mínimo de resultados.

A estas alturas os estaréis preguntando qué se ha tomado el Editor para escribir esto. Nada, esto deriva de la observación empírica. Pensad que en nuestro entorno docente-investigador es en donde la burocratización es mayor. La docencia universitaria (la docencia en general) y la investigación son, en este país, dos de los organismos más débiles y, por tanto, más susceptibles de infección.

Empezaré por la investigación. Un investigador pasa aproximadamente un 50% (30% si tiene la suerte de haber obtenido fondos para contratar a un gestor de investigación) de su tiempo útil rellenando solicitudes de proyectos, becas, acciones integradas, papeles de incorporación, informes de resultados, etc. Eso con presentación telemática y en papel (muchas veces por triplicado). El burócrata es un organismo especialmente ávido por el papel. Del 50% de tiempo que le queda para hacer su trabajo, otro 15% se va en hacer las rectificaciones a sus



solicitudes, informes, etc., que el sistema burocratizado le pide. No porque sean necesarias en muchas ocasiones, sino porque el sistema burocrático utiliza un programa de archivo que necesita esos datos. Sin ellos no puede seguir infectando al huésped. Le queda un 35% de tiempo útil al investigador para hacer su trabajo.

El factor mutación en el sistema de investigación tiene una componente muy alta. Por ejemplo, la presentación del currículum normalizado (comparable a la célebre póliza de otros tiempos) que va cambiando a un ritmo demasiado alto para que el sistema se inmune. Se hacen esfuerzos para vacunar este aspecto de la infección burocrática (como puede ser presentar el currículum de los últimos cinco años), pero todavía no tenemos datos epidemiológicos sobre su efectividad.

Otro factor de la burocratización del sistema de investigación es la intranquilidad. El desconocer cuándo se va a publicar la siguiente convocatoria de financiación y, por supuesto, el disponer de unos 15 días (menos, ya que un organismo burocrático paralelo como la Universidad nor-

malmente consume su parte de este tiempo, solicitando los impresos para su firma por la autoridad competente una semana antes de que acabe el plazo) para la presentación de los documentos.

Por no extenderme en este aspecto me referiré a la burocratización supranacional (lo que ahora se llama rimbombantemente internacionalización). Aquí el dislate llega a tales niveles que se necesitan agencias privadas para poder romper la barrera vírica de la Unión Europea y presentar una solicitud. El sistema consume de esta forma fondos y recursos que serían más útiles si se gastasen en producir ciencia.

El segundo sistema irreversiblemente eutrofizado es la educación universitaria. Aquí el virus se vuelve matemático. Juega con módulos 3 + 2; 4 + 1; 2 + 3; lo que le da una serie de variaciones (mutaciones) prácticamente ilimitada. El resultado es que los miembros del sistema infectado no son capaces de cumplir con su trabajo (formar profesionales), básicamente porque no saben qué es lo que tienen que hacer.

Entre las muchas situaciones absurdas a las que lleva la burocratización de la Universidad hablaré de como, pudiendo haber sido, por una vez, pioneros en cumplir las directrices de la Unión Europea, hemos conseguido en menos de diez años un estado de desconcierto absoluto (por si se me ha olvidado, cuanto más desconcertado está el sistema mejor caldo de cultivo para el crecimiento de la burocracia). El sistema docente español tenía una estructura 3 años (formación general) + 2 años (especialización) que hubiera podido adaptarse sin problemas a las directrices de Bolonia (uso el término coloquial para que todos nos entendamos). Los tres primeros años podrían haberse adaptado al grado y el segundo período de dos años al máster con las modificaciones necesarias, pero sin mayores dificultades. Por supuesto, con una profunda reestructuración de métodos docentes y contenidos para adaptarnos a las necesidades del siglo XXI y la financiación necesaria para garantizar la igualdad de oportunidades.

Pues no. El sistema burocrático no opta nunca por las opciones más simples y, como además España es diferente, optamos por un sistema de 4 años + 1 año. Resultado: el organismo se desestructura y cuando empieza a sanar, el virus burocrático vuelve a infectar a la Universidad y tenemos que plantearnos de nuevo el sistema 3 + 2. Eso sí, por el camino se produjo una infección secundaria (esto pasa siempre que el sistema está debilitado por una infección principal) y proliferaron los Másteres y Títulos Propios hasta alcanzar niveles absurdos.

Por último, cabe plantearse si existe algún remedio a la burocratización en la investigación y en la docencia. Solo hay uno que no suponga la muerte del organismo y es un Pacto de Estado. Los partidos políticos y los agentes concernidos (universidades, CSIC...) deben de una vez acordar y establecer una estructura estable, eficaz y fiable para la gestión de la investigación científica, que simplifique la vida a los investigadores y les confieran la tranquilidad y seguridad necesarias para que puedan desarrollar su actividad. No hay que inventar nada. Estados Unidos y Alemania resolvieron este problema de formas muy diferentes hace décadas. Respecto a la educación universitaria el remedio es el mismo. Definir mediante un Pacto de Estado por la Educación, un plan docente (en mi opinión la opción 3 + 2 es la más lógica, sobre todo si queremos de verdad tener másters internacionales) que dure al menos 30 años y que no permita al burócrata de turno hacer cambios sin más motivos que la necesidad de dejar su huella. Únase esto a una dotación económica racional y sostenida y probablemente terminemos de una vez con la burocracia que está acabando con el sistema educativo-investigador de este país. La alternativa es muy fácil: "le falta a usted la póliza de 1 euro".

Gracias por leer.

Miguel Á. Sierra  
Editor General de *Anales de Química*

Jesús Jiménez Barbero

Queridos compañeros.

Con esta carta quiero agradecer la confianza depositada en el nuevo equipo de Gobierno de nuestra querida RSEQ. Comenzamos una andadura de tres años en la que intentaremos que la RSEQ siga teniendo la máxima visibilidad posible, a escala nacional e internacional. Desde aquí quiero saludar al nuevo Secretario General, José Manuel González Díaz, y agradecer su entusiasmo y disposición a colaborar en este periplo.

Dentro de España, nuestra pertenencia a la Confederación de Sociedades Científicas de España (COSCE), incluyendo nuestra presencia en la Junta Directiva, hace que nuestra voz sea importante en esta institución, que nos parece esencial para mostrar una postura común de todos los científicos ante los problemas continuos que nos afectan. También pertenecemos al Foro Química y Sociedad, creado para diseminar la importancia de la Química a todos los ámbitos de nuestra sociedad civil.

Vamos a intentar fortalecer nuestros lazos con otras sociedades afines de más allá de nuestras fronteras, además de consolidar las que ya existen con numerosos países de nuestro entorno, así como con entidades supranacionales, como EuCheMS (European Association for Chemical and Molecular Sciences), con la que tenemos una relación muy estrecha.

La pertenencia a estas asociaciones nos exige un esfuerzo económico importante, pero pensamos que merece la pena estar presentes en ellas como RSEQ.

En otro ámbito, nuestra pertenencia al consorcio ChemPubSoc Europe nos permite, además de proporcionarnos una gran visibilidad, fortalecer nuestras finanzas y emplear estos ingresos en las iniciativas que proponen nuestros socios a través de los Grupos Especializados y Secciones Territoriales. Es importante mencionar que, tras la última Junta de Gobierno de enero, hemos destinado a subvenciones de los GEs y STs cerca de 200.000 € para el año 2015. Como ya he manifestado en ocasiones numerosas, la publicación de nuestros resultados en distintas revistas de este consorcio repercute económicamente en nuestra Sociedad.

*Chemistry. A European Journal* cumple ahora veinte años (<http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1002/chem.201406300/>) como una revista consolidada y generalista de Química, sin olvidar otras revistas especializadas, como *Eur J Org Chem*, *Eur J Inor Chem*, *ChemBioChem*, *ChemCatChem* y *ChemMedChem*. Otras revistas de las que somos partícipes, son *Anal Bional Chem* (Springer) y *Phys Chem Chem Phys* (RSC). Es decir, considerad estas revistas frente



a otras de impacto similar a la hora de publicar vuestros resultados. Por supuesto, siempre sin perjudicar vuestras carreras ni la de los componentes de vuestros grupos.

Para despedirme este mes, me gustaría destacar que este año celebramos nuestra XXXV Bienal de la RSEQ. Es el evento científico más importante de nuestra Sociedad. Como sabéis, además de las conferencias Plenarias, que incluyen un Premio Nobel y un Premio Príncipe de Asturias, hemos puesto en marcha un sistema de simposia transversales, con intereses variados, para que todos nos sintamos representados, independientemente de nuestra pertenencia a un grupo especializado determinado, a ninguno, o a varios de ellos. La Química moderna, la Ciencia moderna, es transversal, multidisciplinar y necesita de todos nosotros. Sin perder nuestra identidad como individuos (o como Grupos Especializados), todos aportamos nuestro conocimiento al objetivo común y más amplio: avanzar en el conocimiento y que esto repercuta en la mejora de la calidad de vida de la sociedad. Viendo los títulos de los simposia y el plantel de conferenciantes invitados y plenarios, de un nivel extraordinario, no me cabe duda de que no fallaréis.

Nos vemos en A Coruña en julio,

Jesús Jiménez Barbero  
Presidente de la Real Sociedad Española de Química

## La Olimpiada, el Circo... y los Toros

Querido editor, las Olimpiadas de Química comienzan en 2015 con una carrera de obstáculos para la organización, lo que ha obligado a publicar una convocatoria llamémosla austera, por no emplear calificativos más castizos. Espero que esta carta sirva para que los diferentes implicados comprendan los términos en los que se ha publicado la convocatoria para este año y confío en que no decaiga la ilusión entre los estudiantes, padres, preparadores y todas las personas e instituciones implicadas en las Olimpiadas de Química. Éstas deben seguir siendo un éxito académico, a pesar de las supuestas irregularidades acaecidas y el dispendio que, según parece, han venido representando para la Administración del Estado durante todos estos años.

Esta semana ha tenido lugar una reunión entre los representantes de las Olimpiadas de Química (RSEQ y ANQUE) con los responsables del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (MECD). Sobre la mesa estaba el resolver la financiación de las Olimpiadas de Química 2015. Hasta este año, el MECD había mantenido –con su tempo y gracejo característicos– su imprescindible contribución a la celebración de las Olimpiadas; pero este año han cambiado las cosas, y mucho más que pueden cambiar.

Hay que decir que la reunión se desarrolló por unos cauces de excelente comprensión por todas las partes. Desde el MECD siguen apoyando la celebración de las Olimpiadas e incluso tienen reservada la partida presupuestaria correspondiente. Sin embargo, la intervención delegada del Ministerio de Hacienda ha tomado cartas en el asunto, pues considera que ¡ya está bien!, que el MECD no puede consentir que unas asociaciones como las nuestras decidan cómo ejecutar un gasto tan desmesurado (unos 70.000 euros para la participación en la fases Nacional, Internacional e Iberoamericana, además de la EUSO). Y aquí termina la Olimpiada, comienza el Circo...

Según parece, la última ocurrencia del Ministerio de Hacienda consiste en que la celebración de las Olimpiadas, al exceder los 18.000 euros de gasto, debe sacarse a concurso público. Desde su perspectiva, la organización de las Olimpiadas debe cumplir con todas las garantías de transparencia, libre competencia y máxima eficacia en la gestión de los fondos. Las Olimpiadas deben estar dirigidas por auténticos profesionales, exentos de cualquier sospecha y que sean capaces de convertir las Olimpiadas en eventos de categoría, eso sí, ajustándose a la financiación que el interventor considere oportuna.

Señores del Ministerio de Hacienda, la organización de las Olimpiadas no puede correr a cargo de una agencia de viajes, eventos y convenciones. Se olvidan, como siempre, de la componente académica y abusan, también como siempre, de nuestra vocación. Sin ánimo de resultar pretencioso, les preguntaría a los responsables del Ministerio de Hacienda si serán capaces de valorar y financiar en su justa medida las incontables y desinteresadas horas de trabajo de todos los profesores de secundaria y de universidad que se ocupan de preparar a los estudiantes, de elaborar los exámenes y corregirlos, o de luchar con sus instituciones para que pongan a nuestra disposición aulas y laboratorios. Ya les digo yo que les va a salir por un pico, y que tampoco podrán valorar el efecto sobre la ilusión y el esfuerzo de los alumnos participantes y de su entorno.

Ahí les queda ese toro, porque, para nosotros, la faena de 2015 ya está hecha. Esperemos que el MECD nos eche un capote. De otra forma, a nosotros, pobres maletillas en la organización de eventos, nos van a devolver a toriles con la sensación de, además, estar haciendo el payaso.

Valentín García Baonza  
Catedrático de Química Física, UCM  
Vocal de la RSEQ  
vgbaonza@ucm.es

## Referencia al artículo sobre el profesor Jesús Yoldi Bereau

**E**stimado señor editor:

Enhorabuena por su Editorial del último número de *Anales de Química* que suscribo totalmente y por la elección de la portada.

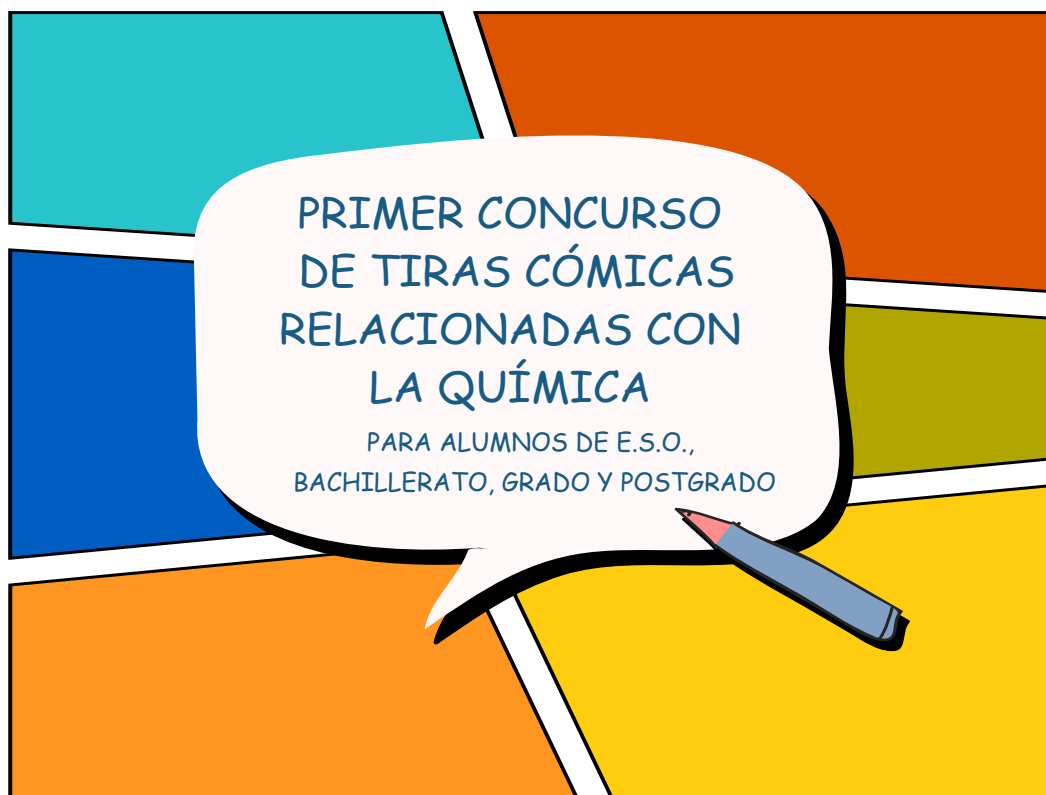
Me refiero al artículo "Jesús Yoldi Bereau (1894-1936), el profesor de Química que no se presentó a su destino", publicado en el número 4 de 2014 de *Anales* del que son autores Pedro Luis Mateo Alarcón, Miguel Gómez Oliver, Lidia Mateo Leivas y Roque Hidalgo Álvarez. Deseo felicitarlos por desvelarnos la muerte alevosa y el premeditado olvido de este profesor de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada. Reconforta que haya tenido quien le recuerde con la empatía mostrada por los cuatro autores del artículo.

Me ha impresionado la historia del profesor Yoldi porque, 24 años después de su fusilamiento, llegué a la misma Facultad y en los 5 años que pasé allí nunca oí hablar de él. Conocí a casi todos los profesores citados en

el artículo y a los demás de la época, pero nunca escuché comentarios sobre un profesor desaparecido en la guerra *incivil*. Según se desprende del relato solo su familia conserva recuerdos y fotos, algunas de ellas con científicos muy importantes.

Encoge el ánimo conocer la desaparición de noticias sobre una persona que llegó a ser alcalde de Granada y al que sus colegas se refieren como "un funcionario que no se presentó a su destino", sabiendo el "destino" que le habían preparado sus verdugos. Es muy censurable que la foto de don Jesús Yoldi no figure en el Ayuntamiento como antiguo alcalde de Granada, y la Universidad granadina debería dar ejemplo colocando una placa en recuerdo de sus seis profesores fusilados. La del profesor Yoldi podría estar en la antigua Facultad donde trabajó.

José Manuel Pereña Conde  
[jm.perena@orange.es](mailto:jm.perena@orange.es)



**Bases:**

Se enviarán tres viñetas en cualquier estilo, de tamaño no superior a  $\frac{1}{2}$  DIN A4 cuyo tema ha de ser la Química.

Se enviarán a la dirección [pyanezs@ucm.es](mailto:pyanezs@ucm.es) desde el 1 de enero al 30 de junio de 2015.

El jurado lo compone el Comité Editorial de *Anales de Química*. El fallo será inapelable y el premio consiste en 300 euros.

La viñeta premiada será publicada en el número 3 de 2015 de *Anales de Química*.



## Premios Nacionales de Investigación

Los Premios Nacionales de Investigación fueron creados en 1982 por el Ministerio de Educación y Ciencia aunque hubo unos similares en épocas anteriores, en particular, Manuel Álvarez-Uría obtuvo en 1973 el premio Ramón y Cajal y el premio Marañón.

Han tenido algunas interrupciones (1991-1993 y 2012-2013) y han cambiado varias veces de denominación. He

aquí la lista hasta el día de hoy. Los premios Rey D. Juan Carlos I para investigadores noveles han desaparecido. Las letras entre corchetes envían a notas al pie donde figura si pertenecen a alguna Academia. Aquellos que ya han fallecido (muchos de ellos fueron académicos) llevan una cruz.

AÑO	PREMIO	GALARDONADOS	REY D. JUAN CARLOS I
1982	S. Ramón y Cajal	Severo Ochoa de Albornoz <sup>†</sup> Xavier Zubiri <sup>†</sup>	
1983	S. Ramón y Cajal R. Menéndez Pidal  L. Torres Quevedo Rey D. Juan Carlos I	Ramón Margalef <sup>†</sup> Rafael Lapesa Melgar <sup>†</sup> Luis Mitxelena Elissalt <sup>†</sup> José García Santasmases <sup>†</sup>	Mariano Barbacid Montalbán [f]
1985	S. Ramón y Cajal  R. Menéndez Pidal L. Torres Quevedo Rey D. Juan Carlos I (C)	Alberto Galindo Tixaire [c, h] Pedro Pascual de Sans <sup>†</sup> Antonio Domínguez Ortiz <sup>†</sup> Enrique Costa Novella [h]	Luis Enrique Ibáñez David Jou Mirabent [d]
1987	S. Ramón y Cajal  R. Menéndez Pidal L. Torres Quevedo  Rey D. Juan Carlos I (C) Rey D. Juan Carlos I (H)	Alberto Sols García <sup>†</sup> Rafael Usón Lacal Francisco Rodríguez Adrados [a] Antonio Luque López Eduardo Primo Yúfera <sup>†</sup>	Ángel Pazos Carro Xavier Vives Torrents
1989	S. Ramón y Cajal R. Menéndez Pidal  L. Torres Quevedo Rey D. Juan Carlos I (C)	José Elguero Bertolini [c, f] Manual Alvar López [b] Juan Vernet Ginés <sup>†</sup> Enrique Sánchez-Monge y Parellada <sup>†</sup>	José López Barneo [d] Joan Massagué Solé [f]
1995	S. Ramón y Cajal R. Menéndez Pidal L. Torres Quevedo Rey D. Juan Carlos I (C) Rey D. Juan Carlos I (H)	Antonio García Bellido y García de Diego [c] Emilio Alarcos Llorach <sup>†</sup> Avelino Corma Canós [c, k]	Fátima Bosch Tubert Luis Antonio González Marín

AÑO	PREMIO	GALARDONADOS	REY D. JUAN CARLOS I
1997	S. Ramón y Cajal R. Menéndez Pidal L. Torres Quevedo Gregorio Marañón Rey D. Juan Carlos I (C) Rey D. Juan Carlos I (H)	Félix Vidal Costa Manuel Cecilio Díaz y Díaz José Luis Huertas Díez Gabriela Morreale de Castro [i]	Eugenio Coronado Miralles Xavier Sala i Martín
1999	S. Ramón y Cajal R. Menéndez Pidal L. Torres Quevedo Gregorio Marañón Rey D. Juan Carlos I (C) Rey D. Juan Carlos I (H)	Margarita Salas Falgueras [a, c] Pedro Laín Entralgo <sup>†</sup> Manuel Elices Calafat [c, k] José Botella Llusia <sup>†</sup>	Fernando Martín García Manuel Molina Martos
2001	Blas Cabrera Enrique Moles Alejandro Malaspina Rey Pastor Juan de la Cierva	Fernando Flores Sintas José Barluenga Mur Carlos Herrera Maliani Mateo Valero Cortés [k] Agustín Escardino Benlloch [d]	
2002	Gregorio Marañón S. Ramón y Cajal L. Torres Quevedo Pascual Madoz R. Menéndez Pidal	Antonio Fernández de Molina Cañas <sup>†</sup> Ginés Morata Pérez [c] Enrique Alarcón Álvarez [k] María Ángeles Durán Heras Álvaro Galmés de Fuentes <sup>†</sup>	
2003	Blas Cabrera Enrique Moles Alejandro Malaspina Rey Pastor Juan de la Cierva	Xavier Obrador Berenger Manuel Rico Sarompas <sup>†</sup> Joaquín Tintoré Subirana Juan Luis Vázquez Suárez [c] Antonio Luque López [k]	
2004	Gregorio Marañón S. Ramón y Cajal L. Torres Quevedo Pascual Madoz R. Menéndez Pidal	José María Mato de Paz [d] Jesús Ávila de Grado [c] José Domínguez Abascal [k] Jordi Nadal Oller Francisco Rico Manrique [a]	
2005	Blas Cabrera Enrique Moles Alejandro Malaspina Rey Pastor Juan de la Cierva	Pedro Miguel Etxenique Landiribar [c] Miguel Valcárcel Cases [c] Miguel Delibes de Castro [c] Manuel de Hermenegildo Salinas Ignacio Fernández de Lucio	
2006	Gregorio Marañón S. Ramón y Cajal L. Torres Quevedo Pascual Madoz R. Menéndez Pidal	Joan Rodés Teixidor Joan Modolell Mainou Mateo Valero Cortés [k] Andreu Más Colell José Antonio Pascual Rodríguez	
2007	Blas Cabrera Enrique Moles Alejandro Malaspina Rey Pastor Juan de la Cierva	Juan Ignacio Cirac Sasurain [c] Luis Oro Giral Carlos Manuel Duarte Quesada Enrique Zuazua Iriondo Daniel Ramón Vidal	
2008	Gregorio Marañón S. Ramón y Cajal L. Torres Quevedo Pascual Madoz R. Menéndez Pidal	Carlos Belmonte Martínez [c] Carlos López Otín [c] María Vallet Regí [e, k] Francisco Javier Laporta San Miguel Aurora Egido Martínez	

AÑO	PREMIO	GALARDONADOS
2009	Blas Cabrera Enrique Moles Alejandro Malaspina Rey Pastor Juan de la Cierva	Javier Tejada Palacios Eugenio Coronado [d] Santiago Castroviejo <sup>†</sup> José Francisco Duato Marín [d] Alfonso Miguel Gañan Calvo
2010	Gregorio Marañón S. Ramón y Cajal L. Torres Quevedo Pascual Madoz R. Menéndez Pidal	Carlos Martínez Alonso María Antonia Blasco Marhuenda [g] Enrique Castillo Ron [c, h] Salvador Barberá Sandez Ignacio Bosque Muñoz [a]
2011	Blas Cabrera Enrique Moles Alejandro Malaspina Rey Pastor Juan de la Cierva	Francisco José Guinea López Ernest Giralt Lledó Jordi Bascompte Sacrest Antonio Córdoba Barba Antonio Hernando Grande [c]
2014	Gregorio Marañón S. Ramón y Cajal L. Torres Quevedo Pascual Madoz R. Menéndez Pidal	Jesús María Prieto Valtueña Joan Massagué Solé [f, i] José María Benlloch Baviera José Luis García Delgado [l] Violeta Demonte Barreto

- a** Academia Española, numerarios  
**b** Academia Española, correspondientes  
**c** Academia de Ciencias, numerarios  
**d** Academia de Ciencias, correspondientes  
**e** Academia de Farmacia, numerarios  
**f** Academia de Farmacia, de Honor  
**g** Academia de Farmacia, correspondientes  
**h** Academia de Medicina, numerarios  
**i** Academia de Medicina, de Honor  
**j** Academia de Medicina, correspondientes  
**k** Academia de Ingeniería  
**l** Academia de Ciencias Morales y Políticas

**Nombres que llevan los premios por fecha de nacimiento:**

Alejandro Malaspina	1754-1809
Pascual Madoz	1806-1850
Santiago Ramón y Cajal	1852-1934
Leonardo Torres Quevedo	1852-1936
Ramón Menéndez Pidal	1869-1968
Blas Cabrera	1878-1945
Enrique Moles	1883-1953
Gregorio Marañón	1887-1960
Julio Rey Pastor	1888-1962
Juan de la Cierva	1895-1936

Sirva esta relación de galardonados con los Premios Nacionales de Investigación como recuerdo de los fallecidos y como estímulo a los más jóvenes. Han pasado muchos años desde 1895 (fecha de nacimiento de Juan de la Cierva) o desde 1962 (fecha de fallecimiento de Julio Rey Pastor): ojalá se cree un nuevo premio con el nombre

de alguien más reciente, como prueba de vitalidad de la ciencia española.

José Elguero  
 Instituto de Química Médica. CSIC  
[iqmbel7@iqm.csic.es](mailto:iqmbel7@iqm.csic.es)

## El mejor investigador, ¿es el mejor profesor?

Ana M. Costero

**D**urante aproximadamente cinco años he participado en el programa ACADEMIA de ANECA en la Comisión de acreditación de Titulares de Ciencias, primero como vocal y después, durante tres años, como presidente. Desde el punto de vista personal la experiencia me ha resultado gratificante y enriquecedora por distintas razones. Siempre he pensado que ser profesor de universidad era una actividad apasionante porque conjugaba dos aspectos complementarios y fuertemente interrelacionados: la investigación y la transmisión del conocimiento. No concibo un profesor que no investigue ni un investigador que teniendo oportunidad no transmita sus conocimientos. Por ello, cuando me pidieron que formara parte del programa de acreditación de profesores acepté a pesar del trabajo que ello pudiera llevar consigo. Quería contribuir a que el profesorado de la universidad española fuera seleccionado de una forma rigurosa y con unos parámetros objetivos, un método alejado de presiones, amiguismos y componendas tan frecuentes en tiempos remotos y no tan remotos y que han llevado a la universidad, tanto a profesores con una elevada cualificación, como a otros para los que los estudiantes son “un mal necesario” que les permite estar en una entidad donde se investiga.

La contribución del programa ACADEMIA a esta mejora de la calidad del profesorado hubiera sido mucho más eficaz si la segunda parte del proceso de selección, la que lleva a cabo cada universidad, hubiera estado regulada de un forma tal que la endogamia no hubiera sido posible. De este modo el proceso hubiera sido el deseado: una evaluación de mínimos hecha a nivel nacional y una elección por parte de las universidades de los mejores candidatos entre todos los posibles. En mi opinión esta segunda parte es la que ha fallado y cada universidad, por las razones que haya sido, lo que ha hecho es estabilizar a su personal sin tener en cuenta criterios de calidad.

En relación a la primera parte del proceso, es decir, a la valoración de mínimos, las Comisiones están limitadas en sus actuaciones por el Real Decreto 1312/2007 que establece claramente qué es lo que hay que valorar y por tanto los criterios de valoración están en principio fijados. Por otra parte, uno de los aspectos más importantes, y en cierto sentido más difícil de resolver, es cómo tener en cuenta en cada evaluación las circunstancias particulares del solicitante sin que ello suponga una agravio comparativo para los demás. Para garantizar este punto las Comisiones aplican los criterios establecidos teniendo en consideración las particularidades de los distintos campos de conocimiento.

Si se lee con detalle el Real Decreto y el Documento de Principios y Orientaciones de ANECA se puede observar claramente que lo que se necesita para obtener una evaluación positiva es disponer de una *curriculum vitae* equilibrado en el que el solicitante presente tanto méritos de investigación como de docencia. En el caso de la acreditación a Profesor Titular de Universidad, los méritos correspondientes al apartado de formación tienen un peso relativamente importante en la evaluación final mientras que en la acreditación a Catedrático de Universidad son los méritos de gestión los que tienen una cierta importancia.

En conclusión se puede decir que para que una evaluación a Titular de Universidad sea positiva es imprescindible presentar una experiencia investigadora de calidad y una experiencia docente contrastada. Esto no implica que haya que tener méritos en todos los apartados susceptibles de evaluación ya que la evaluación de cada uno de los dos apartados es conjunta. Es decir, la carencia de méritos no es nunca un demérito simplemente no contribuyen al cómputo total.

Cuando se habla de una experiencia investigadora de calidad lo primero a lo que se hace referencia es al número y calidad de las publicaciones. Tengo que decir que este apartado en química generalmente no presenta problemas ya que la mayor parte de los solicitantes están por encima de los niveles requeridos para alcanzar la máxima puntuación. Como es lógico, la existencia de méritos relativos a estancias en centros de reconocido prestigio es un dato muy positivo ya que garantiza que el solicitante ha conocido estrategias de trabajo y gestión de la investigación diferentes de las que ha utilizado habitualmente en su centro de trabajo. Es un dato constatable que la calidad de la investigación química en España inició su camino ascendente cuando la salida al



A. M. Costero

Centro de Reconocimiento Molecular  
y Desarrollo Tecnológico (IDM)  
Dr. Moliner 50  
46100-Burjassot, Valencia  
C-e: [ana.costero@uv.es](mailto:ana.costero@uv.es)

Recibido: 13/02/2015. Aceptado: 16/02/2015.

extranjero de nuestros doctores y profesores se generalizó. Es importante indicar que la movilidad no es útil sólo cuando nos desplazamos fuera del país, también en España hay centros de prestigio internacional que pueden contribuir a la formación de nuestros investigadores. Si bien, es cierto que la salida a otros países aporta una formación adicional ya que se establecen contactos con culturas distintas lo que es enriquecedor desde el punto de vista humano.

La difusión de la investigación es un aspecto inherente al desarrollo científico, por tanto, la participación activa en congresos y conferencias confiere un valor añadido a la experiencia investigadora. Ahora bien no hay que confundir la participación activa en un congreso con el turismo de congreso que es algo que por desgracia puede observarse en muchos casos.

Los proyectos de investigación son el marco característico en el que se desarrolla el trabajo experimental y por ello lo normal es que los investigadores formen parte de los equipos que desarrollan proyectos. Sin embargo, no siempre participar en un proyecto de investigación implica trabajar en ese proyecto. Todos conocemos casos de personas incluidas en proyectos con la única finalidad de aumentar el número de EJC en la solicitud. Por ello, la participación en un proyecto tiene que estar avalada por unos resultados plasmados en publicaciones u otro tipo de documento objetivo. También es importante hacer notar que ser Investigador Principal de un proyecto de investigación, aunque es un mérito importante, no es imprescindible en una evaluación para Titular de Universidad. Esta errónea creencia ha conducido a la división de equipos de investigación que conjuntamente tenían una masa crítica adecuada en corpúsculos que apenas pueden realizar el trabajo propuesto.

Como ya he dicho anteriormente, no sólo es importante la investigación, es necesario un *curriculum* equilibrado que demuestre que el solicitante posee una experiencia docente contrastada y de calidad y algo que todavía es más importante, un cierto interés en la docencia. Las clases, las evaluaciones de los estudiantes o las universidades, la dirección de trabajos de estudiantes, en general proyectos de fin de grado o máster y en casos más excepcionales tesis doctorales, son los puntos cruciales en la evaluación de este apartado.

Las dos experiencias son imprescindibles para ser un buen profesor de universidad y una excelente formación investigadora no puede compensar fuertes carencias en la formación docente y viceversa. Un millón de publicaciones no pueden compensar una carencia absoluta de docencia ni un millón horas de docencia y cursos de innovación pedagógica puede compensar un *curriculum* investigador mediocre.

En el caso de los Catedráticos de Universidad la situación es muy diferente por dos motivos fundamentales. Uno de ellos es el hecho establecido en el Real Decreto por el que un solicitante con cuatro sexenios ya tiene en el apartado de investigación la máxima puntuación. Este punto es conflictivo ya que origina agravios comparativos. Los requerimientos mínimos para conseguir un sexenio son relativamente bajos por lo que el hecho de haberlo conseguido no garantiza la calidad investigadora exigible. Por otra parte no se evalúan otros apartados como dirección de tesis doctorales o ser Investigador Principal de proyectos de investigación, méritos estos importantes aunque no

imprescindibles, cuando se habla de optar a una Cátedra. Como consecuencia, la utilización de los sexenios conduce en ocasiones a situaciones en las que personas con una cierta antigüedad y una calidad media en investigación se ven favorecidas frente a gente más joven con una calidad investigadora mucho mayor.

En relación al apartado de gestión, es interesante indicar que, los solicitantes que optan a la acreditación para la figura de Catedrático de Universidad habitualmente demuestran una implicación en la gestión universitaria. De hecho, no se puede ser integrante de una comunidad sin brindar ayuda para la buena marcha de la misma. El tiempo dedicado a gestión es tiempo detráido a otras actividades pero es fundamental para el adecuado funcionamiento de las Universidades.

Los comentarios personales que aparecen más arriba se refieren al procedimiento de acreditación tal y como funciona en estos momentos. Después de estos años de funcionamiento se ha puesto en marcha una reforma que, en mi opinión, presenta aspectos positivos pero también negativos. En este sentido, la reforma sigue proponiendo una evaluación no presencial por lo que los problemas derivados de este hecho siguen estando presentes. Por otra parte, el acotar la acreditación a campos más específicos de investigación en vez de al campo genérico de Ciencias puede ser un aspecto interesante pero no afecta a la esencia del proceso global. Quiero decir con esto que si la segunda fase del proceso fuese rigurosa, esa restricción sería innecesaria porque sólo optarían a las plazas las personas realmente preparadas. No creo que si la selección de la universidad se realizara de forma correcta, un acreditado en la Comisión de Ciencias que sea experto en Química Física vaya a optar a una plaza de Química Analítica. Tampoco el aspecto de la valoración no presencial tendría tanta importancia si las comisiones posteriores, que son los que tienen el contacto físico con el solicitante, fueran objetivas y buscaran al mejor candidato para su universidad.

Un aspecto muy positivo de la reforma propuesta es la selección de méritos por parte del solicitante que evitaría listas interminables de méritos menores y pondría de manifiesto la capacidad crítica del interesado para discriminar de entre sus méritos cuáles son los mejores. Por el contrario, en mi opinión, un aspecto muy negativo de la reforma es el que se refiere a la configuración de las comisiones. No creo que comisiones muy específicas sean mejores a la hora de llevar a cabo una evaluación de mínimos. Hay áreas muy cerradas en las que los intereses, las desavenencias y como he comentado anteriormente los amiguismos, pueden distorsionar los criterios y llevar a evaluaciones sesgadas. Esta situación se ve mucho más limitada cuando la comisión está integrada por vocales procedentes de distintas áreas afines pero no con intereses comunes.

Para finalizar, decir que mi experiencia me permite concluir que hasta hace unos meses la salud de la investigación y docencia en Química era francamente buena y que los niveles de la mayor parte de los solicitantes estaban entre los más altos de los estudiados en la comisión en la que yo estaba integrada. Por desgracia, teniendo en cuenta los problemas de financiación que se están produciendo, esa buena salud puede verse preocupantemente afectada.

# España ha sido expulsada de la IUPAC por no pagar las cuotas anuales\*

Pascual Román Polo

España adeuda a la IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) 34.000 euros, correspondientes a la cuotas de los años 2013 y 2014. De seguir manteniendo esta deuda, España sería expulsada de esta organización científica internacional. Ante la negativa del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), representante de España ante la IUPAC, a abonar las cuotas anuales que adeuda nuestro país, parece razonable dar algunos argumentos que justifiquen la conveniencia de que nuestro país no sea expulsado de este organismo científico internacional. Que a España la expulsen de la IUPAC o de otros organismos científicos internacionales por no pagar las cuotas que adeuda, es un ejemplo claro de desidia y vergüenza nacionales.

Las razones para pertenecer a la IUPAC no son muy distintas de las que uno encuentra para ser miembro del ANQUE (Asociación Nacional de Químicos de España) o la RSEQ (Real Sociedad Española de Química) u otras sociedades científicas similares. Apoyar la química, la organización de congresos, seminarios y reuniones científicas, reconocer a los mejores mediante premios de prestigio, financiar proyectos e iniciativas de interés y ser el foro y la voz de los profesionales de la química y la ingeniería química ante distintas organizaciones son algunas de las actividades de la IUPAC.

La IUPAC fue creada hace casi cien años (1919) y desde su comienzo tiene una larga historia de generosas contribuciones a las actividades de este organismo internacional que, a manera de Naciones Unidas de la Química, está formado por países y organizado en comités. Como pasa con muchas sociedades científicas, pocos conocen que hace la IUPAC, ya que sus actividades son organizadas por

voluntarios. Desde el presidente hasta el último miembro, las actividades de la IUPAC se llevan a cabo por cientos de químicos e ingenieros químicos de todo el mundo que trabajan en el avance de nuestra ciencia. De forma similar a lo que hace la RSEQ con *Anales de Química*, la IUPAC publica bimestralmente una revista gratuita online, *Chemistry International* (<http://bit.ly/1v4wM0e>) en la que se describen muchas de estas actividades y que sorprenden por la diversidad, ambición y contribución a la química internacional.

Al igual que el ANQUE, FEIQUE (Federación Empresarial de la Industria Química Española), la RSEQ y otras organizaciones científicas, la IUPAC reconoce a los mejores químicos e ingenieros químicos mediante distintos premios en sus diferentes categorías. Entre estas actividades destacan varios premios del más alto prestigio como el *2015 IUPAC-SOLVAY International Award for Young Chemists* para jóvenes químicos que premia a cuatro jóvenes doctores que defendieron su tesis doctoral en 2014. Este premio se concede todos los años en atención a los méritos de los jóvenes doctores al comienzo de sus carreras científicas (<http://bit.ly/1yUlrGR>).

La promoción de la mujer en la ciencia en general, y en la química en particular, es una prioridad para la IUPAC que cada año reconoce a cuatro mujeres por sus contribuciones a la química o ingeniería química, *IUPAC 2015 Distinguished Women in Chemistry or Chemical Engineering – Call for Nominations* (<http://bit.ly/1tsU11Y>).

Distintas ramas de la química tienen premios co-organizados por la IUPAC como el prestigioso *Thieme-IUPAC Prize* (<http://bit.ly/1CPD7Do>) que reconoce cada dos años la contribución investigadora más importante de un joven científico menor de 40 años en química orgánica sintética.

Por supuesto, todos conocemos, aunque quizás no estemos al tanto de la ingente actividad que realiza la IUPAC en lo referente a la nomenclatura y terminología de los compuestos químicos. La formulación química es una de las actividades más tradicionales de las clases de química,



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](mailto:pascual.roman@ehu.es)

Recibido: 13/02/2015. Aceptado: 18/02/2015.

\* El texto de la carta en la que se comunica la expulsión puede encontrarse en <http://bit.ly/1MTfThb>

donde la IUPAC está siempre presente. Pero el reto de encontrar un nombre, un símbolo y una representación gráfica adecuada e inequívoca para la multitud de nuevos nanomateriales, MOFs y polímeros (por citar solo unos pocos materiales) es de lo que realmente se ocupa la División de Nomenclatura y Terminología de la IUPAC.

La industria química depende de que los nombres, símbolos y definiciones relativas a los productos que compra, modifica y vende sean aceptados en cualquier país del mundo, entendido por cualquier químico y admitido por cualquier tribunal internacional. Esta es una de las actividades más importantes de la IUPAC: crear un único lenguaje, universalmente aceptado y sin ambigüedades, para hablar de química.

Desde el peso atómico de los elementos químicos a la entalpía de formación de multitud de compuestos, la IUPAC nos provee gratuitamente de constantes y datos que los químicos e ingenieros químicos empleamos diariamente en nuestro trabajo, y la industria utiliza para producir y comerciar y que rigen la legislación internacional.

El icono más importante de la ciencia, la tabla periódica, es uno de los productos más conocidos de la IUPAC. Aunque hay una gran cantidad de formatos en los que es posible hallar la tabla periódica, tanto los nombres, como los símbolos y los datos de los elementos químicos son el resultado del acuerdo internacional que se produce en las reuniones de la IUPAC.

En los últimos años, la IUPAC ha tenido una actividad muy destacada en la promoción de la química a nivel internacional. Una de las iniciativas más importantes de los últimos años en este sentido, y en la que España ha participado muy activamente, ha sido el Año Internacional de la Química. Fue precisamente la IUPAC quien, bajo el paraguas de la UNESCO, consiguió que Naciones Unidas declarara 2011 el Año Internacional de la Química (AIQ 2011). Organizó las actividades más importantes como la apertura y clausura del Año Internacional, el Experimento Global del AIQ 2011, y coordinó con países, sociedades de químicos e innumerables organizaciones miles de actividades que ayudaron a promover la química a lo largo y ancho del planeta.

Quizás una de las actividades más importantes, y menos conocidas de la IUPAC, es que financia una gran cantidad de proyectos. Nuestro país, a través de distintos miembros españoles de la IUPAC, participa en 17 proyectos internacionales financiados por la IUPAC, lo que supone un enorme apoyo financiero a la química de nuestro país generando un

retorno de unos 200.000 euros. Entre las convocatorias de proyectos más importantes coorganizados por la IUPAC destaca el *PhosAgro/UNESCO/IUPAC research grants in green chemistry – Call for Applications* (<http://bit.ly/15w5sl9>). Se trata de un programa que tiene por finalidad promover proyectos de investigación innovadora en química verde por jóvenes científicos con el grado de doctor y menores de 35 años. Los proyectos seleccionados serán recompensados con subvenciones que pueden alcanzar los 35.000 dólares para llevarlos a cabo en un año.

Desde hace varios años, el Ministerio de Economía y Competitividad no paga la cuota nacional de pertenencia a la IUPAC, por lo que desde enero de 2015 España está al borde de ser expulsada, si no cambian las cosas. Expulsión que se hará efectiva durante la Asamblea General de la IUPAC en el mes de agosto de 2015. La cantidad de 17.000 euros por año es mucho menor que lo que recibe nuestro país por los retornos en proyectos en los que participan científicos españoles y los gastos de los viajes de los representantes españoles para participar en los comités y divisiones de la IUPAC. Pero si España es expulsada por falta de pago de la cuota anual de la IUPAC, es una vergüenza innecesaria, ya que perderíamos nuestra pertenencia a este organismo científico internacional casi centenario. Los organismos y profesionales afectados por la expulsión son, entre otros, el ANQUE, la RSEQ, todos los miembros de FEIQUE –21 empresas, 19 asociaciones y 1 miembro adherido–, el Foro Química y Sociedad, los químicos e ingenieros químicos que trabajan en la industria, en investigación, en la enseñanza universitaria y no universitaria, los ciudadanos españoles y el propio MINECO.

El 31 de marzo del año en curso termina el plazo para que los países pertenecientes a la IUPAC puedan proponer miembros a los distintos comités (<http://bit.ly/15LuA7n>). Si nuestro país no paga las cuotas que adeuda antes de esta fecha, por primera vez en muchos años, España será expulsada y no podrá proponer a nadie. Además, nuestro país será penalizado en los próximos dos años por lo que estará ausente de esta importante sociedad científica internacional, de sus debates y actividades.

Es necesario movilizar a Asociaciones, Federaciones, plataformas de comunicación, a todos los químicos e ingenieros químicos que trabajan en la industria, en la investigación, en la enseñanza universitaria y no universitaria, a los ciudadanos españoles y al propio MINECO, para impedir la vergüenza de que España sea expulsada de la IUPAC por falta de pago de las cuotas anuales que nuestro país adeuda.

La creación de institutos de investigación no asociados o periféricos a la universidad ha supuesto una auténtica revolución del sistema investigador español en los últimos 10 años. Los directores de tres de estos centros, dos no incluidos en el sistema universitario y uno asociado a la universidad, los profesores Miquel A. Pericàs (ICIQ-Tarragona), Jesús Jiménez Barbero (CIC bioGUNE-Bilbao) y José Luis Mascareñas (CIQUS-Universidad de Santiago de Compostela), debaten sobre diferentes aspectos de este sistema. Esta mesa redonda se llevó a cabo en la tarde del 3 de marzo de 2015 mediante videoconferencia moderada por *Anales de Química* de la RSEQ.

**Anales de Química:** ¿Qué opináis acerca de la diversidad del sistema español de Investigación, en el que conviven universidades, centros de investigación estatal, centros de excelencia y diversas asociaciones, fundaciones e institutos privados?

**Miquel A. Pericàs:** El sistema de investigación se ha ido diversificando a medida que ha ido madurando. Se empieza con poca gente y cuanto más maduro está el sistema más agentes hay. Esto me parece útil.

**José Luis Mascareñas:** No haría falta tener muchos centros, lo que hace falta es que éstos sean buenos. Se han creado muchos centros porque instituciones clásicas como las universidades han fallado, y hemos tenido que ir a otras entidades que no son universidades.

**Jesús Jiménez Barbero:** Yo estoy más con la opinión de que estos centros son necesarios siempre y cuando sean de calidad.



Proesor Miquel A. Pericàs, catedrático de Química Orgánica y director del Institut Català d'Investigació Química / Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ)

**Anales de Química:** ¿Se podría mejorar este sistema? ¿Cómo?

**Miquel A. Pericàs:** Fundamentalmente los parámetros son cuatro: selección de personas, ya sean profesores o investigadores; evaluación continuada a lo largo de la carrera; un nivel adecuado de financiación; finalmente, un sistema ágil de gobernanza.

**José Luis Mascareñas:** Yo coincidí con Miquel. Selección, evaluación e incentivación son fundamentales. Por supuesto, simplificar el proceso de gobernanza me parece muy bien.

**Miquel A. Pericàs:** Sí, yo coincidí con lo que dice José Luis. La financiación requiere un bloque aparte. Los tres pilares serían selección, evaluación y gobernanza.

**Jesús Jiménez Barbero:** La financiación tiene que venir ligada a la evaluación, y por tanto a la selección de personal. Yo añadiría que los centros más exitosos son los centros muy enfocados. Es esencial enfocar muy bien hacia dónde se dirige la investigación de cada centro. Es decir, que la política científica sea muy definida.

**Anales de Química:** ¿En la necesidad de enfocar la investigación coincidís todos?

**José Luis Mascareñas:** Sí. La investigación debe enfocarse a nivel científico, en un tema todo lo amplio que sea necesario. Por ejemplo, el CIQUS está enfocado en dos líneas, pero que son variaciones de un tema más general.

**Miquel A. Pericàs:** Yo quisiera manifestar una pequeña discrepancia con respecto a la opinión de José Luis. La diversidad de instituciones de investigación no tiene por qué derivar de un fallo del actor principal, que siempre es la universidad. Esta diversidad deriva de la conveniencia de tener actores con una temática determinada. Por ejemplo, en Estados Unidos donde las universidades pensamos que funcionan muy bien, están los *National Laboratories* que son una parte muy importante de la investigación que se hace allí.



**José Luis Mascareñas:** Sí, yo creo que son cosas complementarias. Efectivamente, se pueden crear centros de investigación que permiten una utilización más eficiente de determinados recursos con un mejor enfoque de la actividad. Sin embargo, también es evidente que en varios casos se han tenido que crear otros centros no universitarios para poder hacer investigación competitiva.

**Miquel A. Pericàs:** Sí, tienes razón.

**Anales de Química:** ¿Investigación y universidades o investigación sin universidades?

**Miquel A. Pericàs:** Corto y claro: la universidad sin investigación no puede ser universidad. Son inseparables y el actor principal de la investigación es la universidad.

**José Luis Mascareñas:** Clarísimo y sin dudas, sin investigación no hay universidad y cualquier opinión diferente es una equivocación. La investigación no solo es fundamental para la creación de conocimiento sino para la formación.

**Jesús Jiménez Barbero:** Totalmente de acuerdo, no puede haber universidad sin investigación.

**Anales de Química:** ¿Produce España demasiados doctores en Química?

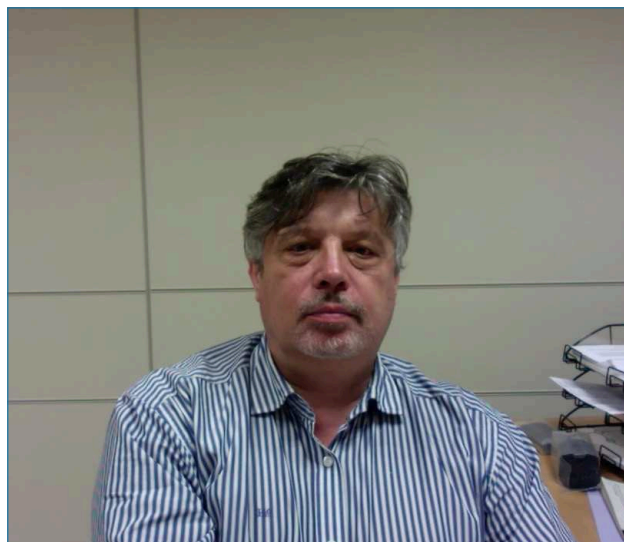
**Miquel A. Pericàs:** Yo considero que no. El número de doctores es el resultado de la elevada componente química de la investigación en España. Probablemente, si lo miramos desde una perspectiva europea, nosotros producimos muchos doctores que se incorporan a trabajar, desgraciadamente, a centros europeos. Por tanto, desde una perspectiva europea cumplimos con una misión importante.

**José Luis Mascareñas:** Yo creo que producimos el número adecuado de doctores. Lo que faltan son oportunidades para que esos doctores demuestren la formación que han adquirido. Ahí es donde tenemos que trabajar, en que los doctores tengan sus propias iniciativas animándoles a que formen sus propias empresas.

**Jesús Jiménez Barbero:** Yo estoy de acuerdo. No se producen demasiados doctores si consideramos la escala científico-académica española. El problema es que España no dispone del tejido industrial para absorberlos ya que, desgraciadamente, la industria española no basa su competitividad en I+D en doctores.

**Anales de Química:** ¿Qué característica destacaríais de vuestros centros de investigación que les hace singulares con respecto a los demás?

**Jesús Jiménez Barbero:** Este centro tiene dos polos muy importantes que el director anterior ha sabido unir: biología celular y molecular, por una parte, y biología es-



Profesor Jesús Jiménez Barbero, profesor de Investigación del CSIC, director científico del Bioteknologiako Ikerkuntza Kooperatiboko Zentroa / Center for Cooperative Research in Biosciences (CIC bioGUNE) en Bilbao

tructural, por otra. Las dos líneas se complementan muy bien y la gente se ha escogido de forma muy complementaria y con alta calidad. En ese aspecto somos casi únicos en España.

**José Luis Mascareñas:** El CIQUS está unido a la universidad. En ese sentido, lo que destaca es que se ha hecho una selección de personal y que estamos sometidos a un proceso de evaluación externa. Eso es una característica fundamental que le distingue de otros típicos centros universitarios.

**Miquel A. Pericàs:** Yo destacaría el hecho de seleccionar unos temas muy focalizados que, aunque evolucionando con el tiempo, son catálisis y energías renovables. También los mismos parámetros que he comentado antes, agilidad en la gobernanza y selección de personal. Yo creo que esto ha determinado el éxito que hayamos podido tener.

**Anales de Química:** ¿Qué conocimientos o herramientas os gustaría tener en este momento para hacer avanzar la investigación en vuestros institutos?

**Jesús Jiménez Barbero:** Yo creo que las tenemos todas. Los tres pilares a los que se refería antes Miquel están en nuestras manos. La gente que tenemos es lo suficientemente competitiva para buscar lo que nos falte.

**José Luis Mascareñas:** Dentro de la universidad el nivel de autonomía para altas y bajas de personal es menor y en ese sentido creo que sería deseable una mayor autonomía. A nivel de manejo pues también. El CIQUS no es una entidad jurídica y dependemos de la universidad para todo. En ese sentido no somos como el ICIQ ni como los centros del País Vasco.



Profesor José Luis Mascareñas, catedrático de Química Orgánica, director del Centro Singular de Investigación en Química Biolóxica e Materials Moleculares / Center for Research in Biological Chemistry and Molecular Materials (CIQUS), Universidad de Santiago de Compostela

**Miquel A. Pericàs:** Tal como han ido las cosas estos años no me puedo quejar de financiación. Quizá la preocupación más importante que tengo se refiere a la estabilidad de la financiación. Aquí en Cataluña se puso en marcha un sistema de financiación exitoso, pero hemos vivido del impulso inicial y ahora cada vez más dependemos críticamente de financiación externa. Cuando tú tienes un sistema como el del Max Planck y una sociedad que cree en ello como herramienta de creación de riqueza y de progreso, y que dota de un presupuesto estable a sus centros, que no solo cubre salarios sino también la posibilidad de que los capitanes tengan soldados trabajando en el laboratorio para entenderlos, esto para mí es envidiable y es a lo que deberíamos tender.

**Anales de Química:** La química española es la novena del mundo en número de artículos indexados y la séptima en citas recibidas. ¿Cómo valoráis este dato? ¿Consideráis que la química española está adecuadamente valorada en el sistema español de I+D?

**Jesús Jiménez Barbero:** Nuestros números son muy buenos, yo diría que espectaculares para el tamaño que tenemos y lo que somos. Estamos 3 o 4 puestos por encima del promedio de todos los ámbitos del saber tanto en ciencias como en humanidades. Sobre si estamos adecuadamente valorados en el sistema de I+D, no me atrevería a contestar. Yo creo que estamos donde debemos estar, pero no estoy convencido de ello tampoco.

**José Luis Mascareñas:** La química española se ha internacionalizado mucho los últimos años y está muy reconocida fuera. A la hora de poner los números, la cantidad de dinero que se dedica a la química esta por debajo

de los niveles de prestigio y de internacionalización que tenemos. En ese aspecto, yo creo que el reconocimiento está por debajo de lo que la química española se merece.

**Miquel A. Pericàs:** Estoy plenamente de acuerdo con lo que se ha comentado. Con los recursos que se han dedicado a la química en el país el impacto del trabajo que se hace a nivel bibliométrico global, el estar en séptimo lugar es espectacular. Yo, siendo menos políticamente correcto que Jesús, sí que diría que la sociedad valora mucho todo aquello que está relacionado con la vida. En la química pesa sobre nosotros la mala prensa. Sí que creo que socialmente no tenemos la consideración que deberíamos tener.

**Jesús Jiménez Barbero:** Yo creía que la pregunta no era desde un punto de vista social, sino que era de gestión. Creo que ha habido recortes a nivel nacional en todos los ámbitos y nos han afectado a todos.

**Miquel A. Pericàs:** Sí, en ese sentido estoy de acuerdo.

**Jesús Jiménez Barbero:** Socialmente por supuesto, no estamos bien considerados.

**Anales de Química:** ¿Cuál ha sido en vuestra opinión el mayor avance o contribución en química en los últimos diez años?

**José Luis Mascareñas:** Yo destacaré tres: el progreso en activación catalítica de enlaces inertes, la química bioortogonal que es compatible con biomoléculas y el despunte del grafeno.

**Jesús Jiménez Barbero:** La manipulación química de las células y de los procesos bioquímicos dentro de las células. Poder manipular a voluntad un proceso dentro de una célula con una reacción química me parece maravilloso.

**Miquel A. Pericàs:** Yo estoy de acuerdo. Quizás la conquista de la dimensión nano y después tenía apuntadas cuatro cosas relacionadas con catálisis: la organocatálisis, catálisis fotoredox, activación CH, cross-coupling CN, CO, CS.

**Anales de Química:** ¿Y cuáles son los retos que debería afrontar la química española del siglo XXI?

**José Luis Mascareñas:** Poner a punto los mecanismos para incorporar talento. Sin ellos va a ser imposible que podamos ser competitivos en ningún área.

**Miquel A. Pericàs:** En la misma línea de los comentarios de José Luis. Hacen falta cambios estructurales urgentes. El sistema debería ser capaz de abandonar la estructura piramidal e ir a un sistema de pilares que crecen. Que la gente, en su época de máxima creatividad, pueda incorpo-

rarse a la universidad pero como líderes capaces de llevar adelante un tema propio.

**Jesús Jiménez Barbero:** Estoy de acuerdo con todos. Programas como ICREA, Ikerbasque, etc., son absolutamente esenciales. Creo que nuestro reto y en donde más podemos aportar es en medioambiente. Todo lo que sea sostenibilidad es fundamental.

**Anales de Química:** ¿Existen retos específicos de la sociedad española a los que la química española debería responder?

**José Luis Mascareñas:** Dentro de un cambio en el modelo productivo del país hacia otro basado en la educación, la cultura y el conocimiento de la química española, con una tradición competitiva, puede participar (o liderar) este cambio.

**Jesús Jiménez Barbero:** Yo dudo que corramos el riesgo de desaparecer. Llevo años en dos centros de biología, e independientemente de cómo nos denominemos, los conceptos que se manejan son de química. Creo que siendo la ciencia central y, tanto aquí como en el CIB, somos absolutamente respetados porque nuestra visión molecular, nos llamemos como nos llamemos, es esencial y cada vez lo será más. Quizá desaparezca la nomenclatura pero desde el punto de vista conceptual es imposible que desaparezcamos.

**Miquel A. Pericàs:** Horizonte 2020 hace mucho énfasis en la investigación para hacer frente a retos y la gran mayoría de retos no son por definición únicos, son retos que solo se pueden abordar adecuadamente desde una perspectiva de colaboración. Respecto al tema de si podemos llegar a perder identidad o desaparecer, mi opinión está en el otro extremo. Creo que hemos abusado de la “chemical chemistry”.

**Todos:** ¿Qué quieres decir? ¿A que te refieres?

**Miquel A. Pericàs:** Química, química y química; o sea, creo que estando en entornos en donde haya químicos que podamos aportar cosas, biólogos, bioquímicos, ingenieros, etc., puede surgir algo que tenga mucho valor añadido sin perder identidad. Por ejemplo, Jesús ha comentado la interacción extremadamente positiva entre química y biología, pero hay otros puntos en los que, teniendo en cuenta la situación española respecto a materias primas y energía, podemos implicarnos en problemas de primera magnitud, desde la aplicación hasta la funcionalización de hidrocarburos de bajo peso molecular.

**José Luis Mascareñas:** En ese aspecto creo que, aunque es importante que la química sea una ciencia central, es indispensable cambiar la mentalidad tradicional que tenemos en la química española. En este país seguimos con una división clásica de la química reflejada en los departamentos universitarios tradicionales (Orgánica, Inorgánica, Analítica, etc.). Hace años que en otros países se ha cambiado a “Department of Materials Chemistry, Department of Catalysis, etc., y mientras no cambiemos nuestra mentalidad actual vamos a tener difícil encontrar nuestro sitio.

**Anales de Química:** ¿Como influye la situación política de cada una de vuestras comunidades autónomas en el funcionamiento de vuestros centros?

**Miquel A. Pericàs:** Desde que estoy a cargo del ICIQ hemos tenido distintos gobiernos y lo más positivo ha sido el compromiso de las distintas fuerzas políticas de no tocar el sistema de centros tal y como se había creado. Esto obedece a una circunstancia bastante excepcional, un respeto grande a Andreu Mas-Colell (Consejero de Economía y Conocimiento de la Generalitat), la persona que puso en marcha todo esto. A nivel de financiación, el dinero que

#### Resumen de temas tratados en esta Mesa redonda:

1. Diversidad del sistema español de investigación.
2. Como mejorar este sistema.
3. Universidades e investigación.
4. Exceso de doctores en España.
5. Singularidades de los distintos centros de investigación.
6. Conocimientos o herramientas necesarias en los distintos centros.
7. Valoración de la química en el sistema español de I+D.
8. Contribución más relevante de la química en los últimos diez años.
9. Retos de la química española del siglo XXI.
10. Retos específicos de la química española frente a la sociedad.
11. Influencia de la situación política de cada comunidad autónoma en el funcionamiento de los distintos centros.
12. Futuro de los distintos institutos.

recibe el ICIQ de la Generalitat ha pagado el precio de la crisis: tenemos congelada la cantidad que recibimos prácticamente desde 2008.

**Jesús Jiménez Barbero:** Yo me acabo de incorporar pero BioGune acaba de cumplir 10 años, dos cambios de gobierno y aquí estamos con una apuesta importante del Gobierno Vasco. Claro aquí también se han tocado los presupuestos, pero estamos consolidados. Yo soy optimista y creo que seguirá así en el futuro.

**José Luis Mascareñas:** Nuestra situación es diferente. Somos un centro universitario y aún así para nosotros influye muchísimo la situación política. En estos años han pasado por el gobierno distintos partidos políticos y ninguno tiene especial interés en la investigación. Lo único que les interesa es rentabilidad electoral a corto plazo y café para todos. Contentar a la mayoría y ya está. Hemos conseguido, de todas formas, un poco de financiación independiente de la financiación universitaria. Estamos consiguiendo algo y esperamos ir más allá. Creo que en el País Vasco y en Catalu-


ña hay una mayor sensibilidad política hacia la importancia de la investigación que aquí.


**Anales de Química:** Para terminar, con un futuro a corto plazo lleno de recortes en inversión en ciencia, inestabilidad política nacional e internacional, bandazos en la política científica nacional y europea, ¿sobrevivirán vuestros institutos a los próximos 15 años?

**Jesús Jiménez Barbero:** Mi opinión es que sí. No solo vamos a sobrevivir sino que vamos a ir más allá.

**Miquel A. Pericàs:** Yo soy optimista por naturaleza; si no, me habría quedado en el Departamento en Barcelona. No obstante, estoy seguro de que salir adelante no será fácil y costará mucho esfuerzo.


**José Luis Mascareñas:** Yo creo que el CIQUS sobrevivirá, pero va a depender mucho de las posibilidades que tengamos de mejorar nuestra capacidad para captar nuevo talento.



Add

Aldrich

Aldrich Chemistry Lecture

## Title of Lecture : Assembly Line Synthesis



**Prof. Varinder Aggarwal**  
Professor in Synthetic Chemistry  
Bristol University

**For more information, contact:**  
Assunta Romano  
Phone: +39 349 0089105  
e-mail: [assunta.romano@sial.com](mailto:assunta.romano@sial.com)

**Date:** April 28th, 2015

**Time:** Lectureship Opening at 11:30 - Lecture 12:00 - 13:00

**Place:** Universidad Complutense de Madrid; Aula Magna. Chem. Dept. Building A

**Presented By:** Prof. Varinder Aggarwal

**Overview**

In the biosynthesis of polyketides, Nature takes a simple building block and through a series of iterative enzymatic reactions (polyketide synthases (PKS)) manufactures a vast array of secondary metabolites, many of which display high chemical complexity and biological activity. We propose to try to emulate Nature's remarkable structural and functional diversity in assembly of polyketides through a related strategy. In particular we have taken simple boronic esters and carried out iterative homologations using primary<sup>1</sup> and secondary<sup>2</sup> lithiated carbamates, enabling us to grow carbon chains with control over both relative and absolute stereochemistry. Applications of this strategy to natural and non-natural products will be demonstrated. The secondary and tertiary boronic esters formed at the end of the homologation sequence can be converted into a range of functional groups.<sup>3</sup> I will show a new method for the stereospecific coupling of these hindered chiral boronic esters with aryl halides.


Finally, I will also describe our recent applications of organocatalysis to a short synthesis of the prostaglandin PGF<sub>2α</sub>

**The presentation will be given in English**



In collaboration with  
Universidad Complutense de Madrid  
[www.ucm.es](http://www.ucm.es)

Organizers:  
Prof. Miquel Angel Sierra: [sierra@ucm.es](mailto:sierra@ucm.es)  
Prof. Luis Casarribios: [icasarr@ucm.es](mailto:icasarr@ucm.es)



©2014 Sigma-Aldrich Co. LLC. All rights reserved. SIGMA-ALDRICH and ALDRICH are trademarks of Sigma-Aldrich Co. LLC, registered in the US and other countries. ADD Aldrich is a trademark of Sigma-Aldrich Co. LLC. Aldrich brand products are sold by affiliated Sigma-Aldrich distributors.

SIGMA-ALDRICH®

## Química 1950-2000

Josep Font Cierco

### INTRODUCCIÓN

**P**ara intentar responder al requerimiento de mi amigo Miguel Ángel Sierra, relacionado con obtener visiones –entiendo que complementarias– de cómo ha evolucionado la química española a lo largo de la segunda mitad del siglo xx, voy a bucear en mi memoria. No haré demasiado uso de información historicista precisa sino que, como hacen determinados pintores, utilizaré los pinceles de mis neuronas para retratar a *grosso modo* estos cincuenta años. Tampoco voy a citar muchos nombres relacionados con estas décadas, no sólo para no levantar ampollas si no los cito todos sino, y muy especialmente, para evitar que surjan lágrimas en mis ojos al evocar los que ya nos han dejado y con los que he tenido un afecto muy especial.

### PERÍODO ANTERIOR A 1950

Para entender la evolución de la química en España a partir de 1950 es necesario, primero, esbozar la situación de partida. En este año estaba cursando el tercer curso de un bachillerato de siete años que terminaba con un Examen de Estado que, superado, daba entrada a la universidad. La docencia que recibí de la química fue, en general, muy pobre aún cuando en los últimos cursos, y especialmente con el cambio del plan de bachillerato y la conversión del curso séptimo en un Curso Pre-universitario, nos dieron unas clases bastante avanzadas de química relacionadas con la biología (lípidos, azúcares, proteínas... algo de nucleótidos). Y es lógico que esto fuera así puesto que, como consecuencia de la Guerra Civil de 1936, la Facultad de Ciencias de la Universidad de Barcelona, la única de Cataluña, quedó prácticamente desmantelada de buenos catedráticos y la formación a partir de 1940 de los profesores de secundaria debió ser muy deficiente. Un solo dato es tremendamente significativo: en el período de once años entre 1940 y 1951, el número de tesis doctorales de la Sección de Química de esta Facultad fue de 12 (tesis, por otro lado, defendidas en la Universidad Complutense de Madrid, único lugar donde podían presentarse); y el

número de trabajos publicados en *Anales* procedentes de esta Sección fue de 31 (en *Anales* se publicaban mayoritariamente –por no decir exclusivamente– las investigaciones en el campo de la química). Y estas cifras no desmerecen a las referidas al período 1921-1936: ¡9 tesis doctorales y 28 publicaciones! Supongo que números semejantes podrían obtenerse del resto de Facultades (o Secciones de Química) y Farmacia del Estado. Debe recordarse también que para el año 1950 existían escasamente 12 centros universitarios que mantuvieran estudios de Química.

Es decir, al empezar la segunda mitad del siglo xx se partía prácticamente de cero. En efecto, los esfuerzos de profesores como José Ramón Fernández Luanco, Juan Agell i Torrens, José Casares, Enrique Moles, Emilio Jimeno Gil, Eugenio Mascareñas, Antonio García Banús, entre otros, y de organismos como la Institución Libre de Enseñanza en Madrid o la transformación autonómica de la Universidad de Barcelona, realizados a finales del siglo xix y los primeros treinta y cinco años del siglo xx, quedaron ahogados y aplastados por una convulsa sociedad. Solamente, y en parte, durante los años cuarenta el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y algunas universidades recogieron las migajas que quedaban del desastre anterior.



J. Font Cierco

Catedrático jubilado de Química Orgánica.  
Universitat Autònoma de Barcelona  
C-e: [josep.font@uab.cat](mailto:josep.font@uab.cat)

Recibido: 26/01/2015. Aceptado: 16/02/2015.



Figura 1. La informática en los años cincuenta

## ESTADO DEL ARTE EN 1950

En octubre de 1955 ingresé en la Universidad de Barcelona matriculado en el Curso Común que daba, una vez superado, entrada a las carreras “científicas”, Medicina, Farmacia y Ciencias (con las Secciones de Matemáticas, Física, Química, Biología y Geología). Las Facultades de Ciencias y Farmacia estaban ubicadas en el viejo edificio de la Plaza de la Universidad. El entorno y las facilidades materiales eran penosos: clases abarrotadas con más de cien alumnos, sórdidos laboratorios escasamente dotados y destartalados, prácticas reducidas y elaboradas por parejas, restricciones eléctricas, alumbrado de gas en las clases, ausencia de calefacción... los profesores poco o nada preocupados por una buena docencia y atención al alumno... Por un momento pensé seguir estudios de Medicina, pero la Química me atrajo más (llevaba el bagaje de la experiencia adquirida en un pequeño laboratorio que había montado en mi casa). De los cuatro cursos de esta ciencia tengo, en general, buen recuerdo de algunos profesores pero empañado por la vetusta e incomprensible docencia de otros –cuyo nombre no quiero mencionar–. Es de justicia resaltar la finura docente del profesor Coronas (Inorgánica), el conocimiento práctico-industrial del profesor Francisco Buscarons, el saber de su entonces adjunto profesor Enric Casassas (ambos de Analítica) y, sobre todo, la transferencia de conocimientos novedosos a la docencia, conocimientos adquiridos directamente de sus investigaciones, del profesor José Pascual Vila (Orgánica) del que hablaré más adelante.

La sombra del desgarró sufrido en España se alargó durante los años cincuenta. Hay que tener en cuenta, por ejemplo, que entre 1955 y 1960 en la Universidad de Barcelona (UB) no existía nada ni nadie relacionado con la determinación estructural, que se daban situaciones paradójicas como que un catedrático de Orgánica y Bioquímica de la Universidad de Oviedo viniera por traslado a la UB para explicar (?) Química Técnica, mientras el catedrático de esta especialidad se iba a Oviedo a explicar (?) Orgánica, que no existía una biblioteca de Química bien dotada (estaba dotada con algunas revistas especializadas pero no teníamos el *Chemical Abstracts* completo, sólo el *Beilstein*), que el único laboratorio en el que se traslucía



Figura 2. El laboratorio de Química Orgánica de la Universidad de Barcelona en 1860

algo de investigación competitiva de algún modo a nivel internacional era el de Química Orgánica. La decisión de continuar con la tesis doctoral en esta especialidad fue por tanto bastante sencilla.

## PUNTO DE INFLEXIÓN

Creo que la década de los 60 fue el punto de inflexión de la recuperación de la ciencia española, al menos en algunas disciplinas. El estado del arte en Química Orgánica de 1960 en la UB no era para echar las campanas al vuelo: no existía material de vidrio esmerilado (se trabajaba con corchos horadados y tubos de vidrio), las identificaciones de los productos de reacción se basaban en los puntos de fusión de derivados cristalinos y en los análisis elementales correspondientes, sólo había en toda la Facultad (en Físicas) un espectrofotómetro UV que proporcionaba manualmente las absorbancias punto por punto. Mi tesis, leída el 30 de junio de 1965, sólo contiene datos espectroscópicos de UV y de IR, estos últimos obtenidos, cuando ya finalizaba la tesis, con un espectrofotómetro Infracord Perkin 137, recientemente adquirido.

Sin embargo, la conjunción de un catedrático laborioso, eficiente y efectivo como el doctor José Pascual (1895-1979), con un “tridente” procedente del CSIC (Instituto Alonso Barba), doctores Manuel Ballester Boix (1919-2005), José Castells Guardiola (1925-) y Félix Serratosa Pallet (1925-1995) –que se habían formado en la cátedra del doctor Pascual y como postdoctores en Harvard (1949-51), Manchester (1952-56) y Boston (1955-57, MIT) respectivamente– impulsaron el hacer químico del laboratorio mixto a niveles europeos en pocos años. En los años de mi tesis recuerdo, como he dicho, la introducción de la espectroscopia IR, del material de vidrio esmerilado, de los rotavapores Büchi, de la cromatografía en capa fina y finalmente de la RMN protónica (Perkin-Elmer de imán permanente R-10 de 60 MHz): de todo ello podría explicar anécdotas jugosas en un laboratorio que continuaba vetusto, oscuro y sórdido pero con una alegre efervescencia. Pues quizás lo más importante fueron los cursos de doctorado y los seminarios internos del profesor Pascual y de los miembros de su equipo o de algunos investigadores extranjeros invitados que ya empezaban a visitarnos: se nos abrió una fantástica y extraordinaria ventana sobre las posibilidades y futuro de la Química Orgánica. Aprendimos las bases dinámicas de la reacción orgánica según las tesis de Ingold, las estructuras electrónicas basadas en los orbitales atómicos y moleculares, la relativamente fácil determinación estructural con los espectrómetros modernos, el aislamiento de sustancias puras (cromatografías varias), nuevos métodos de síntesis orgánica, etc. Por ejemplo, se pasó de identificar la presencia de determinados grupos funcionales mediante el análisis por combustión de derivados cristalinos con punto de fusión cortado, que hacía el avance de una síntesis un proceso largo y engorroso, a registrar un par de espectros y conocer qué había sucedido: un ejemplo paradigmático lo fue la determinación estructural de los reductodímeros de la (+)-(R)-pulegona; este tema le llevó al doctor Pascual la publicación de 12 trabajos entre 1961 y 1978 junto con la



Figura 3. XII Biental de la RSEFQ de 1965 en Salamanca. Joaquín Pascual de Teresa, Antonio González e Inés Sánchez-Bellido

dirección de 7 tesis doctorales. El problema se resolvió una vez se obtuvieron espectros de RMN, primero de 60 MHz y después de 100MHz.

Don José Pascual se licenció en Farmacia y Química en la UB en los años 1916 y 1917 respectivamente. Se doctoró en Ciencias Químicas bajo la dirección de Antonio G. Banús, en enero de 1922, y en diciembre de este mismo año obtuvo por oposición la Cátedra de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca. Completó estudios durante dos semestres (1922 y 1923) en Freiburg (Alemania) con H. Wieland (Nobel en 1927) investigando sobre ácidos biliares y no se adaptó al ritmo de trabajo salmantino (el rector Unamuno le reprendía por ser demasiado laborioso), trasladándose a Sevilla en 1925 donde estableció por aquellos tiempos un moderno y ejemplar laboratorio de Química Orgánica en los sótanos de la Facultad: laboratorios que el rector de la universidad, en una visita de Alfonso XIII a Sevilla, mostró al rey como prueba del avance científico español (“Majestad le presento al doctor Pascual, es catalán pero buena persona...”).

En la década de los 60 los laboratorios de la cátedra del doctor Pascual estaban llenos a rebosar y la financiación fluía más o menos en forma regular, gracias a las relaciones con el CSIC (Lora-Tamayo), y mediante ayudas de la Fundación Juan March y de ciertos contratos con organismos norteamericanos (Department of Agriculture, Aerospace Research Laboratories) e industrias españolas (Sandoz, Laboratorios OM...). Incluso una ayuda del Comité Conjunto Hispano-Norteamericano para la Cooperación Científica y Tecnológica permitió la puesta al día de la Biblioteca de Química (“el Seminario”) con la donación de colecciones completas de revistas como *J. Am. Chem. Soc.*, *J. Org. Chem.*, *Chemical Abstracts* y otras.

Por último, y no menos importante, los que se licenciaban y doctoraban en Química (Orgánica, pero también en Analítica u otras especialidades) tenían unas amplias perspectivas de trabajo, bien mediante estancias en el extranjero, bien mediante las múltiples ofertas de empleo gracias a la eclosión de la industria química (laboratorios farmacéuticos, de esencias y perfumería, de pesticidas, polímeros, etc.). Es evidente que las promociones de estos años levantaron el país con su dedicación y esfuerzo.

Todo lo que llevo dicho, quizás escorado hacia Catalunya y más concretamente Barcelona, se repetía en otros lugares de la piel de toro: Madrid (Lora-Tamayo), Santiago de Compostela (Ribas), Sevilla (García González), Tenerife (Antonio González)... Donde había profesionales dispuestos a trabajar, a pesar de todos los condicionamientos ideológicos del sistema dictatorial, se podía contactar y seguir la evolución y revolución de la Química que tenía lugar allende las fronteras. Ya en 1960 se celebró en Barcelona el XXXII Congreso Internacional de Química Industrial con la asistencia de numerosos científicos mundiales (¡incluso rusos!), y en los años siguientes dieron charlas y seminarios diversos profesores visitantes especialmente del mundo anglosajón (por ejemplo, recuerdo al doctor R. S. Becker de Houston que, en 1962, nos introdujo en las posibilidades de comprensión de las reacciones químicas mediante los orbitales moleculares y a Alan Katritzky, amigo de Castells de la época de Manchester) aunque también germánico (Walter Reppe dio charlas en la UB, quizás también en 1960, y de ahí le vino probablemente a Serratosa su interés por la química de los alquinos).

#### DESARROLLO DE LA QUÍMICA PARALELO AL CAMBIO DE RÉGIMEN

Un hito importante fueron los encuentros o reuniones nacionales de especialidades químicas –primero sin cobijo de nadie y después acogidas por la Real Sociedad Española de Química–. La primera de Química Orgánica tuvo lugar en 1966 en el Monasterio de Santa María de Huerta y creo que fue crucial para el despegue de esta especialidad, celebradas regularmente cada dos años. En estas Reuniones, sin ningún encorsetamiento jerárquico, se trataban aspectos científicos pioneros (nuevas técnicas instrumentales, nuevos métodos sintéticos, nuevas teorías) pero también aspectos educativos y organizativos.

Las estancias posdoctorales de muchos de nosotros fueron pieza fundamental del desarrollo posterior. Cada quince-veinte años puede considerarse que existe un cambio generacional. En Química Orgánica se cuentan con los dedos de una mano los pertenecientes a la generación de los nacidos antes de la guerra española (digamos en-

tre 1920 y 1935) que realmente hayan podido contribuir positivamente en esta ciencia (Antonio González, Rafael Pérez Alvarez-Ossorio, Francisco Fariña, José Elguero... Y el "tridente" catalán ya mencionado). Los pertenecientes a la generación inmediatamente posterior a la guerra civil encontramos más posibilidades y tuvimos más campo para correr (aquí ya no voy a citar nombres). Las estancias postdoctorales nos abrieron los ojos a lo que estaba sucediendo, aprendimos idiomas y quiero creer que fuimos los que abonamos el futuro de las generaciones posteriores, es decir, los que ahora llevan la química a niveles internacionales, cosa que nuestros maestros ni remotamente sospechaban.

Cuando se escriba la historia española de la segunda mitad del siglo xx, en cualquiera de sus actividades, no podrá pasarse por alto la transición del sistema político dictatorial vigente en el país durante cuatro largas décadas al sistema democrático establecido después de 1975. La producción científica creció exponencialmente a partir de este año, tanto en cantidad como en calidad. Varios factores actuaron de motor de este crecimiento: *a)* La reinserción de la mayor parte de los investigadores que, en mayor número y siguiendo los pasos de la generación anterior, habían ido a formarse al extranjero (USA, UK, Canadá, Francia, Alemania, Bélgica, etc.); *b)* el establecimiento de Planes Nacionales de subvención competitivos, de becas para la formación de doctores y ayudas para estancias postdoctorales para aquellos que demostraran una cierta calidad en sus proyectos e investigaciones; *c)* la creación y dotación de nuevas universidades e institutos del CSIC o autonómicos; *d)* las ayudas procedentes de los gobiernos autonómicos; *e)* la fructífera colaboración y relación de los nuevos profesores con sus mentores extranjeros que los habían acogido. Deben mencionarse expresamente nombres de científicos-políticos que lucharon por este desarrollo, desde Federico Mayor Zaragoza hasta Javier Solana, pasando por José M. Maravall, Carmina Virgili, Juan Manuel Rojo, Alfredo Pérez Rubalcaba... Además de los Planes Nacionales se promulgó la Ley de Reforma Universitaria, se estabilizó el profesorado (idoneidades), etc. La creación de nuevas Universidades y Centros de Investigación, al final de los sesenta y durante toda la década de los 70, fue también crucial; en estos nuevos centros se aglutinaron grupos de trabajo que han sido muy fructíferos: por ejemplo, en Barcelona se reubicó la Facultad de Farmacia, se levantó una nueva Facultad de Química, se creó la Universidad Autónoma de Barcelona, se remodeló el Instituto Químico de Sarriá, etc. Y no se debe dejar de citar que, en las últimas décadas del siglo xx, se crearon nuevas universidades (y en consecuencia pudieron encontrar trabajo los investigadores bien formados) como la de Girona, Rovira i Virgili (Tarragona), Lleida. Y en casi todas las provincias españolas se repetía este hervor científico.

Aún cuando el porcentaje del PIB español dedicado a investigación y desarrollo no aumentara espectacularmente, los fondos públicos invertidos y la dedicación y el ánimo de los investigadores hizo el milagro de ponernos dentro del tren de los países desarrollados (aunque fuera en el furgón de cola). A finales del siglo xx el porcentaje del PIB dedicado a R+D era del 1,0%, lejos aún de la cifra que alcanzaban los países de la cabecera del tren (2,5%) pero muy por encima de la que teníamos en 1960 (0,5%).

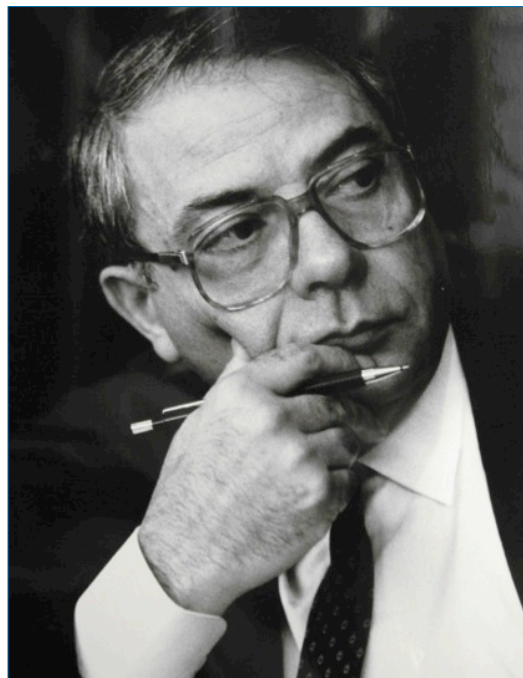


Figura 4. Hace ya unos años...

Lástima que la sociedad civil, a través de de los medios de producción e innovación, de fundaciones o donaciones, no contribuyera de modo esencial; aunque también es cierto que se incrementaron las relaciones universidad-empresa mediante contratos, convenios, asesorías, etc., canalizadas por las oficinas de transferencia tecnológica de los organismos públicos (pero nunca han sido como las existentes en los países tecnológicamente más competitivos).

#### A MODO DE CONCLUSIÓN

Llegados a este punto, el que firma este escrito si debiera hacer un cuadro más preciso de los decenios democráticos tendría que utilizar pinceles y pinturas más finos y delicados y dar nombres de las instituciones que han destacado en sus respectivos campos científicos, dar nombres de los investigadores que, por ejemplo en Química, están en la plenitud de su trabajo y se codean en las revistas de prestigio con los mejores del mundo. Pero ello requeriría más espacio del que se me ha otorgado, sería otro tipo de manuscrito y probablemente también sería más incómodo para el autor y para el lector. Espero que los artículos que me seguirán sean más precisos a la hora de indicar quienes han sobresalido en Química en España a lo largo de la segunda mitad del siglo xx. Porque de buenos químicos/as en España, adscribibles a las generaciones de los nacidos en las décadas de los 40-60... haberlos/las... haylos/las... y muchos/as. Desde 1950 al 2000 los químicos españoles hemos dado un salto enorme, hemos contribuido significativamente al conocimiento de esta ciencia... con nombres reconocidos internacionalmente pero, seamos humildes, aún nos falta trascender algún paradigma y ayuda para que uno de los nuestros, trabajando aquí, sea mundialmente premiado con un Nobel.



## La Química española vista por sus protagonistas

José Elguero

Volví a España en enero de 1980. Desde que acabé la carrera (1957) hasta diciembre de 1979 estuve en Francia, primero en Montpellier (donde hice la tesis, 1961, bajo la dirección de Robert Jacquier) y luego en Marsella, siempre en el CNRS. Pero no perdí nunca el contacto con España (dichas ciudades no están lejos de la frontera), entre otras cosas porque varios de mis compañeros de curso hicieron su tesis en Madrid (José Manuel Sañudo, José M.<sup>a</sup> Fernández Navarro, José Luis Sagrera, Ovidio Laguna, Miguel Ángel Bustos,...). Otra razón importante fueron los estudiantes españoles que vinieron a Francia a hacer, bien su tesis (Rosa M.<sup>a</sup> Claramunt) bien estancias posdoctorales (Javier de Mendoza, Carmen Pardo, Modesta Espada, Pelayo Camps...).



Foto 1. Aula Magna, 1954

En junio de 1965 presenté los resultados de mis trabajos en Salamanca (XII Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Física y Química). Entre el público estaba **José Pascual Vila**, el químico orgánico español más prestigioso en aquellos tiempos. Acabada la charla me dijo con severi-

dad que no estaba de acuerdo con mi nomenclatura ni con mis conclusiones (he olvidado, ¿tautomería? ¿protonación de enaminas?). Simples desavenencias. Tuve la impresión de hablar con alguien que conocía muy bien el Karrer (Pablo Karrer, Tratado de Química Orgánica, 1950, el libro que usábamos en la Universidad Central) cuando ya había sido publicado el Finar, por no decir la obra magna de Pauling. Me quedé un poco desilusionado, afortunadamente conocí a otros dos personajes.

**Manuel Ballester Boix** (alumno del precedente, como la mayoría de los grandes químicos catalanes), fue invitado a dar una conferencia en Montpellier en una época en la que yo era el único español en la Facultad de Ciencias (había algunos franceses, hijos de exiliados republicanos). Habló de espectroscopía ultravioleta y visible, cómo un físico-químico con buenos fundamentos cuánticos y grandes conocimientos de química orgánica. Por aquel entonces, se daba allí un curso muy pragmático (reglas de Woodward, etc.) y la conferencia de Ballester causó sensación y yo me sentí inmensamente feliz.

**Heribert Barrera**, licenciado en Física y en Matemáticas por la Universidad de Montpellier (años 1939-1952), Doctor en Ciencias Físicas por la Sorbona, trabajó en el CNRS y regresó a España en 1952. Cuando le conocí era profesor de la UAB. Organizábamos unas conferencias mediterráneas de química física (Marsella, Montpellier, Barcelona) en Perpiñán (entonces dependía de Montpellier, hoy tiene Universidad propia). Cada uno hablaba en su idioma (los catalanes en castellano), al final de cada conferencia Barrera se levantaba y, sin haber tomado nota alguna, resumía la conferencia en diez minutos en el otro idioma. Eso en sí ya era sorprendente, pero lo más extraordinario era que el resumen ¡era mucho más claro que la conferencia! Nunca he vuelto a conocer a alguien así.

Mi primer contacto serio con los químicos orgánicos españoles tuvo lugar durante la reunión del grupo de química orgánica (hoy GEQOR) en Santa María de Huerta en 1966. No me puedo resistir a reproducir la relación de participantes (Tabla 1) y el programa de la reunión (Tabla 2). Por como escriben mi apellido se nota que la lista la mecanografió un catalán.

La cosecha ha sido severa. Es verdad que han pasado casi cincuenta años. Tuve el honor de pronunciar la necrológica de Félix Serratosa, en la primera de las conferencias que llevan su nombre (15 de enero de 1996). Afortunadamente muchos quedan (quedamos) vivos y, además, nos llevamos muy bien. Pero aún duele la ausencia de más de uno.

En 1981 tuvo lugar en La Toja, la IX Reunión de Química Orgánica. Hacía poco que trabajaba en el Instituto de Química Médica, donde había obtenido una plaza de Investigador Científico con la bendición de Ramón



J. Elguero

Instituto de Química Médica  
CSIC  
C-e: [iqmbel17@iqm.csic.es](mailto:iqmbel17@iqm.csic.es)

Recibido: 25/02/2015. Aceptado: 03/03/2015.

**Tabla 1.** Participantes en el primer GEQOR

<u>RELACION DE PARTICIPANTES</u>	
<p><b>BARCELONA. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Camps, Francisco  <u>Castells Guardiola, José</u>                      Febrer Canals, M<sup>a</sup> Angeles<sup>†</sup>                      Font, José                      Mestres, Ramón                      Moreno, Marcial<sup>†</sup>                      Serratos Palet, Félix<sup>†</sup></p> <p>Bastús, Juan                      Gasull, Eugeni<sup>†</sup>                      Gomis, Pedro</p> <p><b>BARCELONA. Instituto Químico de Sarriá</b></p> <p>Bonet Sugrañes, Juan Julio<sup>†</sup>                      Gassiot Matas, Miguel                      Irrure Pérez, José                      Pascual Calveras, José Oriol<sup>†</sup>                      Sanz Burata, Manuel<sup>†</sup>                      Victory Arnal, Pedro<sup>†</sup></p> <p><b>LA LAGUNA. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Bretón Funes, José Luis</p> <p><b>MADRID. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Fernández Braña, Miguel                      Márquez Salamanca, Cecilio  <u>Meléndez Andreu, Enrique</u><sup>†</sup>                      Pérez Alvarez-Ossorio, Rafael                      Sánchez del Olmo, Víctor                      Soto Cámara, José Luis</p> <p><b>MADRID. Instituto de Química (C. S. I. C.)</b></p> <p>Bernabé Pajares, Manuel<sup>†</sup>                      Calderón Martínez, José<sup>†</sup>                      Díaz García-Mauriño, Teresa                      Fernández Alvarez, Eldiberto<sup>†</sup>                      García Muñoz, Guillermo<sup>†</sup>                      Gómez Parra, Vicente</p>	<p>Martín Municio, Angel<sup>†</sup>                      Martín Ramos, M<sup>a</sup> Victoria<sup>†</sup>                      Mateo López, José Luis<sup>†</sup>                      Ribera Blancafort, Antonio<sup>†</sup></p> <p><b>MADRID. Empresa Nacional "Calvo Sotelo"</b></p> <p>Angulo Aramburu, Jerónimo</p> <p><b>MURCIA. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Bonmatí Limorte, M<sup>a</sup> del Carmen<sup>†</sup>                      Guzmán Giménez, Ginés<sup>†</sup>                      Lozano Teruel, José Antonio</p> <p><b>SALAMANCA. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Pascual Teresa, Joaquín<sup>†</sup>                      Sánchez Bellido, Inés                      Aguado Rodríguez, Antonio</p> <p><b>SANTIAGO DE COMPOSTELA. Facultad de Ciencias</b></p> <p><u>Ribas Marqués, Ignacio</u><sup>†</sup>                      Seoane Bardanca, Eliseo<sup>†</sup></p> <p><b>SEVILLA. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Fernández-Bolaños Vázquez, José M.<sup>†</sup>                      García González, Francisco<sup>†</sup>                      Gómez Sánchez, Antonio<sup>†</sup></p> <p><b>VALENCIA. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Sánchez Parareda, Ildefonso<sup>†</sup>                      Sánchez Parareda, Juan                      Viguera Lobo, José M<sup>a</sup><sup>†</sup></p> <p><b>VALLADOLID. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Alonso Cermeño, Felisa                      López Aparicio, Fidel Jorge<sup>†</sup></p> <p><b>ZARAGOZA. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Barluenga, José                      Gavilán Rodríguez, José M<sup>a</sup><sup>†</sup>                      Gómez Aranda, Vicente<sup>†</sup>                      Gómez Beltrán, Fermín<sup>†</sup>                      Ruiz Arbeloa, Lourdes</p> <p><b>MONTPELLIER. Facultad de Ciencias</b></p> <p>Elgueró, José</p>

**Tabla 2.** Programa del primer GEQOR (enmarcados sus tres más importantes artículos)

<u>PROGRAMA DE LA REUNION</u>	
<b>Miércoles 30 de Marzo</b>	
9, 30 h.	Charla de bienvenida y presentación de la reunión.
10 h.	Métodos cromatográficos preparativos: columna, fase vapor, capa fina. (Dr. Font, Dr. Camps).
11 h.	Intermedio.
11, 30 h.	Discusión sobre la ponencia anterior. Problemas particulares campos de aplicación, experiencia personal.
17 h.	Adaptación de terminología científica utilizada en Química Orgánica, al castellano. Situación actual, entidades que se ocupan del problema, soluciones propuestas, etc. (Dr. Calderón).
<b>Jueves 31 de Marzo</b>	
9, 30 h.	R. M. N. en Química Orgánica. (Dos sesiones de exposición de 45 minutos, seguidas de discusión, con un intermedio de media hora). (Dr. Castells).
17 h.	Enseñanza de la Química Orgánica en la Universidad: cursos magistrales, seminarios, prácticas. (Prof. Pérez A. Ossorio).
<b>Viernes 1 de Abril</b>	
9, 30 h.	Métodos de trabajo modernos en los que conviene ir pensando: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Espectros de masas. (Dr. Ribera)</li> <li>b) Resonancia de spin electrónico.</li> <li>c) Dispersión óptica rotatoria y dicroísmo circular (Dr. Meléndez).</li> </ul>
17 h.	Centros de investigación universitarios y no universitarios. Organización, personal, interconexiones. (Prof. López Aparicio).
<b>Sábado 2 de Abril</b>	
9, 30 h.	La Química Orgánica y sus campos de aplicación tecnológica. (Dr. Angulo).
11, 30 h.	Cambio de impresiones sobre el desarrollo y utilidad de la reunión, conveniencia de hacerla periódica, posibilidad de creación de una Sección de Química Orgánica dentro de la Real Sociedad Española de Física y Química.
Santa María de Huerta, 1966	

Madroñero y la ayuda inestimable de Carlos Corral. Me invitaron a dar una charla (aún era yo un bicho raro) y me pidieron que evaluase la investigación que se hacía en aquellos años en diversas universidades y centros. Con ese propósito, leí las publicaciones de *Anales* de los últimos años y llegué a la conclusión de que en la mayoría de los trabajos la única razón para haberlos realizado era la de continuar otros trabajos anteriores del mismo grupo. Era yo por entonces gran admirador de Juan Antonio Bardem (y lo sigo siendo). Parafraseando su célebre quinteto en *Las Conversaciones de Salamanca* (1955): “El cine español hoy es políticamente ineficaz, socialmente falso, intelectualmente ínfimo, estéticamente nulo e industrialmente raquíto”) dije que “La química orgánica española hoy es económicamente ineficaz, científicamente ínfima, internacionalmente nula e industrialmente raquíto”. Provocador, quizás, pero lo importante es que hoy sería totalmente falsa en todos sus apartados.

En 1985 tuvo lugar una reunión en el Palacio de La Magdalena, auspiciada por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT) y por el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) (Tabla 3). Se llamó “Tendencias actuales en química”.

**Tabla 3.** Composición del panel

Director: Luis Antonio Oro	
Secretario: Pablo Espinet Rubio	
Ulises Acuña Fernández	Roberto Fernández de Caleyá y Álvarez <sup>†</sup>
José Barluenga Mur	Salvador Montero Martín
Francisco Camps Díez	Marcial Moreno-Mañas <sup>†</sup>
Ernesto Carmona Guzmán	Guillermo Munuera Contreras
Jaime Casabó Gispert	Jesús Pajares Somoano
Manuel Cortijo Mérida	Alfredo Sanz Medel
Gerardo Delgado Barrio	Miguel Valcárcel Cases
José Elguero Bertolini	

Dio lugar a un informe del cual he extraído algunos párrafos:

“Creo que la única manera de evitar distorsiones que entorpezcan el desarrollo de la Química en España y



**Foto 2.** Con Javier López Facal, noviembre de 2014

abusos que empañen el prestigio de nuestros investigadores más eminentes es *ampliar y renovar*. El conjunto de personas que deciden el porvenir de nuestra disciplina (censores, evaluadores, comisiones, juntas de gobierno, asesores...) debe ser lo más amplio posible, dando rápidamente entrada a los elementos más jóvenes. Con una base amplia donde escoger, se deben renovar las personas con relativa frecuencia (evitando una permutación circular). Nada más sano que ser juzgado después de haber sido juez.”

.../...

“De las cuatro ramas de la Química aquí presentes, yo diría que la Química Orgánica es la que tiene el nivel más homogéneo; la Química Inorgánica de calidad se concentra en tres o cuatro sitios; la Química Física es aceptable a nivel de métodos instrumentales y claramente deficiente en termodinámica; finalmente, la Química Analítica española es un desastre. He dejado aparte la Química Cuántica, que yo diría que está por delante en calidad y cantidad relativa.”

.../...

“La Catálisis es un tema clave que pide la colaboración de todas las ramas de la Química, pues en todas interviene. En España la Catálisis parece un espejo roto: trozos de calidad incapaces de restituir una imagen coherente.”

Lo que escribí entonces se defiende bien con apenas algunas apostillas.

“Muchas deficiencias que se señalaron entonces han sido subsanadas (de una manera espectacular en lo que concierne a la Catálisis) [Aditivo: **Avelino Corma**]. La reacción de los químicos analíticos fue bastante airada. Pero algunos de ellos reconocen que su enojo tuvo consecuencias positivas [Aditivo: **Miguel Valcárcel**]. Los buenos inorgánicos ya no sólo están en Zaragoza, Sevilla y un par de sitios más: ahora pequeñas Universidades [Aditivo: **Huelva**] tienen excelentes Departamentos de Química Inorgánica.

Otro episodio que ha quedado grabado en mi memoria es la creación por Roberto Fernández de Caleyá y Pedro Pascual de la CNEAI que fue el origen de los sexenios (los célebres gallifantes).

**Tabla 4.** Composición de la comisión que reglamentó la concesión de los sexenios

Comisión Nacional Evaluadora de la Actividad Investigadora, CNEAI [octubre de 1989]	
Presidente: Pedro Pascual <sup>†</sup>	José Antonio García Durán de Lara
Juan Marichal <sup>†</sup>	Salvador Giner
Andreu Mas Colell	Fernando González Bernáldez <sup>†</sup>
Juan José Linz <sup>†</sup>	Amable Liñán Martínez
Manuel Cardona <sup>†</sup>	Gabriela Morreale de Escobar
Javier Aracil	Martín de Riquer <sup>†</sup>
Miguel Artola Gallego	José María Segovia de Arana
Justino Duque	Tomás Vives Antón
José Elguero Bertolini	

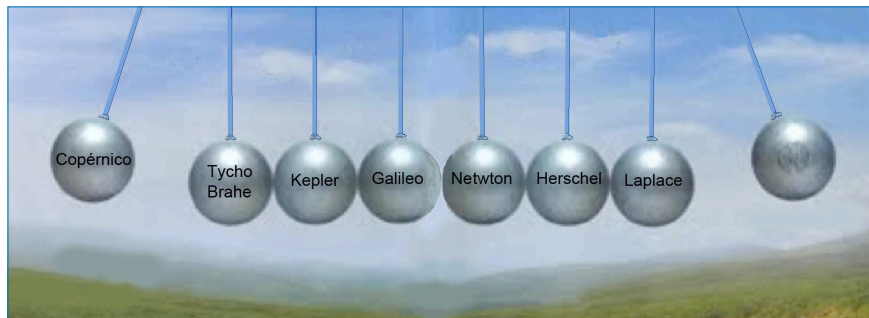


Figura 1. Péndulo o cuna de Newton

¿Qué queda de tantas horas pasadas en reuniones, comisiones, jurados...? Se aprende mucho pero lo más importante son las personas que uno conoce. ¿Cómo si no alguien como yo hubiera conocido a aquellas que figuran en las tablas que he citado? Y quedan las reuniones en Barcelona para otorgar las Distinciones de la Generalitat para la Promoción de la Investigación Universitaria (presidido por Andreu Mas Colell), el Congreso de Miraflores cuando cumplí 65 años, el Patronato de la Fundación “Residencia de Estudiantes”, el Consejo Social de la UAM y, por supuesto, el CSIC.

¿Qué he podido aportar a mi país (aún único)? Método, tesón, pasión, convencimiento de que los modestos también contribuimos al saber. Hay gran ciencia y pequeña ciencia. Para simplificar enseñamos la historia de la astronomía cómo si sólo una ristra de grandes sabios la hubieran hecho (Figura 1).

Pero si leemos los grandes artículos de la ciencia y miramos a quienes citan, veremos muchos nombres célebres, pero también a muchos modestos. Pueden hacer la prueba con el trabajo de Woodward y Hoffmann “The Conservation of Orbital Symmetry” (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 1969, 8, 781-932). Todos los niños saben que para construir presas en los arroyos no bastan piedras grandes. Hay que llenar los huecos que estas dejan con piedras pequeñas, si no el agua se escapa. Las piedras pequeñas son más fáciles de encontrar y de transportar. Quizás por ello haya yo acarreado tantas.

¿Balance? No he sido un químico como Félix Serratos o Josep Castells en mi generación, ni como Julio Del-

gado Martín o José Barluenga, diez años más jóvenes, ni como (mejor no nombrarlos) los numerosos químicos de gran prestigio que hoy tienen entre 45 y 65 años. Modesto pero necesario como el eslabón de Félix Ruiz de Arcaute (Figura 2).



Figura 2. Lápida que recuerda una frase muy querida del gran espeleólogo hispano-belga que falleció en la Pierre Saint Martin

# Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D: un clásico en el estudio de reacciones mediadas por metales de transición en el siglo XXI

Mar Gómez Gallego

**Resumen:** A pesar de disponer de las herramientas adecuadas, en los últimos años hemos asistido a la sustitución gradual de la investigación experimental en mecanismos de reacción por una investigación casi exclusivamente computacional. Sin embargo, cada vez se cuestionan más los cursos de reacción computacionales que carecen por completo de evidencias experimentales, lo que pone en primera línea aquellas metodologías clásicas que sean compatibles con la computación y que proporcionen la máxima información con el mínimo coste experimental. Los *Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D (EICs)* se han ido posicionando en los últimos años, adquiriendo poco a poco cada vez mayor protagonismo y convirtiéndose en la herramienta elegida por muchos investigadores para dar cuerpo a sus resultados experimentales/computacionales. Tras hacer una revisión de los fundamentos de los EICs y su interpretación, se discute su papel relevante en el estudio mecanístico de las reacciones de activación C-H y se plantean algunas cuestiones fundamentales sobre la forma en que se determinan experimentalmente.

**Palabras clave:** Efectos isotópicos cinéticos, Mecanismos de reacción, Reacciones mediadas por metales de transición. Activación C-H.

**Abstract:** In spite of having the adequate tools, in the last 20 years we have witnessed the gradual replacement of the experimental mechanistic studies by a computational research. However, fully computational mechanistic studies are now being questioned, which places in the front line those classical methodologies computationally friendly and able to give direct information about a reaction mechanism with the minimum experimental cost. In this regard, *Kinetic Isotope Effects (H/D) (KIEs)* are very well positioned and in fact have become the mechanistic tool of choice for many organometallic researchers. In this article and after a revision of the fundamental concepts, we discuss some relevant aspects of the study of the metal-mediated C-H activation reactions and discuss fundamental questions about their experimental determination.

**Keywords:** Kinetic isotope effects, Reaction mechanisms, Transition metal mediated reactions, C-H Activation.

## 1. INTRODUCCIÓN

Cualquier químico sabe que conocer el mecanismo de una reacción es la única forma de poder controlarla, algo fundamental tanto si se quiere optimizarla para obtener beneficios de ella como si lo que se pretende es inhibirla por tratarse de un proceso competitivo no deseado. Desde mediados del siglo xx el desarrollo de metodologías experimentales para obtener información sobre la transformación de *Reactivos* en *Productos* (Química Orgánica Física o Physical Organic Chemistry) ha sido paralelo a los avances de la química y en particular de la química orgánica.<sup>[1]</sup> De este modo, hoy disponemos de una serie de herramientas bien establecidas (*clásicas*) para el estudio de mecanismos de reacción, que aportan información en dos niveles bien diferenciados. El primero, más básico, está constituido por aquellas metodologías experimentales que se centran en el estudio de los *Productos*, proporcionando datos muy útiles para plantear-formular uno o varios caminos de reacción posibles. En este grupo se incluyen, entre otros, los *Experimentos*

*con Trazadores* (químicos o isotópicos), los *Experimentos de Cruce* y el *Aislamiento y Caracterización de Intermedios de Reacción*. El segundo grupo de herramientas mecanísticas proporciona una información mucho más interesante, ya que aportan datos sobre lo que realmente ocurre *durante* el proceso. En concreto proporcionan información sobre el *Estado de Transición de la Etapa Lenta (plv)*, la etapa que determina el curso de la reacción. Este bloque de herramientas mecanísticas se basa en medidas cinéticas pero va mucho más allá de la simple determinación de la *Ecuación de Velocidad*. Estamos hablando de los *Parámetros de Activación* (Entalpía y Entropía de Activación), de los *Efectos Isotópicos Cinéticos*, de los *Efectos Electrónicos* (correlaciones de Hammett y Taft) e incluso de los *Efectos del Disolvente*. Aunque todas estas herramientas mecanísticas se han desarrollado para el estudio de reacciones en química orgánica, está bien establecido que son igualmente válidas para el estudio de reacciones organometálicas.<sup>[2]</sup>

A pesar de disponer de las metodologías adecuadas, en los últimos 20 años hemos asistido tanto en química orgánica como en química organometálica, a la caída progresiva de la investigación experimental en mecanismos de reacción, hasta unos niveles que han hecho saltar las alarmas sobre el fin de una manera de entender y estudiar la reactividad química. En el caso particular de las reacciones organometálicas es cierto que no siempre son fáciles de estudiar. La presencia de un metal que puede cambiar su estado de oxidación, geometría y ligandos en el curso de una reacción, introduce una complejidad adicional al estudio mecanístico que las reacciones orgánicas no tienen. Es muy frecuente que las reacciones organometálicas presenten cinéticas complejas, o que combinen varios ciclos catalíticos en un mismo proceso, con vías muertas,



Dpto. Química Orgánica  
Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Complutense  
C-e: [margg@quim.ucm.es](mailto:margg@quim.ucm.es)

M. Gómez Gallego Recibido: 09/03/2015. Aceptado: 13/03/2015.

e intermedios comunes a varios ciclos. Todos estos factores pueden justificar que exista cierta reticencia a abordar una investigación mecanística que necesariamente requiere un coste extra de tiempo de experimentación y una formación muy específica en los investigadores, pero que no siempre tiene garantía de éxito. A estas reflexiones hay que añadir que los químicos teóricos han sido capaces, en un período de tiempo relativamente breve, de poner a nuestra disposición herramientas computacionales sólidas y que están al alcance de casi todos, con lo que hemos asistido a la sustitución gradual de la investigación experimental en mecanismos de reacción por una investigación casi exclusivamente computacional. En este escenario no puede extrañarnos que hayan surgido voces en diversos foros profetizando el final de la experimentación mecanística y dando la bienvenida a una aproximación teórica de la reactividad en cualquiera de sus niveles (explicativo, predictivo).

A pesar de todo, el abuso de la computación ha tenido un coste. Cada vez se cuestionan más los cursos de reacción que carecen por completo de evidencias experimentales, lo que de alguna manera pone en primera línea aquellas metodologías clásicas que sean capaces de proporcionar la máxima información con el mínimo coste experimental. No resulta sorprendente por tanto, que uno de los clásicos de la investigación mecanística, *los Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D (EICs)*, haya ido adquiriendo poco a poco cada vez mayor protagonismo, convirtiéndose en la herramienta elegida por muchos investigadores para dar cuerpo a sus resultados experimentales/computacionales. Las razones de este resurgimiento son varias. Por una parte los EICs no tienen un excesivo coste experimental y proporcionan información mecanística directa. Por otra, son perfectamente compatibles con la computación, ya que basta con realizar el cálculo de una coordenada de reacción con H/D y comparar los datos teóricos con los obtenidos experimentalmente, para aceptar o rechazar una propuesta mecanística a estudio. Finalmente, y no podemos ser ajenos a ello, en la actualidad una gran parte de la comunidad científica tiene un enorme interés por conocer y controlar de forma eficiente los procesos que impliquen activación de enlaces C-H (X-H), reacciones de transferencia de hidruro, generación de  $H_2$ , etc., todas ellas idóneas para ser estudiadas mediante EICs de H/D. En este artículo, tras hacer un breve resumen de los fundamentos de los EICs, se discute su papel relevante en el estudio mecanístico de las reacciones de activación C-H y se plantean algunas cuestiones fundamentales sobre la forma en que se determinan experimentalmente.

## 2. LAS BASES DE LOS EFECTOS ISOTÓPICOS CINÉTICOS (EICs)<sup>[1]</sup>

La utilidad de los *Efectos Isotópicos Cinéticos* está en proporcionar información sobre los enlaces que se rompen, se forman o se rehibridan en la etapa lenta de una reacción. En consecuencia, los cambios producidos en la velocidad de reacción al reemplazar un átomo (generalmente H) por uno de sus isótopos (generalmente D), proporcionan información muy valiosa sobre esa etapa. Como los EICs

se expresan como cocientes de constantes de velocidad ( $k_{\text{átomo}}/k_{\text{isótopo}}$ ), el efecto producido como consecuencia de la sustitución isotópica tiene que ser lo suficientemente grande como para ser observado experimentalmente con claridad. Por esta razón, los EICs de H/D son, con diferencia, los más estudiados. Claro que se pueden sustituir otros heteroátomos por sus isótopos ( $^{13}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{19}F$ . se les denomina *EICs de átomo pesado*), pero experimentalmente dan lugar a cocientes de constantes de velocidad  $k_{\text{átomo}}/k_{\text{isótopo}}$  muy pequeños, requieren técnicas especiales muy precisas para poder medirlos y son difíciles de cuantificar.

Desde el punto de vista del mecanismo de una reacción, las conclusiones más sólidas de los EICs se obtienen a partir de la *magnitud* del cociente  $k_H/k_D$  (es decir, la variación del cociente  $k_H/k_D$  respecto a la unidad). Si el cociente  $k_H/k_D = 1$ , no existe efecto isotópico y en conclusión el enlace en el que se ha efectuado la sustitución H/D no está implicado en la etapa limitante de la velocidad de la reacción. Valores de  $k_H/k_D > 1$  o  $k_H/k_D < 1$  se denominan respectivamente efectos isotópicos *normal* o *inverso*. Cuando la sustitución isotópica X-H/X-D se lleva a cabo en un enlace que se está rompiendo en la *plv*, se observan cocientes  $k_H/k_D \gg 1$  y se habla de *EIC primario*. Sin embargo, si la sustitución isotópica se lleva a cabo lejos del centro reactivo o en enlaces que sólo cambian su hibridación en la etapa lenta del proceso, entonces se habla de *EIC secundario*. En este caso, los cocientes  $k_H/k_D$  son considerablemente inferiores a los primarios, tanto si son *normales* ( $k_H/k_D \sim 1.1-1.2$ ) como si son *inversos* ( $k_H/k_D \sim 0.8-0.9$ ). En otros casos, la sustitución de un átomo por su isótopo puede influir en los valores de las constantes de equilibrio  $K_{eq}$  (*EICs de equilibrio*). Finalmente, los cambios producidos en la velocidad de una reacción cuando la sustitución isotópica se realiza en el disolvente, se denominan *EICs de disolvente*.

### 2.1. El Origen de los EICs

El origen de todos los efectos isotópicos reside en la diferencia en la energía del punto cero (ZpE) que existe entre un enlace no marcado (p.e. X-H) y uno marcado (p.e. X-D). La frecuencia de vibración de un enlace está relacionada con su constante de fuerza ( $k$ ) y con su masa reducida ( $m_r$ ), que se ve afectada considerablemente por la sustitución de un átomo ligero (p.e. H) por un átomo pesado (p.e. D) (eq. 1). En consecuencia, la frecuencia de vibración del enlace X-D es menor que la de un enlace X-H. La Figura 1a representa el potencial de Morse para un enlace C-H/C-D y en ella se define la frecuencia de vibración del enlace como coordenada de reacción. Como la ZpE está relacionada con la frecuencia de vibración de enlace (eq. 2), se observa claramente en la Figura 1a que la ruptura de un enlace C-D requiere mayor energía que la de un enlace C-H, lo que se traduce en un cambio claro en la constante de velocidad de la reacción. Las ecuaciones 1 y 2 explican también por qué los *EICs de átomo pesado* son tan difíciles de medir. Para cualquier otro átomo distinto del H, las diferencias entre las masas reducidas  $m_{\text{átomo}}$  y  $m_{\text{isótopo}}$

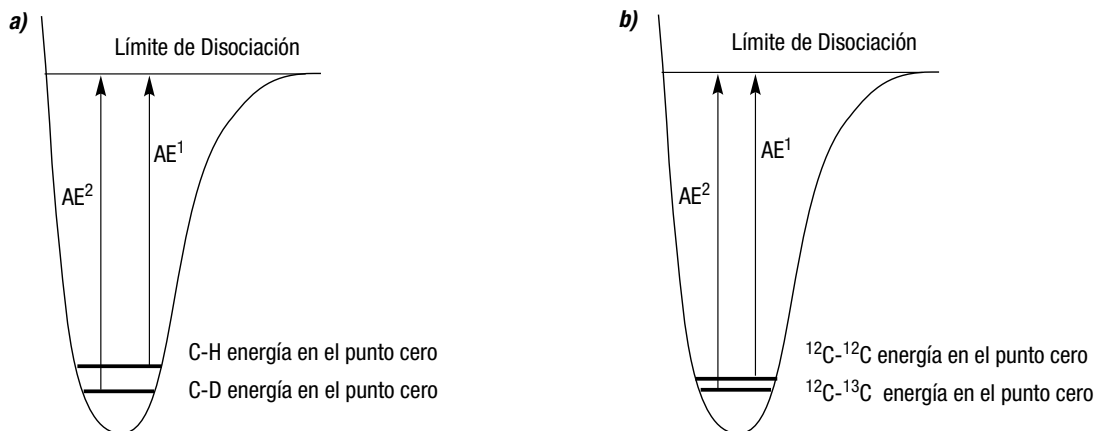


Figura 1.

son muy pequeñas, lo que da lugar a valores de ZpEs muy similares entre los enlaces no marcado/marcado, y en consecuencia a energías de activación muy similares en ambos casos (Figura 1b).

$$v = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m_r}} \quad \text{siendo } m_r = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2} \quad (1)$$

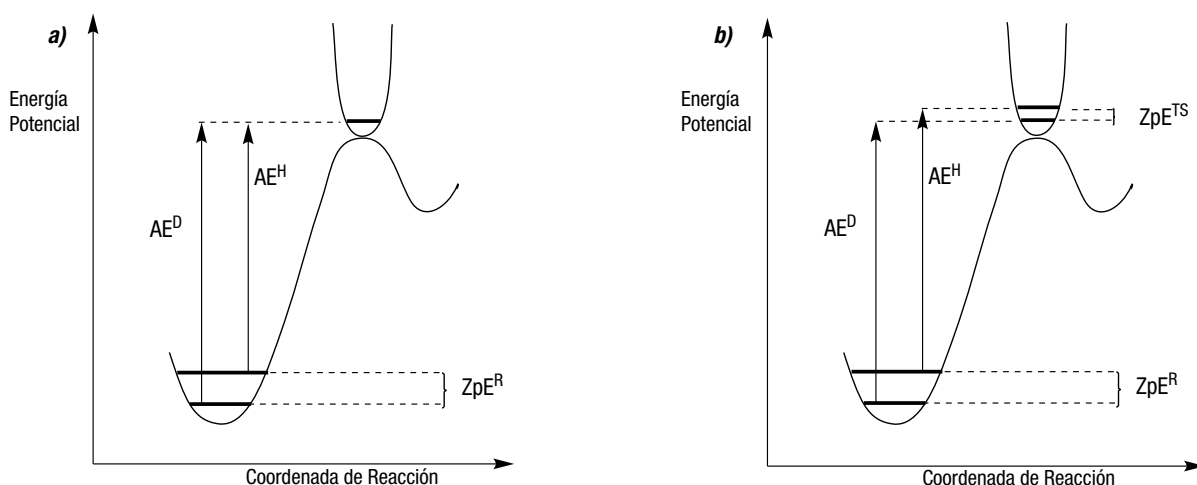
$$e_n = \left( n + \frac{1}{2} \right) h\nu \quad \text{siendo } n = 0 \quad (2)$$

En una *situación ideal* (Figura 2a), el enlace C-H está totalmente roto en el estado de transición (TS), por lo que la vibración de tensión del enlace en el reactivo ya ha desaparecido por completo. En otras palabras, la constante de fuerza asociada al enlace ( $k$  en eq 1) ha desaparecido en el TS. En este caso, la diferencia entre las energías de activa-

ción necesarias para romper los enlaces C-H/C-D coincide con la diferencia que existe entre las energías del punto cero (ZpE) en los reactivos. En esta *situación ideal* se observaría el máximo efecto isotópico posible, un valor de  $k_H/k_D$  que se estima entre 6.5-7 (298 K).<sup>[3]</sup> Como es lógico, los valores de  $k_H/k_D$  que se observan experimentalmente no son tan altos, ya que la ruptura completa de un enlace C-H en el estado de transición no es habitual. Por regla general, aunque en los estados de transición se produce la ruptura parcial de un enlace también se está produciendo la formación parcial de otro, con lo que en definitiva existen vibraciones de tensión de enlace sensibles al isótopo incorporado, lo que atenúa el valor del EIC observado.

## 2.2. La magnitud de los EICs H/D: EICs primarios

El valor del cociente  $k_H/k_D$  observado está directamente relacionado con los cambios producidos en la frecuen-



$ZpE^R$  = Diferencia de Energía de los reactivos H/D en el punto cero

$ZpE^{TS}$  = Diferencia de Energía en el complejo activado H/D en el punto cero

Figura 2.

cia de vibración de enlace C-H/C-D al pasar de los reactivos al complejo activado en el estado de transición. La coordenada de reacción representada en la Figura 2b es representativa para un EIC primario típico. Como el enlace C-H/C-D se está rompiendo en el complejo activado, las energías ZpEs de los enlaces C-H y C-D no son tan diferentes. De hecho son mucho más próximas que en los reactivos. En consecuencia, la energía de activación del enlace C-H ( $AE^H$ ) es menor que la energía de activación del enlace C-D ( $AE^D$ ), lo que da lugar a una reacción más rápida ( $k_H/k_D > 1$ ). La magnitud del EIC observado está por tanto relacionada con las diferencias entre las energías en el punto cero de los reactivos ( $ZpE^R$ ) y en el estado de transición ( $ZpE^{TS}$ ). Todas las vibraciones de los enlaces que están experimentando transformaciones al pasar de reactivos al estado de transición contribuyen al EIC observado. Por lo tanto, el valor del cociente  $k_H/k_D$  obtenido experimentalmente se ve afectado no sólo por la geometría y el grado de ruptura y formación de enlaces en el TS sino también por la posición del estado de transición en la coordenada de reacción, es decir, depende de si el TS está centrado, si se trata de un proceso exotérmico, (TS temprano), o endotérmico (TS tardío).

### 2.3. EICs H/D Secundarios

Hablamos de EICs secundarios cuando la sustitución isotópica se realiza en un enlace que no se rompe en la plv, pero que experimenta un cambio significativo en el proceso. Generalmente cambios en la hibridación ( $Csp^3$  a  $Csp^2$ ,  $Csp^2$  a  $Csp$  y al contrario), o la existencia de

hiperconjugación (p.e. la generación de un carbocatión en posición contigua al enlace C-H/C-D), pueden dar lugar a cocientes  $k_H/k_D$  de magnitud mucho más pequeña que en el caso de los EICs primarios pero lo suficientemente grandes como para ser observables.

Los procesos de rehibridación en el estado de transición son los ejemplos más clásicos para discutir los EICs secundarios, tanto *normales* como *inversos*. Como se indica en la Figura 3, el cambio de hibridación  $Csp^3$  a  $Csp^2$  afecta fundamentalmente a la vibración de deformación fuera del plano de un enlace C-H que es mucho más rígida en el caso del  $Csp^3$  ( $1350\text{ cm}^{-1}$ ) que en el del  $Csp^2$  ( $800\text{ cm}^{-1}$ ). Por tanto, la sustitución de H/D en un enlace que está cambiando de hibridación  $Csp^3$  a  $Csp^2$  causa notables diferencias entre las ZpEs de los reactivos. Sin embargo, como se indica en la Figura 3, en el TS se está desarrollando el carácter  $Csp^2$  que da lugar a vibraciones de deformación de los enlaces mucho menos rígidas que en reactivos. En consecuencia, lo que determina un cambio en la velocidad observable es la diferencia entre las ZpEs de los reactivos. En esta situación se observan cocientes  $k_H/k_D > 1$ , generalmente valores comprendidos entre 1.1-1.2.

La situación contraria se recogen en la Figura 4. Ahora se está desarrollando el carácter  $sp^3$  en el estado de transición y la vibración de deformación fuera del plano C-H(D) es mayor (más rígida) que en los reactivos. Las diferencias de energía entre los enlaces C-H/C-D son por tanto mucho mayores en el TS que en los reactivos. En consecuencia, la reacción es más rápida con D que con H y se observa un cociente  $k_H/k_D < 1$  (EIC inverso). Los valores experimentales suelen oscilar entre 0.8-0.9.

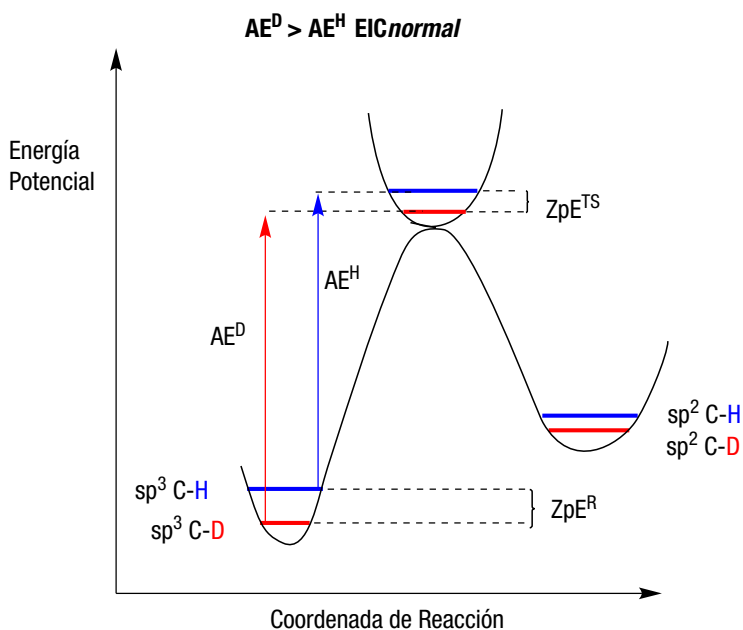
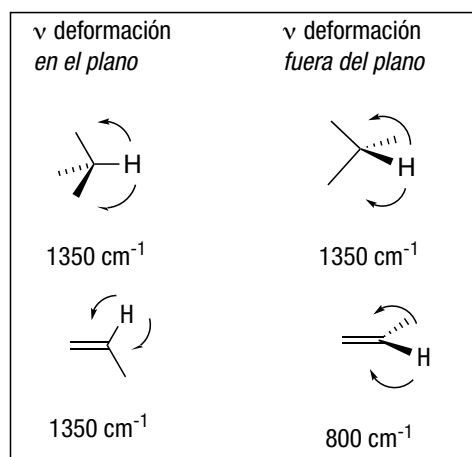
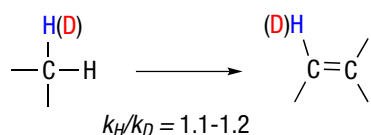


Figura 3. EIC secundario normal. Los enlaces C-H/C-D no se rompen durante el proceso pero el átomo de carbono cambia su hibridación ( $Csp^3$  a  $Csp^2$ )



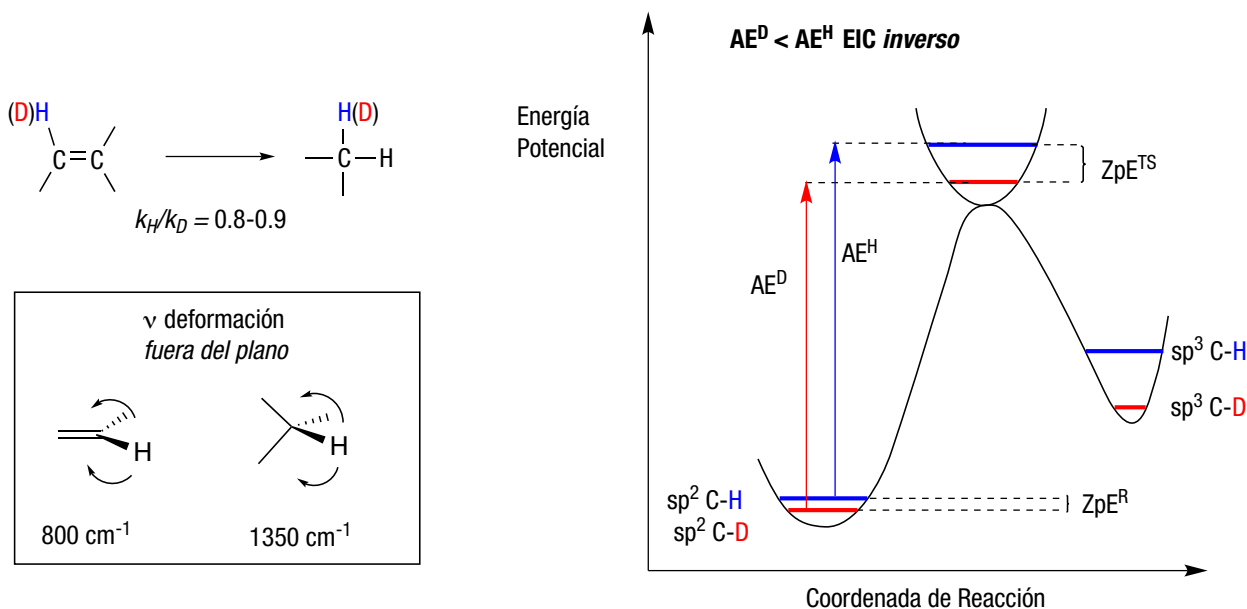
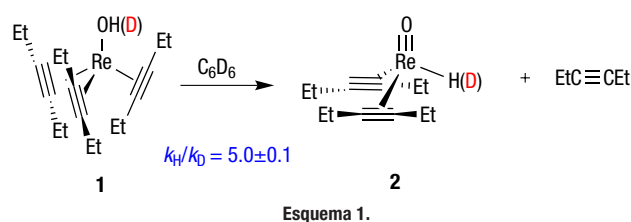


Figura 4. EIC secundario *inverso*. Los enlaces C-H/C-D no se rompen durante el proceso pero el átomo de carbono cambia su hibridación (Csp<sup>2</sup> a Csp<sup>3</sup>)

### 3. INTERPRETACIÓN DE EICs

#### 3.1. Información directa

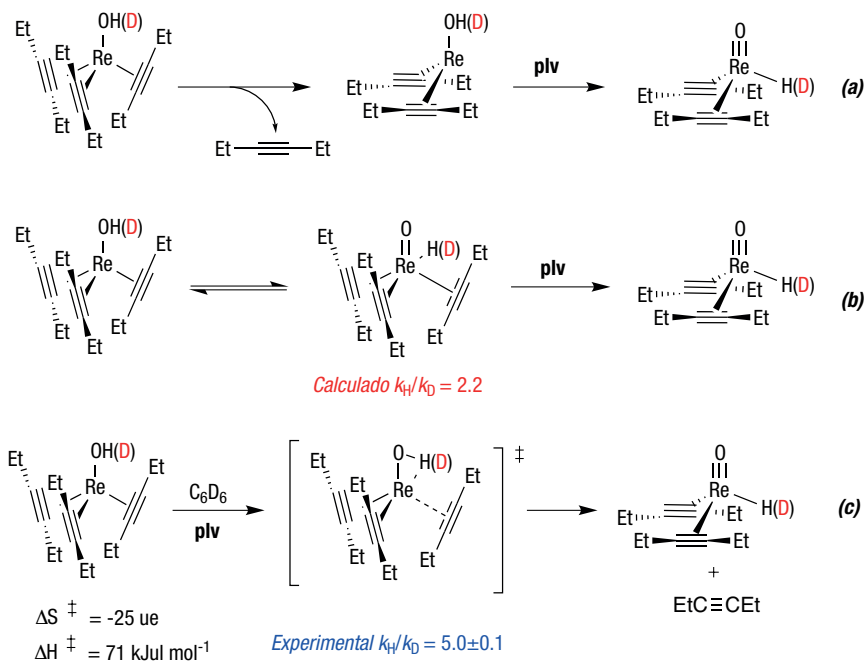
Considerando lo expuesto en el apartado anterior, el diseño experimental y la interpretación de un Efecto Isotópico Cinético H/D no parecen excesivamente complejos. Basta con llevar a cabo la sustitución de un enlace C-H que se considere que está implicado en la plv, por un enlace C-D, medir el cociente de constantes de velocidad  $k_H/k_D$  y analizar su magnitud, para obtener una información decisiva sobre el curso del proceso. Un ejemplo sencillo de interpretación directa de EICs lo tenemos en la isomerización espontánea del complejo de renio **1** al oxo-hidruro de renio **2** (Esquema 1). La reacción sigue una cinética de primer orden y se observa el cociente  $k_{OH}/k_{OD} = 5 \pm 0.1$ , un valor que claramente corresponde a un EIC primario.<sup>[4]</sup>



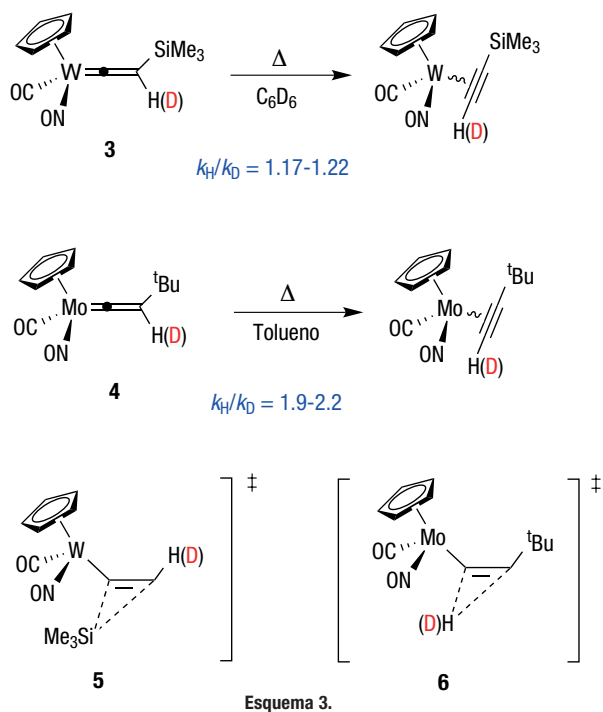
De las propuestas mecanísticas compatibles con este resultado (Esquema 2), el hecho de que la reacción no se vea afectada cuando se lleva a cabo en presencia 3-hexino (1 M) descarta la pérdida inicial de ligando seguida de migración de hidrógeno propuesta en la *ruta a*. Por otra parte, la migración de hidrógeno (rápida) seguida de una lenta extrusión de ligando de la *ruta b*, queda descartada por comparación del EIC calculado ( $k_H/k_D = 2.4$ ) con el experimental ( $k_H/k_D = 5 \pm 0.1$ ), lo que deja como meca-

nismo más razonable el propuesto en la *ruta c*, es decir la lenta migración de hidrógeno previa o simultánea a la extrusión del ligando. La elevada magnitud del EIC observado en este ejemplo es poco habitual, aunque cocientes  $k_H/k_D$  elevados suelen ir asociados a estados de transición muy centrados en la coordenada de reacción y bastante rígidos, algo perfectamente compatible en este caso con los valores de los parámetros de activación del proceso ( $\Delta S^\ddagger = -25$  ue;  $\Delta H^\ddagger = 71$  k Jul mol<sup>-1</sup>).

Experimentalmente, los valores de  $k_H/k_D$  comprendidos entre 1.5-3 son mucho más frecuentes. La isomerización térmica de los complejos  $\eta^1$ -vinylideno de W y Mo **3** y **4** a los correspondientes  $\eta^2$ -alquinos<sup>[5]</sup> permite discutir sobre este aspecto (Esquema 3). En ambos casos la isomerización de ambos complejos en disolventes apróticos (tolueno) permite obtener EICs claros y muy significativos. En el caso del complejo de Mo, los valores  $k_H/k_D$  experimentales oscilan entre 1.9-2.2, típicamente en el rango de los EICs primarios. Sin embargo, para el complejo de W, los valores de  $k_H/k_D$  obtenidos son mucho más bajos (1.17-1.22). Claramente no se trata de EIC primarios, y se encuentran en el rango esperado para EICs secundarios asociados a cambios de hibridación comentados en el apartado 2.3. Considerar que el cambio de hibridación es relevante en el TS del proceso tiene sentido considerando que los enlaces C-H marcados pasan de ser Csp<sup>2</sup> en reactivos a Csp en productos. Los datos de EICs indican claramente que a pesar de la aparente similitud entre los dos procesos los cursos de reacción son diferentes. En el caso del complejo de Mo, se produce la migración 1,2- de H en el estado de transición **6** (EIC primario) mientras que en el caso del complejo de W se produce la migración 1,2- del TMS (TS **5**). En el proceso, el C $\beta$  del  $\eta^1$ -vinylideno cambia de hibridación de sp<sup>2</sup> a sp (EIC secundario normal). El desplazamiento del metal y la posterior  $\pi$ -coordinación dan lugar a los complejos  $\eta^2$ -alquino obtenidos.



Esquema 2.

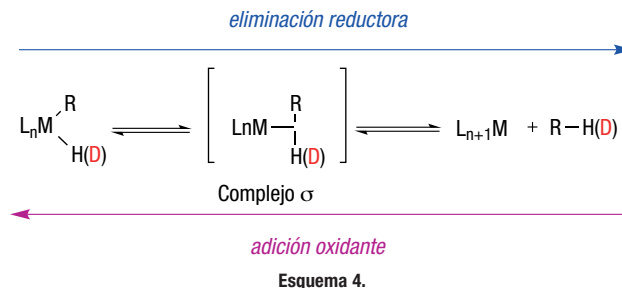


Esquema 3.

### 3.2. Reacciones de Activación C-H: EICs de Equilibrio

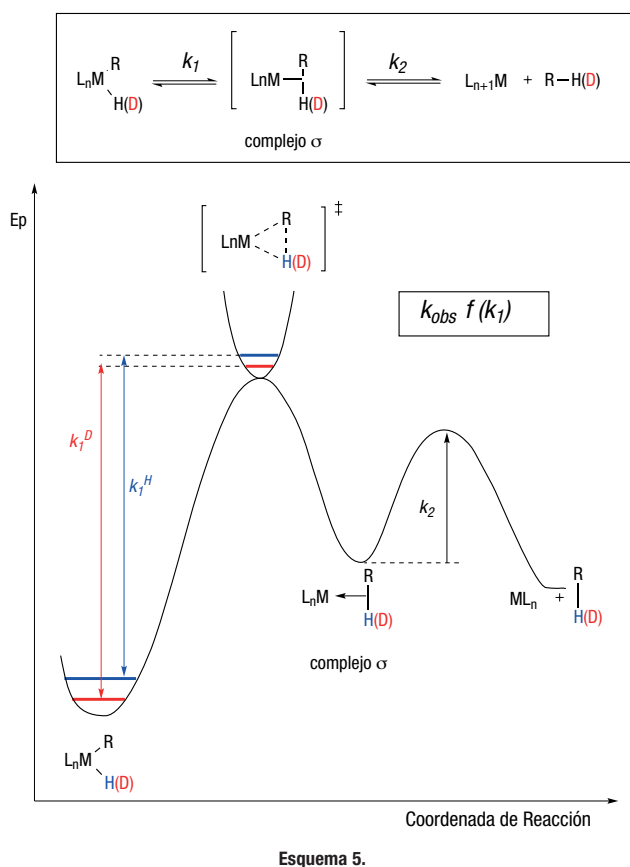
Las reacciones de activación C-H mediadas por complejos de metales de transición pueden considerarse ideales para el estudio de los Efectos Isotópicos Cinéticos H/D. La descripción detallada de cómo se han utilizado los EICs para establecer los diferentes mecanismos de activación C-H propuestos (activación electrófila, adición oxidante, metátesis de enlace-s, adición-1,2 a enlaces múltiples M-L,

entre otros)<sup>[6]</sup> queda fuera del objetivo del presente artículo, aunque utilizaremos el mecanismo de adición oxidante como modelo para discutir la interpretación de EICs en reacciones que transcurren en varios pasos. Está bien establecido que la *adición oxidante* de un enlace C-H a una especie metálica (insaturada) M-L es una reacción en dos etapas, representadas en el Esquema 4 como un proceso reversible (*adición oxidante/eliminación reductora*). Visto como *adición oxidante* la primera consiste en la asociación del hidrocarburo al metal (lo que requiere la generación previa de una vacante de coordinación en el complejo metálico), formándose un complejo intermedio ( $\sigma$ -alcano en el caso de hidrocarburos alifáticos,  $\eta^2$ -areno en el caso de hidrocarburos aromáticos). La segunda etapa consiste en la ruptura oxidante del enlace C-H del fragmento hidrocarbonado. El proceso contrario, *eliminación reductora*, consiste en un acoplamiento reductivo con generación del complejo intermedio, seguido de la disociación del hidrocarburo. La mayoría de los estudios mecanísticos se han llevado a cabo sobre la *eliminación reductora* a partir de complejos metal hidruro de alquilo o arilo. Los estudios mecanísticos sobre el proceso contrario son mucho menos frecuentes.<sup>[6]</sup>



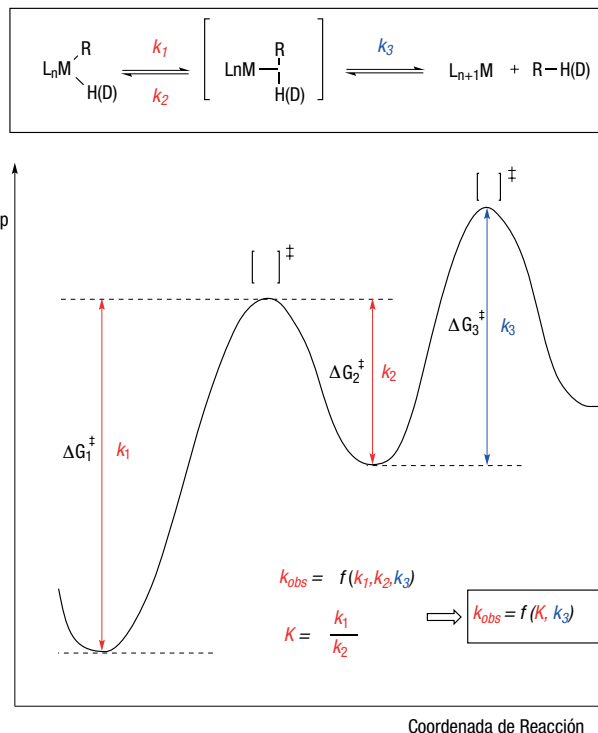
Esquema 4.

Consideremos la secuencia de *eliminación reductora* del Esquema 4. Como en cualquier proceso que transcurre en varias etapas, los perfiles de reacción serán distintos dependiendo de cuál sea la determinante de la velocidad de reacción. Si la etapa lenta es la primera, el perfil de reacción será como el del Esquema 5. La constante de velocidad del proceso ( $k_{obs}$ ) dependerá solo de  $k_1$  (formación del complejo  $\sigma$ ) y no de su evolución posterior ( $k_2$ ). En esta situación, la magnitud del EIC observado ( $k_H/k_D$ ) dependerá de las diferencias entre las energías en el punto cero (ZpE) entre reactivos y estado de transición, como para cualquier EIC primario.



La situación cambia si la evolución del complejo  $\sigma$  es la determinante de la velocidad. En este caso, el perfil de reacción será similar al del Esquema 6. La constante de velocidad del proceso ( $k_{obs}$ ) no dependerá solo de  $k_3$  (la etapa lenta) sino también de lo que ocurra en el equilibrio previo ( $K = k_2/k_1$ ).

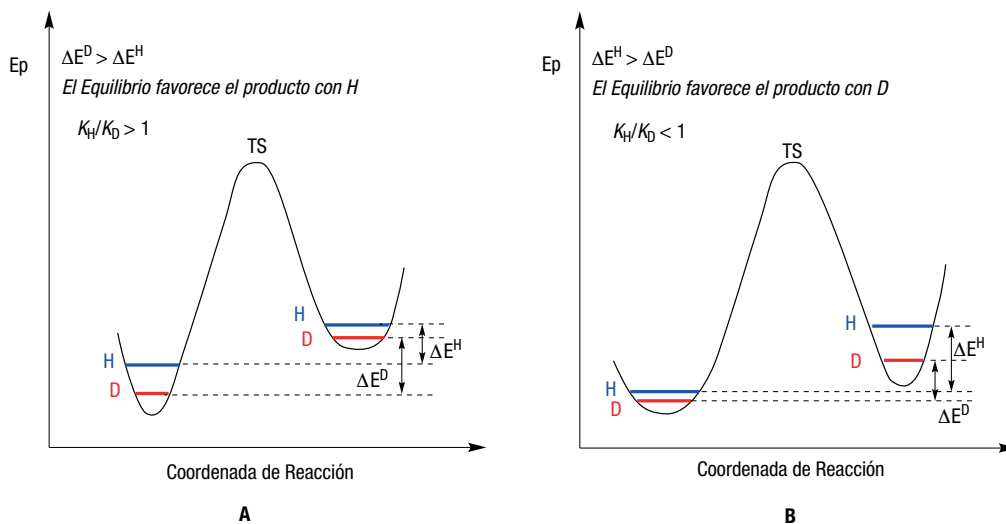
¿Cómo afecta a este hecho la sustitución H/D? ¿Se ve afectado un equilibrio por el cambio de isótopo H/D? La respuesta a estas cuestiones se presenta en el Esquema 7. Como se puede observar por la forma de las curvas de Morse de las especies en equilibrio, la figura A representa una situación en la que se pasa de un enlace X-H más fuerte a uno más débil. En este caso, el equilibrio favo-



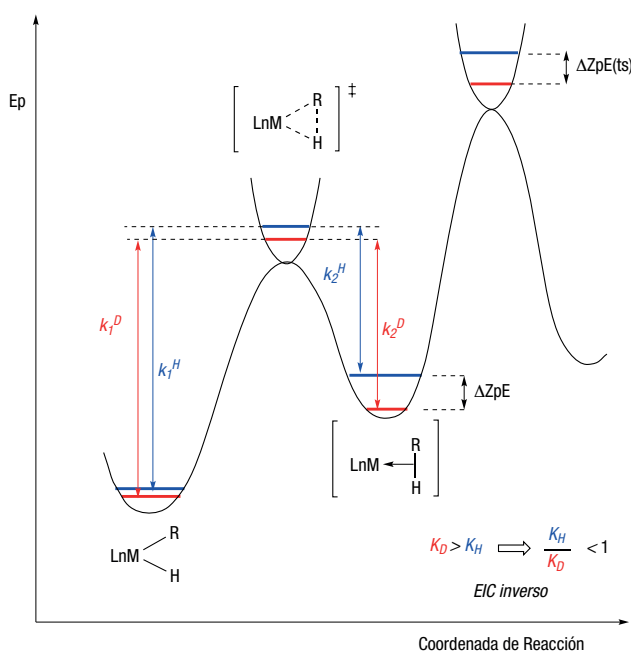
rece al isótopo ligero, es decir el cambio H/D hace que el equilibrio esté menos desplazado hacia la derecha. La figura B representa la situación contraria, se pasa de un enlace más débil a uno más fuerte. Ahora el equilibrio favorece al isótopo pesado, es decir, el equilibrio estará más desplazado hacia la derecha en el caso del sustrato deuterado.

Para aplicar estos principios al perfil de reacción del Esquema 7, será preciso en primer lugar considerar la fortaleza de los enlaces implicados en la primera etapa del proceso. La formación del complejo  $\sigma$  supone el paso de un enlace M-H a un enlace C-H, es decir, en el equilibrio se produce un aumento de la fortaleza del enlace. Como se indica en el Esquema 8 (análogo a lo discutido en la figura B del Esquema 7), el equilibrio está más desplazado hacia la formación del complejo  $\sigma$  intermedio en el caso del sustrato deuterado, lo que da lugar a un cociente de las constantes del pre-equilibrio  $K_H/K_D < 1$ . El paso siguiente, la disociación del hidrocarburo, es la etapa limitante de la velocidad del proceso pero aquí no se producen modificaciones en la fortaleza del enlace C-H/C-D formado previamente. De este modo, la  $k_{obs}$  vendrá determinada por lo que ha ocurrido en la etapa previa y experimentalmente se observará que el proceso transcurre a mayor velocidad en el caso del sustrato deuterado. En definitiva, se observará un cociente  $k_H/k_D < 1$  (EIC inverso).

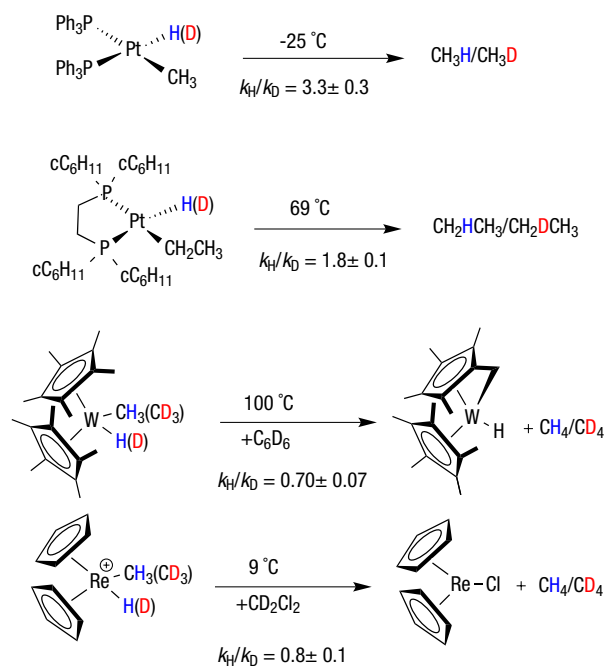
Este análisis detallado de los efectos isotópicos cinéticos en un proceso por etapas permite entender el hecho experimental de que muchas reacciones de activación



Esquema 7.



Esquema 8.



Esquema 9. Ejemplos de EICs primarios e inversos en reacciones de activación C-H

C-H den lugar a valores de EIC claramente primarios, mientras que otras, aparentemente similares, conducen a EICs inversos (Esquema 9).<sup>[6,7]</sup> Los valores de  $k_H/k_D$  de las reacciones del Esquema 9 son un ejemplo claro de procesos que tienen mecanismos iguales pero que se diferencian en la etapa lenta. Los ejemplos del Esquema 9 muestran además que si bien la interpretación de los cocientes  $k_H/k_D > 1.5$  como EICs primarios es inmediata, otros valores de cocientes  $k_H/k_D \neq 1$  (p.e.  $k_H/k_D$

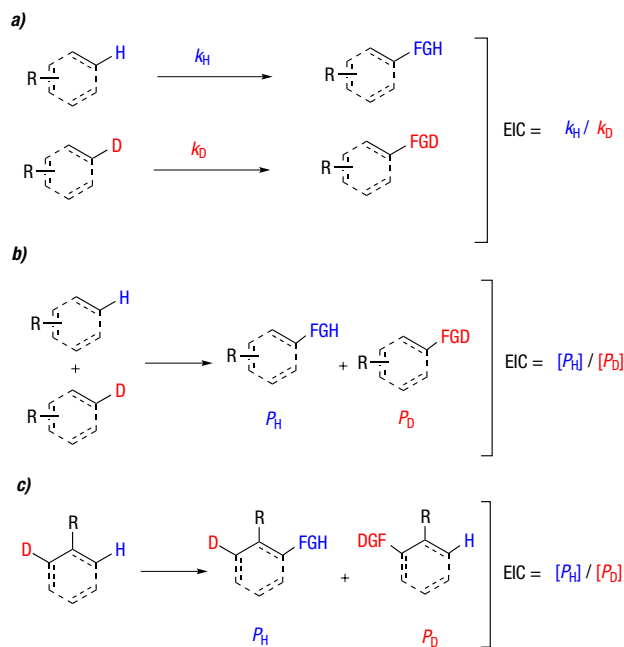
1-1.3 ó  $k_H/k_D < 1$ ) no se pueden interpretar a la ligera y necesitan un análisis más profundo de cómo transcurre cada proceso. La evaluación de la fortaleza de los enlaces que se forman y se rompen e incluso la reflexión acerca de si la etapa lenta coincide o no con la determinante de la formación de los productos, son decisivas a la hora de interpretar un dato de EIC obtenido experimentalmente. Este aspecto se discute con detalle en el siguiente apartado.

#### 4. DETERMINACIÓN EXPERIMENTAL DE EICs

Tan importante como la interpretación de los valores de los cocientes  $k_H/k_D$  es el diseño de experimentos adecuados que aseguren que se obtiene una información fiable. Sin embargo, si acudimos a la literatura científica, es muy frecuente que un estudio mecanístico basado en EICs combine datos procedentes de diversos experimentos que se han realizado de formas muy diferentes. Un ejemplo lo tenemos en el estudio del mecanismo de la reacción de activación C-H del Esquema 10. Por un lado, el cociente  $k_H/k_D = 0.51$  (un EIC inverso), procede de un *experimento intermolecular* realizado con los complejos de Rodio **7** (H) y **8** (D) en el mismo matraz de reacción. Por otra parte, un *experimento intramolecular* con el sustrato parcialmente deuterado **9** da lugar a un valor del cociente  $k_H/k_D$  muy diferente (1.4). La cuestión a discutir es si ambos datos son realmente significativos y sobre todo qué información proporcionan sobre el mecanismo de la reacción.

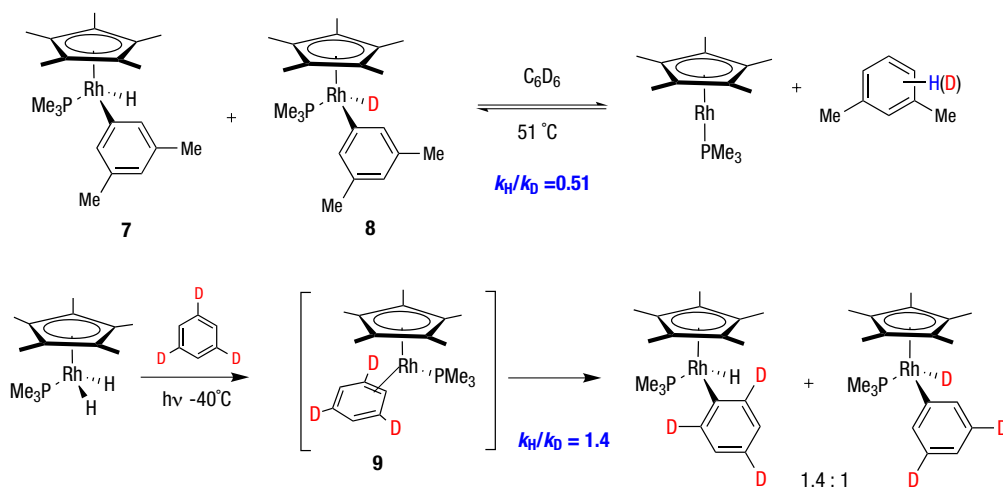
Generalmente, la determinación experimental de EICs H/D suele llevarse a cabo mediante tres tipos de experimentos (Esquema 11): *a*) Utilizando compuestos con H/D en *reacciones independientes* que utilizan condiciones idénticas. En este caso se determinan constantes de velocidad y lo que se obtiene es un cociente  $k_H/k_D$ . *b*) Combinando cantidades equimoleculares de los compuestos H/D en el mismo experimento (*experimento intermolecular*). En este caso lo que se determina experimentalmente es un ratio de los productos obtenidos, es decir un cociente  $[P_H]/[P_D]$ . *c*) Marcando sólo algunas posiciones concretas de la molécula (*experimento intramolecular*). En este caso también se determina experimentalmente la relación de productos  $[P_H]/[P_D]$ . De forma sorprendente, en los tres tipos de experimentos el valor del cociente obtenido se expresa y se utiliza como  $k_H/k_D$ .

Desde el punto de vista de la interpretación de datos, la información que proporcionan los tres experimentos del Esquema 11 es muy diferente, ya que el caso *a*) de-

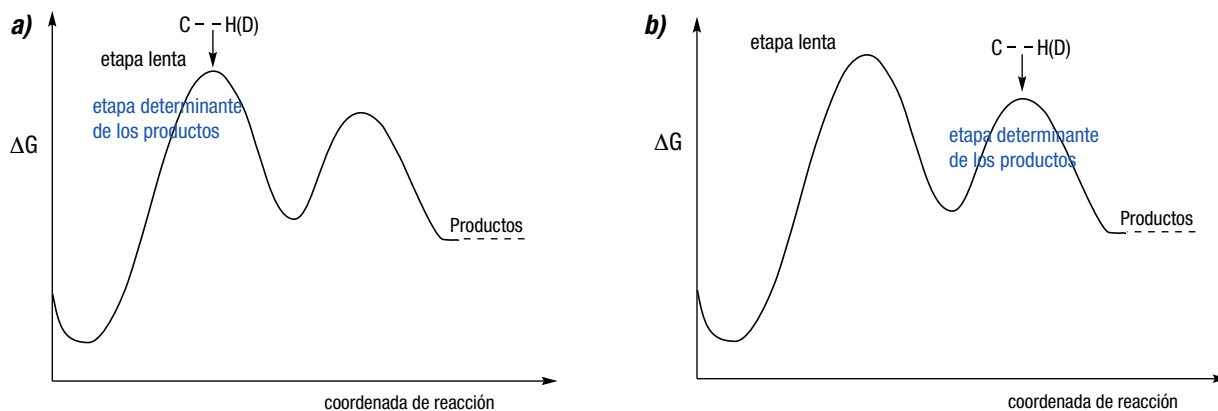


Esquema 11.

pende de la etapa limitante de la velocidad, mientras que los casos *b*) y *c*) dependen fundamentalmente de la *etapa que determina la estructura de los productos*, que puede o no coincidir con la etapa lenta del proceso. Por ejemplo, el perfil de reacción del Esquema 12a corresponde a un proceso en el que la activación de un enlace C-H es a la vez la etapa lenta y la que determina la estructura de los productos. En este caso, cualquiera de los experimentos *a*), *b*), y *c*) conducirán a valores de cocientes H/D compatibles con EICs primarios. Sin embargo, si la etapa determinante de la velocidad de reacción es previa a la activación C-H que determina la estructura de los productos (perfil del Esquema 12b), no se observará EIC



Esquema 10.

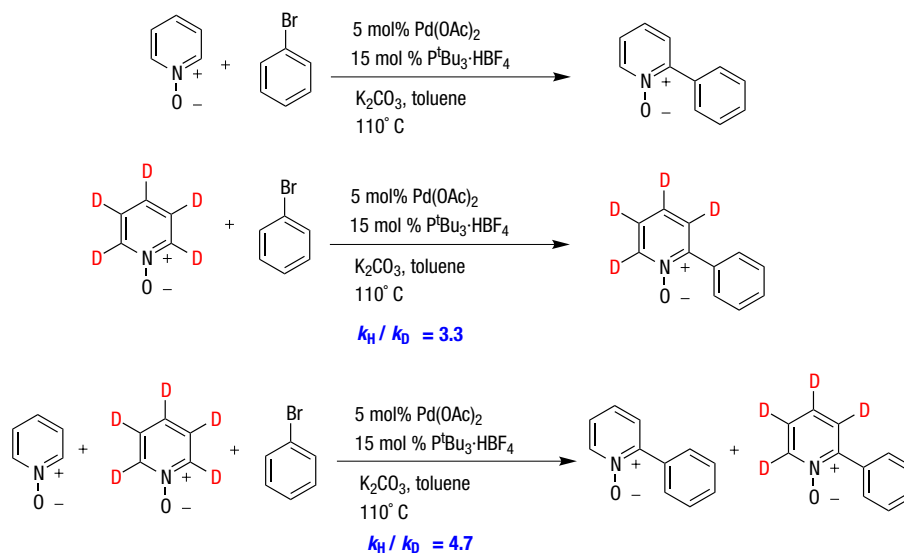


Esquema 12.

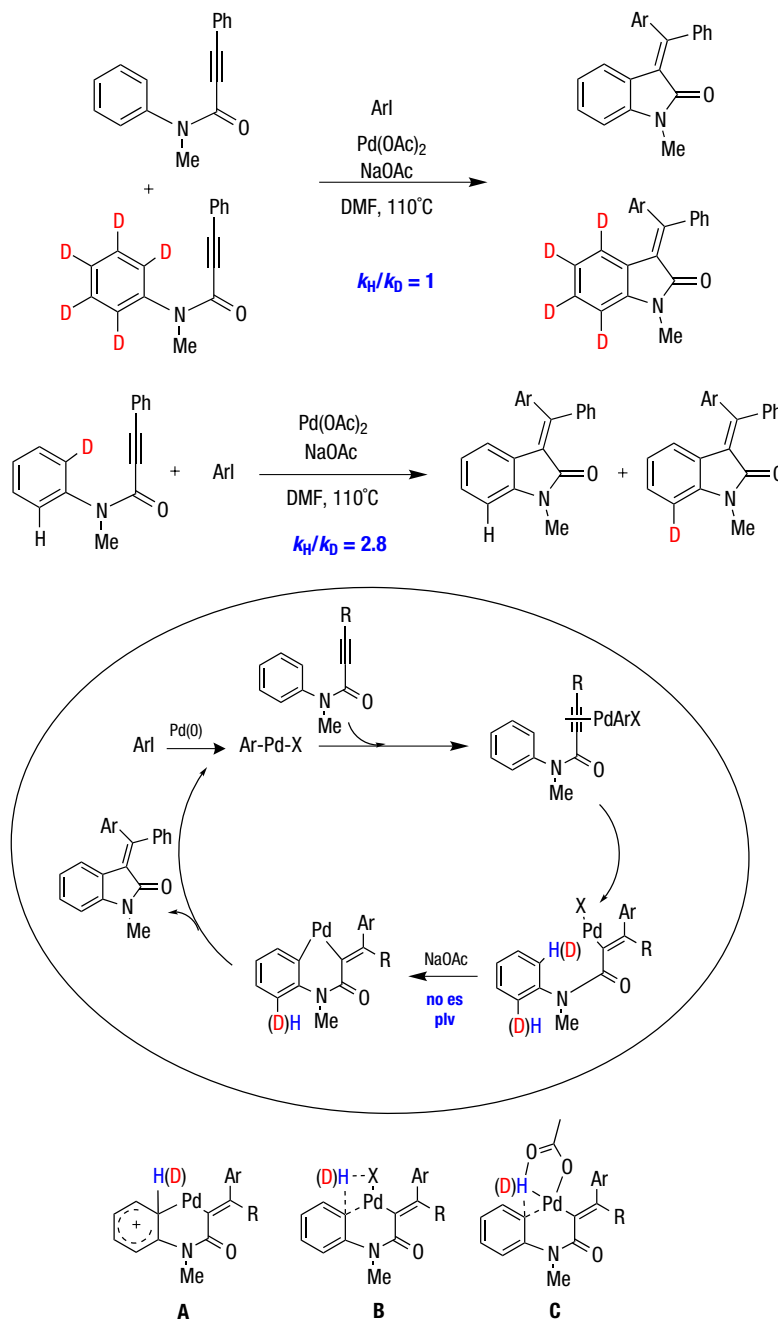
alguno en el caso del experimento *a*) pero los cocientes  $[P_H]/[P_D]$  de los experimentos *b*) y *c*) pueden dar lugar a valores  $> 1.5$  que se podrían interpretar como EICs primarios claros. En principio habrá tantas situaciones como perfiles de reacción, lo que demuestra que es necesario proceder con cautela e investigar la procedencia de un dato antes de utilizarlo para obtener conclusiones sobre un mecanismo.<sup>[8]</sup>

La arilación de *N*-óxidos de piridina del Esquema 13 podría servir de ilustración al perfil del Esquema 12a.<sup>[9]</sup> El experimento realizado en paralelo con los sustratos con H y D conduce a un cociente  $k_H/k_D = 3.3$ , un EIC primario muy claro que indica que la ruptura del enlace C-H en posición 2 del *N*-óxido de piridina se produce en la etapa lenta del proceso. El experimento intermolecular, combinando los dos *N*-óxidos con H y D en la misma reacción da lugar a una relación de productos  $[P_H]/[P_D] = 4.7$  lo que confirma que es esa etapa también la que determina la formación de los productos.

Por el contrario, la interpretación mecanística de los datos experimentales obtenidos en la reacción de carbociclación del Esquema 14 no es tan inmediata.<sup>[10]</sup> El experimento *intermolecular* indica que no hay efecto isotópico cinético ( $k_H/k_D = 1.0$ ), pero el *intramolecular* conduce a un valor  $k_H/k_D = 2.8$ . Este dato, lejos de indicar que se trata de un EIC primario, está diciendo que si bien la ruptura del enlace C-H en posición 2 del anillo aromático no está implicada en la etapa lenta del proceso, sí lo está en la determinante de la formación de los productos. Esta información es de gran utilidad a la hora de entender el curso de la reacción. Como se indica en el Esquema 14, la formación del paladaciclo debe ser necesariamente posterior a la etapa lenta del proceso y se deja para la discusión cuál de las estructuras A, B ó C es más relevante a la hora de formar el paladaciclo intermedio. Esta etapa es decisiva a para la formación del producto de reacción como se demuestra mediante el cociente  $k_H/k_D = 2.8$  obtenido en el experimento intramolecular.



Esquema 13.



Esquema 14.

## CONCLUSIONES

Aunque se trata de una metodología clásica, los Efectos Isotópicos Cinéticos de H/D (EICs), se han posicionado como una de las herramientas más útiles para sustentar un curso de reacción en procesos mediados por metales de transición. La compatibilidad con los estudios computacionales y el hecho de que proporcionen información con el mínimo coste experimental, han convertido a los EICs en la herramienta elegida por muchos investigadores en química organometálica para interpretar el mecanismo de reacciones que no son siempre fáciles de estu-

diar. Sin embargo, a la hora de utilizarlos hay que tener en cuenta que no siempre el dato experimental de un EIC proporciona información directa sobre el mecanismo y que tan importante como la interpretación de los valores de los cocientes  $k_H/k_D$  es saber cómo se han obtenido los datos experimentales. Si obviamos estos hechos (como autores, como referees o en la búsqueda de información en la bibliografía) corremos el riesgo de interpretar de forma errónea los datos experimentales, poniendo al mismo nivel la información que procede de experimentos muy diferentes que nos están dando luz sobre aspectos distintos del mismo mecanismo.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, **2006**. b) *The Investigation of Organic Reactions and their Mechanisms*, Maskill, H. Ed.; Blackwell, **2006**. c) Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Organic Reaction Mechanisms, 40 solved cases*; Springer Verlag, Berlín, **2003**. d) Maskill, H. *The Physical Basis of Organic Chemistry*, Oxford Science Publications, **1995**.
- [2] Blum, S. A.; Tan, K. L.; Bergman, R. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4127.
- [3] Melander, L. C. S.; Saunders: W. *Reaction Rates of Isotopic Molecules*; Krieger: Malabar, FL, **1987**.
- [4] Tahmassebi, S. K.; McNeil, W. S.; Mayer, J. M. *Organometallics* **1997**, *16*, 5342.
- [5] Ipaktschi, J.; Mohsseni-Ala, J.; Uhlig, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4313.
- [6] Gómez-Gallego, M.; Sierra, M. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4857.
- [7] a) Jones, W. D. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 140. b) Churchill, D. G.; Janak, K. E.; Wittenberg, J. S.; Parkin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1403.
- [8] Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.
- [9] Sun, H. Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180.
- [10] Pinto, A.; Neuville, L.; Retailleau, P.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4927.

**XXXV Reunión  
A Coruña  
19 a 23 Julio 2015  
Bienal RSEQ**

**SIMPOSIOS**

- S1. Sistemas Luminiscentes: Caracterización y Aplicaciones
- S2. Nanociencia y Materiales Moleculares
- S3. Catálisis Organometálica como Solución a Retos Sintéticos
- S4. Enseñanza, Historia y Divulgación de la Química
- S5. Derivados de Metales Representativos: Estructura, Reactividad y Propiedades Únicas
- S6. Avances en Organocatálisis Asimétrica
- S7. Metodología Sintética y Síntesis Total
- S8. Química Sostenible
- S9. Síntesis, Caracterización y Propiedades de Materiales Emergentes
- S10. Química en la Frontera con la Biología
- S11. Polímeros para Aplicaciones Avanzadas
- S12. Más Allá de la Química del Grafeno y sus Aplicaciones
- S13. Productos Naturales en la Señalización Química en Sistemas Biológicos
- S14. Aplicaciones Científico-Tecnológicas del Análisis Térmico
- S15. Ingeniería Química y Medioambiente
- S16. Química y Cristalografía: Materia y Vida con Precisión Atómica

**CONFERENCIANTES PLENARIOS**

**Richard R. Schrock**  
Massachusetts Institute of Technology, Boston, USA  
Premio Nobel de Química 2005

**Avelino Corma Canós**  
Instituto de Tecnología Química de Valencia, España  
Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2014

**Samuel I. Stupp**  
Northwestern University, Illinois, USA

**Tomás Torres Cebada**  
Universidad Autónoma de Madrid, España

**Luís M. Liz-Marzán**  
CIC biomaGUNE, San Sebastián, España

<http://www.bienal2015.cienciasudc.es/es>

**Organizadores:**

UNIVERSIDADE DA CORUÑA 1989 2014

UNIVERSIDADE DA CORUÑA

XUNTA DE GALICIA

Deputación DA CORUÑA

RSEQ  
Real Sociedad Española de Química



# Catálisis con zinc como herramienta en síntesis orgánica

Rubén Vicente

**Resumen:** El uso de sales o complejos de zinc en procesos catalíticos supone algunas ventajas tales como su abundancia, bajo coste, baja toxicidad y su elevada compatibilidad con el medio ambiente. Estos factores han impulsado el desarrollo de diferentes aplicaciones del zinc en síntesis orgánica. En este artículo se resumen transformaciones orgánicas relevantes que se basan en el empleo de zinc como catalizador.

**Palabras clave:** Zinc, catálisis, oxidación, reducción, síntesis.

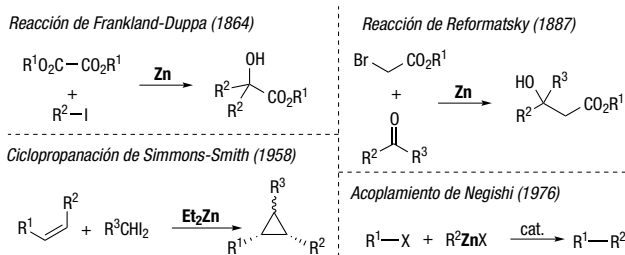
**Abstract:** The use of zinc salts or complexes in catalytic transformations involves some advantages as their availability, low price, low toxicity and environmental gentleness. These factors have motivated the development of several application of zinc in the field of organic chemistry. This article briefly shows relevant organic reactions, which are based on the use of zinc catalysts.

**Keywords:** Zinc, catalysis, oxidation, reduction, synthesis.

## INTRODUCCIÓN

El zinc es el vigésimocuarto elemento más abundante en la corteza terrestre. El químico alemán A. S. Marggraf obtuvo zinc en forma pura por primera vez en 1746 calentando hemimorfita y carbón en ausencia de cobre, proceso que se comercializó en 1752. El zinc presenta propiedades útiles en química de materiales, utilizándose principalmente en el galvanizado de aceros para protegerlos de la corrosión. El zinc es esencial para todas las formas de vida, siendo el contenido medio en un humano adulto de aproximadamente 3 g. La importancia del zinc deriva de su papel en enzimas con una gran variedad de funciones ya que existen unas 300 enzimas que contienen zinc en su estructura. La configuración electrónica del zinc es  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$ . Es un agente reductor fuerte, tiende a formar enlaces con un elevado carácter covalente y forma complejos con el ión  $\text{Zn}^{(II)}$  muy estables con ligandos dadores N- o S-. Los complejos de zinc tienen habitualmente geometría tetraédrica, aunque existen complejos octaédricos y pentacoordinados.

A pesar del bajo coste del zinc metálico y sus sales más habituales, su baja toxicidad o su compatibilidad con el medio ambiente, las transformaciones orgánicas basadas en el uso de catalizadores de zinc han sido menos explotadas en comparación con otros metales de transición. Esto contrasta con el hecho de que uno de los primeros compuestos organometálicos preparados fue el dietilzinc, sintetizado por Frankland en 1848. Asimismo, algunas transformaciones clave en química orgánica, como la reacción de Frankland-Duppla, la reacción de Reformatsky, la ciclopropanación de Simmons-Smith o el acoplamiento de Negishi, se basan



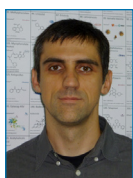
**Esquema 1.** Reacciones orgánicas relevantes basadas en el empleo estequiométrico de zinc

en el empleo, en cantidades estequiométricas, de compuestos organometálicos de zinc (Esquema 1).

En las últimas dos décadas, ha comenzado a explotarse el potencial del zinc como catalizador con aplicaciones en síntesis orgánica. En este artículo, que no pretende hacer una revisión exhaustiva, se muestran algunas de las contribuciones más recientes y con mayor relevancia en química orgánica.<sup>[1]</sup>

## REACCIÓN ALDÓLICA CATALIZADA POR ZINC

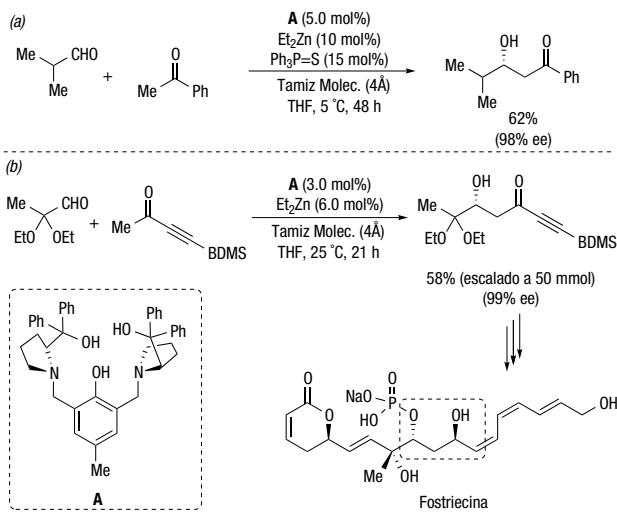
La creación de nuevos enlaces C-C es una de las transformaciones fundamentales en química orgánica. La reacción aldólica ocupa un lugar destacado dentro de las herramientas sintéticas que permiten generar dicho enlace. Ya en 1980, el grupo de Watanabe estudió la reacción aldólica catalizada por complejos de zinc coordinados a aminoésteres, obteniendo los productos de acoplamiento con bajos excesos enantioméricos.<sup>[2]</sup> Más recientemente, los grupos de Trost y Shibasaki han desarrollado otros ligandos enantiopuros que han permitido establecer una metodología sencilla y reproducible para llevar a cabo reacciones aldólicas enantioselectivas catalizadas por zinc.<sup>[3]</sup> Por ejemplo, Trost diseñó un ligando tipo semi-corona que coordina dos átomos de zinc en un entorno quiral que permite la activación de las dos moléculas implicadas en la condensación aldólica (Esquema 2, a). Este sistema catalítico ha demostrado una gran versatilidad y eficiencia. La utilización de este procedimiento en uno de los primeros pasos clave y a gran



R. Vicente

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica  
e Instituto de Química Organometálica "Enrique Moles"  
(Universidad de Oviedo)  
c/ Julián Clavería 8, 33006 Oviedo (Spain)  
C-e: vicenteruben@uniovi.es

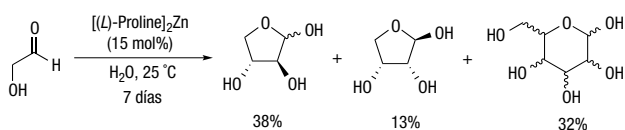
Recibido: 26/02/2015. Aceptado: 16/03/2015.



Esquema 2. (a) Reacción aldólica enantioselectiva catalizada por zinc. (b) Aplicación en la síntesis de la Fostriecina

escala (50 mmol) de la síntesis de la Fostriecina constituye un ejemplo ilustrativo de la importancia de este protocolo (Esquema 2, b).<sup>[4]</sup>

La reacción aldólica es un proceso esencial en la biosíntesis de carbohidratos, aminoácidos y otras moléculas más complejas. Las enzimas aldolasas tipo-II emplean zinc como cofactor para llevar a cabo reacciones aldólicas enantioselectivas. Por esta razón, se han desarrollado sistemas catalíticos zinc-aminoácido que permiten realizar la condensación aldólica en agua con enantioselectividades variables en función de los reactivos utilizados.<sup>[5]</sup> Esta transformación es también importante en biología. En concreto, se cree que la reacción aldólica catalizada por complejos zinc-prolina puede ser el origen de la síntesis de azúcares en un entorno prebiótico. El grupo de Darbre y Raymond demostró que el glicolaldehído puede convertirse en algunos azúcares naturales en presencia de un complejo zinc-prolina bajo condiciones compatibles con un ambiente prebiótico (Esquema 3).<sup>[6]</sup>

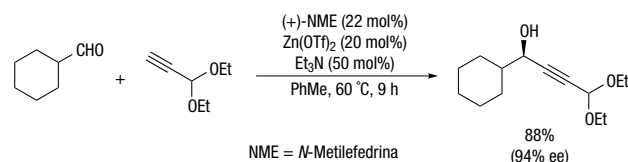


Esquema 3. Formación de azúcares catalizada por zinc en un entorno prebiótico

Además de la reacción aldólica, sistemas catalíticos basados en sales y complejos de zinc son capaces de promover transformaciones relacionadas como adiciones de Michael,<sup>[7]</sup> reacciones de (aza)Henry<sup>[8]</sup> y procesos tipo Mannich enantioselectivos.<sup>[9]</sup>

## REACCIÓN DE ADICIÓN NUCLEÓFILA DE ACETILUROS CATALIZADA POR ZINC

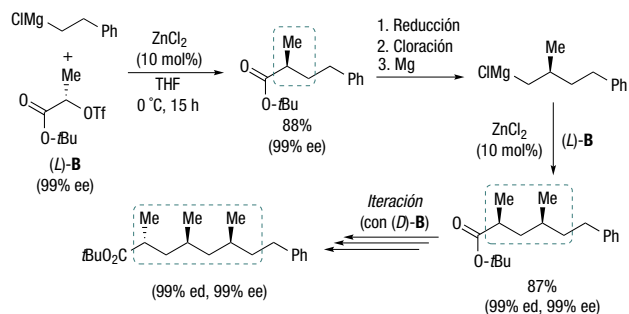
La adición nucleófila de acetiluros a carbonilos es uno de los procedimientos más utilizados para preparar derivados de alcoholes y aminas propargílicos. Tradicionalmente, estas reacciones se llevan a cabo generando el acetiluro con bases fuertes, lo que limita su generalidad y complica el procedimiento experimental. Estas limitaciones fueron solventadas por el grupo de Carreira, que desarrolló una estrategia basada en el uso de acetiluros de zinc generados *in-situ* de forma catalítica en condiciones de reacción suaves utilizando como bases aminas terciarias (Esquema 4).<sup>[10]</sup> El empleo de aminas quirales no racémicas permite la preparación de derivados propargílicos con elevada enantioselectividad, incluso en el caso de alcoholes terciarios. En la actualidad, la reacción de adición de acetiluros de zinc puede aplicarse a una gran variedad de electrófilos como aldehídos, cetonas, enonas, iminas o nitronas. Su versatilidad se ha puesto de manifiesto mediante su utilización en secuencias sintéticas encaminadas a la preparación de productos naturales o fármacos de estructura compleja como el Efavirenz®, empleado para el tratamiento del HIV.<sup>[11]</sup>



Esquema 4. Adición nucleófila enantioselectiva de acetiluros catalizada por zinc

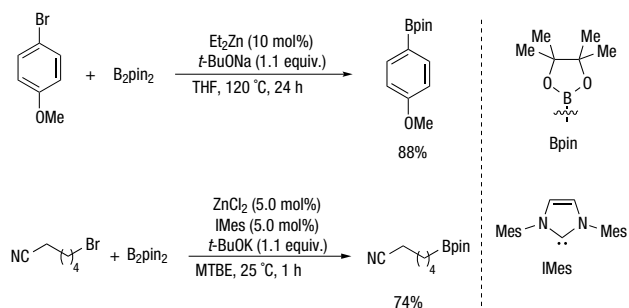
## ACOMPLAMIENTO CRUZADO CATALIZADO POR ZINC

Desde su descubrimiento hasta la actualidad, las reacciones de acoplamiento cruzado se han convertido en una herramienta esencial en síntesis orgánica. El uso del zinc en este tipo de transformaciones está indudablemente asociado a la reacción de Negishi y, en menor medida, a la de Fukuyama. Sin embargo, se han descrito recientemente reacciones de acoplamiento cruzado que pueden ser catalizadas por sales de zinc. El grupo de Breit ha descrito el acoplamiento C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) entre cloruros de alquilmagnesio y triflatos enantiopuros derivados de α-hidroxiésteres, que permite obtener ésteres sustituidos en posición α de forma sencilla y con elevada selectividad mediante un proceso de inversión de la configuración.<sup>[12]</sup> Esta aproximación se ha utilizado para la síntesis enantioselectiva programada de derivados de trideoxiopropionatos, cuya estructura está presente en una gran variedad de policétidos (Esquema 5).



**Esquema 5.** Secuencia iterativa de síntesis de derivados de policétidos catalizada por zinc

Se han utilizado sistemas catalíticos basados en el zinc en reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de enlaces C–B.<sup>[13]</sup> Mediante esta aproximación pueden prepararse derivados de ácidos aril o alquil borónicos con restos alquilo primarios, secundarios o terciarios, utilizando los correspondientes haluros de arilo o alquilo y alcoxi diboranos (Esquema 6). Estas transformaciones revelan el potencial de las sales de zinc como catalizador en procesos que tradicionalmente se vienen llevando a cabo con metales de transición más costosos y nocivos para el medioambiente.

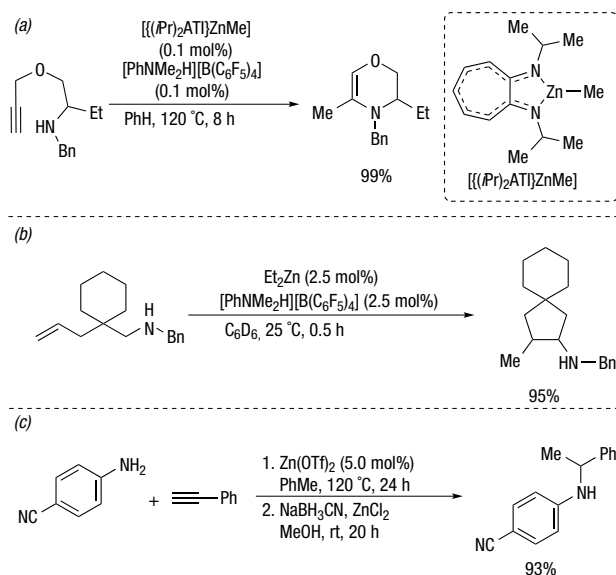


**Esquema 6.** Formación de enlaces C–B mediante reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por zinc

## REACCIÓN DE HIDROAMINACIÓN CATALIZADA POR ZINC

Las reacciones de hidroaminación de sustratos insaturados constituyen una forma eficaz y con total economía atómica para generar compuestos nitrogenados a partir de reactivos fácilmente accesibles. Este hecho, unido a la relevancia de los compuestos nitrogenados ha hecho que la hidroaminación de alquenos y alquinos se haya estudiado en profundidad. Esta importante transformación puede ser catalizada por diferentes metales. En general, los metales de transición de los grupos 3-4, particularmente los lantánidos, catalizan eficientemente el proceso. Sin embargo, su alta sensibilidad restringe su operatividad y limita su tolerancia con respecto a algunos grupos funcionales. Por otra parte, los metales o metaloides de los grupos 8-12 ofrecen una compatibilidad mayor, si bien, muchos de estos metales tienen precios elevados (metales preciosos) o presentan serios proble-

mas de toxicidad (Hg o Tl). En este contexto, la utilización de sales de zinc como catalizador aparece como una alternativa útil para resolver los problemas asociados con la utilización de otros metales.<sup>[14]</sup> En 2005, los grupos de Blechert y Roesky describieron la primera hidroaminación de alquinos catalizada por un complejo de tipo troponimato de zinc en presencia de [PhNMe<sub>2</sub>H] [B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>]. Este sistema catalítico permite llevar a cabo la hidroaminación intramolecular de alquinos utilizando un 0.1 mol% de catalizador (Esquema 7, a).<sup>[15]</sup> Posteriormente, se ha demostrado que otros complejos de zinc pueden promover la hidroaminación y se ha aplicado también a alquenos (Esquema 7, b) o procesos intermoleculares.<sup>[15, 16]</sup> Entre estos estudios cabe destacar el del grupo de Beller, que describe la hidroaminación intermolecular de alquinos utilizando Zn(OTf)<sub>2</sub> como catalizador (Esquema 7, c).<sup>[17]</sup>

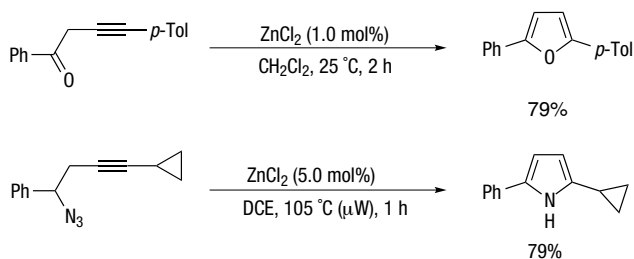


**Esquema 7.** Reacciones de hidroaminación catalizadas por zinc

## ACTIVACIÓN ELECTRÓFILA DE ALQUINOS CATALIZADA POR ZINC

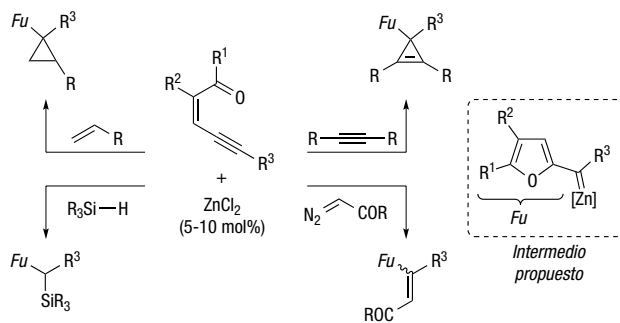
Estudios acerca del mecanismo de la reacción de hidroaminación indican que el proceso se inicia con la coordinación del zinc al alquino (o alqueno). Aunque la activación electrófila de alquinos con metales de transición está dominada por metales preciosos, principalmente oro y platino, el zinc se ha utilizado con éxito en algunos casos, permitiendo llevar a cabo transformaciones más ventajosas desde un punto de vista económico. Por ejemplo, pueden prepararse furanos mediante la ciclación de but-3-in-1-onas o pirroles por reacción de Schmidt con alquínidas utilizando simplemente ZnCl<sub>2</sub> como catalizador (Esquema 8).<sup>[18]</sup>

La activación electrófila de alquinos con metales de transición permite generar intermedios de tipo metalcarbeno (o especies que reaccionan de manera análoga). Considerando la capacidad del zinc para activar alquinos,



**Esquema 8.** Reacciones que implican la activación electrófila de alquinos catalizadas por zinc

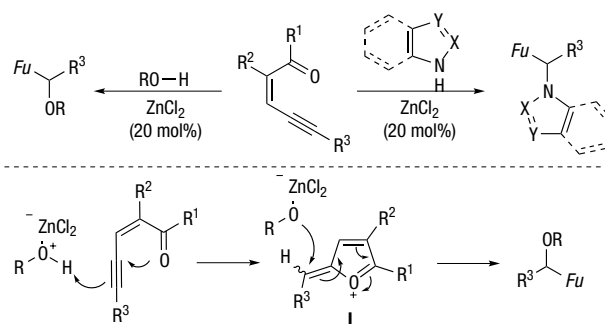
nuestro grupo de investigación se planteó la posibilidad de utilizar esta habilidad para generar *in-situ* carbenos de zinc de forma catalítica. Esta aproximación complementaría a metodologías más clásicas basadas la reacción de Simmons-Smith que requiere cantidades estequiométricas de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (según el protocolo más habitual descrito por Furukawa).<sup>[19]</sup> El empleo de eninonas como alquinos permite generar de forma catalítica un intermedio 2-furilcarbeno de zinc de tipo Fischer a través de una ciclación 5-*exo-dig* (Esquema 9), que puede ser atrapado en el medio de reacción. Así, si la reacción se lleva a cabo en presencia de alquenos, se obtiene el correspondiente ciclopropano (Esquema 9).<sup>[20-22]</sup> El intermedio generado de esta manera puede atraparse con otros reactivos como silanos, dando lugar al correspondiente producto de inserción en el enlace Si-H (Esquema 9).<sup>[20]</sup> Estas dos transformaciones, siempre en presencia de cantidades estequiométricas de zinc, habían sido descritas previamente para carbenoides de zinc tipo Simmons-Smith que presentan una estructura haloalquilzinc ( $\text{XCH}_2\text{-ZnX}$ ). Teniendo en cuenta la diferencia entre las estructuras propuestas, se estudiaron otros procesos típicos de complejos metal-carbeno que no tienen lugar cuando se genera el intermedio tipo Simmons-Smith. Este estudio ha permitido desarrollar la primera ciclopropanación de alquinos catalizada por zinc<sup>[23]</sup> o el acoplamiento cruzado con diazocompuestos (Esquema 9).<sup>[24]</sup> Es destacable el hecho de que todas estas reacciones pueden llevarse a cabo usando  $\text{ZnCl}_2$  como catalizador.



**Esquema 9.** Generación catalítica de carbenos de zinc y algunas de sus aplicaciones sintéticas

Utilizando esta estrategia, además de la reacción de inserción en enlaces Si-H, se ha desarrollado una me-

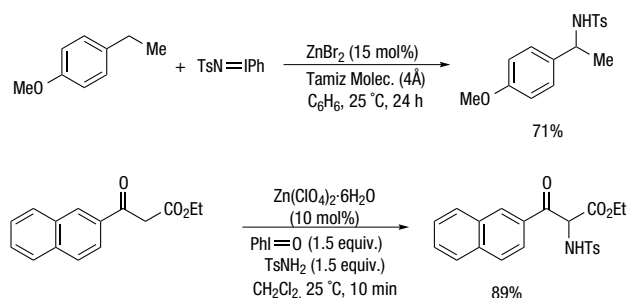
todología similar para la inserción en enlaces O-H de alcoholes y N-H de derivados de azoles (Esquema 10).<sup>[25]</sup> Aunque estas transformaciones podrían tener lugar a través de un intermedio metal-carbeno, los estudios teóricos indican que la reacción transcurre por un camino con menor requerimiento energético. En concreto, el zinc se coordina al alcohol (o azol) de manera que hace más ácido su hidrógeno. En este caso, es el hidrógeno el que promueve la ciclación de la eninona generando el intermedio **I** y un alcóxido de zinc, que actúa como nucleófilo para dar lugar al producto final (Esquema 10). Este mecanismo de activación es análogo al de metaloenzimas de zinc implicadas en procesos de hidratación de  $\text{CO}_2$ /deshidratación de  $\text{HCO}_3^-$ .



**Esquema 10.** Reacciones de inserción O-H/N-H catalizadas por zinc

## FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C-H CATALIZADA POR ZINC

La funcionalización directa y selectiva de enlaces C-H a través de procesos catalizados por metales de transición representa en la actualidad uno de los campos de investigación más activos en síntesis orgánica. De nuevo, la utilidad del zinc para promover estas transformaciones se ha estudiado poco en comparación con otros metales. Recientemente, se han descrito interesantes procesos de aminación de enlaces C-H catalizados por sales de zinc.<sup>[26]</sup> Así, pueden formarse enlaces C-N utilizando iminoiodinanos, aislados o generados *in-situ*, mediante la funcionalización de enlaces C-H relativamente activados como bencílicos, alílicos, terciarios o metilenos unidos a grupos atractores de densidad electrónica (Esquema 11).

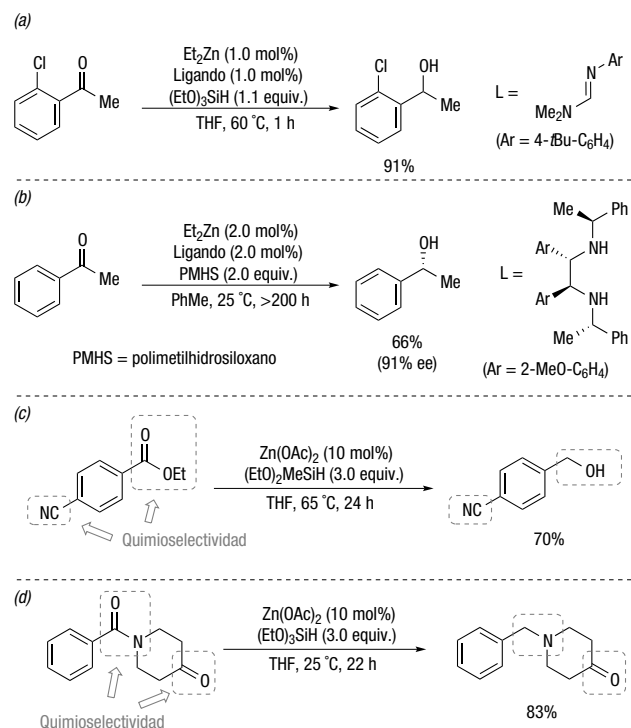


**Esquema 11.** Aminación de enlaces C-H catalizadas por zinc

## REACCIONES DE OXIDACIÓN/REDUCCIÓN CATALIZADAS POR ZINC

Las reacciones redox tienen gran relevancia en síntesis orgánica ya que permiten la manipulación de grupos funcionales. Muchos métodos de oxidación o reducción de moléculas orgánicas están basados en el uso de complejos de metales de transición. Una de los principales motivos para su empleo radica en la capacidad de muchos de estos complejos para acceder a diferentes estados de oxidación en condiciones relativamente suaves. En el caso del zinc, su configuración electrónica proporciona una gran estabilidad redox, de manera que los complejos de  $Zn^{(II)}$  son los más habituales, aunque se han descrito recientemente complejos de  $Zn^{(I)}$ . También se ha postulado mediante estudios teóricos la existencia de complejos de  $Zn^{(III)}$  o  $Zn^{(IV)}$ , no obstante, no hay estudios experimentales que validen estas propuestas. Pese a sus propiedades desfavorables, diferentes complejos de zinc se han utilizado para reacciones redox.<sup>[11b]</sup>

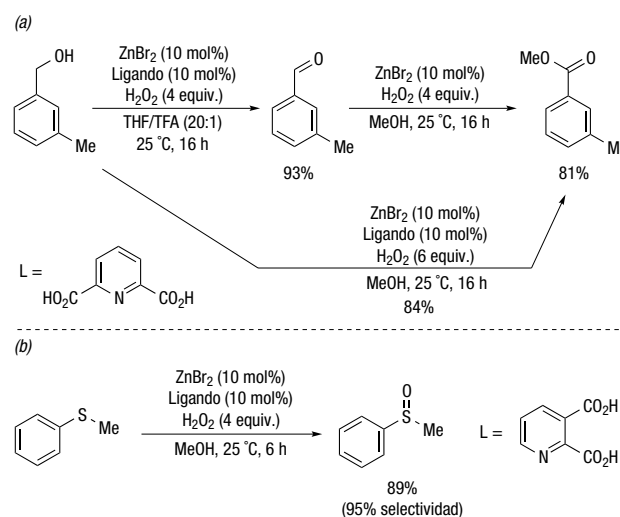
Los primeros estudios sobre reducción de compuestos orgánicos catalizada por zinc fueron realizados por Noyori<sup>[27]</sup> y Mimoun,<sup>[28]</sup> y se centraban en la reducción de aldehídos y cetonas utilizando silanos como agente reductor. Sobre la base de estos estudios pioneros se han desarrollado numerosas metodologías que permiten reducir selectivamente compuestos carbonílicos que contienen otros grupos funcionales con eficiencias destacables y utilizando sistemas catalíticos sencillos (Esquema 12, a).<sup>[29]</sup> Por ejemplo, es posible utilizar PMHS (polimetilhidrosiloxano) como fuente económica, estable y segura de hidruro o la utilización de ligandos enantiopuros, generalmente con estructura de diamina, para reducciones asimétricas



Esquema 12. Reducción de compuestos carbonílicos catalizadas por zinc

(Esquema 12, b).<sup>[30,31]</sup> A pesar de estos avances, la eficiencia (TON, TOF) y enantioselectividad de los catalizadores de zinc dista aún de las alcanzadas por otros metales. El grupo de Beller ha estudiado la reducción de derivados de ácidos carboxílicos catalizada por zinc. De nuevo utilizando silanos como agente reductor y en condiciones de reacción suaves pueden obtenerse quimioselectivamente alcoholes<sup>[32]</sup> y aminas<sup>[33]</sup> a partir de ésteres y amidas, respectivamente (Esquema 12, c-d).

Las reacciones de oxidación catalizadas por zinc se han estudiado menos en comparación con las de reducción. Pese a ello, recientemente se han descrito interesantes procedimientos atractivos desde un punto de vista económico y con bajo impacto sobre el medioambiente que utilizan  $ZnBr_2$  como catalizador y oxidantes como el  $H_2O_2$  o, simplemente, oxígeno molecular. El grupo de Wu describió la conversión de alcoholes primarios en los correspondientes aldehídos o ésteres en función de las condiciones de reacción (Esquema 13, a).<sup>[34]</sup> Estas metodologías se han aplicado a otras funcionalidades como los sulfuros, que pueden ser oxidados con alta selectividad a sulfóxidos (Esquema 13, b).<sup>[35,36]</sup>

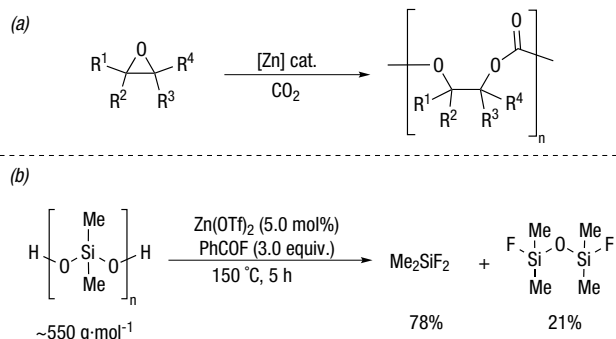


Esquema 13. Reacciones de oxidación catalizadas por zinc

## QUÍMICA DE POLÍMEROS Y CATÁLISIS CON ZINC

Una de las áreas más interesantes de la catálisis con zinc, sobre todo con respecto a su potencial aplicación en la industria, es la utilización de  $CO_2$  como fragmento C1 para producir polímeros de alto valor añadido. En este sentido, varios grupos de investigación han utilizado la capacidad de diferentes complejos de zinc para promover la formación de diferentes policarbonatos utilizando materiales de partida fácilmente accesibles como el  $CO_2$  y epóxidos (Esquema 14, a).<sup>[37]</sup> Aunque menos estudiadas, las reacciones de despolimerización comienzan a adquirir importancia teniendo en cuenta la problemática que supone la gran cantidad de residuos generados cuando los polímeros han

llegado al final de su vida útil. En este contexto, adquiere relevancia el desarrollo de procesos que permitan la degradación de estos polímeros de manera limpia y regenerando monómeros o precursores susceptibles de una nueva polimerización. El grupo de Enthaler ha descrito un protocolo basado en el uso de  $Zn(OTf)_2$  como catalizador que permite la degradación de polisiloxanos en difluorodimetilsilano y 1,3-difluoro-1,1,3,3-tetrametildisiloxano, compuestos de bajo peso molecular que pueden reutilizarse para fabricar nuevos polímeros (Esquema 14, b).<sup>[38]</sup>



Esquema 14. Reacciones de polimerización (a) y despolimerización (b) catalizadas por zinc

## CONCLUSIONES

Aunque las sales o complejos de zinc no suelen considerarse como una herramienta habitual para la síntesis orgánica, en este artículo se han resumido varias de sus aplicaciones más destacadas, desde química redox hasta procesos de polimerización o utilización de  $CO_2$ . Aspectos como la eficiencia en términos TON/TOF o el conocimiento más profundo de aspectos relacionados con los mecanismos deben todavía mejorarse para poder competir con otros metales. Sin embargo, merece destacarse el hecho de que muchos procesos implican la utilización de sales de zinc baratas y de baja toxicidad, que en muchos casos no requieren la utilización de ligandos costosos. Estos factores suponen una ventaja con respecto a la mayoría de los metales de transición, bien desde un punto de vista económico o por su impacto ambiental. Por esto, es previsible un mayor desarrollo de la catálisis con zinc en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Revisiones recientes sobre el zinc en catálisis: a) X.-F. Wu, H. Neumann, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3141. b) X.-F. Wu, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2502. c) S. Enthaler, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 150. e) S. Enthaler, X.-F. Wu, (Eds.), *Zinc Catalysis: Applications in Organic Synthesis*, **2015**, Wiley-VCH, Weinheim.
- [2] a) K. Irie, K.-i. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1366. b) M. Nakagawa, H. Nakao, K.-i. Watanabe, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 391.
- [3] Ejemplos seleccionados: a) B. M. Trost, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003. b) B. M. Trost, H. Ito, E. R. Silcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367. c) N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466. d) N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2169.
- [4] B. M. Trost, M. U. Frederiksen, J. P. N. Papillon, P. E. Harrington, S. Shin, B. T. Shireman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3666.
- [5] Ejemplos seleccionados: a) T. Darbre, M. Machuqueiro, *Chem. Commun.* **2003**, 1090. b) J. Mlynarski, J. Jankowska, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 521. c) J. Paradowska, M. Stodulski, J. Mlynarski, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1041.
- [6] a) J. Kofoed, M. Machuqueiro, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Chem. Commun.* **2004**, 1540. b) J. Kofoed, J.-L. Reymond, T. Darbre, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1850.
- [7] Ejemplos seleccionados: a) S. Harada, N. Kumagai, T. Kinoshita, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582. b) S.-F. Lu, D.-M., Du, J. Xu, S.-W. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7418. c) B. M. Trost, J. Hitce, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572.
- [8] Ejemplos seleccionados: a) a) B. M. Trost, V. S. C. Yeh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 861. b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881.
- [9] Ejemplos seleccionados: a) B. M. Trost, L. R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338. b) T. Yoshida, H. Morimoto, N. Kumagai, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3470.
- [10] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245. Para una revisión, véase: b) D. E. Frantz, R. Fässler, C. S. Tomooka, E. M. Carreira, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373.
- [11] N. Chinkov, A. Warm, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957.
- [12] a) C. Studte, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5451. b) G. J. Brand, C. Studte, B. Breit, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4668. Véase también: c) M. Yasuda, S. Tsuji, Y. Shigeyoshi, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7440.
- [13] a) Y. Nagashima, R. Takita, K. Yoshida, K. Hirano, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18730. b) S.-K. Bose, K. Fucke, L. Liu, P. G. Steel, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1799. c) S.-K. Bose, T. B. Marder, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4562.
- [14] Estudios preliminares de la hidroaminación de alquinos promovida por catalizadores de zinc: a) T. E. Müller, M. Grosche, E. Herdtweck, A.-K. Pleier, E. Walter, Y.-K. Yan, *Organometallics*, **2000**, *19*, 170. b) V. Neff, T. E. Müller, J. A. Lercher, *Chem. Commun.* **2002**, 906.
- [15] a) A. Zulus, M. Dochnahl, D. Hollmann, K. Löhnwitz, J.-S. Herrmann, P. W. Roesky, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7794. Otros ejemplos seleccionados: b) M. Dochnahl, J.-W. Pissarek, S. Blechert, K. Löhnwitz, P. W. Roesky, *Chem. Commun.* **2006**, 3405. c) A. Lühl, H.-P. Nayek, S. Blechert, P. W. Roesky, *Chem. Commun.* **2011**, 8280.
- [16] J.-W. Pissarek, D. Schlesiger, P. W. Roesky, S. Blechert, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2081.
- [17] Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 333.
- [18] a) A. Sniady, A. Durham, M. S. Morreale, K. A. Wheeler, R. Dembinski, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1175. b) A. Sniady, A. Durham, M. S. Morreale, A. Marcinek, S. Szafert, T. Lis, K. R. Brzezinska, T. R.; Iwasaki, T. Ohshima, K. Mashima, R. Dembinski, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5881. c) P. Wyrebek, A. Sniady, N. Bewick, Y. Li, A. Mikus, K. A. Wheeler, R. Dembinski, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1268.

- [19] J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 3353.
- [20] R. Vicente, J. González, L. Riesgo, J. González, L. A. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8063.
- [21] El uso únicamente de fenildiazometano como fuente de carbeno de zinc en procesos catalíticos se ha descrito recientemente: É. Lévesque, S. R. Goudreau, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1490.
- [22] Ejemplos seleccionados sobre la activación electrófila de alquinos promovida por zinc: a) T. Sugiishi, H. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2504. b) Y. Han, L. Zhu, Y. Gao, C.-S. Lee, *Org. Lett.* **2011**, 13, 588. c) T. P. Lebold, A. B. Leduc, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3770. d) M.-Y. Lin, A. Das, R.-S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9340. e) J. Kuang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1786.
- [23] M. J. González, L. A. López, R. Vicente, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5780.
- [24] J. González, L. A. López, R. Vicente, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 8536.
- [25] J. González, J. González, C. Pérez-Calleja, L. A. López, R. Vicente, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5853.
- [26] a) B. Kalita, A. A. Lamar, K. M. Nicholas, *Chem. Commun.* **2008**, 4291. b) J. Yu, S.-S. Liu, J. Cui, X.-S. Hou, C. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 832.
- [27] a) T. Ohkuma, S. Hashiguchi, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 217.
- [28] a) H. Mimoun, J. Y. De Saint Laumer, L. Giannini, R. Scopelliti, C. Floriani, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6158. b) H. Mimoun, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2582.
- [29] a) N. A. Marinos, S. Enthaler, M. Driess, *ChemCatChem* **2010**, 2, 846. b) S. Enthaler, K. Schröder, S. Inoue, B. Eckardt, K. Junge, M. Beller, M. Driess, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4893.
- [30] V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2837.
- [31] Otros ejemplos seleccionados: a) M. Locatelli, P. G. Cozzi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4928. b) V. Bette, A. Mortreux, D. Savoia, J.-F. Carpentier, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 289. c) M. Bandini, M. Melucci, F. Piccinelli, R. Sinisi, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Chem. Commun.* **2007**, 4519.
- [32] S. Das, K. Möller, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 7414.
- [33] a) S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1770. b) S. Das, D. Addis, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12186.
- [34] a) X.-F. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3397. b) X.-F. Wu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8912.
- [35] X.-F. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4328.
- [36] Para reacciones de oxidación de enlaces C-H (bencílicos o en posición  $\alpha$  a éteres), véase: a) Z.-Z. Song, J.-L. Gong, M. Zhang, X.-F. Wu, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 214. b) X.-F. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6123.
- [37] Ejemplos seleccionados: a) M. R. Kember, P. D. Knight, P. T. Reung, C. K. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 931. b) G. A. Luinstra, G. R. Haas, F. Molnar, V. Bernhart, R. Eberhardt, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6298. c) D. R. Moore, M. Cheng, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2599. d) C. M. Byrne, S. D. Allen, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11404. e) M. W. Lehenmeier, C. Bruckmeier, S. Klaus, J. E. Dengler, P. Deglmann, A.-K. Ott, B. Rieger, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8858. f) S. Klaus, M. W. Lehenmeier, E. Herdtweck, P. Deglmann, A.-K. Ott, B. Rieger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13151.
- [38] a) S. Enthaler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2716. Véase también: b) S. Enthaler, M. Weidauer, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 1910.



# Venenos, polémicas y fuga de cerebros: el bicentenario del *Traité des poisons* de Mateu Orfila (1787-1853)

José Ramón Bertomeu Sánchez

**Resumen:** El *Traité des poisons* de Mateu Josep Bonaventura Orfila i Rotger (1787-1853) se publicó por primera vez hace ahora doscientos años. Se trata de una de las obras más importantes de la historia de la química y es considerada muchas veces como el comienzo de una nueva especialidad: la toxicología. Este artículo reconstruye la trayectoria de Orfila durante sus primeros años para comprender las condiciones en las que escribió su obra más famosa. Se estudia el debate que esta obra ha jugado en la denominada “polémica de la ciencia española”, desde los años posteriores a su muerte hasta la actualidad.

**Palabras clave:** Historia de la química, Mateu Orfila, Historia de la toxicología, Polémica de la ciencia española.

**Abstract:** The *Traité des poisons* by Mathieu Orfila (1787-1853) was first published two hundred years ago. It is nowadays regarded as one of the most important works in the history of chemistry, and often considered as the beginning of modern toxicology. This article reconstructs the life and works of Orfila during his early years in Paris, and explores how his most famous book was conceived and published. At the end of the paper, I discuss the role that this book has played in the so-called “controversy of Spanish science”, from the years after the death of Orfila to our times.

**Keywords:** History of chemistry, Mateu Orfila, History of toxicology, Controversy on Spanish science.

## INTRODUCCIÓN

Se cumplen doscientos años de la publicación de una de las obras más importantes de la historia de la química, considerada muchas veces como el inicio de la toxicología moderna: el *Traité des poisons* de Mateu Josep Bonaventura Orfila i Rotger (1787-1853). Pocas obras posteriores han tenido tanta influencia en el terreno de la química analítica y en el desarrollo de la ciencia forense. También en la literatura ha servido de inspiración a autores tan diversos como Gustave Flaubert o Umberto Eco. Sin embargo, pocos conocen que la obra fue escrita por un joven becario menorquín desplazado a París para estudiar química y medicina. Las guerras napoleónicas y la crisis que atravesaba España dejaron a Orfila sin su beca y tuvo que buscar otras fuentes de ingresos para sobrevivir en París, ciudad en la que finalmente decidió instalarse ante las escasas expectativas para su carrera en España. Adoptó la nacionalidad francesa y desarrolló el resto de su carrera científica en este país, hasta ocupar cargos importantes dentro de la organización médica y transformarse en el más conocido toxicólogo de Europa. El bicentenario de la publicación de su obra más famosa coincide con un escenario de crisis que está causando el exilio de muchos jóvenes científicos españoles, obligados como Orfila a desarrollar su carrera

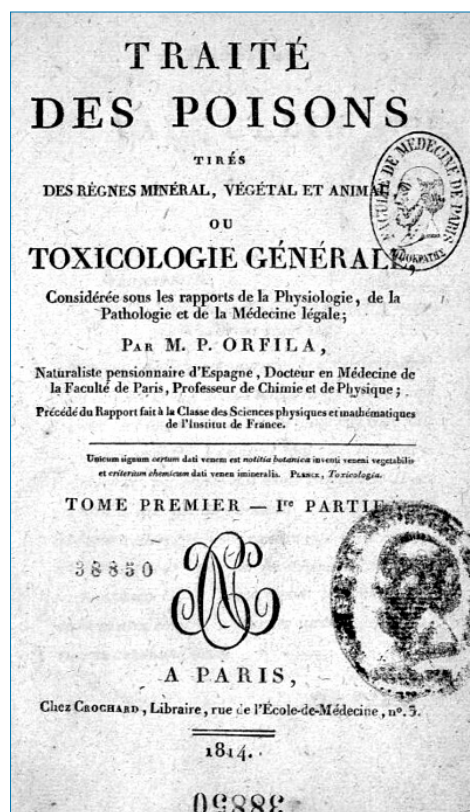


Figura 1. Primera edición del *Traité des poisons* de Mateu Orfila



J. R. Bertomeu  
Sánchez

Instituto de Historia de la Medicina y de la Ciencia  
“López Piñero” (Universitat de València)  
Plaça Cisneros, 4.  
46006-València  
C-e: [bertomeu@uv.es](mailto:bertomeu@uv.es)

Recibido: 13/10/2014. Aceptado: 02/03/2015.

científica en el extranjero. Este artículo sigue la trayectoria de Orfila durante sus primeros años para comprender las condiciones de la ciencia española de principios del siglo XIX. Se reconstruye su recorrido inicial por España, su visión del sistema universitario y las razones que le llevaron a Francia. Posteriormente se estudian sus primeros años en la ciudad francesa y las investigaciones que permitieron la publicación de su obra sobre los venenos. Tam-



bién se ofrecen datos sobre los contenidos de la obra y la reacción inicial que provocó en el mundo académico. Finalmente, se revisan las causas que condujeron a la permanencia definitiva de Orfila en Francia y se estudia el debate que esta decisión ha jugado en la denominada “polémica de la ciencia española”, desde los años posteriores a su muerte hasta la actualidad.

## CRUZAR FRONTERAS

Mateu Josep Bonaventura Orfila i Rotger [Figura 2], nació en Mahón, el 24 de abril de 1787. Durante el siglo XVIII, la isla de Menorca estuvo bajo dominio inglés, francés y español. La familia de Orfila supo aprovechar las vicisitudes políticas en beneficio de la formación de su hijo. Los primeros tutores de Orfila fueron clérigos ingleses y franceses que le permitieron familiarizarse con sus respectivas lenguas. La familia también contrató un profesor de origen germánico que le enseñó los primeros rudimentos de ciencias. En otoño de 1804, Orfila viajó a Valencia para estudiar medicina en la que era una de las facultades más prestigiosas de España. La principal novedad del plan de estudios médico, reformado en 1787, fue la creación de una cátedra de química. Orfila se interesó pronto por esta ciencia y, con un pequeño laboratorio y la ayuda de algunos amigos, comenzó a realizar pequeños experimentos para aprender las técnicas básicas y las propiedades de las principales sustancias. De este modo, consiguió ponerse al día de las principales novedades que se habían producido durante la denominada “revolución química”. El libro de texto que se manejaba en clase había quedado anticuado por los nuevos trabajos de Antoine Lavoisier en torno a la combustión y la composición del aire y del agua, entre mu-

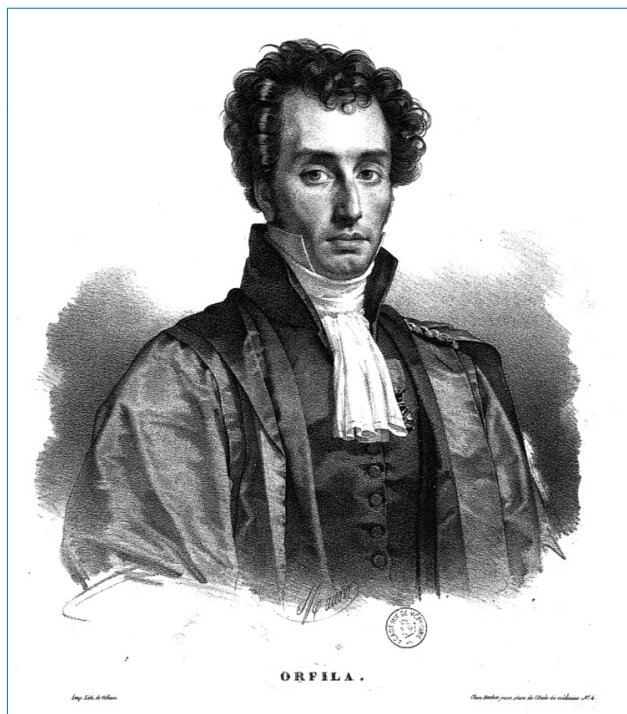


Figura 2. Mateu Orfila

chos otros aspectos. Muchas décadas después Orfila todavía recordaba con indignación haber tenido que aprender de memoria un libro en el que se decía “que el aire y el agua eran cuerpos elementales”.<sup>[1]</sup>

Gracias a su conocimiento de idiomas, Orfila pudo leer algunas de las principales obras francesas de la nueva química y realizar experimentos que no se demostraban en el aula. De este modo, consiguió aprender lo suficiente como para triunfar en un concurso público sobre temas de química, organizado por un aficionado en Valencia. Un periodista local, que presenció el evento, dejó escrito que Mateu Orfila había manifestado “tan vastos y tan profundos conocimientos en la Química” que había “asombrado a todos los concurrentes”. Sus progresos en la química le hicieron ser muy crítico con las clases que recibía en la universidad y, en general, con el entorno intelectual en el que estaba estudiando: “Les parece a ellos que soy el primer químico del mundo”, escribió a su familia tras el éxito del concurso, “cuando yo, sabiendo un poco, veo lo mucho que aún puedo aprender”. En otra carta de mediados de agosto de 1805 se mostraba todavía más duro:

Pare, sols tinc alien per dir-li que morir primer que quedar-me 10 dies més en esta Universitat; primer fer-me sabater, sastre, teixidor, morir-me primer de fam, que quedar-me perdent la mia joventut entre barbaros que són los qui hi habitan. Es esta Universitat ahont havem tret el computo diferents i jo, i se fan 55 o 56 vegadas Escola amb lo any [...] los dies de escola darà  $\frac{3}{4}$  de hora quant més; los uns fuman, los altres parlan los altres cantan i los mestres lo que volen és que los estudiants se quedin tan burros com ells mateixos: la lliçó és un fullet molt petit i a vegadas se ha de dir tres o quatre dies per haver la meitat qui no la saben. L'autor que donan és lo més indigne que se ha escrit i la causa és perquè és fàcil, pues si fos difícil no sabrian explicar-lo [...]: los Cathedràtics tots, desde el primer fins al darrer, són uns pedantons, com sap tota Espanya, qui no saben més que fer cigarros i fumar, fer visita si tenen, pues altrament se moririen de fam, perquè la Universitat no los dona bastant per berenar [...] Fan durar el curs sis anys i diuen que se necessitan per aprendre lo que aprenen: l'altre dia digué jo a los tres Cathedràtics més antics, tan burros como los joves: “si jo amb deu mesos no havia d'aprendre lo que vosaltres ensenyau amb sis anys, me deixaria tallar las parts més interessants del cos.”<sup>[2]</sup>

En otra carta de ese mismo mes, afirmaba que cuando algún estudiante (quizá refiriéndose a él mismo) destacaba por ofrecer explicaciones basadas en la nueva química, se le ridiculizaba públicamente: “Ya tenemos a Don Oxígeno y a Don Hidrógeno”. Solicitó en varias ocasiones la aprobación de su padre para abandonar la Universidad de Valencia afirmando que “lejos de ser la mejor de Europa”, era “la madre de la barbarie”. No quería perder ni un solo minuto más allí, ni tampoco desperdiciar el dinero de su familia en unas clases que no harían más que convertirlo en “un burro como los demás”. Finalmente, Orfila obtuvo la aprobación paterna y se dirigió a Barcelona donde asistió a los cursos de química que impartía Francesc Carbonell i Bravo (1768-1837) en la Junta de Comerç de esa

ciudad.<sup>[3]</sup> Eran cursos dirigidos a un público variado (médicos, cirujanos, artesanos, boticarios) como era habitual en esos años. Su principal objetivo era mostrar las muchas ventajas de la nueva química en la medicina y en la industria. Carbonell Bravo era prudente respecto a un excesivo optimismo en este terreno y rechazaba los intentos apresurados, particularmente en el campo de la medicina. Como también hicieron otros discípulos de Lavoisier, principalmente Antoine Fourcroy, Carbonell explicaba que existían muchas áreas de la medicina en la que los nuevos conocimientos químicos resultaban beneficiosos, pero también alertaba sobre los intentos de explicar todos los fenómenos de la vida mediante las reacciones que se observaban en el laboratorio. Era consciente de las muchas lagunas pendientes para abordar estas cuestiones y, además, estaba convencido de que un uso inapropiado de los nuevos saberes acabaría produciendo un gran rechazo hacia la química por parte de los médicos. Orfila tuvo presentes estas advertencias para aplicar con prudencia los nuevos ensayos químicos en el terreno de la toxicología.<sup>[4]</sup>

A principios de 1807, tras un informe favorable de Carbonell, la Junta de Comercio otorgó una beca (o una “pensión”, según la expresión de la época) a Orfila para que viajara a “Madrid y después a París a continuar los estudios de Química y Mineralogía”. La estancia debía durar cuatro años con el fin de que, tras su regreso, se hiciera cargo de una cátedra de química en Barcelona.<sup>[5]</sup> Se añadía así el nombre de Orfila a la larga lista de pensionados españoles que viajaron a Francia para estudiar química durante el último tercio del siglo XVIII y los primeros años del siglo XIX. Entre ellos figuraban los hermanos Elhuyar, Andrés del Río, Josep Garriga i Buach, Domingo García Fernández, José María San Cristóbal o Juan Manuel de Aréjula, es decir, la generación más importante de químicos españoles de esos años y quizá de todos los tiempos.<sup>[6]</sup>

En París se inscribió en la Facultad de Medicina de París, iniciando así una carrera que le conduciría a obtener el título de doctor en 1811. Al mismo tiempo, y como hacían otros estudiantes de medicina, Orfila comenzó a realizar cursos de ciencias que le resultaron muy útiles para darse a conocer entre la alta sociedad parisina, al mismo tiempo que perfeccionaba sus habilidades en el laboratorio y comenzaba a realizar sus primeros experimentos con animales. Cuando las guerras napoleónicas pusieron fin al cobro de su beca, estos cursos le ofrecieron un modo de ganarse la vida que, junto con las rentas editoriales producidas por sus obras, fueron sus principales ingresos en esos años, hasta que consiguió obtener una plaza de profesor en la Facultad de Medicina de París en 1819.<sup>[7]</sup>

## MOMENTOS EUREKA

Los primeros cursos de Orfila fueron impartidos en la mansión de un rico propietario amigo suyo [Figura 3]. Con la fama adquirida, Orfila se decidió a abrir su propio curso de química y consiguió unos cuarenta alumnos, con los que pudo obtener casi la misma cantidad económica que percibía por la beca cancelada. Entre los asistentes a los primeros cursos de Orfila figuraban estudiantes extranjeros (muchos



Figura 3. Mateu Orfila impartiendo un curso de química durante sus primeros años en París

de ellos españoles), nobles y burgueses que asistían por recreación, abogados aficionados a la química y un buen número de estudiantes de farmacia y medicina, algunos de los cuales fueron posteriormente famosos. Los cursos de Orfila estaban plagados de demostraciones experimentales. Como era habitual en la época, la lección teórica era siempre compaginada con experimentos que cumplían una gran cantidad de funciones en las clases. Los profesores podían ilustrar propiedades o incluso sorprender con fenómenos extraños y espectaculares. También empleaban experimentos para confirmar aspectos de la teoría o para explicar las técnicas experimentales más importantes y el funcionamiento de ciertos instrumentos. Del mismo modo, en la presentación de las propiedades de algunas sustancias, a menudo se ofrecían detalles sobre los métodos de análisis empleados para su detección. Si confiamos en los recuerdos de Orfila, uno de estos experimentos de aula fue el punto de partida de su gran tratado de toxicología:

En abril de 1813, un día que había realizado la descripción del ácido arsenioso y que acababa de enseñar a ciento cincuenta alumnos los diversos precipitados que la disolución de este cuerpo produce con ciertos reactivos, yo me disponía a añadir: “Tendría lugar lo mismo si el ácido arsenioso estuviera mezclado con vino, café, caldo, etc.” Y como precisamente tenía a mi lado una taza de café, hice una mezcla de esta bebida con la disolución arsenical: “Se convencerán de la exactitud de lo que he avanzado” –dije a estos señores. ¡En absoluto! El agua de cal, que debía dar un precipitado blanco, produjo una turbidez de color gris violáceo; el sulfato de cobre amoniacal dio un precipitado de color negro oliva, en lugar de un precipitado de color verde prado, etc... ¡Imagínense mi bochorno! Atribuí estos resultados a la

presencia de materias orgánicas y coloreadas, sin poder explicar con justicia lo que me había ocurrido. Inmediatamente después de la sesión, me procure caldo, vino, té, leche, etc., y me dispuse a realizar un gran número de ensayos que me mostraron que, si bien no en todos al menos en la mayor parte de los venenos, cuando estos se encuentran mezclados con líquidos vegetales y animales, no pueden ser detectados a través de los medios en uso hasta ese momento.<sup>[8]</sup>

Los fenómenos inesperados no son situaciones extrañas en las aulas de química, ni en el siglo XIX ni en la actualidad. Todas las personas que realizan demostraciones experimentales en público conocen bien los riesgos que entraña conseguir ciertos resultados en el momento adecuado. En el pasado los profesores solían estar acompañados de demostradores que se encargaban de preparar los materiales y organizar las sesiones. Muchos de estos personajes anónimos –pero indispensables para la ciencia– tuvieron que soportar la ira de sus jefes cuando algún efecto inesperado hizo que los experimentos no se desarrollaran según el guión previsto. Eran necesarias muchas horas de preparación y bastante esfuerzo, poco gratificado, para conseguir desarrollar las demostraciones con el sentido requerido, particularmente cuando su número era muy elevado y la precisión exigida muy alta.<sup>[9]</sup> Cuando llegó a ser profesor de la Facultad de Medicina, Orfila dispuso de un equipo de ayudantes muy competentes que le permitieron realizar un gran número de experimentos con efectividad. Sin embargo, en 1813 Orfila se encontraba en una pequeña sala de un apartamento privado y no disponía de más ayudantes que sus propios alumnos. Quizá fue una imprudencia verter una copa de café sobre el arsénico para realizar los análisis pero, según cuenta Orfila en su autobiografía, el inesperado resultado originó una larga lista de investigaciones para adaptar los ensayos analíticos de los venenos a las condiciones de trabajo de los médicos forenses. “La toxicología no existe”, pensó Orfila, “porque en la mayor parte de casos el médico forense encargado de descubrir si existe o no envenenamiento, opera sobre materias coloreadas por los jugos alimenticios, la bilis, etc. Y los autores jamás pensaron en resolver problemas de este tipo”.<sup>[10]</sup>

Es indudable el atractivo que presenta la narración de Orfila. Enlaza toda una serie de elementos que parecen ingredientes comunes del descubrimiento científico: un hallazgo casual, un joven perspicaz y un programa experimental que nace hasta configurar una nueva ciencia. Pero quizá la coherencia de la narración procede más de la reconstrucción retrospectiva de los acontecimientos que Orfila hizo más de treinta años después. Numerosos estudios han mostrado que las investigaciones científicas suelen comportar procesos más complejos, de más larga duración y mucho más sutiles que esos repentinos segundos de inspiración (o “momentos eureka”) con los que, a menudo, se asocia el descubrimiento científico. En el caso de Orfila, es evidente que su anterior formación en química lo había preparado muy bien para el estudio de la toxicología. Conocía bien los métodos de análisis químico y, además, las enseñanzas de Carbonell Bravo le habían alertado tempranamente de las diferencias entre los fenómenos del laboratorio y los de la vida, un asunto que Orfila también discutió en sus pos-

teriores publicaciones y en varios pasajes de sus tratados de toxicología y de química. No debió resultarle muy sorprendente que la presencia de un líquido con extractos vegetales pudiera alterar el resultado del análisis. Quizá fue un experimento pensado por el propio Orfila y transformado con la distancia del tiempo en un hallazgo fortuito. Similares situaciones han sido descritas por Mirko Grmek en su estudio de los cuadernos de laboratorio de Claude Bernard o Frederic L. Holmes en el caso de Antoine Lavoisier. En las publicaciones de Bernard o Lavoisier se reconstruye a menudo como un experimento crucial y decisivo lo que en realidad fueron, según sus cuadernos de laboratorio, un gran número de tentativas con diverso grado de éxito. En definitiva, hoy sabemos que no siempre es posible confiar en las publicaciones científicas o en la memoria de los científicos para reconstruir el transcurso de sus investigaciones y el desarrollo de sus experimentos.<sup>[11]</sup>

## VENENOS

Es bastante probable que las investigaciones de Orfila sobre los venenos se iniciaran por la confluencia de varios factores: las advertencias de su maestro Carbonell sobre los usos y los abusos de la química en medicina; sus investigaciones sobre las aplicaciones médicas del análisis químico; su conocimiento avanzado de las técnicas de análisis; y, ¿por qué no?, quizá también un acontecimiento fortuito como el que describió en sus memorias treinta años después. Estas situaciones no debían ser extrañas en el contexto de los cursos de química de la época, donde se realizaban muchos experimentos con resultados abiertos, que a menudo daban pistas para nuevas investigaciones.

En realidad, Orfila empleó cuatro fuentes principales de información en su *Traité des poisons*: experimentos con animales, observaciones clínicas acerca de los envenenamientos, autopsias de cadáveres envenenados y análisis químicos para detectar sustancias venenosas. Muchos de estos datos procedían de las publicaciones de la magnífica biblioteca de la Facultad de Medicina de París, donde se encontraban las principales revistas, monografías y otras publicaciones médicas en torno a los venenos. En otras ocasiones, los signos clínicos de envenenamiento eran aportados por casos tratados por el propio Orfila y su círculo de jóvenes médicos que le ayudaron a escribir la obra. Orfila tenía un acceso mucho más limitado a las autopsias de personas envenenadas y, por ello, en la primera edición de su obra, la mayor parte de los datos sobre los daños internos causados por los venenos proceden de autopsias operadas por terceros y publicadas en la literatura médica. Otros informes de autopsias fueron practicadas por sus conocidos o procedían de individuos envenenados que murieron en los hospitales de París, aunque su número era pequeño y los datos proporcionados muy limitados. La situación cambió notablemente en los años siguientes, a medida que Orfila comenzó a participar como médico forense en juicios de envenenamiento, lo que le dio acceso a una gran cantidad de informes de autopsias. Estos informes periciales eran una fuente preciosa e insustituible sobre los efectos de los venenos en los órganos internos.<sup>[12]</sup>

Orfila también empleó su participación en los juicios para obtener datos particulares de análisis químicos. Sin embargo, en la primera edición de su tratado, la mayor parte de los análisis procedían de la literatura científica, casi siempre complementados con experimentos realizados en su pequeño laboratorio. La parte más original de la obra eran los experimentos con animales. La comisión que elaboró un informe para el Instituto de Francia en su informe reconoció que este tipo de experimentos suponían un gran esfuerzo, tanto personal como económico. Orfila debió “pasar noches enteras en vela para cuidar a los animales sometidos a los ensayos”, al mismo tiempo que trataba de olvidar “el sabor desagradable que lleva aparejado este triste oficio”<sup>[13]</sup>. Estas investigaciones eran costosas y Orfila decidió contactar con un editor para firmar un contrato sobre su futuro libro de venenos. Habló con el librero Nicolas Crochard, que era también el editor de la revista *Annales de Chimie*, la más importante de la época. Crochard se comprometió a pagarle 5.000 francos por la primera edición y 600 por cada una de las siguientes.<sup>[14]</sup> Eran cantidades importantes, más de la mitad de lo que ganaba con sus cursos privados en un año. El primer volumen estaba ya listo en noviembre de 1813, pero los disturbios del final de las guerras napoleónicas retrasaron la publicación del segundo volumen que finalmente apareció casi dos años más tarde, a finales de 1815. Orfila estaba satisfecho del elogioso informe que la Academia de Ciencias de París había vuelto a emitir sobre la segunda parte de la obra. El informe indicaba además la valoración positiva obtenida por el primer volumen “en Alemania, en Inglaterra y en Italia”.<sup>[15]</sup> La comisión estaba presidida por Nicolas Vauquelin, maestro de química de Orfila durante sus primeros años en la capital francesa, al que Orfila le escribió para agradecerle su apoyo y le anunciaba su intención de seguir renovando la obra integrando las nuevas noticias publicadas, siempre “con el fin de redactar una obra menos imperfecta.”<sup>[16]</sup>

Orfila continuó realizando nuevos experimentos con animales sobre los efectos de los venenos y recopilando informaciones procedentes de casos clínicos, que se multiplicaron en las revistas de la época. A partir de la década de 1820, la fuente más importante que le permitió renovar su obra fueron los informes periciales que ofrecían detalles sobre las autopsias practicadas en juicios por envenenamiento. De este modo, Orfila actualizó y amplió las ediciones de su tratado de toxicología que se repitieron hasta mediados del siglo XIX para transformarse en la principal obra de referencia en la materia, con numerosas traducciones a otros idiomas como el alemán, italiano, francés y castellano.<sup>[17]</sup>

#### PERMANECER EN FRANCIA

Además de convertirlo en un toxicólogo famoso en el contexto internacional, el *Traité des poisons* fue uno de los primeros éxitos editoriales de Orfila que le permitieron sobrevivir en París cuando dejó de percibir su beca. A mediados de agosto de 1817, publicó sus *Elémens de chimie* que tuvo ocho ediciones francesas y traducciones a las principales lenguas europeas, lo que lo transformó en uno de los principales manuales de química del siglo XIX [Figura 4].

Con estos ingresos, y con los proporcionados por sus cursos privados, Orfila se pudo permitir rechazar una oferta de trabajo que recibió desde Madrid. Se trataba, nada más ni nada menos, de la cátedra que había regentado Louis Proust en el Real Laboratorio de Madrid durante los años iniciales del siglo XIX.

En octubre de 1815, Pedro Cevallos, ministro de Fernando VII, informó a Orfila del nombramiento que apareció publicado en la prensa de Madrid.<sup>[18]</sup> Orfila aceptó el puesto, pero con la “condición” de que se le “acordarían dos años de pensión para visitar las fábricas” y conocer mejor “los pormenores de las artes” sobre los que versarían sus cursos. Antes de abandonar París, un lugar que le “ofrecía tantos recursos”, Orfila quería también saber “cuál era el sueldo que debía gozar en España, y cuáles eran las obligaciones”. Al parecer, no hubo respuesta a estas preguntas, pero Orfila volvió a recibir otra carta a los pocos días, esta vez con un “reglamento de las diversas cátedras que se iban a establecer en Madrid”, lo que le hizo pensar que Cevallos lo seguía considerando como uno de los profesores. La falta de claridad disgustó a Orfila: “Hasta ahora todo es lisonja y poco dinero”, afirmó en una carta a su padre. Y añadía: “La España no tiene un cuarto, yo no salgo de este País en donde estaré perfectamente dentro de tres o cuatro años, si no me pagan como conviene”.<sup>[19]</sup>

La oferta de Cevallos volvió a repetirse dos años después, en febrero de 1818, y la respuesta de Orfila fue nuevamente negativa. En esta ocasión, Orfila tenía todavía más razones para tomar esa decisión. Gracias a sus influyentes amigos parisinos, había conseguido ser nombrado médico de cámara del rey de Francia e impartía cursos de química en diversas instituciones, entre ellas el Ateneo Real de Pa-

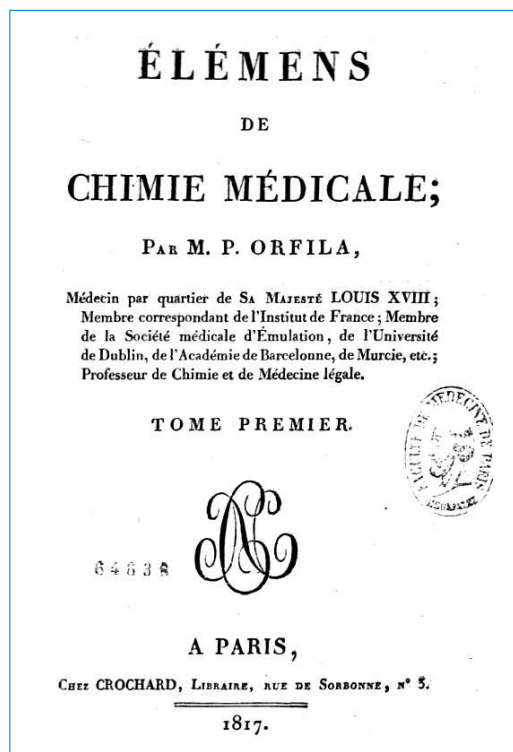


Figura 4. Primera edición del manual de química de Mateu Orfila

rís. Acababa de publicar su manual de química y preparaba su tratado sobre antídotos y primeros auxilios en casos de envenenamiento, con lo que esperaba obtener sustanciosos beneficios, tanto económicos como académicos. También acababa de firmar un acuerdo, con un importante editor de París, para publicar un diccionario de medicina en varios volúmenes. En su respuesta a la nueva oferta del gobierno de Fernando VII, Orfila afirmaba que su intención era dejar cuanto antes la carrera docente porque su “constitución no era bastante fuerte” para seguir “mucho tiempo dando lecciones públicas”. Afirmaba que había decidido practicar la medicina en París y que abandonaría sus clases en el momento en que pudiera realizar suficientes visitas médicas para vivir “con decencia”.<sup>[20]</sup> Era un modo diplomático de rechazar definitivamente el puesto de profesor en Madrid. Los ministros de Fernando VII debieron experimentar una sensación de desconcierto cuando, pocos meses después, Orfila consiguió ganar un competido concurso para una plaza de profesor de medicina legal en París. Para poder cumplir los requisitos, Orfila tuvo que naturalizarse a toda prisa como ciudadano francés, cerrando así ya definitivamente su retorno a España. El resto de su carrera transcurrió como profesor de química en la Facultad de Medicina de París. Los alumnos de medicina abarrotaban el gran anfiteatro donde impartía sus clases, las cuales se prolongaron hasta pocas semanas antes de su muerte en 1853. No parece que su constitución fuera incompatible con la labor docente, más bien todo lo contrario. Pero fue en Francia y no en España donde Orfila desarrolló su talento y su creatividad investigadora en el terreno de la toxicología. Su participación en juicios, como el todavía debatido caso Lafarge, lo convirtió en un personaje muy popular en toda Europa. Cuando murió en 1853, las revistas médicas de todo el mundo le dedicaron frases de elogio y alabaron las notables contribuciones realizadas a lo largo de su vida.

## LA POLÉMICA DE LA CIENCIA ESPAÑOLA

Como es lógico, también en España se publicaron numerosas noticias necrológicas sobre Orfila. Era un personaje famoso en su país natal, tanto en el mundo de la medicina como en la prensa general, donde se publicaron varios reportajes sobre su participación en juicios de envenenamiento. Poco antes de su muerte, apareció en una revista médica una noticia donde se comentaban las donaciones que el médico menorquín había realizado a diversas instituciones de París, aunque el periodista manifestaba su “amargura” por el olvido del médico menorquín respecto a las instituciones españolas. El artículo finalizaba con una sombría descripción del panorama científico español y sus limitaciones para las carreras científicas:

Bien conocemos que [Orfila] no hubiera llegado a tanto en esta tierra mal gobernada hace muchos años, en dónde suelen desestimarse los merecimientos de los sabios para atender solamente a intrigantes audaces y turbulentos: conocemos también lo ingrato que es nuestro suelo para las ciencias, y deploramos los grandes defectos que entre nosotros hay, y que reclamaban pronta enmienda.<sup>[21]</sup>

Pocas semanas después de la publicación de este artículo, Orfila murió en París de una pulmonía. Entre las primeras necrológicas que aparecieron en España, una de las más extensas fue redactada por el periodista, político y farmacéutico Pedro Calvo Asensio en su revista *El Restaurador Farmacéutico*. Había sido también el traductor al castellano de una de las últimas ediciones del *Tratado de toxicología* de Orfila. Aunque incluía un gran número de datos biográficos, el tema principal del artículo era rebatir la problemática acusación de “ingratitude a nuestra España” por la decisión de Orfila de permanecer en Francia y también por sus donaciones realizadas en los últimos meses de su vida, todas ellas a instituciones científicas y médicas de Francia, como apuntaba el anónimo periodista anterior. Calvo Asensio rechazaba estas acusaciones y prefería abordar la polémica partida de Orfila a Francia desde otra perspectiva. Afirmó que “si Orfila no regresó a España cuando se hallaba en disposición de serla útil, no fue porque creyese que le faltara protección, sino porque conoció que la Francia estaba a más altura en ciencias y allí le halagaba más el conquistar un nombre por encima de las primeras eminencias científicas de nuestro siglo”. El tema se repite en el poema fúnebre que concluye el artículo, con una referencia más explícita a la competencia entre las dos naciones para reclamar la paternidad de la obra de Orfila:

Hoy, mi patria infeliz, en cuyo suelo  
viste la luz del sol por vez primera,  
la que te vio con hondo desconsuelo  
partir a otra nación; la que altanera  
se gozó al ver el gigantesco vuelo  
que alzabas tú del Sena en la ribera,  
dice, al perderte, con dolor sombrío:  
“Ese que admira el mundo es hijo mío.”  
“Y mío lo es también”, grita la Francia;  
“¿Por qué a robarme la victoria acudes?  
Yo le nutrí de ciencia; tu arrogancia  
es necesario que en vergüenza mudes;  
a mí me debe Orfila su importancia:  
¿mas de ti que ha heredado?”  
“Sus virtudes, la suma rectitud de su conciencia,  
que fue el divino origen de su ciencia.”<sup>[22]</sup>

El asunto se mencionó también, más o menos veladamente, en otras necrológicas aparecidas en España tras la muerte de Orfila.<sup>[23]</sup> Posteriormente se transformó en un ingrediente habitual de la polémica de la ciencia española. Esta famosa controversia había surgido en el siglo anterior y durante mucho tiempo enfrentó dos grupos con visiones contrapuestas de la ciencia española: los apologistas de los descubrimientos patrios, con Marcelino Menéndez Pelayo a la cabeza, se esforzaron por encontrar “pioneros” españoles en casi todos los campos del saber; los que consideraban que las contribuciones españolas a la ciencia habían sido más bien modestas buscaron las causas de esta situación. Entre las causas del “retraso científico español” se han llegado a incluir desde rasgos temperamentales y raciales (escaso genio para la ciencia, frente a la gran capacidad demostrada para las artes y la literatura) hasta limitaciones geográficas o inconveniencias climáticas (el excesivo calor de las tierras meridionales, poco propicio para el estudio paciente y continuado), así como

también la influencia de la religión católica (en particular, la censura de la Inquisición) o el escaso apoyo de los gobiernos, y de la sociedad en general, a la actividad científica.<sup>[24]</sup>

En ese debate, la biografía de Orfila era incómoda para los apologistas que desean reivindicar las glorias patrias. Menéndez Pelayo menciona sus publicaciones en su *Inventario bibliográfico de la ciencia española*, pero apenas hace referencia a Orfila en sus artículos dedicados a *La Ciencia Española*. Es todavía más sorprendente que esta amnesia selectiva se repita en diccionarios biográficos más recientes, quizá por causas similares o por razones más peregrinas.<sup>[25]</sup> La carrera de Orfila ha resultado mucho más apropiada para reflexionar sobre los problemas de la ciencia española, tal y como hicieron los periodistas antes citados. En este mismo sentido se pronunciaron conocidos científicos posteriores que aprovecharon actos públicos para discutir la situación de la ciencia española a través de fragmentos de la biografía de Orfila. En 1886, el médico Luis Simarro Lacabra (1851-1921) abordó esta cuestión en una sesión pública realizada en el Ateneo de Madrid. Simarro comparó la obra de Orfila con la de Pere Mata (1811-1877), el más importante toxicólogo español del siglo XIX, que desempeñó su labor desde la cátedra de la Facultad de Medicina de Madrid. Simarro se preguntaba por las causas de las diferencias tan abismales entre dos personajes que trabajaron en la misma disciplina en períodos no muy distantes. Mata nunca desarrolló investigaciones experimentales originales y se tuvo que contentar con asimilar y traducir los trabajos publicados por autores como Orfila. Frente a la fama universal de Orfila, la única recompensa para Mata habían sido la animadversión y el rápido olvido. Para Simarro, las diferencias eran comprensibles si se tenía en cuenta que “las obras del genio exigen siempre la colaboración del medio en que se desarrollan”. El repaso de la vida de Mata le llevaba a la conclusión de que “Orfila no hubiese encontrado en su época en España un medio adecuado” para desarrollar su exitosa carrera.<sup>[26]</sup> Y concluía su comparación con las siguientes palabras:

Orfila extranjero en Francia, llegó a ser considerado como una gloria francesa; por el contrario, Mata en España, vino a ser, de cierto modo, extranjero en su patria; la influencia del medio, favorable al primero, adverso al segundo, determinó destinos tan diferentes de individualidades que aparecen tan semejantes. Esta dominadora influencia del medio [...] debe sugerirnos a los españoles amargas reflexiones sobre el pasado, mas no sombría desesperación respecto al porvenir; pues precisamente el medio científico, literario, político, y, en una palabra, el medio social, que por tan incontrastable influjo condiciona y limita la acción externa de la persona en cierto momento dado, es al propio tiempo modificado por cada una de las acciones individuales que en el medio se integran; y, en último análisis, nosotros hacemos el medio. Cada uno de nosotros no puede ser, por voluntad propia, un Orfila o un Mata; pero cada uno de nosotros puede, laborando sin descanso en la propia cultura, elevar el medio científico de España, para que un nuevo Orfila no tenga que ir al extranjero a fundar la ciencia futura, para que un nuevo Mata no halle en su patria obstáculos insuperables para propagar la ciencia constituida.<sup>[27]</sup>

Bastantes años después de Simarro, la nueva generación de químicos que protagonizó la “edad de plata” de la química española siguió empleando episodios de la biografía de Orfila para denunciar las pobres condiciones materiales en las que desarrollaban su trabajo en España. En una conferencia celebrada en 1934 en la Academia de Ciencias de Madrid, Enrique Moles reconstruyó los grandes logros de los químicos de la Ilustración para vindicar ese momento dorado de la ciencia española y reclamar que se crearan las condiciones necesarias para que pudiera repetirse. Moles empleó el caso de Orfila para cuestionar las limitaciones de las políticas científicas ilustradas: el envío de pensionados a los grandes centros de investigación, la contratación de científicos extranjeros y la creación de nuevas instituciones para dar cabida a líneas de investigación que no podían ser introducidas en las acartonadas cátedras de las universidades. Para Moles, estas iniciativas no dieron sus frutos por la discontinuidad de las acciones y por el peso de la rutina y de las malas prácticas en la administración. “El enemigo fue siempre el mismo: la administración y la burocracia”, afirmó contundentemente al final de su conferencia. Y añadió: “Los mejores planes, las intenciones mejores, los propósitos más ideales quedan destrozados contra el muro inmovible de la rutina”.<sup>[28]</sup>

## CONCLUSIÓN

Desde los años de Simarro y Moles hasta la actualidad, la biografía de Orfila ha servido para discutir los males de la ciencia española desde diversas perspectivas. No resulta complicado considerar actualmente a Orfila como un ejemplo temprano de la actual “fuga de cerebros” que está privando a España de una de las generaciones mejor formadas a principios del siglo XXI. El drama es indudable, por mucho que algunos responsables políticos traten de restar importancia al problema hasta incluso calificarlo de mera “leyenda urbana”.<sup>[29]</sup> Resulta paradójico que estas desafortunadas afirmaciones, que tanta indignación causaron entre jóvenes científicos en el extranjero, se produjeran precisamente en el año del bicentenario de la publicación del *Traité des poisons*, una obra de primer orden en la literatura científica que fue realizada por un joven recién licenciado, también obligado a desarrollar su carrera en el extranjero por no encontrar las condiciones requeridas en su país de origen. La biografía de Orfila constituye así un referente ajeno y distante desde el que se pueden pensar muchas cuestiones sobre la ciencia española de la actualidad. Por ello, si en lugar de celebrar este bicentenario con monumentos, sellos y placas conmemorativas se optara por análisis históricos serios y rigurosos, quizá se podrían encontrar claves para solucionar algunos de los problemas que atormentaban a Simarro, Moles y otros polemistas de la ciencia española.

La situación en la que Orfila escribió su *Traité des poisons* permite también analizar cuestiones más generales relacionadas con la historia y la sociología de la ciencia, tales como los procesos de creatividad científica y el surgimiento de nuevas especialidades como la toxicología. Es evidente que la formación variada de Orfila jugó un papel muy relevante en este proceso, mucho más que los “momentos eureka” que pudieron ocurrir en sus aulas o en sus laboratorios. Su

capacidad para cruzar fronteras, tanto geográficas como disciplinares, fue una de las claves de su éxito que se acrecentó en las décadas siguientes a la publicación, gracias a su participación en los tribunales de justicia como perito forense. La repugnancia del joven Orfila frente a la enseñanza memorística y anquilosada de la universidad obliga también a reflexionar sobre la persistencia de estos males en las aulas actuales. Otros aspectos de su biografía informan sobre las interacciones entre química y medicina, las dificultades metodológicas de la experimentación animal y las relaciones complejas entre la ciencia y la ley. Muchas de estas cuestiones pueden abordarse a través de las diferentes ediciones del *Traité des poisons* que se convirtió en una obra viva, en constante crecimiento y renovación, durante los casi cuarenta años que transcurrieron entre la primera edición de 1814 y la muerte de Orfila en 1853. Todavía en la actualidad sigue siendo utilizado por científicos, historiadores y novelistas cuando buscan una obra de referencia sobre los venenos, sus antídotos y los signos del envenenamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] J. R. Bertomeu Sánchez; A. García Belmar, *La revolución química (1794-1943): entre la historia y la memoria*, Valencia, PUV, **2006**.
- [2] Esta carta y las anteriores están reproducidas en J. R. Bertomeu Sánchez; J. M. Vidal Hernández (eds.), *Mateu Orfila. Autobiografía i Correspondència (1808-1815)*, Maó, IEM, **2011**. donde se ofrecen más detalles sobre los primeros años de la vida de Orfila.
- [3] A. Nieto Galan, *Ciència a Catalunya a l'inici del segle XIX: teoria i aplicacions tècniques a l'escola de Química de Barcelona sota la direcció de Francesc Carbonell i Bravo (1805-1822)*, Barcelona, Tesis doctoral, **1994**.
- [4] El debate sobre las aplicaciones química en la medicina está descrito en J. R. Bertomeu Sánchez; A. García Belmar, *Ambix*, **2000**, 47, 1-28.
- [5] Biblioteca de Catalunya, Junta de Comerç, Libro 21, Acuerdos de la Junta de Comercio, 29 de enero de 1807 (p. 17). V. también carta a su padre de 17 de febrero de 1807 reproducida en la referencia de la nota 2.
- [6] A. García Belmar, J. R. Bertomeu Sánchez, *Asclepio*, **2001**, 53, 95-139.
- [7] J. R. Bertomeu Sánchez, *Annals of Science*, **2012**, 69, 1-26.
- [8] Cita procedente de la autobiografía de Orfila reproducida en la referencia de la nota 2, pp. 134-135.
- [9] V. A. García Belmar, en J. R. Bertomeu; A. Nieto Galan (eds.), *Science, Medicine and Crime: Mateu Orfila (1787-1853)*, Sagamore Beach, Science History Publications, **2006**, pp. 25-55; y A. García Belmar; J. R. Bertomeu, *Ambix*, **2010**, 48-64; Ian Morus, *Isis*, **2010**, 101, 806-816.
- [10] Fragmento procedente de la autobiografía de Orfila y reproducido en la referencia de la nota 2, p. 136.
- [11] V. F. L. Holmes, "Do we Understand Historically How Experimental Knowledge is Acquired?", *History of Science*, **1992**, 30 (88): 119-136. Sobre esta cuestión, v., por ejemplo, dos excelentes estudios centrados sobre Claude Bernard: F. L. Holmes, *Claude Bernard and Animal Chemistry*, Cambridge, **1974**; y M. D. Grmek, *Raisonnement expérimental et recherches toxicologiques chez Claude Bernard*, Genève, **1973**. Para una discusión más reciente y general, v. F. L. Holmes; J. Renn; H. Rheinberger (eds.), *Reworking the Bench. Research Notebooks in the History of Science*, Boston, Kluwer, **2003**; y F. L. Holmes, *Investigative Pathways*, New Haven, Yale University Press, **2003**.
- [12] J. R. Bertomeu Sánchez, *La verdad sobre el caso Lafarge: Ciencia, justicia y ley alrededor de 1840*, Barcelona, El Serbal, **2015**.
- [13] M. Orfila, *Traité des Poisons*, París, **1814-1815**, vol. III, xvj.
- [14] Fragmento procedente de su autobiografía y reproducido en la referencia de la nota 2, pp. 136-137.
- [15] Aparecieron reseñas en revistas británicas como *The London medical Repository*; *Annals of Philosophy* (publicada por Thomas Thomson) y *The Edinburgh Medical and Surgical Journal*. También en otras alemanas (*Medicinisch-chirurgische Zeitung*) e italianas (*Annali di medicina straniera*). Las traducciones más tempranas fueron: *A General System of Toxicology*, Londres, 1815-1817, *Trattato dei veleni*, Roma, 1817-1818; *Allgemeine Toxicologie...*, Berlín, 1818-1819. La primera traducción española la realizó el padre del escritor Larra, Mariano de Larra Langelot, un médico exiliado en Francia por su colaboración con el gobierno de José I. Cf. *Tratado de los venenos sacados de los reynos mineral, vegetal y animal o toxicología general*. Traducido por el doctor Mariano de Larra. Tomo primero. Madrid, M. Collado, **1819**.
- [16] Carta de Orfila a Nicolas Vauquelin, París, 12 de diciembre de 1813. Reproducida en la referencia de la nota 2, p. 356, donde se señalan los problemas de datación.
- [17] J. R. Bertomeu Sánchez "Livres et brochures de Mateu Orfila i Rotger (1787-1853)". En: <<http://www.bium.univ-paris5.fr/histmed/medica/orfila/orfila03.htm>>
- [18] *Gaceta de Madrid*, de 31 de octubre de 1815, n. 136, p. 1243.
- [19] Cartas conservadas en el Archivo del Museo de Ciencias Naturales, Madrid, Caja 1 (6).
- [20] Estas cartas están reproducidas en J. R. Bertomeu Sánchez, *Epistolario de Orfila (1816-1853)*, Alicante, Universidad, **2015**.
- [21] *Boletín de medicina, cirugía y farmacia*, **1853**, 108, 32.
- [22] P. Calvo Asensio, *El Restaurador Farmacéutico*, **1853**, 9, 3334.
- [23] *Gaceta médica*, 30 de marzo de 1853. V. también *La Ilustración*, 26 de marzo de 1853, que contiene una larga biografía y un retrato de Orfila. Para recordar la figura de Orfila se realizaron iniciativas para crear un monumento en su memoria: *Gaceta médica*, 20 de julio de 1853 y *Boletín de medicina, cirugía y farmacia*, 14 de agosto de 1853.
- [24] Los principales textos están recogidos en E. García Camarero; E. García Camarero, *La polémica de la ciencia española*, Madrid, Alianza Editorial, **1970**. Para una revisión general, v. A. Nieto Galan, in: K. Gavroglu (ed.), *The Sciences in the European Periphery during the Enlightenment*, Londres, Kluwer, **1999**, 73-94. Por supuesto, existieron una gran variedad de posturas intermedias, v. L. López-Ocón, *Dynamis*, **1992**, 12, 87-103.
- [25] Una de las ausencias más sorprendentes se da en J. M. Camarasa; A. Roca (ed.), *Ciència i tècnica als països catalans: una aproximació biogràfica*, Barcelona, Fundació catalana per a la recerca, **1995**.
- [26] Luis Simarro, "Mata y la medicina legal. Orfila y la toxicología. La ciencia médica y las teorías modernas ante los tribunales y la ley", in: *La España del siglo XIX. Colección de conferencias históricas*, Madrid, 1887), p. 545.
- [27] *Ibid.*, 559-560. Sobre Simarro, v. A. Vidal Parellada, *Luis Simarro y su tiempo*, Barcelona, CSIC, **2007**.
- [28] E. Moles, *Del momento científico español 1775-1825. Discurso de ingreso en la real Academia de Ciencia*, Madrid, Bermejo, **1934**, p. 107. Sobre E. Moles, v. J. Sales, **2014**, 110, 152-161.
- [29] <http://www.rtve.es/noticias/20141124/lora-tamayo-dice-fuga-cerebros-cientificos-del-csic-leyenda-urbana/1053863.shtml>

## XI Simposium de Investigadores Jóvenes de la Real Sociedad Española de Química - Sigma Aldrich

Un año más se ha celebrado el “Simposium de Investigadores Jóvenes de la Real Sociedad Española de Química - Sigma Aldrich” (11.ª edición); un congreso del grupo especializado de “Jóvenes Investigadores Químicos” (JIQ) dirigido a investigadores de todas las áreas de la química menores de 40 años en el cual se otorgan los premios RSEQ-SigmaAldrich y SusChem-JIQ (en sus categorías pre-doc y postdoc) y que pretende fomentar la difusión de la investigación realizada por las nuevas generaciones de químicos, establecer cooperaciones entre científicos jóvenes y favorecer la interdisciplinariedad de la química del siglo XXI.

Este año, los premios RSEQ-Sigma-Aldrich han sido otorgados a los doctores Ana Caballero Bevia (Univ. Huelva), Andrés de la Escosura Navazo (Univ. Autónoma Madrid), Mariola Tortosa Manzanares (Univ. Autónoma Madrid) y Rubén Vicente Arroyo (Univ. Oviedo), y los premios SusChem-JIQ, en la categoría postdoc, a Juan José Cid Martín (Inst. Investigaciones Científicas CSIC/Univ. Sevilla) y en la categoría predoc a Sergio Gonell Gómez (Univ. Jaume I).

La decimoprimer edición del simposium reunió a investigadores llegados de todos los rincones de la geografía

nacional y a varios investigadores internacionales. El evento tuvo lugar en el Bizkaia Aretoa, a los pies del emblemático museo Guggenheim de la villa de Bilbao en las fechas del 4 al 7 de noviembre de 2014. Desde el comité organizador se realizó un esfuerzo enorme por satisfacer la demanda recibida en la inscripción a este simposium, que superó con creces las expectativas iniciales, aumentando el número de participantes hasta un total de 152, la inscripción más alta de este simposium en sus 11 ediciones. En esta ocasión los participantes tuvieron la oportunidad de presentar sus trabajos de investigación a través de cuatro formatos: conferencias invitadas a cargo de los investigadores premiados RSEQ-Sigma-Aldrich y Suschem-JIQ, ponencias *Hot topic*, comunicaciones orales y pósters.

Una vez más, el alto nivel científico ha quedado demostrado por todos los participantes lo que promovió un gran número de discusiones en las pausas del café durante todo el simposium, lo que se espera que origine no sólo la difusión de las investigaciones sino también posibles cooperaciones entre los jóvenes científicos y grupos de investigación.



Foto de grupo de los participantes en el XI Simposium de Investigadores Jóvenes. Al fondo el museo Guggenheim



## Simposio Internacional “Química: respuestas para una vida mejor”

La Fundación Ramón Areces, con la colaboración de la Fundación General CSIC, ha organizado el simposio internacional “Química: respuestas para una vida mejor”. El simposio se celebró durante los días 8 y 9 de noviembre de 2014 en los salones de la Fundación. A la reunión asistieron expertos de diferentes universidades de todo el mundo, que mostraron sus trabajos dirigidos al desarrollo de nuevas moléculas con posibles aplicaciones en la vida cotidiana.

El doctor Avelino Corma, profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Premio Príncipe de Asturias 2014 recibió el *Lilly Foundation Distinguished Career Award* en reconocimiento a su carrera investigadora en Química.

Los resúmenes de las distintas ponencias del simposio se incluyen como anexo a este número de *Anales de Química*.



El profesor Avelino Corma recibiendo el *Lilly Foundation Distinguished Career Award* en reconocimiento a su carrera investigadora en Química

## Reunión anual de presidentes del consorcio *ChemPubSoc Europe*

El pasado 11 de febrero, se celebró en la sede de la Real Sociedad Española de Química la reunión anual de presidentes del consorcio *ChemPubSoc Europe*, Wolfram Koch (GDCh), Franco de Angelis (SCI), Christian Amatore (SCF) y Luis Oro (RSEQ), con la editorial Wiley-VCH, responsable de la publicación de las revistas europeas del consorcio. Por parte de Wiley-VCH participaron Eva Wille,

vicepresidenta, Peter Göllitz, editor de *Angewandte Chemie* y Joachim Kindler, responsable de marketing, asistiendo también por parte de la casa matriz, John Wiley & Sons, Philip Carpenter, Jim Milne y Ben Townsend.

Durante la reunión se analizó la evolución y posición de las once revistas del consorcio en el marco internacional, el futuro y nuevos retos de las publicaciones científicas.

cas, así como la evolución positiva de las regalías obtenidas. La contribución española en revistas internacionales de Química, en 2014, fue de 7.634 publicaciones, lo que representa el 14% de las publicaciones del consorcio *ChemPubSoc Europe*. Por otra parte, las contribuciones es-

pañolas en las revistas publicadas por el consorcio, han experimentado un crecimiento del orden del 20% en el período 2011-2014, mientras que 32 químicos españoles forman parte del *Editorial Board* de las revistas publicadas por *ChemPubSoc Europe*.



Los presidentes del consorcio *ChemPubSoc Europe* junto a los representantes de Wiley en la sala de juntas de la RSEQ en Madrid

© 2015 Real Sociedad Española de Química

## “Premio Miguel Catalán” 2014 de la Comunidad de Madrid

El profesor Nazario Martín ha sido galardonado con el “Premio Miguel Catalán” de la Comunidad de Madrid, correspondiente al año 2014, en reconocimiento a su destacada trayectoria en investigación científica. Nazario Martín (Madrid, 1956) es catedrático de Química Orgánica en la UCM y director Adjunto del nuevo Instituto IMDEA-Nanociencia de la Comunidad de Madrid. El profesor Martín ha sido profesor visitante en las universidades de California en Los Ángeles (UCLA) y en las universidades de Angers y Estrasburgo (Francia). Es, además, Doctor Honoris Causa por la Universidad de La Habana (Cuba) desde 2012.

La investigación del profesor Martín abarca diferentes tópicos con especial énfasis en la química de nanoestructuras de carbono tales como fullerenos, nanotubos de carbono y grafeno, cables moleculares, y moléculas electroactivas en el contexto de procesos de transferencia electrónica, aplicaciones fotovoltaicas y nanociencia. Ha dirigido 30 Tesis Doctorales publicado más de 460 artículos en revistas científicas, es coeditor de 6 libros y de ocho números especiales en revistas de reco-

nocido prestigio internacional. Ha sido Editor General de la revista *Anales de Química* (2000-2005), miembro del comité editorial y asesor internacional de las revistas



Profesor Nazario Martín

*Journal of Materials Chemistry* (2000-2006), *Chemical Communications* (2006-2011) y Editor regional para Europa de la revista *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*. Actualmente es miembro del comité editorial de las revistas: *The Journal of Organic Chemistry* y *Accounts of Chemical Research* (ACS), del comité científico internacional de *ChemSusChem*, *ChemPlusChem* y *Chemistry, An Asian Journal* (Wiley-VCH) y miembro del comité asesor de las revistas *Chemical Society Reviews* y *Chemical Communications* (RSC).

El profesor Martín es Fellow of the Royal Society of Chemistry (UK) desde 2006 y es miembro de la Real Academia de Doctores de España. Ha escrito numerosos artículos de opinión en diarios nacionales y en revistas nacionales e internacionales (*El País*, *Angewandte Chemistry World*). Además, ha pronunciado más de 300 conferencias como conferenciante plenario e invitado, destacando las conferencias impartidas en Bürgenstock

Conference (2014); Conferencia “Paul Sabatier” (Toulouse, 2012); Gordon Conference (2011; 2006); Kyoto Conference (2006).

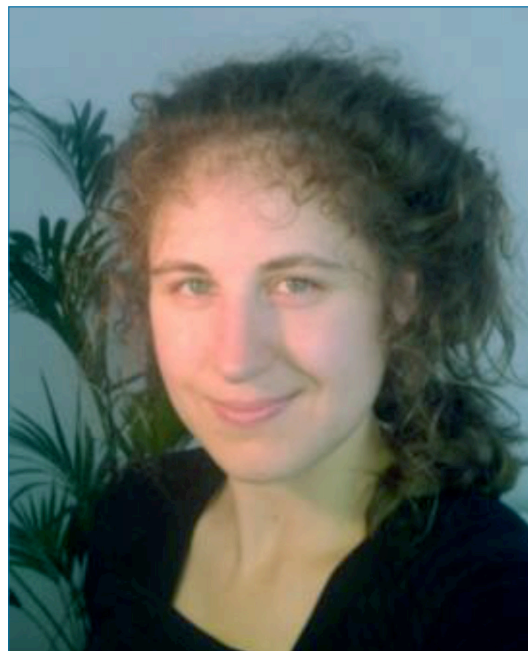
Nazario Martín ha sido presidente de la Real Sociedad Española de Química de enero 2006 a enero de 2012. Ha recibido el “Premio Dupont de la Ciencia” correspondiente al año 2007 y ha sido galardonado con la “Medalla de oro y premio a la investigación” de la RSEQ, y con el prestigioso “Premio Jaime I de Investigación Básica” en 2012. Recientemente, ha recibido el “Alexander von Humboldt Award” de la Fundación Humboldt y el “Richard Smalley Award” que otorga la Electrochemical Society (USA). Ha pronunciado la conferencia “EuCheMS Lecture Award” en el ESOC-XVIII, celebrado en Marsella (Francia) en 2013. En 2012 recibió la “Advanced Grant” del European Research Council (ERC). Recientemente se le ha concedido el Premio “Catalán-Sabatier” otorgado por la Sociedad Francesa de Química.

## Concesión “La Marcial Moreno Mañas” Lectureship 2014

La “II Marcial Moreno Mañas Lectureship” correspondiente al año 2014 ha sido concedido a la doctora Franziska Schoenebeck. Profesora Asociada de Química Física Orgánica en la Universidad RWTH-Aachen.

Franziska Schoenebeck obtuvo su doctorado en la Universidad de Strathclyde en Glasgow (Reino Unido) en 2008 bajo la supervisión del profesor John A. Murphy. Seguidamente, se trasladó a UCLA como becaria postdoctoral Humboldt para trabajar en la química computacional en el grupo del profesor KN Houk. En febrero de 2010 (a la edad de 27 años), comenzó su carrera independiente en el ETH-Zurich como Assistant Professor en Química Física Orgánica. Después de 3 años en el ETH-Zurich, se trasladó a la Universidad RWTH Aachen como Associate Professor. La investigación actual de Franziska se centra en el diseño de nuevos catalizadores.

Ha sido galardonada con los Premios Orchis 2014, JPOC 2012 en Física Química Orgánica, Dozentenpreis 2014, ADUC 2013, Premio de Investigación NRW 2012 y el Premio Thieme Química 2011, entre otros. Acaba de recibir también una Starting Grant del ERC para desarrollar el proyecto «Fundamental Studies in Catalysis - Reactivity Design with Experimental and Computational Tools».



Doctora Franziska Schoenebeck

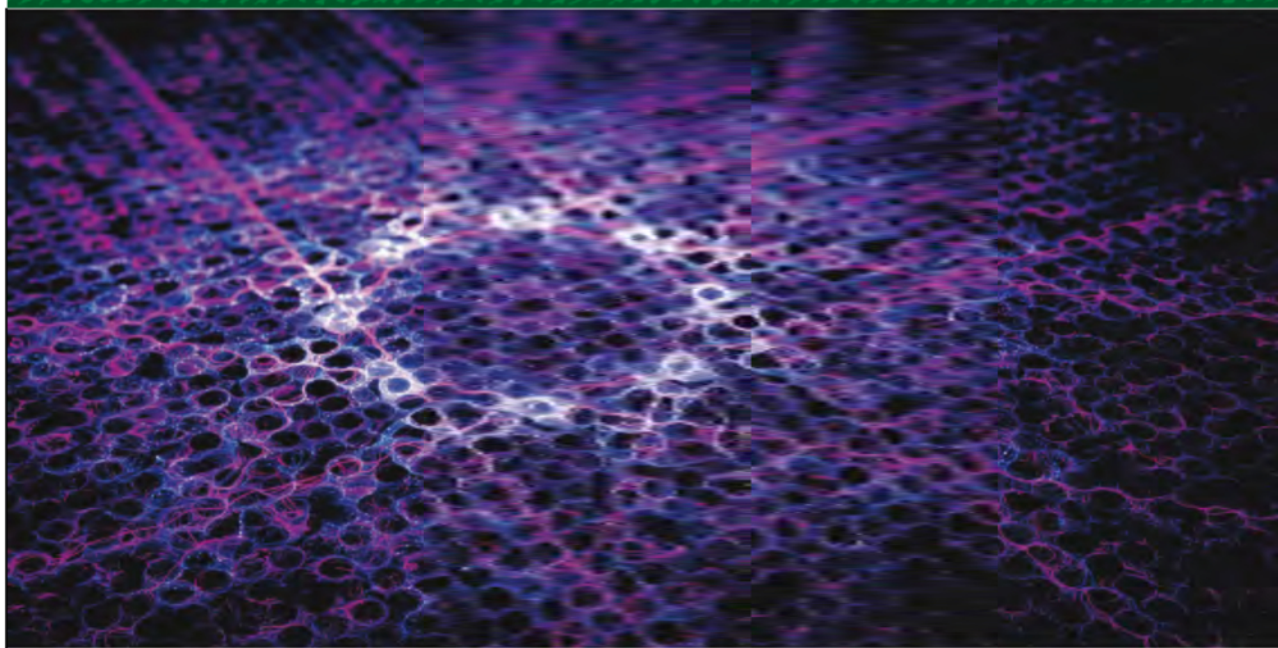


Fundación  
General CSIC

**SIMPOSIO INTERNACIONAL**  
*International Symposium*

**Química: respuestas para  
un mundo mejor**

*Chemistry: answers for a better world*



With Acknowledgements



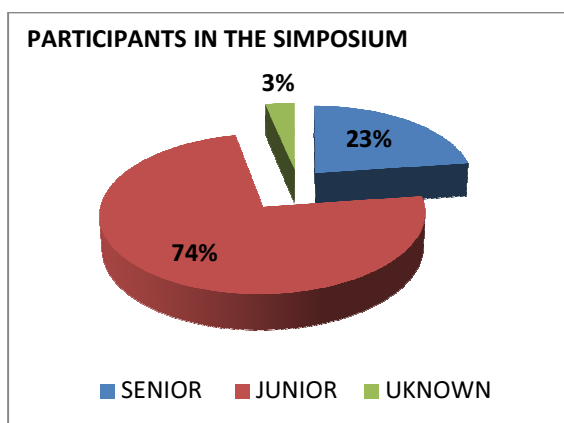
## Chemistry: answers to a better world.

Julio Alvarez-Builla G.

Organic Chemistry Department. Alcala de Henares University. Alcala de Henares. Madrid. Spain  
[julio.alvarez@uah.es](mailto:julio.alvarez@uah.es)

The international symposium of the Ramón Areces Foundation "Chemistry: answers for a Better World" was held on the past 8 and 9 October 2014, in the auditorium of the Foundation in Madrid, organized by a committee with the following members: N. Martin (University Complutense, as invited chairman), J. Ezquerro (From Ely&Lilly, Alcobendas), J. A. Gutierrez-Fuentes (Lilly Foundation) and J. Alvarez-Builla (University of Alcala).

It is difficult to summarize the overall profile of the event, but I'll try to do it: during one day and a half, a team of 16 top class lecturers, four of them working in Spanish centers, and the remaining 12 from centers around the world, were followed in the event for more than 350 participants. Of these, 23% were *senior*: university professors, and other scientists from either research institutes or private companies, and 74% were junior assistants, pre doctoral or young postdoctorals under 35.



From the point of view of the origin of the participants, over 50% were from universities around the country, but also including 13 from Europe and North America, and the rest came from the CSIC institutes, other public research centers and different private companies. All sessions were followed with enthusiasm by the attendees, filling the auditorium and actively participating in all discussions.



This Ramón Areces Foundation Chemistry Symposium has been dedicated to scientists seeking new approaches through modern chemistry, proving to be able to prepare increasingly complex molecules, which are the basis of new materials that bring improvements to various fields of science and technology. Also, some of them are improving processes, making them cleaner, more efficient, or developing techniques that provide advances the fields of medicinal chemistry and biomedicine.

During its development this first symposium has shown us a vision of the chemistry of huge technological interest. To mention only some of the participants, from P. Melchiorre, speaking of organocatalytic photochemical processes, or O. Kappe presenting a review on flow chemistry, a technique with a remarkable industrial impact, or K. A. Jorgensen, speaking of organocatalysis as a tool to chemical diversity or B. Martin-Matute telling us on metallocatalysis. From Avelino Corma, speaking of new catalysts of industrial interest, and not only in the field of petrochemicals, or J. Jimenez Barbero, talking about NMR and molecular recognition. From D. A. Leigh and B. Feringa speaking on molecular machines -the first one showing us how it is possible to combine a good presentation with a great sense of humor, and the second showing a collection of nanomachines and a nanocar in the border of a science-fiction tale. In the case of D. Liu, showing the route of creating libraries of compounds by imitating biology, or with V. Gouverneur and M. A. Martinez Grau, speaking on fluorination

methods with great impact on the development of PET (Positron emission tomography) techniques of use in biomedicine. In addition, L.T. Scott, R. R. Tykwinski, M. Prato, and F. Würthner who spoke on materials chemistry, in the first case on geodesic polyarenes and fullerenes, in the second about cumulenes and polyacetylenes, in the third on carbon nanotubes and in the fourth case about supramolecular systems with interest in the field of photovoltaic devices.

We can say that the audience was taken to a tour along the most active frontlines of modern chemistry, with the guide of a mixture, that we always try to keep, of well established masters together with young rising stars. The symposium was, or so we hope, a fascinating pack of ideas and contributions that triggered the participants.

As in past symposia, on Wednesday was presented the Lilly Foundation Distinguished Career Award to recognize and honor a relevant career in chemistry. This year the prize was awarded to Professor Avelino Corma, as it will be described later.

In conclusion, the symposium "Chemistry: answers for a better world" has tried to be a provocative encounter that will be inspiring to the audience. We hope that this activity will contribute to positively influence the Spanish chemical research and science in general, but especially serve to illuminate new vocations among younger followers. My personal impression, as part of the organizing committee and participant, is that the symposium was a great success and a personal joy while seeing the visible and active presence of young scientists, who are the future of the science in our

# Fundación Lilly

## Distinguished Career Award

### Chemistry

# 2014

**El profesor Avelino Corma Canós recibe el Premio Fundación Lilly a una Carrera Distinguida por su contribución al desarrollo y progreso de la Química.**

Al dar comienzo al tercer ciclo de Simposios Científicos, en el seno del Consejo Asesor de la Fundación Lilly surgió la propuesta de otorgar en el transcurso de cada uno de ellos una distinción especial a un personaje con una trayectoria científico-médica ejemplar, que hubiese destacado por su trabajo y aportaciones en favor del desarrollo de su especialidad y de la práctica médica en la lucha contra la enfermedad.

Se creó así el “Lilly Foundation Distinguished Career Award”, que a propuesta de las correspondientes Sociedades Científicas, hasta la actualidad ha sido otorgado en la especialidad de Química a los profes

- José Elguero, a propuesta de la Real Sociedad Española de Química; y
- José Barluenga Mur, a propuesta de la Real Sociedad Española de Química.

El premio *Lilly Foundation Distinguished Career Award 2014*, en la especialidad de *Química*, ha correspondido al profesor Avelino Corma Canós.



#### **Laudatio pronunciada por el Doctor José Antonio Gutiérrez Fuentes:**

Avelino Corma nació en Moncófar, Castellón, en 1951 en el seno de una familia de agricultores. Desde muy joven destacó por su inquietud y curiosidad, con muchas ganas de descubrir el mundo y los por qué de la vida. La vida que cotidianamente veía crecer de las manos y el saber de su padre.



Esa curiosidad infantil acabó madurando hasta transformarse en una insaciable pasión por la investigación y la experimentación en los laboratorios de la Facultad de Química de la Universidad de Valencia, donde obtuvo su Licenciatura a principios de los 70. Tras doctorarse en la Universidad Complutense en 1976 y continuar su formación durante dos años en la Queen's University de Kingston (Canadá), volvió a España para incorporarse al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC).

Pero sin duda el hito crucial de su trayectoria fue la fundación, en 1990, del Instituto de Tecnología Química (ITQ), que en poco más de dos décadas, se ha convertido en una referencia de prestigio internacional y generado más de 150 patentes. De éstas, unas 80 se han desarrollado directamente con compañías del sector privado, convirtiendo al ITQ en un modelo de transferencia de investigación básica a la aplicación tecnológica.

Corma es así el científico español con más patentes licenciadas a empresas, y sus más de mil artículos en Nature, Science y otras revistas científicas de referencia le han supuesto el reconocimiento universal en su campo. Le estimula y enorgullece la transferencia de conocimientos desde su laboratorio a la industria y su conversión en aplicaciones prácticas para mejorar la vida de las personas. Las innovaciones pioneras que ha liderado Corma desde el ITQ para el desarrollo de catalizadores y nuevos materiales ya han revolucionado la producción de muchos de los productos que nos rodean en nuestra vida cotidiana, desde el combustible en nuestros vehículos, hasta los plásticos, los cosméticos y los medicamentos.

En definitiva, le interesa generar riqueza, sobre todo para seguir potenciando la investigación básica y contratando a los mejores jóvenes científicos que quieran embarcarse en la aventura de la ingeniería química.

Convencido de que en su campo de investigación permanecen por aflorar un inmenso número de respuestas para un mundo mejor, como las relacionadas con la necesidad de encontrar fuentes limpias de energía (Química Verde), continúa trabajando con sus colaboradores en el sector de los hidrocarburos fósiles que previsiblemente continuarán suponiendo una parte fundamental del consumo energético y los productos químicos.

Sin embargo, en una reciente entrevista asegura que es absolutamente crucial encontrar otras soluciones energéticas para garantizar la futura supervivencia en nuestro planeta: «No hay alternativa, a no ser que nos queramos suicidar. Tenemos que movernos rápidamente en la dirección de disminuir las emisiones contaminantes y evitar que la temperatura suba...». Y, concluye «una parte muy importante de la solución vendrá a través de la Química».

En este sentido, Corma ya se esfuerza con su equipo en dos frentes. Por un lado, en el terreno de la biomasa, es decir, el reaprovechamiento de residuos animales y vegetales procedentes de la agricultura, la ganadería, los bosques o la industria, para obtener combustibles o productos químicos.

Y, a la vez, asumen la gran apuesta del desarrollo de la energía solar, por ejemplo a través del desarrollo de nuevos materiales para producir células fotovoltaicas más eficientes, así como el de catalizadores capaces de provocar la rotura de moléculas de agua para obtener hidrógeno como fuente limpia de energía.

Además, Avelino Corma alberga grandes esperanzas en que la tecnología química pueda colaborar a abrir nuevos caminos al tratamiento de enfermedades como el cáncer. Existen ya materiales capaces de captar moléculas con potencial terapéutico, vehicularlas y después liberarlas de manera precisa en las células tumorales (*targeting*). Comenta que «Estas tecnologías ya están en marcha, y esperamos poder lograrlo con nanomateriales y nanopartículas que no provoquen efectos secundarios». Y añade, «Necesitaremos constancia y paciencia, pero confío en que al final se conseguirá».

Comprometido con el avance de la Ciencia y la necesidad de participar en su sostenimiento, asegura que «Los países y los gobiernos tienen que elegir en tiempos de crisis en qué quieren invertir. Al final, se trata de decidir qué posición queremos mantener en el mundo. Los países más avanzados son los que invierten en investigación básica, porque ésta es la que alimenta el desarrollo industrial y genera riqueza. ¡Ése es el camino!». Como no podía ser de otra forma, Avelino ha recibido numerosos reconocimientos nacionales e internacionales, se encuentra entre los químicos más citados del mundo, y ha merecido recientemente el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica (2014).

El Profesor Corma ha sido investido Doctor Honoris Causa por una decena de universidades y es miembro extranjero de La Royal Society de Reino Unido; La National Academy of Engineering (USA); La Real Academia de Ingeniería de España; El Consejo Consultivo del Presidente Internacional de la Universidad de Ciencia y Tecnología del rey Abdullah, KAUST; La Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España; y La Academia Europea, Chemical Science Section. Es, además, miembro de los Comités Editoriales de las más prestigiosas revistas científicas de su especialidad.

Pero, cuando no se encuentra encerrado en el laboratorio, este químico se distrae con la lectura de libros que no tienen nada que ver con la ciencia, con la música y practicando su gran afición: la cocina. Al parecer, allí destacan sus arroces, los pescados y las calderetas. «No hay grandes diferencias entre cómo trabajamos en el laboratorio y cómo trabajamos en la cocina. Lo que cambia son los aparatos, como el olfato, que en la cocina tiene un papel primordial». Sus comensales tienen la última palabra.

Son estas, breves pinceladas del Avelino Corma, ciudadano notable, excepcional persona y gran químico e investigador. Creo, sinceramente, que la equilibrada combinación de inteligencia, sencillez, optimismo y aprecio por la vida que reúne en su persona, y que comparte con los que tienen la suerte y disfrutan del placer de conocerle, puede muy bien servir para expresar el afecto que yo personalmente le profeso. He dicho...





Y, por todo lo expuesto, La Fundación Lilly, oída la propuesta de la Real Sociedad Española de Química, en atención a sus méritos personales y su brillante y fecunda carrera científica, decidió otorgar el Lilly Foundation Distinguished Career Award 2014, en la especialidad de Química, al Profesor Don Avelino Corma Canós.

En Madrid; a 23 de septiembre de 2014.



01

## Ikeda's discovery of the fifth taste, the Umami taste – the taste of glutamate – in 1908

Eiichi Nakamura

The University of Tokyo. Department of Chemistry. Japan  
Email: [nakamura@chem.s.u-tokyo.ac.jp](mailto:nakamura@chem.s.u-tokyo.ac.jp)

### 1. Kyoto

Kyoto is famous not only for temples, Imperial Place and Villas (Fig. 1) but for Kyoto cousin. Michelin restaurant guide selected the largest number of three-star restaurants in Kyoto per capita in the world. Whoever visited Kyoto must have recognized that the Kyoto taste is very subtle and pure. It is because the Kyoto cousin uses the broth of seaweed, kelp, for every dish. It is an equivalent of cheese and tomato in Western countries.



Fig. 1. Shugaku-in Imperial Villa in Nov. 2014, Kyoto

### 2. The Fifth Taste

Why do we use kelp, tomato and cheese for cooking? It is because they contain sodium glutamate or more popularly known in the Western world mono sodium glutamate as MSG (Fig. 2), as was found by Prof. Ikikunae Ikeda in 1908.<sup>1</sup> The subtle taste of glutamate and related chemicals having not been recognized then, Ikeda named this taste as "Umami", savory in Japanese. We use kelp, tomato, cheese, mushrooms to extract the umami chemicals to make it tasty, or use sodium glutamate to do the same more conveniently. This is like the use of purified salt and sugar for convenience instead of extracting them by ourselves in every day cooking in this busy world. Umami was an essential taste identified after 2200 years since Aristotle's definition of four tastes – sweetness, saltiness, sourness and bitterness. One can immediately recognize the importance of the umami taste, the taste of glutamate, as an essential taste: Any meal containing only the Aristotle's four tastes would be really tasteless; that is, the umami is the chemical that makes meal tasteful. One may be surprised to learn that human amnion liquid contains much glutamate; that is, human is first exposed to glutamate even before we are born. In addition, half of the amino acids in human breast milk is glutamate – another big dose of glutamate in our babyhood. Therefore, it is natural that babies enjoy its taste. Notably, babies raised with cow milk are not dosed with glutamate since it contains very little glutamate.<sup>2,3</sup>

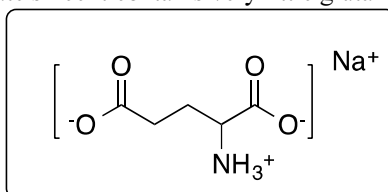


Fig. 2. Sodium glutamate or mono sodium glutamate (MSG) rich in a variety of tasty food, e.g. parmigiano rugiano cheese (1.7 g/100g), soy sauce, fish sauce, kelp, and tomato (0.2 g/100g)

### 3. Umami Taste - Glutamate Taste

Kikunae Ikeda (Fig. 3) was Professor Physical Chemistry in the University of Tokyo who studies and taught kinetics and solution theory. His office in the old section of the Chemistry Building (Fig. 4) has been used by generations of professors after Prof. Ikeda. He is the chemist who identified glutamate (sodium cation is essential for the taste) as an indispensable indicator of protein in food. Two other umami compounds were isolated later in Japan—inosinic acid dianion (inosine monophosphate) from dried bonito by Kodama in 1913,<sup>4</sup> and guanylic acid dianion (guanosine monophosphate) from dried shiitake mushroom by Kuninaka in 1956.<sup>5</sup> These are constituents of RNA, like glutamate is a constituent of protein. These umami chemicals are abundant in pork (0.2 g/100g), chicken, tuna, porchini – all are tasty food!

Ikeda's achievement however did not received proper attention then in Japan, partly because it was outside of his own scientific expertise, and partly because he made a fortune by selling the patent to Ajinomoto Company, a company started to commercialize sodium glutamate under the registered name of Ajinomoto in 1909 – university professors envied him very much? Internationally, Ikeda's achievement was not recognized properly either, or has even been intentionally neglected.



Fig. 3. Kikunae Ikeda (1864–1936). A photo owned by the Department of Chemistry of the University of Tokyo, which hangs on the wall of the library.



Fig. 4. The East Chemistry Building of the University of Tokyo, where Ikeda's office is still located.

Ikeda's discovery of the umami taste was not accidental. It may seem somewhat quixotic that Ikeda chose a research subject that was outside his specialty, kinetics and equilibria, but pursuing his research as he wished was exactly what he did. He wished to improve the dietary conditions in Japan – a bankrupt country after the Russo-Japanese War in 1905. The victory enhanced the nation's prestige, but the people of Japan were starving because of a huge national debt. Ikeda as a chemist wanted to contribute to the country by finding a magic chemical that converts a humble supper into a delicious dinner. Though someone in a rich country now may consider such a chemical unnecessary or even harmful (i.e., causing obesity), it was necessary then in Japan, and is still necessary now in the developing countries.

#### 4. Ikeda and Ostwald

Ikeda was born in Kyoto in 1864 as the second son of a samurai family. As the family declined after the Meiji Restoration, he raised by himself money to move necessary to Tokyo and entered the University of Tokyo. His English was so good then that he lectured on Shakespeare in a private college to earn his living. In 1899, Ikeda studied in Leipzig under Wilhelm Ostwald (Fig. 5) – a Nobel Laureate in Chemistry in 1909 for his work on catalysis, chemical equilibria and reaction rates. Ostwald was not only a first-class scientist but also an entrepreneur who developed the Ostwald process for production of nitric acid based on his ultimate interest to convert nitrogen gas into fertilizer. He was an educator and an established painter, and worked on color theory. Ostwald was a free-spirited natural philosopher. Ikeda must have hoped to fulfill Ostwald's pioneering spirit in Japan and discovered the Umami taste.



Fig. 5. Friedrich Wilhelm Ostwald (1853–1932). The photo was taken from <http://www.sil.si.edu/digitalcollections/hst/scientific-identity/fullsize/SIL14-O001-15a.jpg>.

Ikeda manufactured sodium glutamate by hydrolysis of wheat gluten, and this process was taken over in the 1950s by a fermentation method starting from sugar cane – a process widely used for the synthesis of amino acids including dietary supplements. Fermentation is widely used to make wine, Japanese sake, penicillin and a number of other useful chemicals. Fermentation gives a mixture of chemical and therefore the products must be purified in order to meet the very rigorous regulations on the purity of chemicals to be commercialized. Commercially available glutamate is purified this way.

## 5. Conclusion

In 1912, Ikeda gave a lecture at the Eighth International Congress of Applied Chemistry held in Washington and New York, in which he referred to “A new primary taste quality. There are four well-defined taste qualities, viz., sweet, sour, bitter and briny. An attentive taster will find something common in the complicated taste of asparagus, tomato, cheese and meat, which is quite peculiar and cannot be classed under any of the above mentioned qualities.” He continued, “The reason why we find that the glutamic taste is pleasant must be sought in the fact that glutamates are often present in minute quantities in nutritious matter of albuminous nature and mostly of animal origin”, and further, “The manufacture of glutamate will doubtless inaugurate a new branch of the chemical industry, that of the decomposition products of albuminous matters.” It was the moment when the discovery of the fifth taste was announced to the Western world, 2,300 years after Aristotle described the four tastes.<sup>6,7</sup>

## References

1. K. Ikeda, *J. Tokyo Chem. Soc.* **1909**, *30*, 820–836. English translation: K. Ikeda, *Chem. Senses* **2002**, *27*, 847–849.
2. Although adverse effects of glutamate were suggested by an American researcher in the 1960s, extensive studies afterwards by world authorities including FDA, JECFA, EU, USFDA, etc., did not support this claim.
3. G. Sarwar, H. G. Botting, T. A. Davis, P. Darling, P. B. Pencharz, *British Journal of Nutrition*, **1998**, *79*, 129-131.
4. “On a procedure for separating inosinic acid”: S. Kodama, *J. Tokyo Chem. Soc.* **1913**, *34*, 751.
5. a) “Studies on taste of ribonucleic acid derivatives”: A. Kuninaka, *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1960**, *34*, 487–492; b) “The Nucleotides, a Rationale of Research on Flavor Potentiation”: A. Kuninaka, *Symposium on Flavor Potentiation*, Arthur D. Little, Cambridge, MA, **1964**, pp. 4–9.
6. Taken from the hand-written copy of his talk, kept by the Chemical Society of Japan.
7. This article is a summary of a full size essay: "One Hundred Years since the Discovery of the "Umami" Taste from Seaweed Broth by Kikunae Ikeda, who Transcended his Time": E. Nakamura, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1659-1663.



02

## Making the Tiniest Machines

David A. Leigh

School of Chemistry, The University of Manchester, United Kingdom  
[david.leigh@manchester.ac.uk](mailto:david.leigh@manchester.ac.uk)

The widespread use of molecular level motion in key natural processes suggests that great rewards could come from bridging the gap between the present generation of synthetic molecular systems—which by and large rely upon electronic and chemical effects to carry out their functions—and the machines of the macroscopic world, which utilise the synchronised movements of smaller parts to perform particular tasks.<sup>1</sup> Over the past decade some of the first examples of synthetic molecular level machines and motors—all be they primitive by biological standards—have been developed.<sup>2-14</sup> These molecules respond to light, chemical and electrical stimuli, inducing motion of interlocked components held together by hydrogen bonding or other weak molecular interactions. In 2003 the synthesis and operation of the first synthetic hydrogen bonded molecular rotary motor was described (Figure 1).<sup>2</sup> More recent work on applying transport mechanisms from non-equilibrium statistical physics<sup>3,4</sup> to synthetic molecular motors and machines has led to the introduction of ‘energy ratchet’ mechanisms<sup>3,4</sup> and ‘information ratchet’ mechanisms<sup>5-7</sup>. The latter are molecular machines that operate via mechanisms inspired by the Maxwell Demon thought experiment. The first ‘molecular information ratchet’ uses light to fuel information transfer in a fundamentally new type of motor-mechanism for artificial nanomachines.<sup>5</sup> More recently information ratchets driven solely by chemical reagents have been developed.<sup>6,7</sup> These systems illustrate how both informational and thermodynamic considerations govern directional Brownian motion in molecular structures.<sup>1</sup>

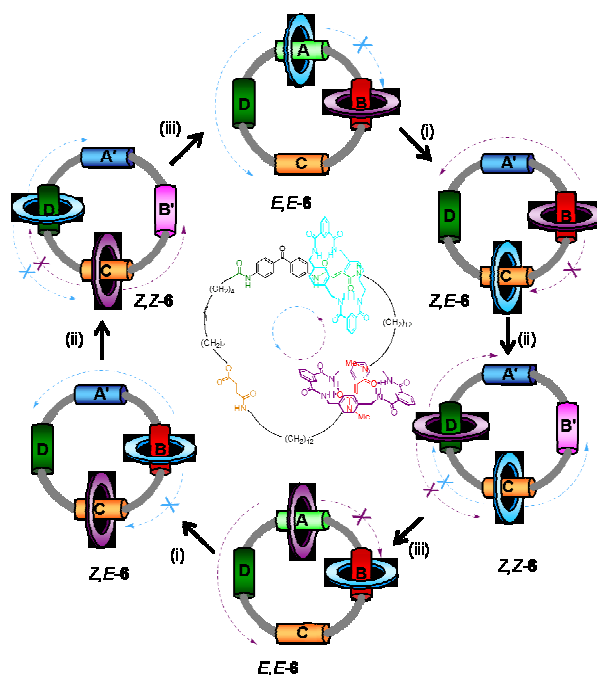
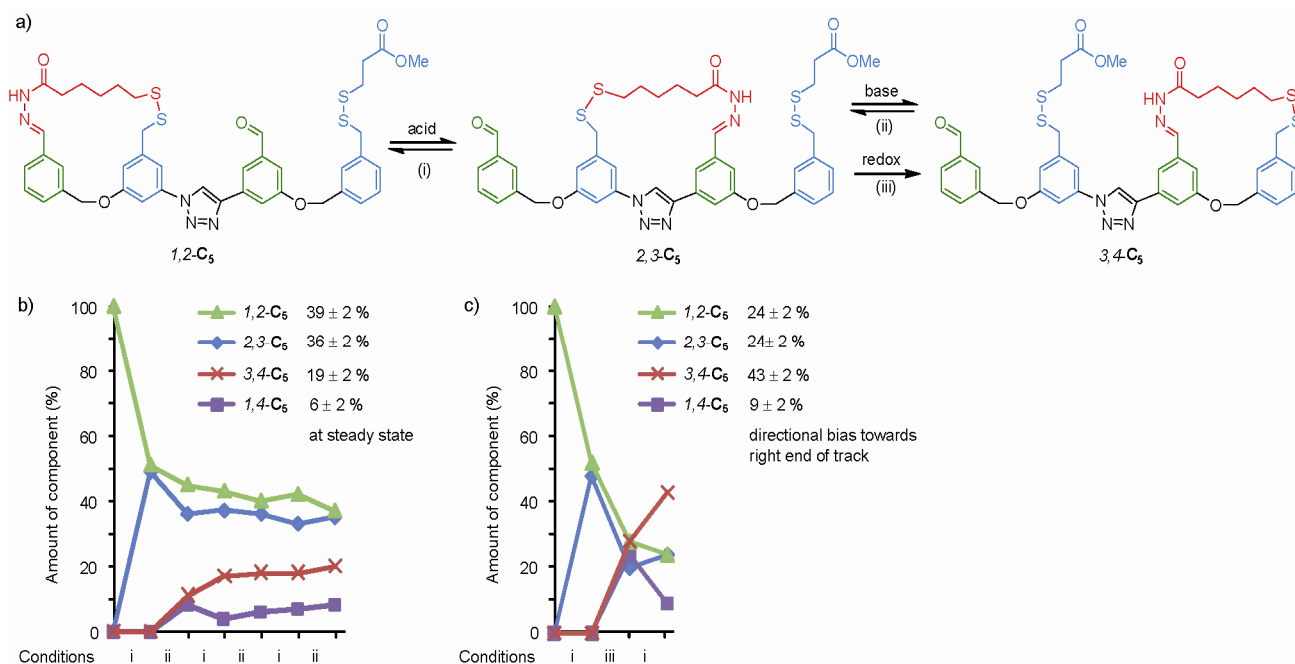


Figure 1. Stimuli-induced unidirectional rotation in a four station [3]catenane.<sup>2</sup>

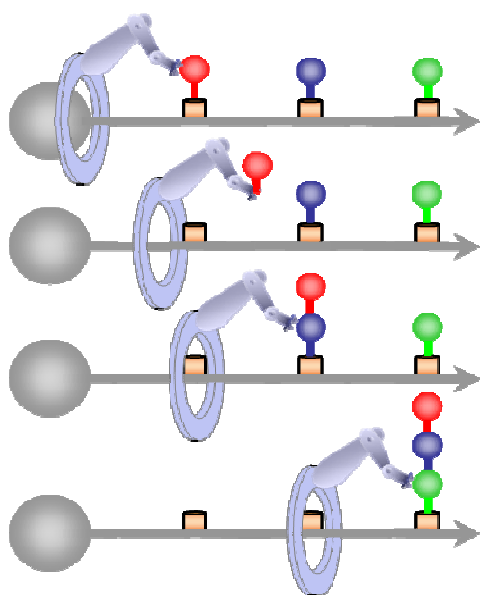
Molecular motors are used throughout biology to drive chemical systems away from equilibrium, and thereby enable tasks to be performed, cargoes to be directionally transported and work to be done.<sup>1</sup> Spectacular examples include ‘walking’ proteins from the kinesin, myosin and dynein families, that are driven along their cellular tracks powered by the consumption of ATP. In the last few years small-molecule systems have been developed in which a ‘walker’ can be transported directionally along a short molecular track in a manner reminiscent of the way that biological motor proteins ‘walk’ along biopolymers in the cell (Figure 2).<sup>8-13</sup> The early designs of molecular walkers include systems that function through chemically-fuelled information ratchet mechanisms,<sup>8,9</sup> light-driven energy ratchets<sup>10</sup> and walk autonomously (albeit non-directionally) and perform tasks<sup>11,12</sup>. The ultimate goal of such studies is to produce artificial linear

molecular motors that move directionally along polymeric tracks to transport cargoes and perform complex tasks at the nanoscale.



**Figure 2.** Oscillation of pH induces the migration of a synthetic small-molecule walker (shown in red) along a four-foothold molecular track.<sup>8</sup>

We recently reported<sup>14,15</sup> the design, synthesis and operation of a rotaxane-based small-molecule machine in which a functionalized macrocycle operates on a thread containing peptide building blocks in a pre-determined order to achieve sequence-specific peptide synthesis (Figure 3). The design of the artificial molecular machine is based on several elements that have analogues in ribosomal protein synthesis: reactive building blocks (the role played by tRNA) are delivered in a sequence determined by a molecular strand (the role played by mRNA). A macrocycle that ensures processivity during the machine's operation (reminiscent of the way that subunits of the ribosome clamp the mRNA strand) and bears a catalyst—a tethered thiol group—that detaches the amino acid building blocks from the strand and passes them on to another site at which the resulting peptide oligomer is elongated using sequential native chemical ligation reactions to form a hexapeptide as the sole peptidic product. The synthesis of polymers with distinct and defined monomer sequences is a general unsolved problem of synthetic chemistry. The principles employed in the design and operation of our original machine should be broadly applicable to other types of monomer and chemical reactions for sequence-specific oligomer and polymer formation.



**Figure 3.** A molecular assembly line. A synthetic molecular machine that synthesizes a sequence-specific oligomer from a thread. The 'hand'-bearing-ring advances down the track, being blocked by each of the coloured sphere building blocks in turn. The hand collects the building blocks in order and assembles them into an oligomer of defined sequence.

Perhaps the best way to appreciate the technological potential of controlled molecular-level motion is to recognise that nanomotors and molecular-level machines lie at the heart of every significant biological process. Over billions of years of evolution Nature has not repeatedly chosen this solution for achieving complex task performance without good reason. In stark contrast to biology, none of mankind's fantastic myriad of present day technologies exploit controlled molecular-level motion in any way at all: every catalyst, every material, every polymer, every pharmaceutical, every chemical reagent, all function exclusively through their static or equilibrium dynamic properties. When we learn how to build artificial structures that can control and exploit molecular level motion, and interface their effects directly with other molecular-level substructures and the outside world, it will potentially impact on every aspect of functional molecule and materials design. An improved understanding of physics and biology will surely follow.

## REFERENCES

1. Kay, E. R.; Leigh, D. A.; Zerbetto, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72-191.
2. Leigh, D. A.; Wong, J. K. Y.; Dehez, F.; Zerbetto, F. *Nature* **2003**, *424*, 174-179.
3. Hernandez, J. V.; Kay, E. R.; Leigh, D. A. *Science* **2004**, *306*, 1532-1537.
4. Chatterjee, M. N.; Kay, E. R.; Leigh, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4058-4073.
5. Serreli, V.; Lee, C.-F.; Kay, E. R.; Leigh, D. A. *Nature* **2007**, *445*, 523-527.
6. Alvarez-Pérez, M.; Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1836-1838.
7. Carlone, A.; Goldup, S. M.; Lebrasseur, N.; Leigh, D. A.; Wilson, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8321-8323.
8. von Delius, M.; Geertsema, E. M.; Leigh, D. A. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 96-101.
9. von Delius, M.; Geertsema, E. M.; Leigh, D. A.; Tang, D.-T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16134-16145.
10. Barrell, M. J.; Campaña, A. G.; von Delius, M.; Geertsema, E. M.; Leigh, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 285-290.
11. Campaña, A. G.; Carlone, A.; Chen, K.; Dryden, D. T. F.; Leigh, D. A.; Lewandowska, U.; Mullen, K. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5480-5483.
12. Campaña, A. G.; Leigh, D. A.; Lewandowska, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8639-8645.
13. Beves, J. E.; Blanco, V.; Blight, B. A.; Carrillo, R.; D'Souza, D. M.; Howgego, D. C.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z.; Symes, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2094-2100.
14. Lewandowski, B.; De Bo, G.; Ward, J. W.; Pappmeyer, M.; Kuschel, S.; Aldegunde, M. J.; Gramlich, P. M. E.; Heckmann, D.; Goldup, S. M.; D'Souza, D. M.; Fernandes, A. E.; Leigh, D. A. *Science* **2013**, *339*, 189-193.
15. De Bo, G.; Kuschel, S.; Leigh, D. A.; Lewandowski, B.; Pappmeyer, M.; Ward, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5811-5814.



03

## Adventures in Flow Chemistry

C. Oliver Kappe\*

Institute of Chemistry, University of Graz, Graz, Austria

Email: [oliver.kappe@uni-graz.at](mailto:oliver.kappe@uni-graz.at)

Continuous flow processes form the basis of the petrochemical and bulk chemicals industry where strong competition, stringent environmental and safety regulations, and low profit margins drive the need for highly performing, cost effective, safe and atom efficient chemical operations. In contrast to the commodity chemical industry, however, the fine chemical industry primarily relies on its existing infrastructure of multipurpose batch or semi-batch reactors. Fine chemicals, such as drug substances and active pharmaceutical ingredients (APIs), are generally considerably more complex than commodity chemicals and usually require numerous, widely diverse reaction steps for their synthesis. These requirements generally make versatile and reconfigurable multipurpose batch reactors the technology of choice for their preparation. However, the advantages of continuous flow processing are increasingly being appreciated also by the pharmaceutical industry and, thus, a growing number of scientists, from research chemists in academia to process chemists and chemical engineers in pharmaceutical companies, are now starting to employ continuous flow technologies on a more routine basis.<sup>1</sup>

In this lecture, contributions from our research group in the field of continuous flow processing will be highlighted. Emphasis will be given to highly atom efficient and process intensified chemical transformations useful for the synthesis of APIs or key intermediates that are often too hazardous to be executed in a batch reactor (Figure 1).

These involve azide,<sup>2</sup> diazomethane<sup>3</sup> and nitration<sup>4</sup> chemistry, selective precious metal-free olefin<sup>5</sup> and nitrogroup<sup>6</sup> reductions, and flow photochemistry applications.<sup>7</sup> Examples involving transformations in extreme process windows (high-T/p) will also be discussed.<sup>8</sup>

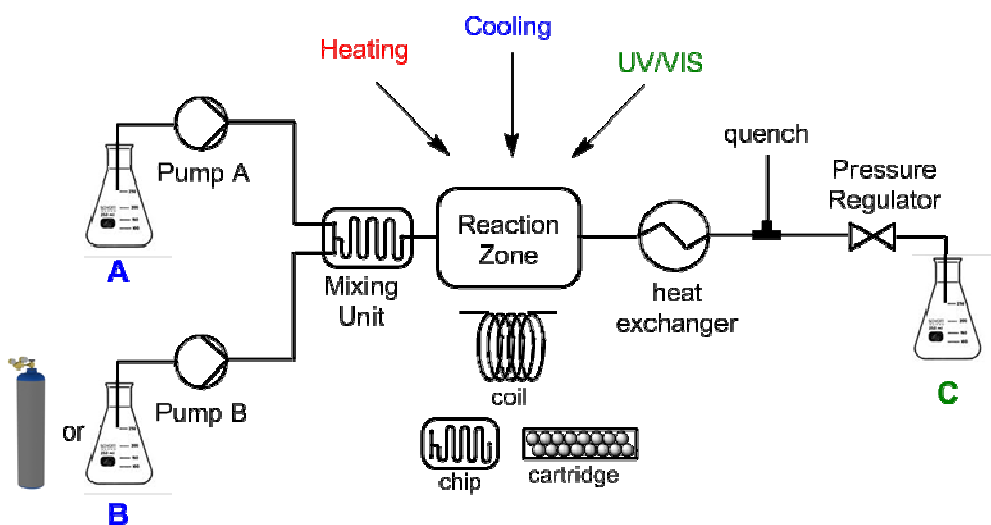


Figure 1. General principles of flow Chemistry – a safe way to handle hazardous reaction conditions.

## References

- (a) L. Malet-Sanz, F. Susanne, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062. (b) A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2014**, *92*(21), 13.
- (a) B. Gutmann, J.-P. Roduit, D. Roberge, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7101. (b) B. Gutmann, J.-P. Roduit, D. Roberge, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13146. (c) B. Gutmann, J.-P. Roduit, D. Roberge, C. O. Kappe, *J. Flow Chem.* **2012**, *2*, 8.
- (a) F. Mastronardi, B. Gutmann, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2013**, *16*, 5590. (b) V. D. Pinho, B. Gutmann, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. de Souza, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1555.
- D. Cantillo, M. Damm, D. Dallinger, M. Bauser, M. Berger, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Develop.* **2014**, *18*, in press.



5. B. Pieber, S. T. Martinez, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10241.
6. (a) D. Cantillo, M. Baghbanzadeh, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10190. (b) D. Cantillo, M. Mirhosseini Moghaddam, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4530.
7. (a) D. Cantillo, O. de Frutos, J. A. Rincon, C. Mateos, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2014**, *17*, 5590. (b) D. Cantillo, O. de Frutos, J. A. Rincon, C. Mateos, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 223.
8. (a) M. Damm, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Org. Process Res. Develop.* **2010**, *14*, 215. (b) T. Razzaq, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321. (c) D. Cantillo, H. Sheibani, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2463. (d) T. N. Glasnov, J. D. Holbrey, C. O. Kappe, K. R. Seddon, T. Yan, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3071. (e) D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10567.



04

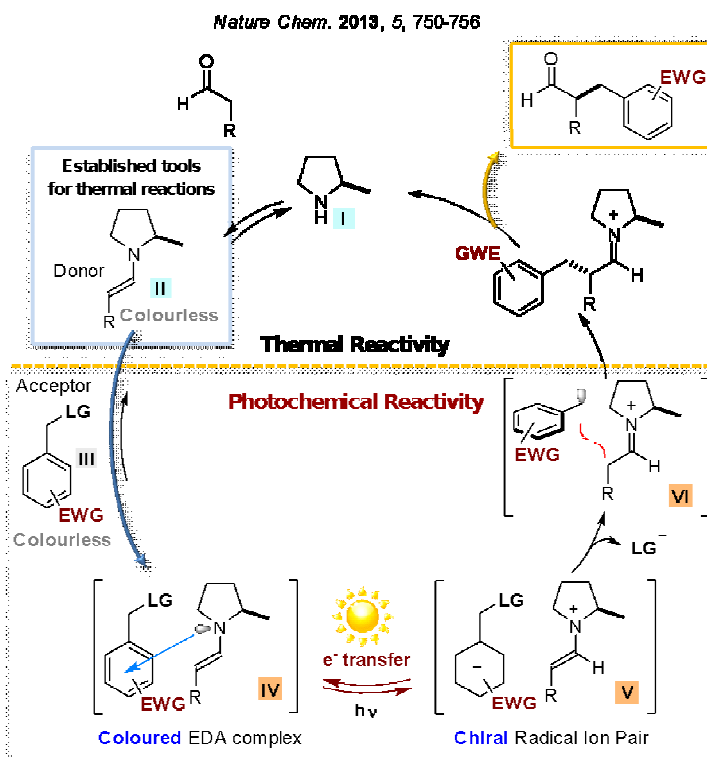
## Photochemical Organocatalytic Processes

Paolo Melchiorre

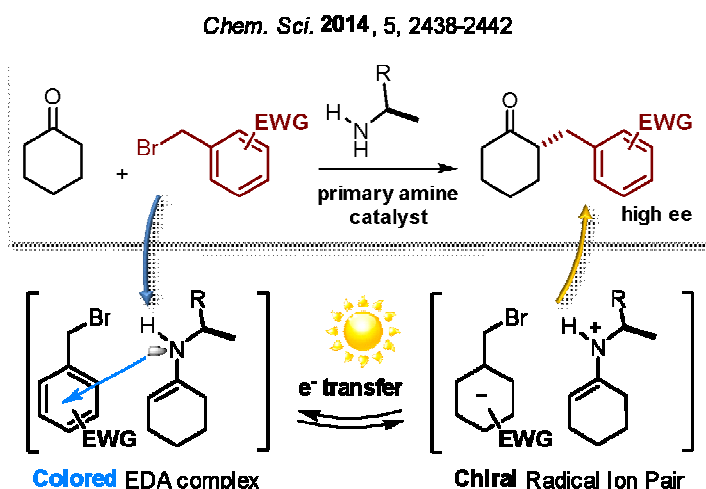
ICIQ - Institute of Chemical Research of Catalonia, Tarragona (Spain)  
ICREA - Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats, Barcelona (Spain)  
Email: [pmelchiorre@icqi.es](mailto:pmelchiorre@icqi.es)

The unique reactivity of open-shell (radical and radical ionic) intermediates enables unconventional transformations that cannot be achieved using classical “polar” reactivity.<sup>1</sup> Conditions for synthetically useful asymmetric functionalization of carbonyl compounds have recently emerged via electron-transfer mediated reactions, including oxidative conditions, redox photoreactions, and purely photochemical approaches.<sup>2</sup> We have recently discovered that the photochemical activity of in situ generated chiral electron donor-acceptor (EDA) complexes can drive the stereoselective  $\alpha$ -alkylation of aldehydes with alkyl halides.<sup>3</sup> The photochemistry of EDA complexes, formed upon aggregation of organic substrates, may provide a general reactivity framework for the design of unprecedented photochemical transformations, expanding the way chemists think about making organic molecules. Herein, we discuss the new synthetic possibilities opened up by the application of organocatalysis within photochemical patterns.

Specifically, our strategy exploits the ability of chiral enamines to actively participate in the photo-excitation of substrates by inducing the transient formation of photon-absorbing ground-state chiral EDA complexes with alkyl halides of high electron affinity. This offered the possibility of addressing a sought-after problem in the realm of enantioselective photochemistry, providing an unprecedented yet simple strategy to bias the stereochemical outcome of catalytic photochemical reactions driven by visible light (Figure 1).<sup>4</sup> The success of this photochemical, metal-free asymmetric process relies upon the formation of coloured EDA complexes IV. These are molecular aggregations which occurred in the ground state<sup>4</sup> upon association of the transiently generated electron-rich enamine II with the electron-accepting alkyl bromide III. Visible light irradiation of the coloured EDA complex IV induces an electron transfer to occur, which allows access to open-shell reactive species under very mild conditions. Facile fragmentation of the bromide anion from the ion pair V productively renders the positively charged intermediate VI, which brings two radicals within a geometrically restricted chiral space and in very close proximity. This condition facilitates a stereocontrolled radical combination within the solvent cage to form a new carbon-carbon bond while forging the  $\alpha$ -carbonyl stereogenic centre of the final product.



**Figure 1.** Photochemical activity of a key donor-acceptor complex can drive stereoselective catalytic  $\alpha$ -alkylation of aldehydes

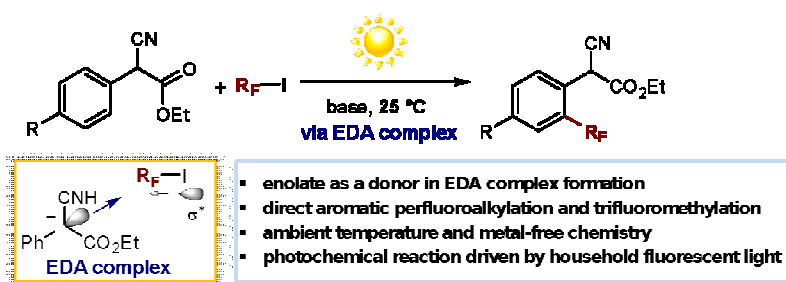


**Figure 2.** Photo-organocatalytic direct  $\alpha$ -alkylation of ketones

To corroborate the idea that the photochemistry of enamine-induced EDA complexes may provide a general reactivity framework for conceiving other enantioselective catalytic photoreactions, we translated this strategy to develop the first asymmetric catalytic alkylation of unmodified ketones with alkyl halides.<sup>5</sup> This metal-free approach, which requires light in order to proceed, provides a rare example of highly enantioselective, intermolecular photochemical catalytic processes. An easily available cinchona-based primary amine catalyst guides both the stereoselectivity-defining event and, through the transient formation of photon-absorbing chiral electron donor-acceptor complexes, the photo-activation of the substrates (Figure 2).

Recently, we found that enolates can also be used as suitable donors in EDA formation. Specifically, we developed an operationally simple strategy for the direct aromatic perfluoroalkylation of  $\alpha$ -cyano arylacetates (Figure 3). The reaction

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4921–4925



**Figure 3.** Photochemical Aromatic Perfluoroalkylation of  $\alpha$ -Cyano Arylacetates

protocol is operationally simple, conducted at ambient temperature with readily available substrates and reagents, and using household compact fluorescent light (CFL) bulbs as the light source. The chemistry is driven by the photochemical activity of *in situ*-generated EDA complexes, formed by the aggregation of transiently generated enolates and perfluoroalkyl iodides.<sup>6</sup>

With these studies, we found a bridge (the donor-acceptor interactions) to connect two powerful fields of molecule activation:

asymmetric organocatalysis and photochemistry, challenging the current perception that photochemistry is too unselective to parallel the impressive levels of efficiency reached by the asymmetric catalysis of thermal reactions. Our strategy differs from, but complements, the approach of photoredox catalysis,<sup>1</sup> a fast developing area of modern chemical research. Thus, our findings have the potential to immediately impact the organic chemistry community, particularly when considering the universal need for more sustainable and environmentally responsible chemical processes.

## References

- (a) D. M. Schultz; T. P. Yoon ‘Solar synthesis: prospects in visible light photocatalysis’. *Science* **2014**, *343*, 1239176. (b) C. K. Prier; D. A. Rankic; D. W. C. MacMillan ‘Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: applications in organic synthesis.’ *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- D. A. Nicewicz; D. W. C. MacMillan ‘Merging photoredox catalysis with organocatalysis: The direct asymmetric alkylation of aldehydes’. *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- E. Arceo; I. D. Jurberg; A. Álvarez-Fernández; P. Melchiorre ‘Photochemical activity of a key donor–acceptor complex can drive stereoselective catalytic  $\alpha$ -alkylation of aldehydes’. *Nature Chem.* **2013**, *5*, 750.
- a) R. S. Mulliken ‘Molecular compounds and their spectra. II.’ *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 811–824. b) R. Foster, ‘Electron donor-acceptor complexes.’ *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 2135–2141.
- E. Arceo, A. Bahamonde, G. Bergonzini, and P. Melchiorre, ‘Enantioselective direct  $\alpha$ -alkylation of cyclic ketones by means of photo-organocatalysis.’ *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2438–2442.
- M. Nappi, G. Bergonzini, and P. Melchiorre, ‘Metal-free photochemical aromatic perfluoroalkylation of  $\alpha$ -cyano arylacetates.’ *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4921–4925.



05

## Organocatalysis as a toolbox for diversity-oriented synthesis

**Karl Anker Jørgensen**

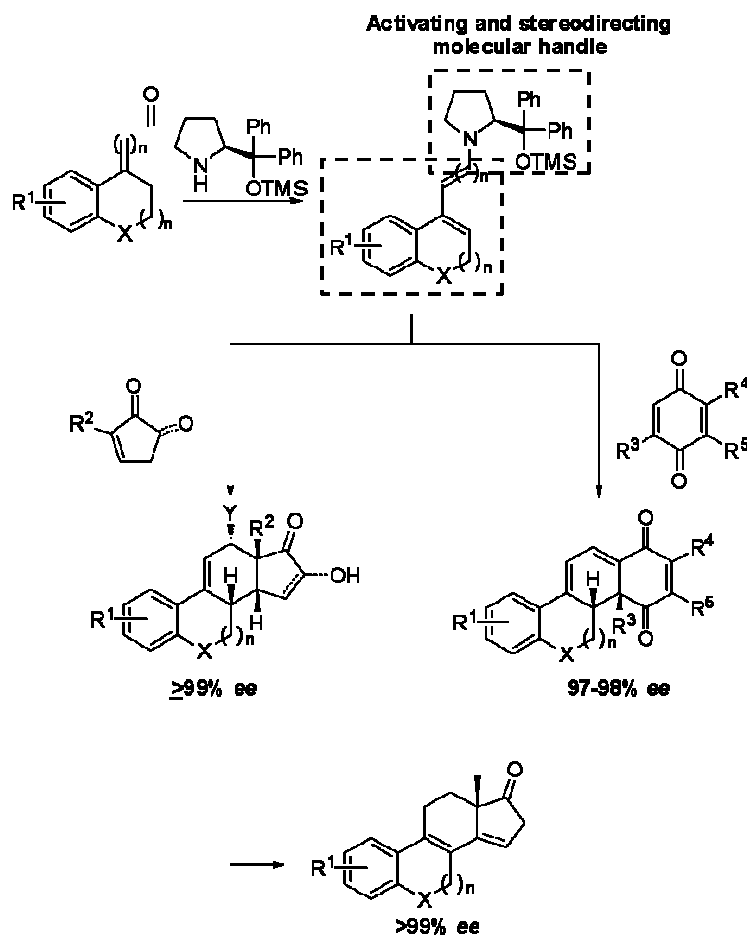
Department of Chemistry, Aarhus University. Aarhus C, Denmark  
[kaj@chem.au.dk](mailto:kaj@chem.au.dk)

Optically active molecules having one or multiple stereocenters are the fundamental building blocks of all living. One of the cornerstones in chemistry is the synthesis of optically active molecules and the development of processes to obtain such molecules is one of the on-going fundamental challenges in modern chemistry. Optically active molecules can be prepared by various procedures, of which asymmetric catalysis is one of the most attractive ones. Until recently, asymmetric catalysis has mainly been based on the application of enzyme- and metal-catalyzed reactions. However, recently organocatalysis has appeared to be an attractive alternative and has seen a tremendous rise in popularity when measured in publications and hence in references. This might indicate that a gap between enzyme- and metal-catalysis existed which now is being filled by organocatalysis, offering highly stereoselective transformations of versatile starting materials, using easy procedures – though at the expense of generally high catalytic loadings. As such, organocatalysis offers simple handling and storage of the catalysts and most often non-inert reaction conditions. Furthermore, many catalysts are now commercially available which will hopefully stimulate the application of organocatalysis for stereoselective synthesis broadly.

Within the last 15 years, organocatalysis has been established as the third pillar of asymmetric catalysis.<sup>1</sup> Initial research in the field focused on the development of additions of electrophiles and nucleophiles, *via* enamine- and iminium-ion catalysis,<sup>2</sup> respectively. In the following years, other applications of organocatalysis were investigated and established, such as cascade reactions,<sup>3</sup> SOMO-catalysis,<sup>4</sup> activation of poly-unsaturated systems *via* vinylogous aminocatalysis<sup>5</sup> and application in target-oriented synthesis.<sup>6</sup> Organocatalysis has opened new directions in the synthesis of important optically active molecular building blocks and more complex molecules based on simple starting compounds. In this small contribution, two examples from the author's laboratories will be presented.

Steroids are privileged structures and the impact of steroid-based research on the modern society can hardly be overestimated. Being one of the most competitive research fields in the last century, steroids have a vital role in the development of organic synthesis, but also in medicine and biology. A crucial task regarding steroids, as well as other biologically relevant compounds, is to develop reliable and general methods for their selective synthesis. 14 $\beta$ -Steroids are an important branch of the steroid family, which possess the less common stereochemical configuration at C-14.

Inspired by the application of organocatalysis for the synthesis of important molecules we envisioned a simple and attractive approach for the formation of 14 $\beta$ -steroids (Figure 1).<sup>7</sup> Such an approach allowed for the synthesis of a number of steroids with great variations in the A-, B-, C- and D-rings, showing the potential of organocatalysis in diversity-oriented synthesis. The organocatalytic approach provided the optically active 14 $\beta$ -steroids in high yield and with enantiomeric excesses up to >99% ee. Furthermore, it was also demonstrated that the optically active 14-steroids obtained could be converted into their respective Torgov's diene analogues (Figure 1, bottom) without deterioration of the established enantiomeric excess.



**Figure 1.** Organocatalytic approaches towards the steroid skeleton based on enantioselective Diels-Alder reactions via dienamine intermediate.

Organocatalysis has also opened up for a great variety of new developments in enantioselective methodologies – far too many to be mentioned here. One further dimension of organocatalysis is also that it has allowed for asymmetric catalytic reactions, which were not possible before the recent development in organocatalysis.

The enantioselective hetero-Diels-Alder reactions provide simple and direct access to a variety of important, chiral, heterocyclic compounds. Driven by the growing demand of these structures in contemporary synthesis great efforts have been devoted to continually develop new and improved reactions. One of the central agendas of research in enantioselective hetero-Diels-Alder reactions is efficient and reliable enantioselective catalytic methods. In this regard, the research in oxo- and aza-Diels-Alder reactions has been very fruitful, giving rise to a broad range of complementary methods to oxygen- or nitrogen-centered heterocycles in high enantioselectivities. On the contrary, the closely related, and equally useful, catalytic asymmetric thio-Diels-Alder reaction, which leads to the formation of sulfur-based heterocycles, has been the object of much less attention, due to the high reactivity of the thiocarbonyl compounds with dienes, compared to the corresponding *O*- or *N*-containing analogues. It is noteworthy that several sulfur-based cycloadducts are known to possess interesting biological activity. For example, a series of acetyl CoA cholesterol acyltransferase inhibitors was developed as lead targets for potent oral therapeutic agents against the onset of atherosclerosis. Furthermore, it has also been shown that the absolute configuration of the sulfur-containing heterocycles can have a decisive effect on the activities and bioavailability of these compounds, thus emphasizing the need for enantioselective thio-Diels-Alder reactions.

One of the challenges for the development of asymmetric catalytic thio-Diels-Alder reactions with dienes is the high reactivity of the thiocarbonyl functionality, due to its high-lying HOMO, compared to the corresponding oxygen- or nitrogen-containing analogues. We hypothesized that an organocatalytic remote functionalization strategy might be a viable approach to address the challenges of developing an efficient catalytic enantioselective thio-Diels-Alder reaction. The fact that the two success criteria of the design plan (chiral catalyst targeting the diene and *in-situ* generation of the diene) are fulfilled encouraged us to further evaluate this hypothesis. The concept is outlined in Figure 2 for the organocatalytic enantioselective thio-Diels-Alder reaction via both trienamines and cross-trienamines.<sup>8</sup>

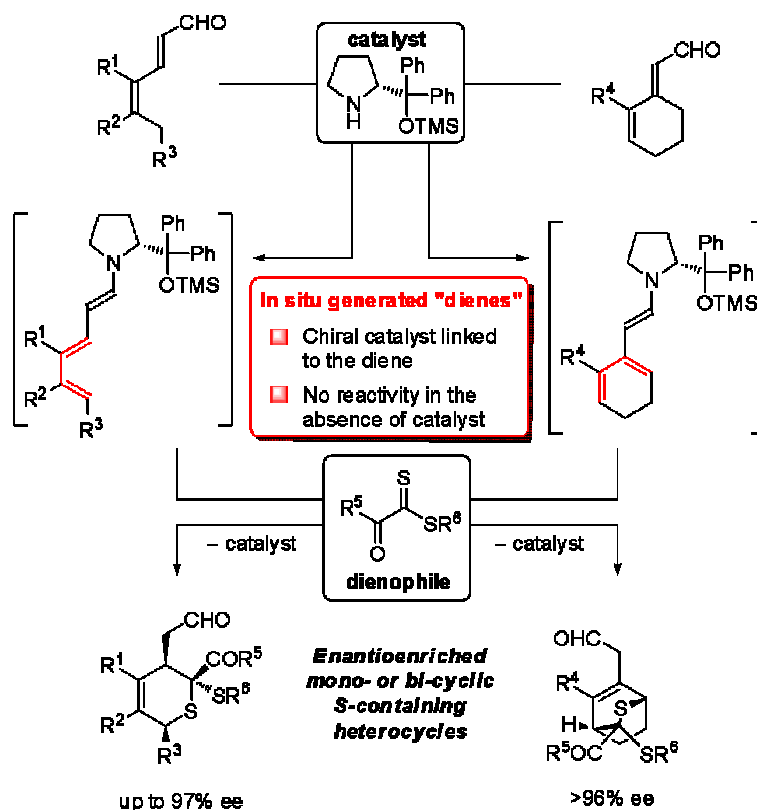


Figure 2. Organocatalytic strategy for the thio-Diels-Alder reactions via trienamine- and cross-trienamine intermediates.

The organocatalytic asymmetric thio-Diels-Alder reaction provided synthetically useful dihydrothiopyrans as well as other bi- and tri-cyclic sulfur-containing heterocycles in high yields and high to excellent selectivities. Furthermore, it was also demonstrated that several synthetic transformations of the optically active sulfur-based heterocycles could be achieved affording complex sulfur-containing chiral molecules (Figure 3), maintaining the enantiomeric excess obtained in the organocatalytic step.

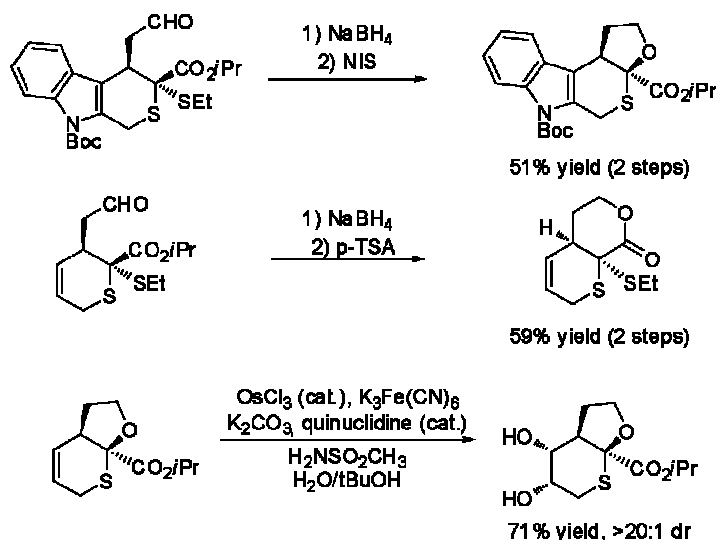


Figure 3. Synthetic transformations of the enantioenriched sulfur-based heterocycles.

Organocatalysis has during the last ca 15 years been through an intensive development, starting out with the development of the enantioselective functionalizations of e.g. aldehydes, ketones, enals and enones. This was followed by combining various activation modes providing cascade, domino and multistep reactions for the construction of more complex molecular scaffolds. Recently, organocatalysis has moved into a new area with new activation modes giving access to more remote activation strategies. Finally, the application of organocatalysis for the synthesis of more complex molecules in both academia and industry has witnessed the potential of organocatalysis.

## References

1. See e.g.: (a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds. E. N. Jacobsen; A. Pfaltz; H. Yamamoto), Springer, Heidelberg, **1999**. (b) *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications* (Ed. P. I. Dalko), WILEY-VCH, Weinheim, **2013**. (c) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304. (d) P. H. Y. Cheong; C. Y. Legault; J. M. Um; N. Celebi-Ölcüm; K. N. Houk, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042.
2. For relevant reviews, see: a) S. Mukherjee; J. W. Yang; S. Hoffmann; B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; b) P. M. Pihko; I. Majander; A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 145; (c) A. Erkkilä; I. Majander; P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. (d) S. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (e) J. B. Brazier; N. C. Tomkinson, *Top. Curr. Chem.* **2009**, *291*, 281.
3. For relevant reviews, see: (a) C. Grondal; M. Jeanty; D. Enders, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167. (b) L. Albrecht; H. Jiang; K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492. (c) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237.
4. See e.g.: (a) T. D. Beeson; A. Mastracchio; J.-B. Hong; K. Ashton; D. W. C. MacMillan, *Science* **316**, 582. (b) H.-Y. Jang; J.-B. Hong; D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.
5. For relevant reviews, see: (a) H. Jiang; L. Albrecht; K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287. (b) I. D. Jurberg; I. Chatterjee; R. Tannert; P. Melchiorre, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 4869.
6. For relevant reviews, see: (a) R. M. de Figueiredo; M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575. (b) J. Alemán; S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 774. (c) E. Marqués-López; R. P. Herrera; M. Christmann, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138.
7. K. S. Halskov; B. S. Donslund; S. Barfüsser; K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4137.
8. H. Jiang; D. C. Cruz; Y. Li; V. H. Lauridsen; K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16744.



**06**

## **Catalysis. Design of Uni and Multifunctional Solid Catalysts**

**Avelino Corma**

Instituto de Tecnología Química, UPV-CSIC. Universitat Politècnica de Valencia  
Valencia –SPAIN. [acorma@itq.uv.es](mailto:acorma@itq.uv.es)

In an approach to design selective solid catalysts we start from the knowledge, at the molecular level, of the reaction to be catalyzed. Then hypothesis are made on the nature of the active sites required. At this point we are ready to synthesize solid materials, in where the required active sites are introduced as well defined entities. On top of that the adsorption properties of the solid are tailored to optimize the interactions between reactants, catalyst and products.

Following this methodology will present solid catalysts in where the active sites correspond to well defined transition metal complexes and organocatalysts that are either grafted or structurally built into solids. In this case, the role of the solid can go beyond a simple support, since it is designed to intervene in the reaction either by stabilizing transition states or by introducing additional active sites.

Well defined single or multiple active sites can also be introduced into crystalline nanoporous materials with controlled adsorption properties, and this allows to perform new acid and redox, one step or multistep reactions.

Finally will show that by depositing metal nanoparticles or metal clusters (Au, Pd, Pt) on proactive supports ( $\text{CeO}_2$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , MgO, hydrotalcites, etc.) we can open new catalytic reaction routes for C-C bond formation, oxidations and reductions. These catalytic systems allow the design of multifunctional solid catalysts, which are able to carry out multistep process through cascade type reactions that were not possible before.





07

## Anti-Diabetic Action of Insulin-Degrading Enzyme Inhibitors Mediated by Multiple Hormones

Juan Pablo Maianti,<sup>1</sup> Amanda McFedries,<sup>1</sup> Zachariah H. Foda,<sup>2</sup> Ralph E. Kleiner,<sup>1</sup> Xiu-Quan Du,<sup>3</sup> Malcolm A. Leissring,<sup>4</sup> Wei-Jen Tang,<sup>5</sup> Maureen J. Charron,<sup>3</sup> Markus A. Seeliger,<sup>2</sup> Alan Saghatelian,<sup>1</sup> David R. Liu.<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University, 12 Oxford St, Cambridge, MA 02138.

<sup>2</sup>Department of Pharmacological Sciences, Stony Brook University, 1 Circle Road, Stony Brook, NY 11794.

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Albert Einstein College of Medicine, 1300 Morris Park Ave, Bronx, NY 10461.

<sup>4</sup>Institute for Memory Impairments and Neurological Disorders, University of California, Irvine, 3204 Biological Sciences III, Irvine, CA 92697.

<sup>5</sup>Ben-May Department for Cancer Research, University of Chicago, 929 E 57th St, Chicago, IL 60637.

<sup>6</sup>Howard Hughes Medical Institute, Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, 12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138.

Despite decades of speculation that inhibiting endogenous insulin degradation might treat type-2 diabetes<sup>1,2</sup>, and the identification of the zinc metalloprotease insulin-degrading enzyme (IDE) as a diabetes susceptibility gene<sup>3,4</sup>, the relationship between IDE activity and glucose homeostasis remains unclear. Although IDE mice have elevated insulin levels, they exhibit impaired, rather than improved, glucose tolerance which may arise from compensatory insulin signaling dysfunction<sup>5,6</sup>. IDE inhibitors that are active *in vivo* are therefore needed to elucidate IDE's physiological roles and to determine its potential to serve as a target for the treatment of diabetes. Here we report the discovery of the first physiologically active IDE inhibitor identified from a DNA-templated macrocycle library. An X-ray structure of the macrocycle bound to IDE reveals that it engages a binding pocket away from the catalytic site that explains its remarkable selectivity. Treatment of lean and obese mice with this inhibitor led to the discovery that IDE regulates the abundance and signaling of glucagon and amylin, in addition to that of insulin. Under physiologic conditions that augment insulin and amylin levels, such as oral glucose administration, acute IDE inhibition leads to substantially improved glucose tolerance and slower gastric emptying. The findings reported in this study demonstrate a new therapeutic strategy of modulating IDE activity to treat type-2 diabetes and expand our understanding of IDE's roles in glucose and hormone regulation.

To discover small-molecule modulators of IDE, we performed *in vitro* selections on a DNA-templated library of 13,824 synthetic macrocycles<sup>7,8</sup> for the ability to bind immobilized mouse IDE, resulting in six candidate IDE-binding molecules (Extended Data Fig. 1). The 20-membered macrocycle **6b** (Fig. 1a, IC<sub>50</sub> = 60 nM) potently inhibited IDE activity in three complementary assays (Extended Data Fig. 2)<sup>9</sup>. We synthesized and biochemically assayed 30 analogs of **6b** in which each building block was systematically varied to elucidate the structural and stereochemical requirements (Extended Data Fig. 1), and based on the results we identified the inhibitor **6bK** (IC<sub>50</sub> = 50 nM, Fig. 1b) as an ideal candidate for *in vivo* studies.

The selectivity of **6bK** *in vitro* was  $\geq 1,000$ -fold for inhibition of IDE over all other metalloproteases tested, a substantial improvement over the previously reported substrate mimetic hydroxamic acid inhibitor **Ii1**<sup>10</sup> (Figs. 1d-e). The selectivity of **6bK**, coupled with its ability to inhibit IDE in a synergistic, rather than competitive, manner with **Ii1** (Extended Data Fig. 2) led us to speculate that the macrocycle engages a binding site distinct from the enzyme's catalytic site (Supplementary Discussion).

We determined the X-ray crystal structure of catalytically inactive cysteine-free human IDE<sup>11</sup> bound to **6b** at 2.7 Å resolution (Fig. 1g, Extended Data Fig. 3). Macrocycle **6b** occupies a binding pocket at the interface of IDE domains 1 and 2, and is positioned 11 Å away from the catalytic zinc ion (Fig. 1h). This distal binding site is a unique structural feature of IDE compared to related metalloproteases<sup>12</sup>, and does not overlap with the binding site of **Ii1**<sup>10</sup>. IDE mutations predicted by the structure to impede macrocycle binding led to losses of **6bK** potency (Fig. 1f), and complementary changes in **6b** analogs rescued inhibition (Supplementary Discussion, Extended Data Fig. 4). The structure predicts that by engaging this distal site the macrocycle precludes substrate binding and abrogates key interactions that are necessary to unfold peptides for cleavage (Supplementary Video)<sup>13,14</sup>.

We characterized the stability, physicochemical, and pharmacokinetic properties of **6bK** formulated in Captisol<sup>15</sup> for intraperitoneal injection at 2 mg/animal (Supplementary Discussion, Extended Data Fig. 5). The long half life in mouse plasma (> 2 h) and in circulation (> 1 h) of **6bK** suggested its suitable for *in vivo* studies (Extended Data Fig. 5). Injection of **6bK** resulted in high levels of the inhibitor (> 100-fold IC<sub>50</sub>) in peripheral circulation and in the liver and kidneys, the main insulin-degrading organs. In contrast, **6bK** was undetectable in brain tissue, where IDE is known to degrade amyloid peptides<sup>5</sup> (Extended Data Fig. 5), and levels of Aβ(40) and Aβ(42) peptides in mice injected with **6bK** were unchanged (Extended Data Fig. 5). Taken together, these findings suggested the viability of **6bK** as an *in vivo* IDE inhibitor.

To evaluate the ability of **6bK** to inhibit IDE activity *in vivo*, we subjected non-fasted mice to insulin tolerance tests 30 min after a single injection with **6bK** (2 mg/animal, 80 mg/kg). Mice treated with **6bK** experienced lower hypoglycemia and higher insulin levels compared to vehicle controls ( $p < 0.01$ , Fig. 3b and Extended Data Fig. 5). These experiments establish that a selective and physiologically stable pharmacological IDE inhibitor can augment the abundance and activity of insulin *in vivo*.

Next we determined the physiological consequences of acute IDE inhibition on glucose tolerance. We used two methods of glucose delivery, either oral gavage or i.p. injection<sup>16</sup>, and two different mouse models, lean or diet-induced obese (DIO) mice<sup>17,18</sup>. These four conditions were chosen to survey the role of IDE activity under a broad range of endogenous insulin levels and insulin sensitivities<sup>16,17</sup>. Oral glucose administration results in greater insulin secretion compared to injected glucose delivery (Extended Data Fig. 6) arising from the “incretin effect”<sup>17,19</sup>. DIO mice display hyperinsulinemia and insulin resistance, and serve as a model for early type-2 diabetes in humans<sup>18</sup>.

During oral glucose tolerance tests (OGTTs), both lean and DIO mice treated with **6bK** displayed significantly improved glucose tolerance compared to control groups treated either with vehicle alone, or with the inactive stereoisomer **bisepi-6bK** (Figs. 1c, 2a, and 2b; Extended Data Fig. 7). Effects of similar magnitude on oral glucose tolerance in mice have been observed from several human diabetes therapeutics (Extended Data Fig. 8)<sup>19-21</sup>. The vehicle and **bisepi-6bK** control groups exhibited similar blood glucose profiles, indicating that the effects of **6bK** on glucose tolerance are lost when the stereochemistry of **6bK** is altered in a way that abolishes IDE inhibition. Collectively, these observations represent the first demonstration that transient IDE inhibition improves blood glucose tolerance<sup>1</sup>.

We repeated the above experiments with **6bK** using i.p.-injected glucose tolerance tests (IPGTTs). In contrast to the observed improvement in oral glucose tolerance upon **6bK** treatment, IDE inhibition with **6bK** followed by a glucose injection (1.5 g/kg i.p.) surprisingly resulted in *impaired* glucose tolerance in both lean and obese mice compared to vehicle alone or **bisepi-6bK**-treated controls (Figs. 2d and 2e). DIO mice treated with **6bK** followed by glucose injection displayed a biphasic response: glucose levels were lower over the initial 30 minutes of the IPGTT, followed by a hyperglycemic “rebound” starting 1 h after glucose injection (Fig. 2e and Extended Data Fig. 7). To further test if the effects of **6bK** are specific to its interaction with IDE, we repeated these experiments using IDE<sup>-/-</sup> knockout mice<sup>5,6</sup>. Mice lacking IDE were not affected by **6bK** treatment and exhibited OGTT and IPGTT blood glucose responses comparable to that of vehicle-treated cohorts (Figs. 2c and 2f), suggesting that blood glucose profile improvement during OGTT and impairment during IPGTT of **6bK**-treated wild-type mice are mediated by IDE.

The dependence of the physiological response to **6bK** on the route of glucose administration cannot be easily explained by a simple model in which IDE only degrades insulin. Instead, these results strongly suggest a role for IDE in modulating other glucose-regulating hormones *in vivo* beyond insulin. The biochemical properties of IDE and its substrate recognition mechanism<sup>12,13</sup> enable this enzyme to cleave a wide range of peptide substrates *in vitro* for which experimental validation *in vivo* has not been previously possible (Supplementary Table S1). Two glucose-regulating hormones, beyond insulin, that are potential candidates for physiological regulation by IDE are glucagon and amylin. While purified IDE can cleave these two peptides *in vitro*<sup>22,23</sup>, neither hormone is known to be regulated by IDE *in vivo* or *ex vivo*.

To probe the possibility that glucagon and/or amylin are regulated *in vivo* by IDE, we measured plasma levels of these hormones in DIO mice treated with **6bK** or vehicle alone following IPGTTs (Fig. 3a), and observed substantially higher levels of insulin, glucagon, and amylin. Next we injected each of these three putative substrates 30 min after treatment with **6bK** or vehicle alone (Figs. 3b-d). The **6bK**-treated cohorts exhibited significantly stronger blood glucose responses to each of these hormones; mice treated with **6bK** experienced hypoglycemia during insulin tolerance tests (Fig. 3b) and hyperglycemia following challenges

with either amylin<sup>24</sup> (Fig. 3c) or glucagon (Fig. 3d) compared to control animals (via non-physiological activation of the Cori cycle, and gluconeogenesis, respectively)<sup>24-26</sup>. Moreover, in each case the plasma level of the hormone injected remained elevated at the end of the procedure in **6bK**-treated mice relative to control animals (Figs. 3b-d insets). Collectively these results reveal that IDE regulates the abundance and physiological effects of glucagon and amylin, in addition to insulin.

Amylin is co-secreted with insulin, and is involved in glycemic control by inhibiting gastric emptying, promoting satiety, and antagonizing glucagon secretion<sup>24,25</sup>. Pramlintide (Symlin) is a synthetic amylin derivative used clinically to control post-prandial glucose levels<sup>20,21</sup>. To determine the effects of IDE inhibition on endogenous amylin signaling, we measured gastric emptying efficiency, an amylin-mediated process<sup>25</sup>. Mice treated with **6bK** exhibited 2-fold slower gastric emptying compared to vehicle and **bisepi-6bK**-treated controls (Fig. 3e). Importantly, co-administration of AC187, a 25-mer peptide amylin receptor antagonist<sup>25</sup> blocked the effects of **6bK** on gastric emptying (Fig. 3e). Collectively, these data reveal that IDE inhibition can slow post-prandial gastric emptying by modulating amylin signaling *in vivo* at physiologically relevant levels. Amylin-mediated effects on gastric emptying and satiety have been recognized to have therapeutic relevance<sup>20,21</sup>, and our results demonstrate a small molecule-based strategy to modulate amylin signaling (Extended Data Fig. 10). Higher glucagon levels upon **6bK** treatment provide a possible explanation for impaired glucose tolerance during IPGTT experiments. Substrates are processed by IDE at rates dependent on their relative concentrations (Supplementary Discussion). We observed two- to four-fold higher insulin levels during OGTTs than IPGTTs, consistent with the incretin effect<sup>16-19</sup> (Extended Data Fig. 6). During an OGTT, IDE inhibition therefore results primarily in an increase in insulin signaling and lower blood glucose levels. In contrast, during an IPGTT, insulin secretion levels are lower,<sup>16-19</sup> IDE processes proportionally more glucagon, and the loss of IDE activity thus results in higher glucagon and glucose levels (Figs. 2d-e and 3a; Supplementary Discussion)<sup>16-19</sup>.

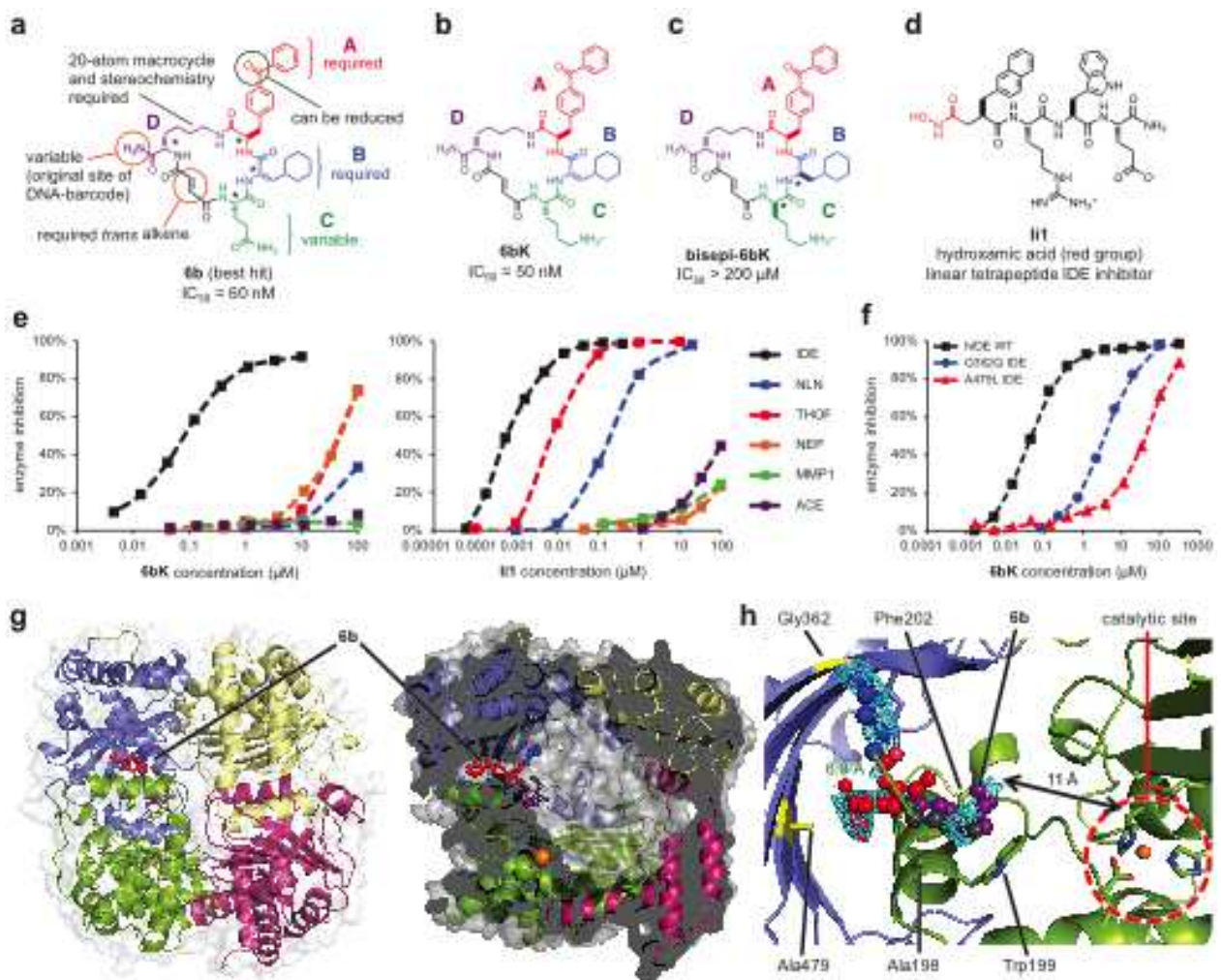
To test this hypothesis, we repeated the glucose tolerance experiments using  $GCCR^{-/-}$  mice that lack the G-protein coupled glucagon receptor (Figs. 3f and 3g)<sup>26</sup>. Treatment of  $GCCR^{-/-}$  mice with **6bK** followed by an OGTT resulted in improved glucose tolerance as expected (Fig. 3f), consistent with a model in which insulin signaling in these mice is intact and regulated by IDE. In contrast, glucose tolerance in  $GCCR^{-/-}$  mice following IPGTT was not impaired by **6bK** treatment, consistent with a model in which glucagon signaling is responsible for driving higher glucose levels in wild-type mice upon IDE inhibition during IPGTTs (compare Figs. 3g and 2d). In addition, **6bK** treatment augmented the expression of liver gluconeogenic markers regulated by endogenous glucagon signaling following a pyruvate injection (Supplementary Discussion, Extended Data Fig. 9). These results collectively show that the ability of IDE to regulate glucagon *in vivo* can account for the impaired glucose tolerance observed during IPGTTs (see the Supplementary Discussion on the hyperglycemic rebound phase in DIO mice).

The discovery and application of the first physiologically active small-molecule IDE inhibitor revealed that transient IDE inhibition can improve glucose tolerance under conditions that mimic the intake of a meal. In the context of recent genetics studies identifying IDE as a diabetes susceptibility gene<sup>3,4</sup>, our findings establish the potential of IDE as a target for the treatment of diabetes<sup>1,2</sup>. Our study also reveals a new requirement for therapeutic strategies that target IDE—namely, that transient IDE inhibition during meals, rather than chronic treatment, is desirable to minimize elevation of glucagon signaling (Extended Data Fig. 10)<sup>21,27</sup>. Plausible pharmacological strategies to circumvent elevation of post-prandial glucagon levels include: (1) development of fast- and short-acting pre-meal IDE inhibitors<sup>21</sup>; (2) combination therapy of an IDE inhibitor with glucagon-lowering incretin therapies<sup>20,21</sup>; and (3) co-administration with glucagon receptor antagonists<sup>27</sup>. Moreover, existing anti-diabetic therapeutics when co-administered with an IDE inhibitor may result in synergistic effects<sup>28</sup>; indeed **6bK** treatment results in stronger improvement in oral glucose tolerance when co-administered with sitagliptin (Extended Data Fig. 8)<sup>19,20</sup>. In addition, the IDE:**6b** structure raises the possibility of developing IDE inhibitors that selectively impede insulin degradation without affecting glucagon degradation. These findings collectively inform and motivate additional studies to progress these discoveries towards new diabetes therapeutics.

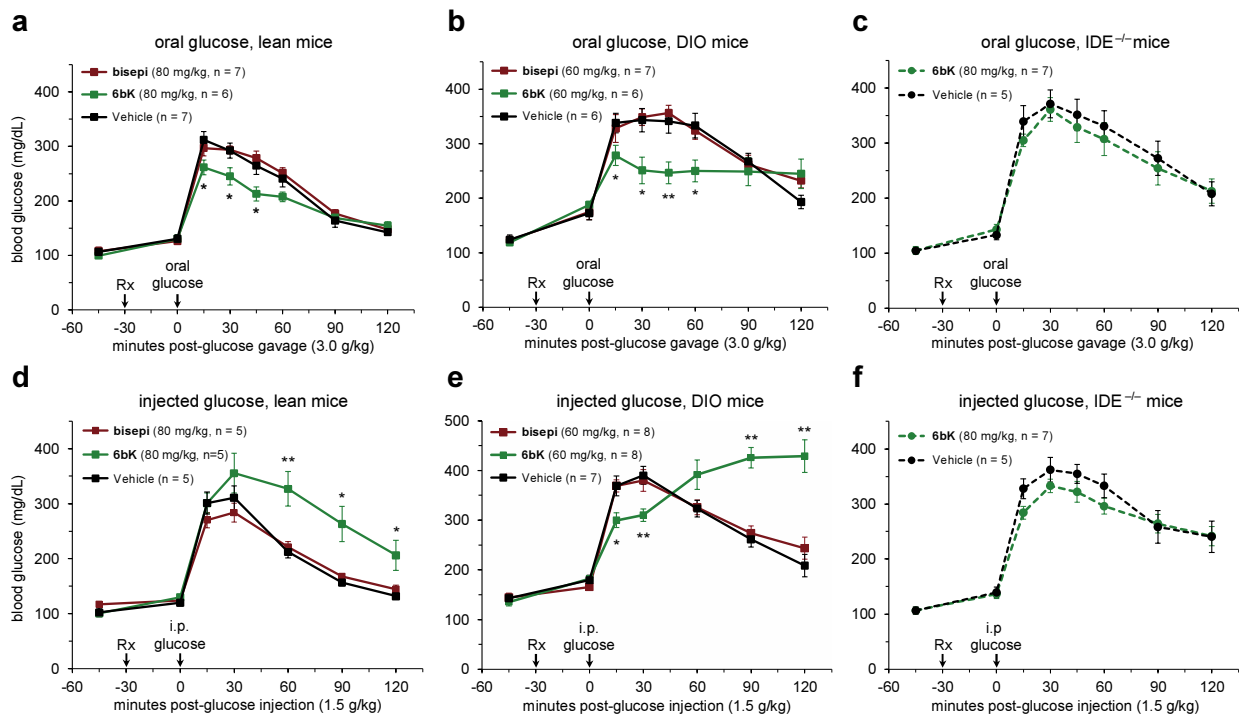
## References

- 1 W. C. Duckworth, R. G. Bennett, F. G. Hamel, Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev* **1998**, *19*, 608.

- 2 I. A. Mirsky, R. H. Broh-Kahn, The inactivation of insulin by tissue extracts; the distribution and properties of insulin inactivating extracts. *Arch Biochem* **1949**, *20*, 1 (1949).
- 3 R. Sladek *et al.*, A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* **2007**, *445*, 881, doi:10.1038/nature05616.
- 4 E. Zeggini *et al.* Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* **2007**, *316*, 1336, doi:10.1126/science.1142364.
- 5 W. Farris *et al.* Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2003**, *100*, 4162.
- 6 S. O. Abdul-Hay *et al.* Deletion of insulin-degrading enzyme elicits antipodal, age-dependent effects on glucose and insulin tolerance. *PLoS One* **2011**, *6*, e20818.
- 7 Z. J. Gartner *et al.* DNA-templated organic synthesis and selection of a library of macrocycles. *Science* **2004**, *305*, 1601.
- 8 B. N. Tse, T. M. Snyder, Y. Shen, D. R. Liu, Translation of DNA into a library of 13,000 synthetic small-molecule macrocycles suitable for in vitro selection. *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 15611.
- 9 Y. G. Kim, A. M. Lone, W. M. Nolte, A. Saghatelian, Peptidomics approach to elucidate the proteolytic regulation of bioactive peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2012**, *109*, 8523.
- 10 M. A. Leisring *et al.* Designed inhibitors of insulin-degrading enzyme regulate the catabolism and activity of insulin. *PLoS One* **2010**, *5*, e10504.
- 11 E. Malito *et al.* Molecular Bases for the Recognition of Short Peptide Substrates and Cysteine-Directed Modifications of Human Insulin-Degrading Enzyme†. *Biochemistry* **2008**, *47*, 12822.
- 12 E. Malito, R. E. Hulse, W. J. Tang, Amyloid beta-degrading cryptidases: insulin degrading enzyme, presequence peptidase, and neprilysin. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* **2008**, *65*, 2574.
- 13 Y. Shen, A. Joachimiak, M. R. Rosner, W. J. Tang, Structures of human insulin-degrading enzyme reveal a new substrate recognition mechanism. *Nature* **2006**, *443*, 870.
- 14 M. Manolopoulou, Q. Guo, E. Malito, A. B. Schilling, W. J. Tang, Molecular basis of catalytic chamber-assisted unfolding and cleavage of human insulin by human insulin-degrading enzyme. *J Biol Chem* **2009**, *284*, 14177.
- 15 V. J. Stella, Q. He, Cyclodextrins. *Toxicologic pathology* **2008**, *36*, 30.
- 16 S. Andrikopoulos, A. R. Blair, N. Deluca, B. C. Fam, J. Proietto, Evaluating the glucose tolerance test in mice. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* **2008**, *295*, E1323.
- 17 B. Ahren, M. S. Winzell, G. Pacini, The augmenting effect on insulin secretion by oral versus intravenous glucose is exaggerated by high-fat diet in mice. *The Journal of endocrinology* **2008**, *197*, 181.
- 18 M. S. Winzell, B. Ahren, The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes* **2004**, *53 Suppl 3*, S215.
- 19 D. J. Drucker, The biology of incretin hormones. *Cell Metab* **2006**, *3*, 153.
- 20 M. C. Riddle, D. J. Drucker, Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* **2006**, *29*, 435.
- 21 A D. Mooradian, J. E. Thurman, Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs* **1999**, *57*, 19.
- 22 W. C. Duckworth, A. E. Kitabchi, Insulin and glucagon degradation by the same enzyme. *Diabetes* **1974**, *23*, 536.
- 23 R. G. Bennett, W. C. Duckworth, F. G. Hamel, Degradation of amylin by insulin-degrading enzyme. *J Biol Chem* **2000**, *275*, 36621.
- 24 A. Young, Effects on plasma glucose and lactate. *Adv Pharmacol* **2005**, *52*, 193.
- 25 B. R. Gedulin, C. M. Jodka, K. Herrmann, A. A. Young, Role of endogenous amylin in glucagon secretion and gastric emptying in rats demonstrated with the selective antagonist, AC187. *Regulatory peptides* **2006**, *137*, 121.
- 26 R. W. Gelling *et al.* Lower blood glucose, hyperglucagonemia, and pancreatic alpha cell hyperplasia in glucagon receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2003**, *100*, 1438.
- 27 R. H. Unger, A. D. Cherrington, Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *The Journal of Clinical Investigation* **2012**, *122*, 4.
- 28 S. A. Sadry, D. J. Drucker, Emerging combinatorial hormone therapies for the treatment of obesity and T2DM. *Nature reviews. Endocrinology* **2013**, *9*, 425.

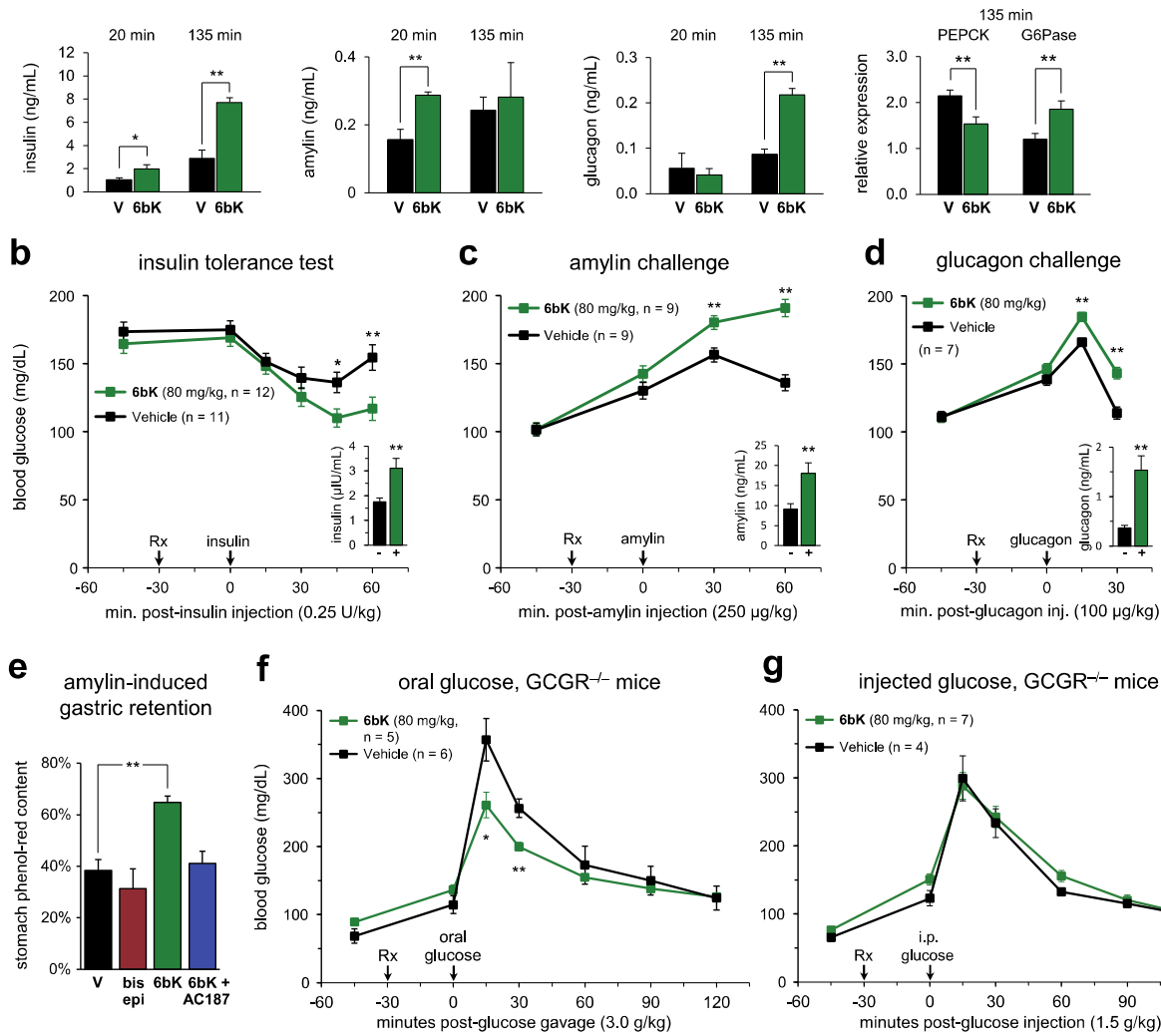


**Figure 1 | Potent and highly selective macrocyclic IDE inhibitors from the *in vitro* selection of a DNA-templated macrocycle library.** **a**, Structure of **6b** and summary of the requirements for IDE inhibition revealed by assaying **6b** analogs (Extended Data Fig. 1). **b**, Physiologically active IDE inhibitor **6bK**. **c**, Inactive diastereomer **bisepi-6bK**. **d**, Previously reported substrate-mimetic hydroxamic acid **li1**<sup>10</sup>. **e**, Selectivity analysis of macrocycle **6bK** reveals > 1,000-fold selectivity for IDE (■,  $IC_{50} = 50$  nM) over all other metalloproteases tested. In contrast, inhibitor **li1**<sup>10</sup> inhibits IDE (■ IDE,  $IC_{50} = 0.6$  nM), thimet oligopeptidase (■ THOP,  $IC_{50} = 6$  nM), and neurolysin (■ NLN,  $IC_{50} = 185$  nM). **f**, Activity assays for wild-type or mutant human IDE variants in the presence of **6bK**. **g**, X-ray co-crystal structure of IDE bound to macrocyclic inhibitor **6b** (2.7 Å resolution, pdb: 4LTE). **h**, Electron density map (composite omit map contoured at  $1\sigma$ ) showing the relative position of macrocycle **6b** bound 11 Å from the catalytic zinc atom. The glutamine residue and four atoms of the macrocycle backbone were unresolved. See also Extended Data Figs. 2-4.

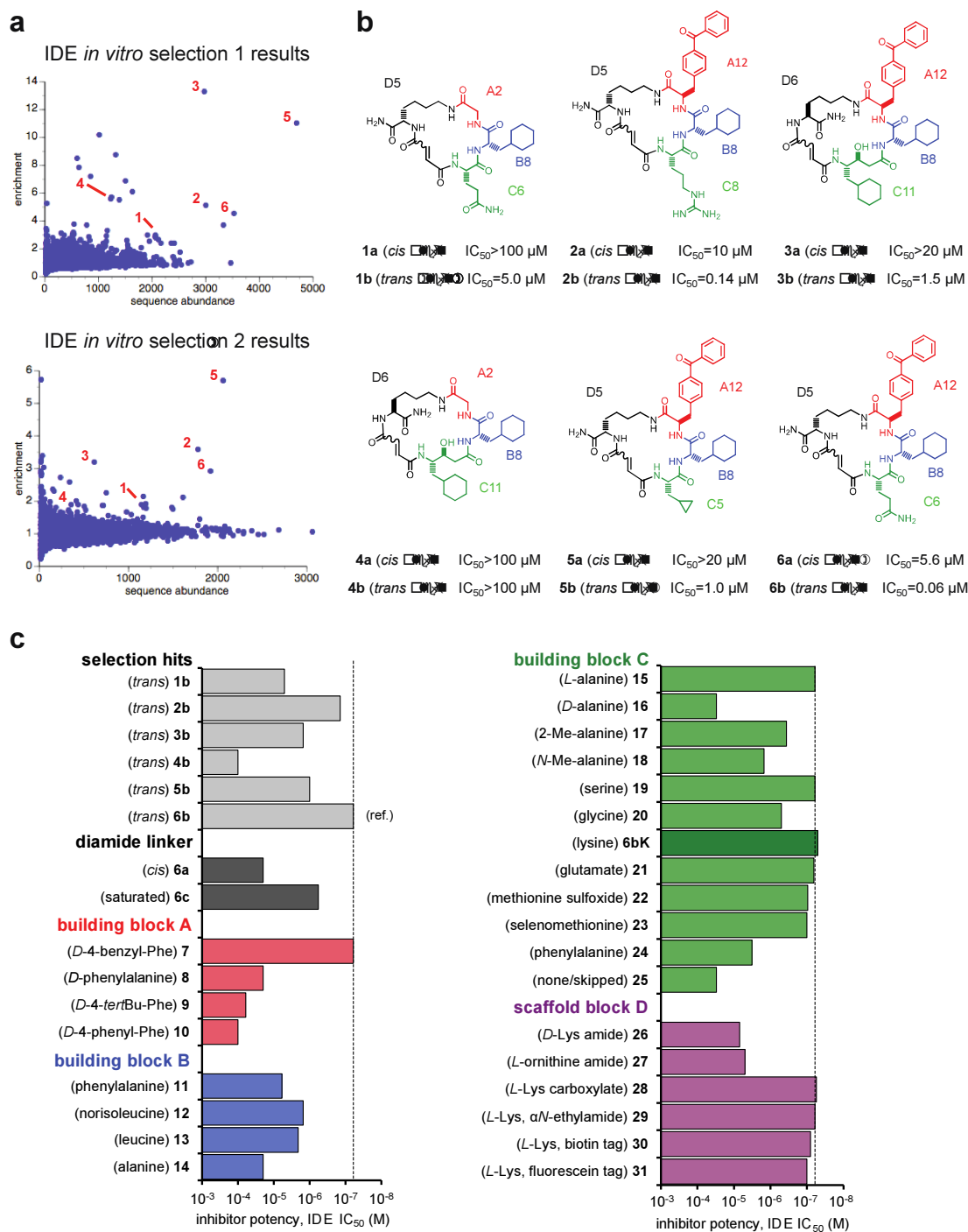


**Figure 2 | Physiological consequences of acute IDE inhibition by 6bK on glucose tolerance in lean, DIO, and IDE<sup>-/-</sup> mice.** **a** to **b**, Oral glucose tolerance during acute IDE inhibition. **a**, Male C57BL/6J lean (25 g) mice were treated with a single i.p. injection of IDE inhibitor **6bK** (●), inactive control **bisepi-6bK** (■), or vehicle alone (□) 30 min prior to glucose gavage. **b**, DIO mice (35-45 g) were treated with **6bK** (●), and inactive control **bisepi-6bK** (■) or vehicle alone (□) 30 min prior to glucose gavage. **c**, Mice lacking the target (IDE<sup>-/-</sup>) treated with **6bK** (●) followed by oral glucose produce a response comparable to that of vehicle-treated (●) IDE<sup>-/-</sup> mice. **d** and **e**, Glucose tolerance phenotypes after i.p. injection of glucose in, respectively, lean (**d**) and DIO (**e**) male mice treated with **6bK** (●), inactive **bisepi-6bK** (■), or vehicle alone (□). **f**, Mice lacking IDE treated with **6bK** (●) followed by IPGTT produce a response comparable to that of vehicle-treated (●) IDE<sup>-/-</sup> mice. Area under the curve (AUC) calculations are shown in Extended Data Fig. 9. Data: mean ± SEM; \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 in two-tail Student's t-test. Data shown in **a**, **b**, **d**, and **e** are representative of two or more independent studies. Control studies using knockout mice were performed once.

**a** DIO mice hormone measurements and gluconeogenesis transcriptional markers post-glucose injection (IPGTT)

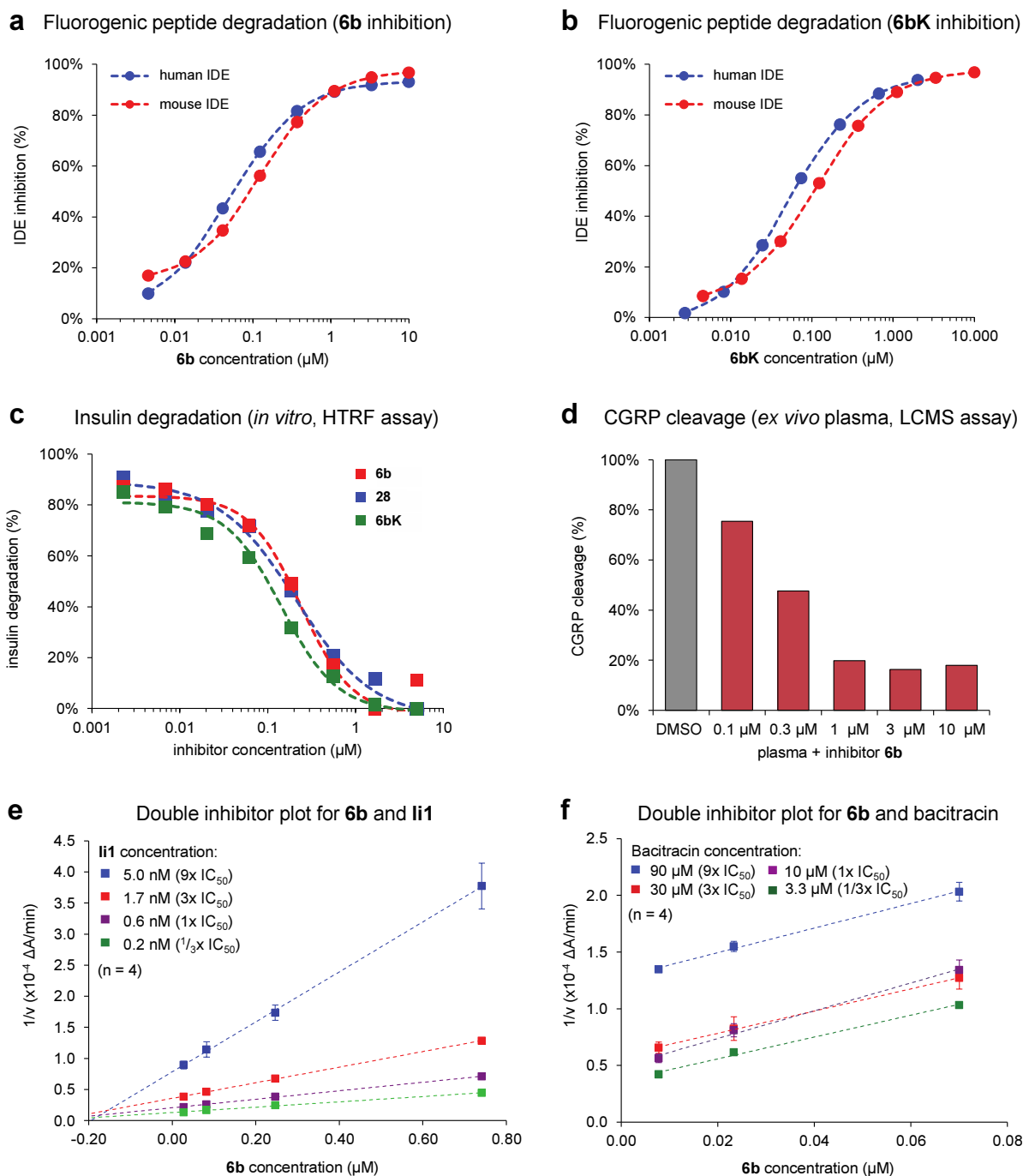


**Figure 3 | Acute IDE inhibition affects the abundance of multiple hormone substrates and their corresponding effects on blood glucose levels. a,** Plasma hormone measurements at 20 and 135 minutes post-IPGTT for DIO mice (Fig. 2e) and RT-PCR analysis of DIO liver samples collected at 135 min post-IPGTT. RT-PCR reveals 50 % higher glucose-6-phosphatase (G6Pase) and 30 % lower phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) transcript levels for the **6bK**-treated cohort (□, n = 7) versus vehicle-only controls (□, n = 7). **b to d,** Blood glucose responses and injected hormone abundances in lean mice 30 min after treatment with **6bK** (□) or vehicle alone (□). **b,** Insulin s.c. (Eli Lilly) after 5-hour fast. **c,** Amylin s.c. (Bachem) after overnight fast. **d,** Glucagon s.c. (Eli Lilly) after overnight fast. Trunk blood was collected at the last time-points for plasma hormone measurements (insets). **e,** Acute IDE inhibition slows gastric emptying through amylin signaling. Fasted WT mice were given oral glucose supplemented with 0.1 mg/mL phenol red 30 min after treatment with **6bK** alone (□, n = 6), **6bK** co-administered with the amylin receptor antagonist<sup>25</sup> **AC187** (□, 3 mg/kg i.p., n = 6), vehicle alone (□, n = 6), or inactive **bisepi-6bK** (□, n = 4). **f and g,** G-protein-coupled glucagon receptor knockout mice (*GCGR*<sup>-/-</sup>) treated with IDE inhibitor **6bK** (□) display altered glucose tolerance relative to vehicle-treated mice (□) if challenged with oral glucose (**f**) but not i.p. injected glucose (**g**). Data: mean ± SEM; \*p < 0.05, \*\*p < 0.01 in two-tail Student's t-test. Data shown in **a-e** are representative of two or more independent studies. Studies using *GCGR*<sup>-/-</sup> knockout mice were performed once.

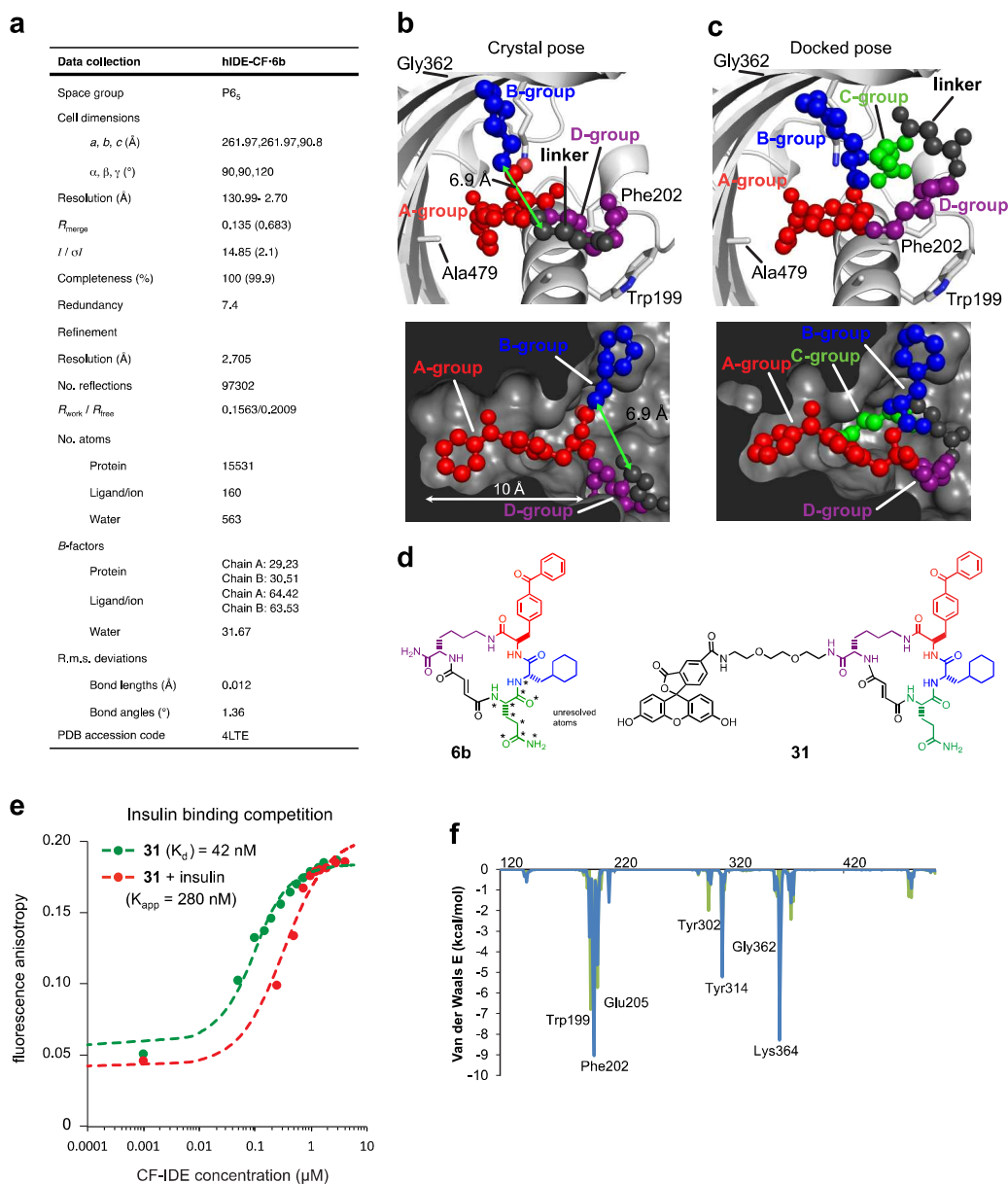


**Extended Data Figure 1** | **a**, Enrichment plots from two independent *in vitro* selections against N-His<sub>6</sub>-mIDE using a 13,824-membered DNA-templated macrocycle library<sup>7,8</sup>. The numbers highlight compounds enriched at least 2-fold in both selections. **b**, Structures of IDE-binding macrocycles **1-6** decoded from DNA library barcodes corresponding to building blocks A, B, C and D. The *cis* and *trans* isomers are labeled 'a' and 'b', respectively. The two isomers were synthesized as previously reported<sup>18,19</sup> and separated by HPLC. **c**, IDE inhibition potency of *trans* hits **1b** to **6b** compared to 30 structurally related **6b** analogs in which the linker, scaffold, and the three building blocks were systematically varied. IDE inhibition activity was assayed by following cleavage of the fluorogenic peptide substrate Mca-RPPGFSAFK(Dnp)-OH.

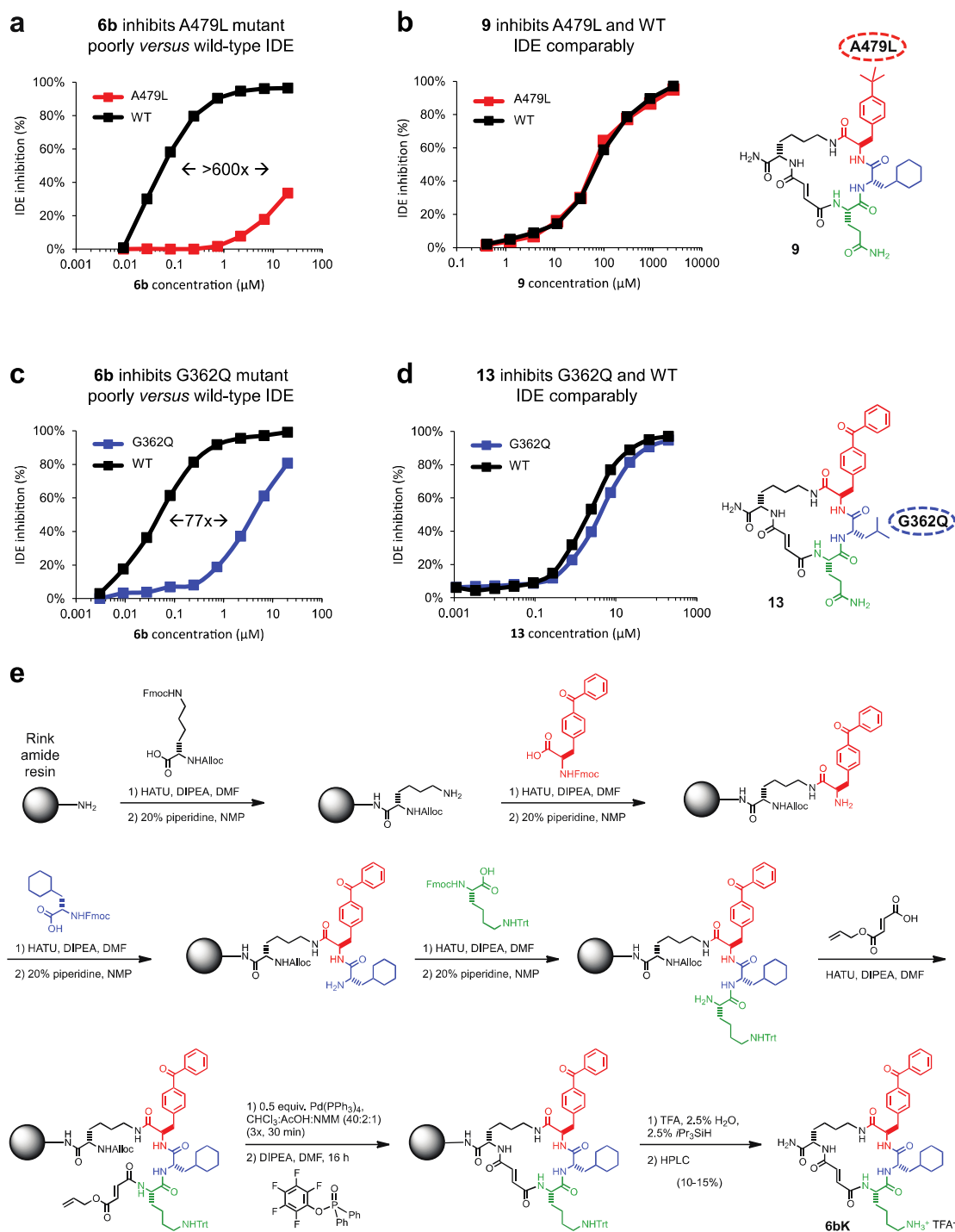




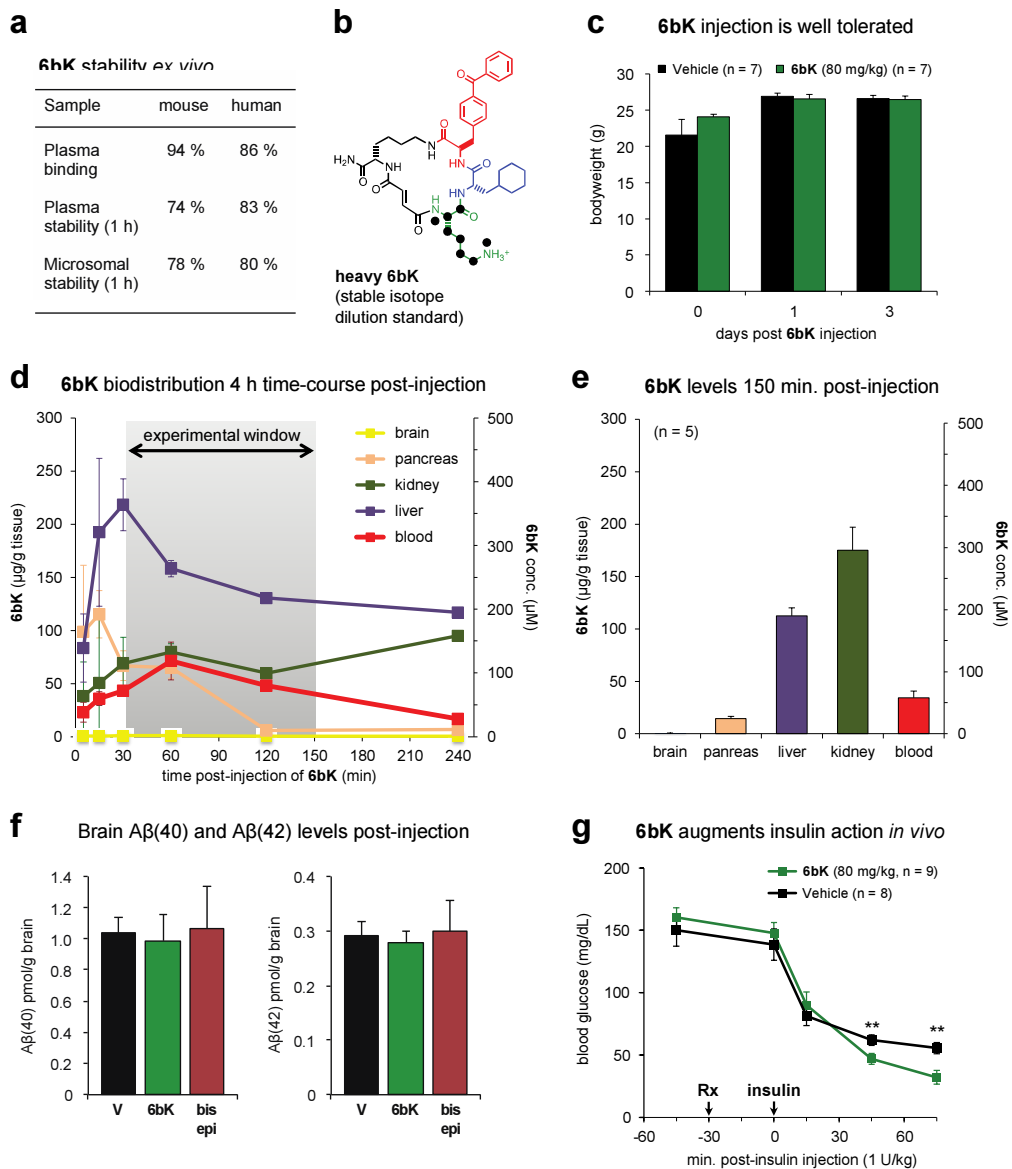
**Extended Data Figure 2 | Inhibition of human and mouse IDE activity demonstrated using distinct assays.** **a** and **b**, Human IDE shares 95 % sequence homology with mouse IDE<sup>13</sup>, and cleavage of the fluorogenic substrate peptide Mca-RPPGFSAFK(Dnp)-OH by human and mouse IDE is inhibited with similar potency by **6b** (**a**) and **6bK** (**b**). **c**, Homogeneous time-resolved fluorescence (HTRF, Cisbio) assay measuring degradation of insulin by IDE (R&D) in the presence of **6b**, **6bK** and analog **28** (Extended Data Fig. 1). **d**, LC-MS assay for *ex vivo* degradation of CGRP (10  $\mu$ M) by endogenous IDE in mouse plasma in the presence of **6b**. **e** and **f**, Biochemical assays suggesting that **6b** binds a site in IDE distinct from the conventional peptide substrate binding site known to bind substrate mimetic **Ii1**. Yonetani–Theorell double inhibitor plots of IDE activity in the presence of (**e**) **6b** and **Ii1**, or (**f**) **6b** and bacitracin. Crossing lines indicate synergistic and independent binding of inhibitors, while parallel lines indicate competition for binding to the enzyme.



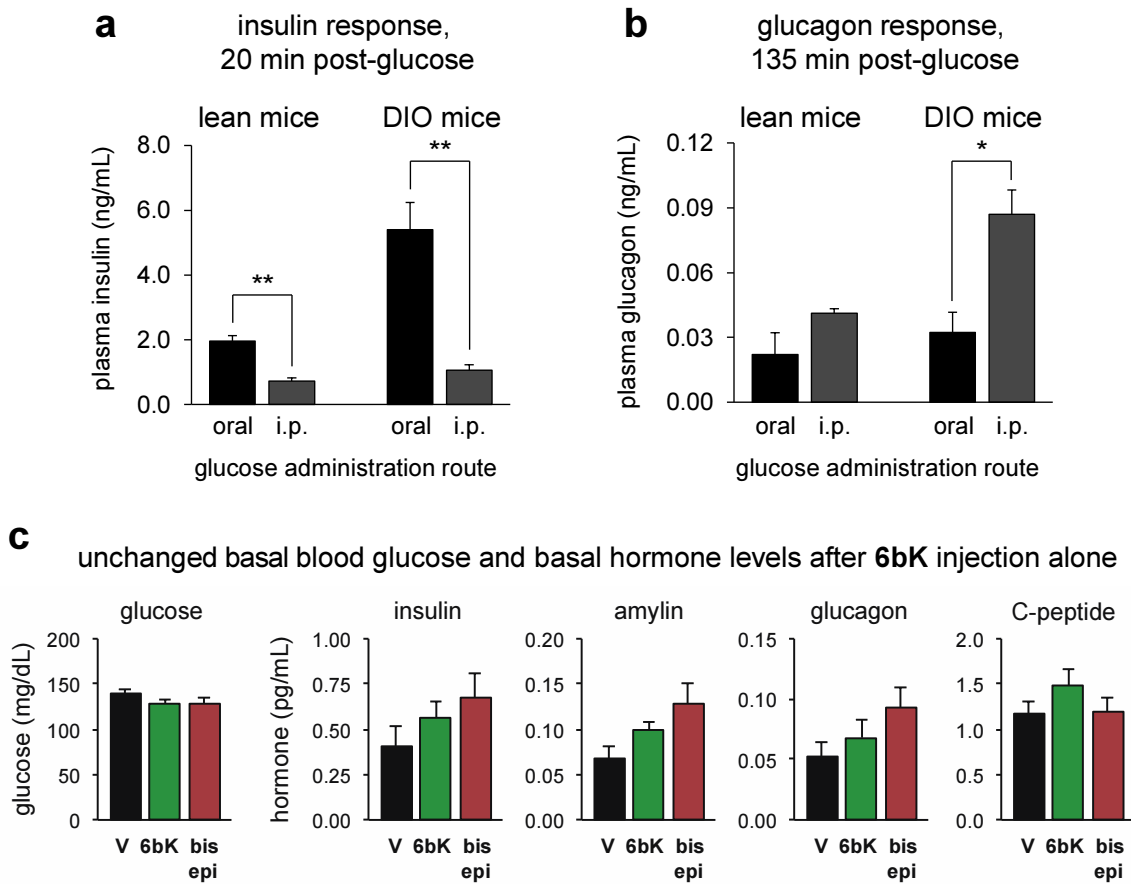
**Extended Data Figure 3 | Data collection and refinement statistics (molecular replacement), docking simulation for 6b, and competition test between insulin and fluorescein-labeled macrocycle 31 for binding CF-IDE.** **a**, One crystal was used to solve the CF-IDE•6b structure. The highest-resolution shell is shown in parentheses. Structure coordinates are deposited in the Protein Data Bank (accession number 4LTE). **b**, Molecular docking simulations are consistent with the placement of building blocks A and B in the structural model. The structure of 6b in binding site from crystallographic data with composite omit map contoured at 1.0  $\sigma$  (p-benzoyl-phenylalanine is shown in red, the cyclohexylalanine in blue, the fumarate linker in grey, and the D-lysine backbone in purple). **c**, Highest-scoring pose from DOCK simulations (glutamine group is shown in green). **d**, Structure of macrocycle 6b and fluorescent analog 31. Stars indicate atoms not resolved in the crystal structure (the Gln building block and four atoms of the flexible macrocycle backbone). **e**, Competition test between the fluorescein-labeled macrocycle 31 and insulin for binding CF-IDE. Cysteine-free catalytically-inactive IDE was titrated against 0.9 nM macrocycle 31 alone (●) or together with 2.15  $\mu$ M insulin (●), producing a shift in apparent dissociation constant for macrocycle 31 according to equation Eq. 1 (Supplementary Information). **f**, Residue decomposed energy of the crystal (green) and docked (blue) poses of 6b.



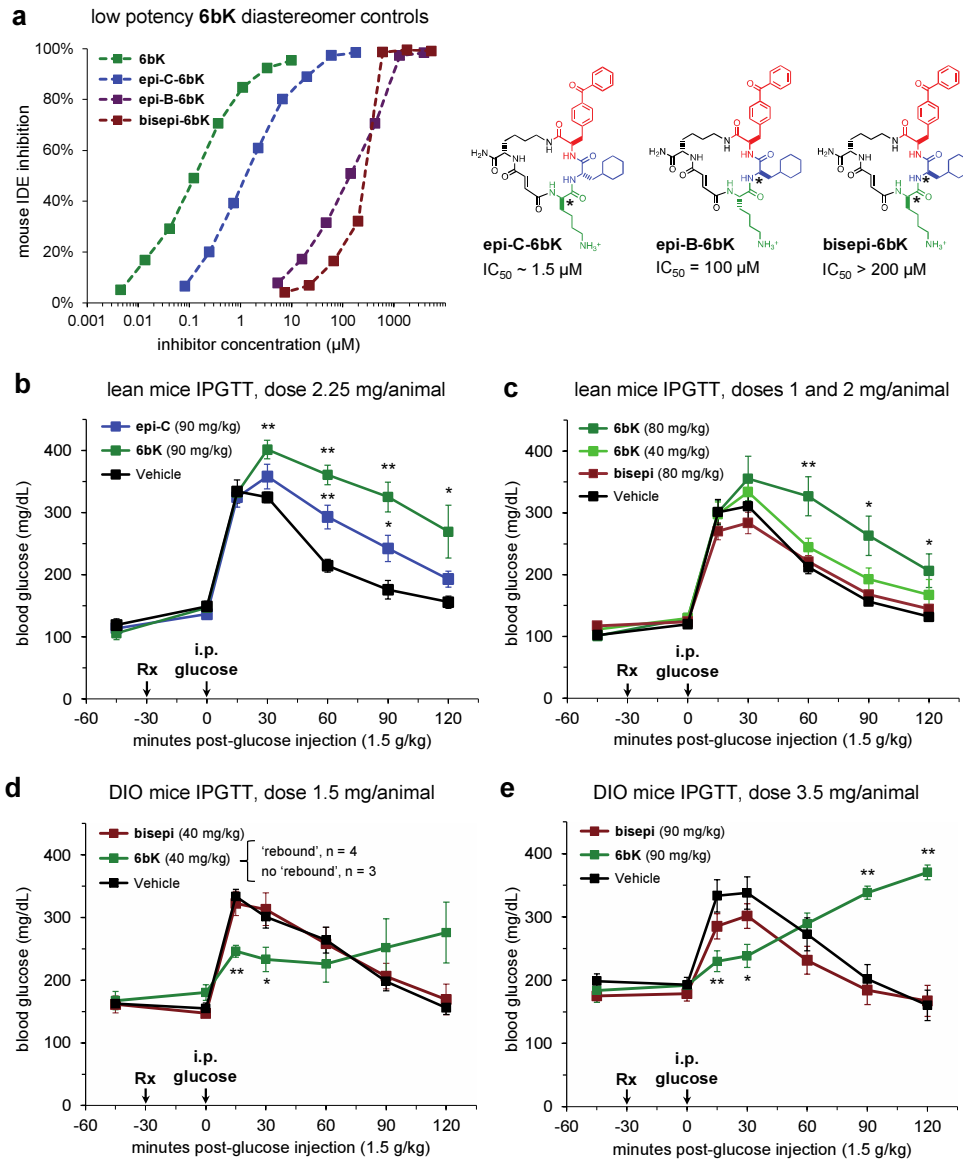
**Extended Data Figure 4 | Small molecule-enzyme mutant complementation study to confirm the macrocycle binding site and placement of the benzophenone and cyclohexyl building-block groups.** **a**, IDE mutant A479L is inhibited by **6b** > 600-fold less potently compared to wild-type IDE. **b**, Analog **9**, in which the *p*-benzoyl ring is substituted for a smaller *tert*-butyl group, inhibits A479L IDE and WT IDE comparably. **c**, Similarly, IDE mutant G362Q is inhibited 77-fold less potently by **6b** compared with WT IDE. **d**, Analog **13**, in which the L-cyclohexyl alanine side chain was substituted with a smaller L-leucine side chain, inhibits G362Q IDE and WT IDE comparably. The full list of IDE mutants investigated is shown in Supplementary Table S5. **e**. Synthetic scheme for **6bK**, also used for synthesis of **6bK** analogs.



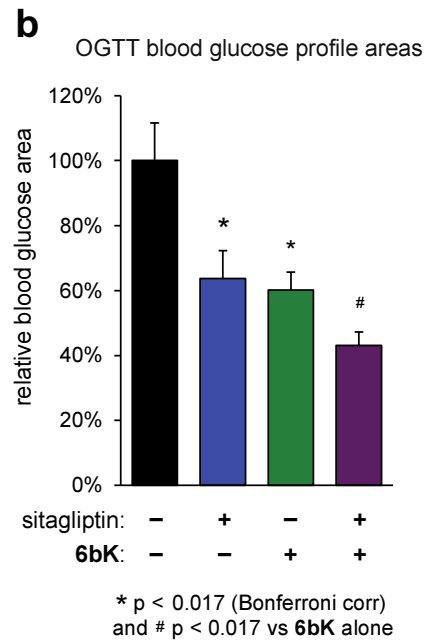
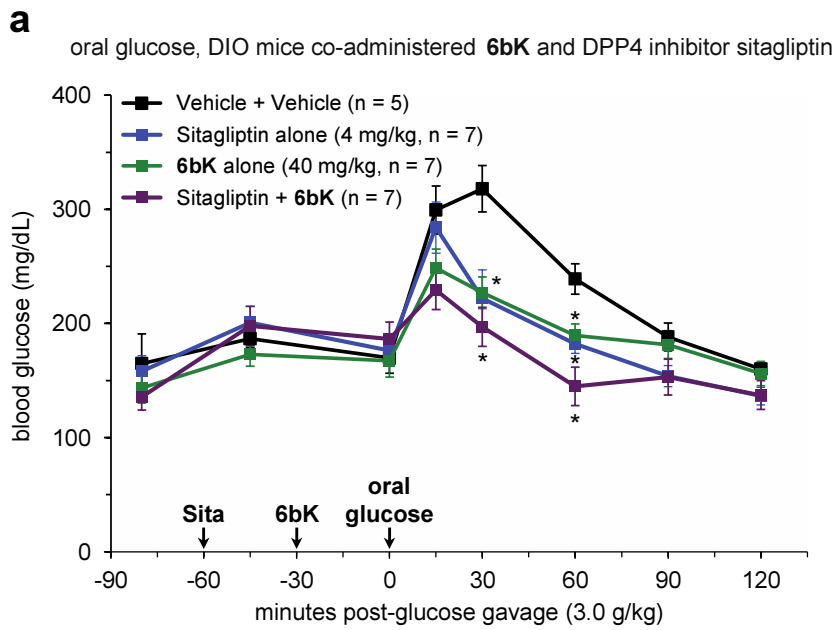
**Extended Data Figure 5 | Pharmacokinetic parameters of 6bK, augmented insulin hypoglycemic action by 6bK in mice, and effects of 6bK on amyloid peptide levels.** **a**, Plasma binding, plasma stability, and microsomal stability (1 h incubation) data was provided by Dr. Stephen Johnston and Dr. Carrie Mosher (Broad Institute). **b**, Heavy-labeled 6bK was synthesized with  $^{15}\text{N}$ ,  $^{13}\text{C}$ -lysine for stable-isotope dilution LC-MS quantitation. **c**, Behavior and post-experiment body weight measurements were not affected for mice treated with 6bK (■, 80 mg/kg) versus vehicle alone (□). The mice were active, display normal posture, normal grooming, and response to stimulation. **d**, Concentration of 6bK in mice tissues and plasma collected over 4 hours determined by isotope dilution mass spectrometry (IDMS) with heavy-labeled analog ( $n = 2$  for all data except the last two time-points, for which  $n = 1$ ). **e**, Average biodistribution of 6bK in five lean mice at 150 min post-injection of 6bK 80 mg/kg i.p. at the endpoint of an IPGTT experiment. We did not detect 6bK in the brain even using 10-fold concentrated samples for LC-MS injection compared to other tissues. **f**, Treatment of C57BL/6J lean mice with 6bK (■, 80 mg/kg,  $n = 6$ ) does not change brain levels of Aβ(40) or Aβ(42) peptides in the brain 2 h post injection compared to treatment with vehicle alone (□,  $n = 5$ ) or inactive diastereomer bisepi-6bK (■, 80 mg/kg,  $n = 6$ ). **g**, Mice treated with a single injection of 6bK (■, 80 mg/kg i.p.) display increased hypoglycemic response to insulin injection (Humulin-R, 1.0 U/kg i.p., see also Figure 3b). Data shown in **c-e** and **g** are representative of two or more independent studies.



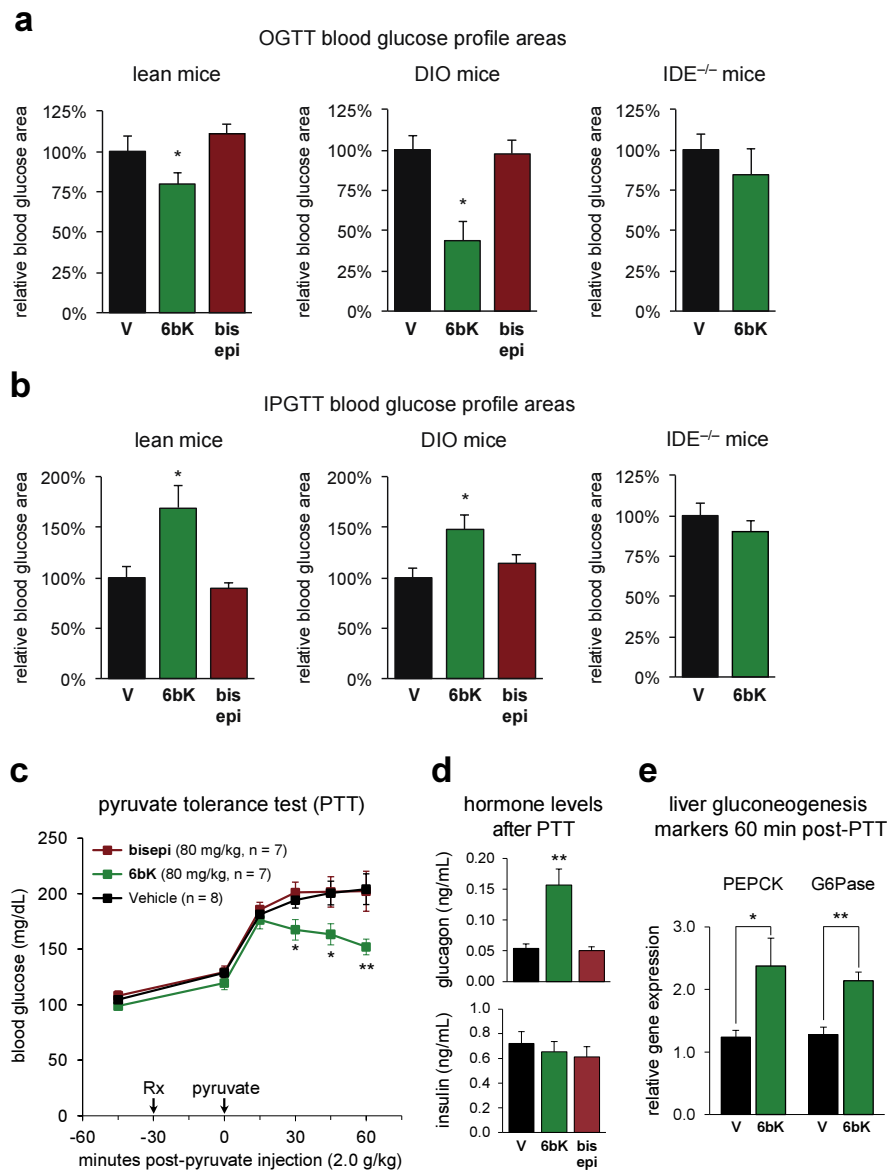
**Extended Data Figure 6 | Dependence of insulin and glucagon secretion on the route of glucose administration (oral or i.p.) due to the both the ‘incretin effect’ as well as the hyperinsulinemic phenotype of DIO versus lean mice. a,** The early insulin response to glucose in lean and DIO mice is higher during OGTT than IPGTT. **b,** Suppression of glucagon secretion post-glucose administration is less effective after IPGTT and in DIO mice. **c,** Administration of **6bK** (□, 80 mg/kg, n = 7) to lean mice not followed by injection of a nutrient such as glucose or pyruvate (see Figs. 2-3) did not significantly alter basal blood glucose or basal hormone levels compared to **bisepi-6bK** (■, n = 7) or vehicle controls (□, n = 7) 30 min post-injection. All data points and error bars represent mean ± SEM. Statistics were performed using a two-tail Student’s t-test, and significance levels shown in the figures are \* $p < 0.05$  or \*\* $p < 0.01$  between the labeled groups. Data shown are representative of two or more independent studies.



**Extended Data Figure 7 | Low-potency diastereomers of 6bK used to determine effective dose range and confirm on-target IDE inhibition effects during IPGTTs.** **a**, Inhibition of mouse IDE activity by low potency diastereomers of **6bK**. The stereocenters altered in each compound relative to those of **6bK** are labeled with asterisks. **b** to **e**, In dose optimization experiments the effects of **6bK** (2, 40 to 90 mg/kg,  $n = 5$  and  $4$ , respectively) were compared with equal doses of either weakly active stereoisomer **epi-C-6bK** (2,  $n = 5$ ) or inactive stereoisomer **bisepi-6bK** (2,  $n = 5$ ) and vehicle controls (2,  $n = 5$ ) in IPGTTs using lean and obese mice. DIO mice treated with low doses of **6bK** (2, 40 mg/kg,  $n = 7$ ) responded to IPGTT in either of two ways: improved glucose tolerance throughout the experiment ( $n = 3$ ) or a hyperglycemic 'rebound' as described in the main text ( $n = 4$ ), suggesting this dose is too low to achieve a consistent 'rebound' phenotype (note the large error bars). DIO mice treated with high doses of **6bK** (2, 3.5 mg/animal, 90 mg/kg,  $n = 5$ ) respond similarly to Fig. 2e (2 mg/animal, 60 mg/kg), but the weak activity observed for **bisepi-6bK** ( $\text{IC}_{50} > 200 \mu\text{M}$ ) using a matching dose (2, 90 mg/kg,  $n = 5$ ) compared to vehicle alone (2,  $n = 5$ ) suggests that 60 mg/kg (2 mg/animal) is the appropriate dose for DIO mice experiments. All data points and error bars represent mean  $\pm$  SEM. Statistics were performed using a two-tail Student's t-test, and significance levels shown in the figures are \* $p < 0.05$  versus vehicle control group; \*\* $p < 0.01$  versus vehicle control group. Data shown in **b-e** are representative of two or more independent studies.

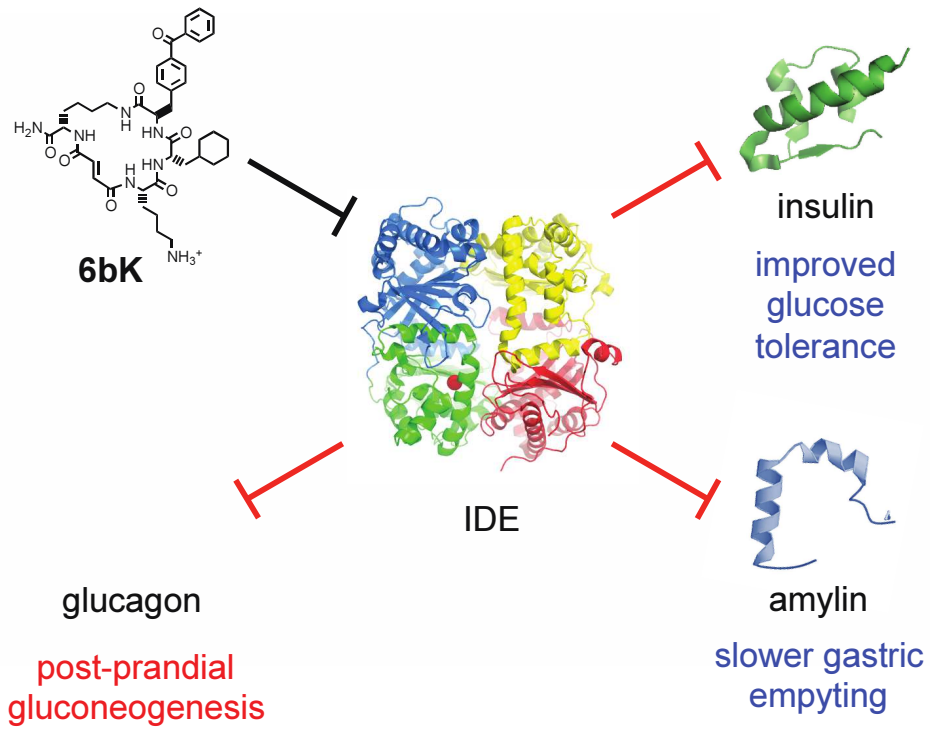


**Extended Data Figure 8 | Effects of co-administration of 6bK and DPP4 inhibitor sitagliptin followed by oral glucose challenge.** **a.** DIO mice were first treated with either oral gavage of sitagliptin (■/■ 4 mg/kg, 5 mL/kg in sterile saline,  $n = 14$ ) or saline alone ( $n = 12$ ). After 30 min, each group of mice were treated either with a low dose of **6bK** (■/■ 40 mg/kg,  $n = 7$ ) or vehicle alone (■,  $n = 5$ ), and after an additional 30 min all mice were given a bolus of glucose by gavage (3.0 g/kg, 10 mL/kg). Mice treated with the combination of sitagliptin and **6bK** displayed glucose levels lower than baseline ( $t = 0$ ) after 60 min. **b.** Blood glucose profile areas of sitagliptin and **6bK** were similarly reduced by 60-64% compared to vehicle alone, and further 15% lower when sitagliptin and **6bK** were co-administered together. All data points and error bars represent mean  $\pm$  SEM. Statistics were performed using a one-tail Student's  $t$ -test. Significance levels shown in the figures are: \* $p < 0.017$  (Bonferroni correction) versus vehicle control group, # $p < 0.017$  versus the **6bK** cohort. See Supplementary Methods for a description of the AUC calculation. The data shown are from a study performed once.



**Extended Data Figure 9 | Glucose tolerance test area under the curve (AUC) calculations, and pyruvate tolerance test for gluconeogenesis during IDE inhibition.** **a** and **b**, AUC calculations for Figure 2 data show that during OGTT, lean and DIO mice treated with **6bK** (■) display improved glucose tolerance, compared to vehicle controls (□) and inactive **bisepi-6bK** (■). In contrast, during IPGTT both lean and DIO mice treated with **6bK** (■) display impaired glucose tolerance compared to vehicle (□) or **bisepi-6bK** (■) controls. The AUCs for **6bK** versus vehicle treatments using  $IDE^{-/-}$  mice are similar for both OGTT and IPGTT. **c**, Wild-type mice fasted overnight were injected i.p. with pyruvate (2.0 g/kg) 30 min after treatment with **6bK** (■), inactive analog **bisepi-6bK** (■), or vehicle alone (□). **d**, Plasma hormone measurements 60 min post-PTT reveal elevated glucagon but similar insulin levels for the **6bK**-treated cohort (■) relative to **bisepi-6bK** (■), or vehicle (□) controls. **e**, RT-PCR analysis of liver samples 60-min post-PTT revealed elevated gluconeogenesis transcriptional markers for the **6bK**-treated group (■) relative to vehicle controls (□). All data points and error bars represent mean  $\pm$  SEM. Statistics were performed using a two-tail Student's t-test, and significance levels shown in the figures are \* $p < 0.05$  versus vehicle control group; \*\* $p < 0.01$  versus vehicle control group. See Supplementary Methods for a description of the AUC calculation. Data shown not involving knockout mice are representative of two or more independent studies; studies on knockout mice and PTT measurements were performed once.





**Extended Data Figure 10 | Model for the expanded roles of IDE in glucose homeostasis and gastric emptying based on the results of this study.** IDE inhibition increases the abundance and signaling of three key pancreatic peptidic hormones, insulin, amylin, and glucagon, with the corresponding physiological effects shown in blue, blue, and red, respectively.



08.

## NOP Antagonists: Lead Optimization and PET Tracer Development

María Angeles Martínez-Grau

Medicinal Chemistry Department. Eli Lilly & Co, Spain  
[amgrau@lilly.com](mailto:amgrau@lilly.com)

NOP receptor is the most recently discovered member of the opioid receptor family. It belongs to the class A GPCR, and the 17 amino-acid peptide nociceptin is the endogenous ligand. Although the four opioid receptors are structurally related, nociceptin does not have significant affinity for the classical opioid receptors, and the opioid peptides do not bind to NOP receptor. NOP is widely expressed in the CNS, the peripheral nervous system and some non-neural tissues including gastrointestinal tract, smooth muscle, and immune system. The activation of NOP receptor by its endogenous ligand modulates several physiological functions and behaviors such as anxiety, depression, stress, feeding, bradycardia, locomotor activity, body temperature, substance abuse, diuresis, memory, pain, and inflammatory bowel diseases. As a result, NOP receptor represents a very promising target to study different physiological mechanisms, and the identification of both agonists and antagonists is an area of interest in the discovery of novel drug therapies.<sup>1</sup> Many pharmaceutical companies have devoted research programs to identify small molecules as potent and selective NOP agonists and antagonists.<sup>2</sup> As a consequence, several NOP antagonists have been reported in the literature with Banyu as one of the most active companies in the field (Figure 1). In 2012, Stevens reported the crystal structure of the human NOP receptor in complex with an antagonist.<sup>3</sup> The X-ray structure showed substantial conformational differences in the pocket regions between NOP and the classical opioid receptors and provides new structural avenues for the design of novel NOP receptor antagonists.

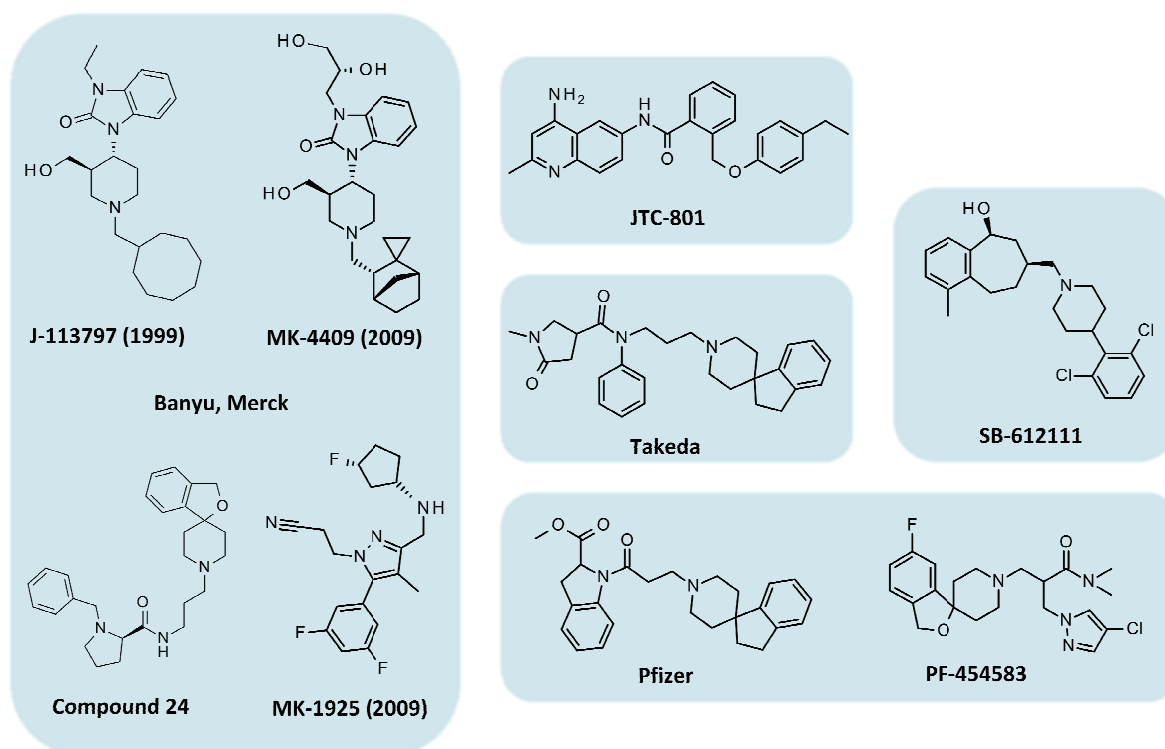


Figure 1. Representative examples of NOP antagonists

Positron emission tomography (PET), in tandem with selective radioactive probes (radioligands), is a molecular imaging technique with a unique capability for investigating specific proteins as possible players in the pathophysiology of CNS-related diseases in humans. Many molecular targets of potential interest still lack of a specific radioligand for investigation with PET. The first part of the talk describes the effort to identify a Receptor Occupancy (RO) tracer suitable to drive SAR and the corresponding application to the discovery of a PET ligand in collaboration with NIMH. The properties of a good RO tracer, the requirements for an optimal PET ligand and its impact as a biomarker for target engagement in clinical trials are highlighted. Effective PET ligands for imaging in brain must display an array of

favorable attributes, including amenability to labeling with a short-lived positron-emitter, ability to cross the blood-brain barrier, high affinity for binding to the target protein, low non-specific binding and absence of troublesome brain-penetrant radiometabolites. Our success was based on the early identification of the RO tracer and the discovery of the PET ligand in parallel with the drug discovery effort. A thorough SAR identified a series of subnanomolar and highly selective NOP antagonists. These unlabeled NOP ligands were evaluated in rats to determine brain uptake, kinetics and specific binding by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).<sup>4</sup> The use of this experimental method to conduct in vivo target occupancy experiments has a number of advantages, the most obvious being avoidance of the environmental, regulatory, and purchase costs of working with radiopharmaceuticals.<sup>5</sup> In addition, the use of LC-MS/MS allows to run target engagement experiments more quickly achieving a high-throughput capacity for in vivo screening with the ability to establish occupancy-exposure relationships. As a result of the optimization process, binding potential and brain uptake were improved obtaining a suitable unlabeled preclinical RO tracer to accurately quantify NOP receptor engagement in rat brain. Subsequently three analogs were selected for evaluation as PET ligands in rats and non-human primates (Figure 2).<sup>6</sup> Radiolabeling methodologies were worked out and transferred to NIMH. <sup>11</sup>C-labeled compound 5 exhibited minimal generation of CNS penetrant radiometabolites and showed the most favorable receptor-specific signal and kinetics for evaluation in human subjects.<sup>7</sup> In addition, autoradiography of post mortem wild-type mouse brain slices with the PET ligand showed a significant distribution of radioligand uptake, while autoradiography in NOP receptor knockout mice showed very low distribution of PET ligand demonstrating the specificity of the binding to NOP receptors in wild-type mouse brain.<sup>6</sup>

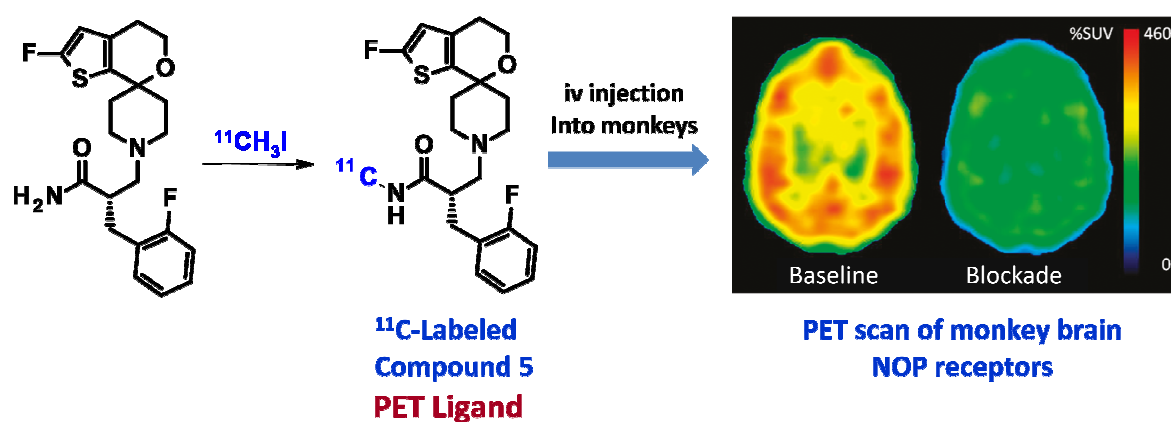
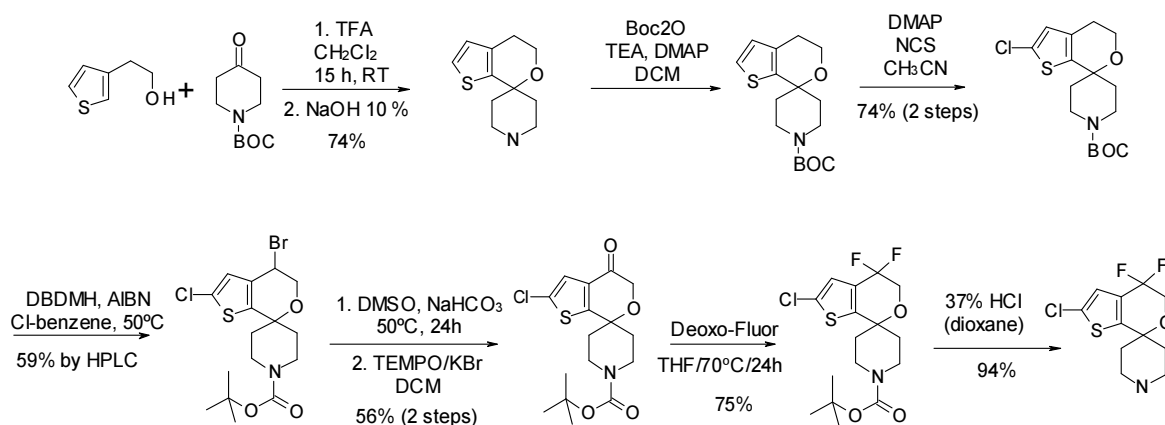


Figure 2. PET images of monkey brain after intravenous injection of the PET ligand under baseline and pre-blocked conditions

The second part of the talk describes our research effort to identify orally available NOP antagonists. Our work led to the discovery of a novel series based on the thienospiro-piperidine scaffold. Starting our SAR from the RO tracer effort, our medicinal chemistry team focused first on modifying substitution on the piperidine nitrogen to optimize the overall performance characteristics of molecules. We envisioned the replacement of the carboxamide by five-membered heterocycles to eliminate the chiral center and reduce the number of rotatable bonds. After the preparation of a set of compounds with different heterocycles and several patterns of substitution, we identified the 3-methylpyrazole as the optimal heterocycle for SAR development. Initial compounds were found to have very high binding affinity, represented by subnanomolar  $K_i$  values. In a functional assay these ligands were found to be very potent antagonists with subnanomolar  $K_b$  values. After extensive SAR in the distal aromatic ring, it was found that 2,6-disubstituted-phenyls and 6-substituted-2-pyridines were preferred for high in vitro potency. Unfortunately all of these compounds showed very high microsomal metabolism in rats and we introduced a gem-difluoro group to block the benzylic oxidation. These compounds were found to have very high binding affinity with reduced metabolism and they were tested in the receptor occupancy assay to demonstrate in vivo target engagement. All compounds showed sustained receptor occupancy after 24 h due to the outstanding brain penetration. The additional lipophilicity of the gem-difluoro was balanced with more polar aryl groups. The rat pharmacokinetic profile of two pairs of phenyl/pyridine analogues demonstrates that the lipophilicity decrease provided by the pyridine had significant impact in the reduction of clearance and volume of distribution. To demonstrate a pharmacodynamic action, reversal of the hypothermic effect induced by the NOP agonist Ro64-619821 was studied in vivo in rats. Consistent with the in vitro antagonist properties, compounds reversed the NOP agonist-induced hypothermia in a dose-dependent manner. The synthesis of the 2-chloro-thienospiro-piperidine intermediate containing the gem-difluoro group at the benzylic position is outlined in Scheme 1.



Scheme 1. Synthesis of the 2-chloro-thienospiro-piperidine intermediate

In summary, we have identified orally bioavailable NOP receptor antagonists based on the thienospiro-piperidine scaffold. These compounds display very potent NOP receptor binding and functional activity, high selectivity over classical opioid receptors, oral bioavailability and excellent brain penetration to guarantee high receptor occupancy at 10 mg/Kg, maintained up to 24 h in rats. Our lead optimization effort was focused on reducing clearance and volume of distribution through balancing lipophilicity. Identification of the RO tracer early in the project established the RO assay to drive SAR progression and allowed the development of an optimal PET ligand as a biomarker for target engagement in clinical trials.

## References.

1. a) D. G. Lambert, *Nature*, **2008**, *7*, 694. b) J. Witkin; M. Statnick; L. Rorick-Kehn; J. Pintar; M. Ansonoff; Y. Chen; R. C. Tucker; R. Ciccocioppo, *Pharmacol. Ther.* **2014**, *141*, 283.
2. a) C. Mustazza; G. Bastanzio, *Med. Res. Rev.* **2011**, *31*, 605. b) G. Bignan; P. Connolly; S. Middleton, *Expert Opin. Ther. Patents* **2005**, *15*, 357.
3. A. Thompson; E. Liu; E. Chun; V. Katritch; H. Wu; E. Vardy; X. Huang; C. Trapella; R. Guerrini; G. Calo; B. Roth; V. Cherezov; R. C. Stevens, *Nature* **2012**, *485*, 395.
4. C. Pedregal; E. Joshi; M. A. Toledo; C. Lafuente; N. Diaz; M. A. Martinez-Grau; A. Jiménez; A. Benito; A. Navarro; Z. Chen; D. Mudra; S. Kahl; K. Rash; M. Statnick; V. Barth, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4955.
5. a) E. Chernet; L. Martin; D. Li; A. Need; V. Barth; K. Rash; L. Phebus, *Life Sci.* **2005**, *78*, 340. b) V. Barth; E. Chernet; L. Martin; A. Need; K. Rash; M. Morin; L. Phebus, *Life Sci.* **2006**, *78*, 3007.
6. V. Pike; K. Rash; Z. Chen; C. Pedregal; M. Statnick; Y. Kimura; J. Hong; S. Zoghbi; M. Fujita; M. A. Toledo; N. Diaz; S. Gackenheimer; J. T. Tauscher; V. Barth; R. Innis, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2687.
7. Y. Kimura; M. Fujita; J. Hong; T. Lohith; R. Gladding; S. Zoghbi; J. Tauscher; N. Goebel; K. Rash; Z. Chen; C. Pedregal; V. Barth; V. Pike; R. Innis, *J. Nucl. Med.* **2011**, *52*, 1638.
8. M. A. Toledo; C. Pedregal; C. Lafuente; N. Diaz; M. A. Martinez-Grau; A. Jiménez; A. Benito; A. Torrado; C. Mateos; E. Joshi; S. Kahl; K. Rash; D. Mudra; V. Barth; D. Shaw; D. McKinzie; J. Witkin; M. Statnick, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3418.



09.

## NMR and molecular recognition: carbohydrate-protein interactions

Jesús Jiménez-Barbero

Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid, Spain

Current Address: CIC bioGUNE, Derio, Spain

[jjbarbero@cicbiogune.es](mailto:jjbarbero@cicbiogune.es)

Carbohydrates constitute one of the most abundant and complex types of biomolecules in nature, and constitute markers in the molecular recognition process because of the huge potential to encode the biological information with their spatial structure. The chemical and structural diversity allows carbohydrates to specifically recognize receptors in key biological processes. Therefore, the atomic 3D-perspective of the molecular recognition process between saccharides and receptors is a topic of major interest for the design of new carbohydrate-based therapeutic agents.

NMR is one of the most widely used techniques to characterize molecular recognition events at atomic level. Indeed, NMR can be employed for studying protein-ligand interaction process from different perspectives, from merely detecting the event to providing detailed energy, structural, and dynamic details of the encountering.<sup>1,2</sup> These methods, usually assisted by computational protocols, permit to elucidate the conformational features of the binding entities, as well as to characterize the kinetic and thermodynamic characteristics of the free-bound equilibrium directly in solution, close to the physiological medium. Since the binding process strongly modifies the physicochemical properties of both partners, especially rotational and diffusion motion timescales, there are several NMR parameters that are influenced by the interaction process, as chemical shifts, longitudinal and transversal relaxation times, NOEs, translational diffusion constants, etc.<sup>1,2</sup>

In principle, the recognition event can be monitored from different perspectives, monitoring the changes in responses in the resonances of either the ligand or the receptor. Both receptor- and ligand-based NMR approaches have distinct advantages and disadvantages. Saturation-transfer NMR (STD), transferred NOE (TR-NOESY) and DOSY are very useful techniques detecting binding based on changes in the rotational and translational motional properties of the ligand,<sup>1,2</sup> including saccharides, upon binding to large macromolecules, as lectins, enzymes, or antibodies.

STD has been used for many years to characterize binding between ligands and receptors. It is based on the transfer of saturation from the protein to the bound ligands, which in turn, by exchange, is moved into solution, where it is detected. By utilizing difference spectroscopy, homonuclear methods, especially proton NMR experiments can easily be used to obtain well-resolved spectra of the ligand. STD-NMR is an excellent technique for determining the binding epitope of the ligand, information that is of primary importance for a rational drug design process. As consequence of the intermolecular saturation transfer process, the ligand saturation is larger for those protons that are in closer contact with the receptor.

Passing to specific examples related to carbohydrate molecular recognition processes in Nature, *N*-glycans are the common post-translational modifications of membrane/ secreted proteins.<sup>3,4</sup> They confer specific properties to the associated protein that will ultimately determine its fate. The structures of *N*-glycans are widely diverse, although share common structural motifs. They always contain a core pentasaccharide unit, which is composed of a chitobiose unit (GlcNAc)<sub>2</sub> linked to a trimannoside moiety that introduces a branching point with two antennae. Both antennae can be extended by *N*-acetylglucosamine (GlcNAc) units, terminated by  $\alpha$ 2,6- or  $\alpha$ 2,3-linked sialic acid. As key *N*-glycan, we have studied the biantennary complex-type nonasaccharide-Asn (with LacNAc termini). This structure represents the common motif of *N*-glycans on glycoproteins, with  $\alpha$ 2,6-sialylation acting as the salient signal for masking/docking. In fact, *N*-glycans contain several binding epitopes in their primary structures. Therefore are essential tools to understand how lectins select a given epitope among all those present in an extremely complex ligand. From the receptor side, different lectins were selected, which should be able to bind different epitopes of the natural *N*-glycans. In particular, two agglutinins described with binding affinity to the (GlcNAc)<sub>2</sub> part of the core have been chosen, namely, wheat germ agglutinin (WGA) and its single domain. WGA harbors eight hevein domains and displays dual specificity for both GlcNAc and Neu5Ac, which precisely are the monosaccharides found at the opposing ends of our target *N*-glycans. Whether both sugars are binding targets or whether the lectin exhibits selectivity that was not previously known were questions that prompted this study. The employed NMR/modeling protocol underscored the importance of the coexistence of binding sites from different lectin domains for achieving glycan binding: The monomer does not recognize the large glycan, with the branching at the central Man residue being the key structural element for precluding the interaction.<sup>3</sup> In contrast, the multidomain lectin WGA binds a new epitope. The interaction site corresponds to the terminal reducing end of either non- or sialylated-*N*-glycan, namely, the GlcNAc-Asn epitope, owing to the possibility of achieving additional inter-site stabilizing interactions from one of the neighboring hevein domains. It is worth emphasizing that WGA does not bind to non- or sialylated-*N*-glycan through the (GlcNAc)<sub>2</sub> moiety, as it would be

primarily expected. The chemical nature of the branched *N*-glycans excludes the possibility of efficient interactions of the chitobiose stem with the two consecutive aromatic residues typical for hevein domains, and thus, the recognized epitope is shifted by one position to the GlcNAc–Asn fragment. Thus, in the context of the complex *N*-glycan, a new epitope is shown for this lectin.<sup>3</sup> Moreover, despite being considered as a sialic acid binding lectin, the sialyl residue of the sialylated-*N*-glycan is not a key player in the binding process. Indeed, the small  $\alpha$ 2,6-sialyllactose trisaccharide is recognized by WGA, but the situation is different on the level of *N*-glycans. Therefore, in naturally occurring large *N*-glycopeptides, although presented at the spatially less readily accessible non-reducing end, binding occurs via the *N*-glycan–Asn stem region, a result of conspicuous importance for the interpretation of data using WGA in array platforms or in cyto- or histochemical glycophenotyping. Given the assumed significance of sialylation, caution should thus be exercised regarding lectins as tools to detect alterations in macroscopic parameters, unless detailed structural studies are also employed.

Currently, conformational analyses of carbohydrates by NMR make extensive use of NOEs and Js.<sup>1,2</sup> However, despite the important information that can be extracted from these sources of information, additional parameters are usually required to define the global shape and the dynamics of complex glycans. Indeed, NOEs and Js only provide local information, and *N*-glycans display extended shapes, with no long-range NOE contacts. Also, the flexibility of glycans<sup>3</sup> often precludes the detection of NOEs with structural information. This is aggravated by the inherent difficulty of carbohydrates due to signal overlapping problems. For these reasons, new tools are needed that boost the effect of sugar binding on the protein signals and introduce additional restraints for structural elucidation of protein-carbohydrate complexes by NMR. The exploitation of paramagnetic effects, especially those exerted by lanthanide ions, offers a potential to tackle these challenges, thanks to a rich source of long-range structural restraints that they provide, including residual dipolar couplings, relaxation enhancement and pseudocontact shifts. In this context, we have recently shown how they can be used as key parameters for structural characterization of carbohydrates and carbohydrate-protein complexes.<sup>4-6</sup> Indeed, a variety of saccharides displaying lanthanide binding tags have been employed to study their conformational behavior and their interactions properties. Its design consisted in a 1- $\beta$ -aminosugar derivative connected to an ethylenediamine-tetraacetic acid (EDTA) chelator unit by a rigid biphenyl linker.<sup>5</sup> The role of the linker was to position the sugar nuclei beyond the distance range at which PREs precludes NMR signals to be detected. Large PCSs were measured for lactose,<sup>6</sup> chitobiose,<sup>5</sup> and large *N*-glycans,<sup>4</sup> permitting to access their conformational behaviors and their molecular recognition properties. Moreover, the combination of data with different paramagnetic metals allows for the gathering of complementary information. We feel that this novel methodology will permit expand the access to detailed conformational and molecular recognition information in this field, expanding the range of biomedically relevant problems that can be studied.

## References.

1. V. Roldos; F. J. Canada; J. Jimenez-Barbero, *ChemBioChem* **2011**, 12, 990.
2. L. Unione; S. Galante; D. Díaz; F. J. Cañada; J. Jiménez-Barbero, *Med. Chem. Commun.*, **2014**, 5, 1280.
3. A. Arda; P. Blasco; D. Varon Silva; V. Schubert; S. André; M. Bruix; F. J. Canada; H. J. Gabius; C. Unverzagt; J. Jimenez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2667.
4. A. Canales, A. Mallagaray, J. Perez-Castells, I. Boos, C. Unverzagt, S. Andre, H. J. Gabius, F. J. Canada, J. Jimenez-Barbero, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, 52, 13789.
5. A. Mallagaray; A. Canales; G. Dominguez; J. Jimenez-Barbero; J. Perez-Castells, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7179.
6. A. Canales; A. Mallagaray; M. A. Berbis; A. Navarro-Vazquez; G. Dominguez; F. J. Canada; S. Andre; H. J. Gabius; J. Perez-Castells; J. Jimenez-Barbero, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8011.



10.

## Transition Metal-Catalyzed Selective Formation of Carbon-Halogen and Carbon-Nitrogen Bonds

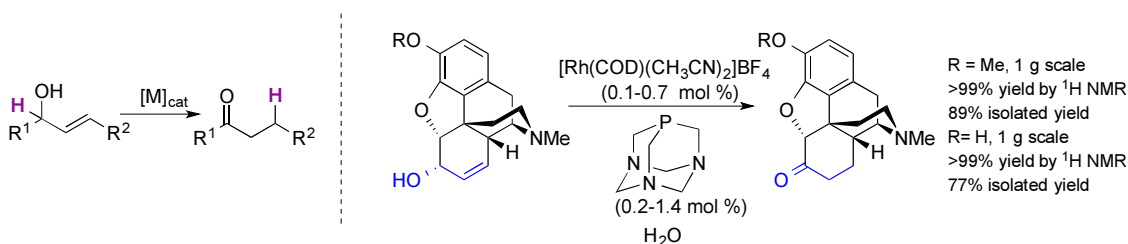
Belén Martín-Matute

Organic Chemistry Department. Stockholm University. Stockholm, Sweden

[belen@organ.su.se](mailto:belen@organ.su.se)

The increasing demand for highly efficient and selective routes to synthesize organic molecules makes the development of new methodology more urgent. An important aspect is the design of chemical transformations with low environmental impact (atom economy, mild conditions, non-hazardous solvent and benign reagents), and that can be scaled-up. Also, the use of renewable building blocks opens new venues for future applications. Here I present our most recent contributions in the area of transition metal catalysis leading to the synthesis of functionalized molecules by formation of new C-C, C-halogen, and C-N bonds.

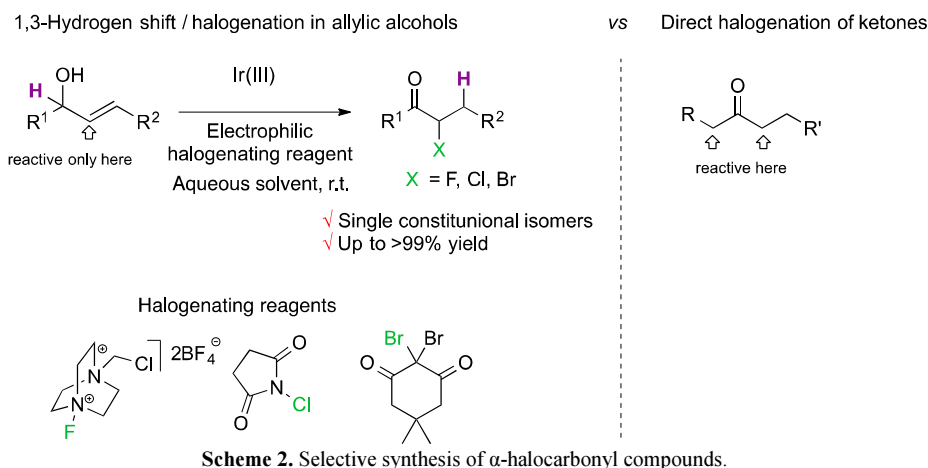
The conversion of allylic alcohols into carbonyl compounds by using conventional methods requires a two-step sequential oxidation and reduction, or *vice-versa*. A direct atom-economical and mild alternative is the redox isomerization of allylic alcohols catalyzed by transition metal complexes (Scheme 1).<sup>1</sup> The reaction is formally a 1,3-hydrogen shift, and it is often highly chemoselective. This enables selective isomerisation of substrates containing additional carbonyl, alcohol and olefin moieties. From a total synthesis perspective, allylic alcohols can be used as masked ketone functionalities. There exist nowadays several transition metal complexes able to catalyze this redox isomerization efficiently, in organic solvents as well as in water.<sup>1,2</sup> Most catalytic systems fail, however, in the isomerization of highly substituted and functionalized substrates.



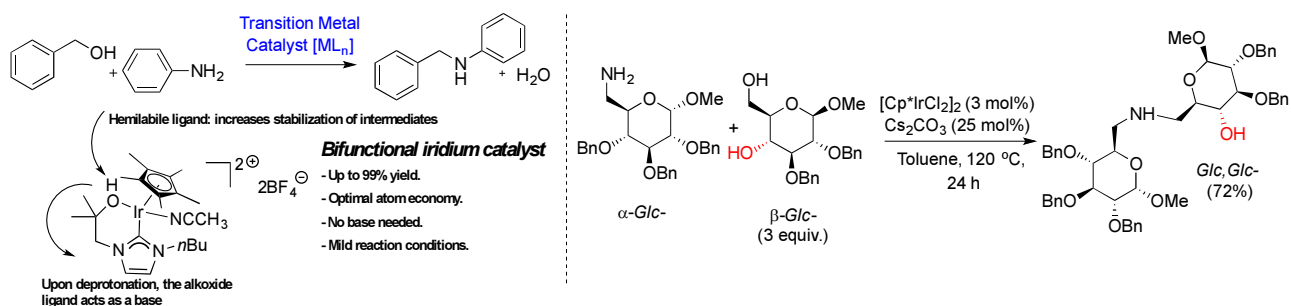
Scheme 1. Redox isomerization of allylic alcohols.

We reported in 2010 an environmentally benign method able to transform for the first time primary and secondary allylic alcohols into carbonyl compounds in water and at room temperature.<sup>3a</sup> We have recently demonstrated the usefulness and efficiency of this process by applying it to the synthesis of hydrocodone and hydromorphone from codeine and morphine, respectively (Scheme 1).<sup>3b</sup>

Mechanistic investigations have revealed the intermediacy of transition metal enolates in this process.<sup>1e,2 a</sup> The enolates are formed as single constitutional isomers, *i.e.* exclusively at the carbon originating from the olefin in the starting allylic alcohol substrate. Enolates are key intermediates in synthetic organic chemistry, and therefore the development of new strategies to generate them in a regioselective manner is of paramount importance. From allylic alcohols, tandem isomerization / C-C bond forming reactions have been achieved by performing the redox transition metal-catalyzed reactions in the presence of aldehydes or imines.<sup>4</sup> The methodology had not been used for the synthesis of  $\alpha$ -halo carbonyl compounds until 2011, when we reported that under iridium(III) catalysis,  $\alpha$ -fluorocarbonyl compounds could be synthesized selectively using Selectfluor as the halogenation reagent.<sup>5a</sup> By changing this reagent and optimizing the reaction conditions,  $\alpha$ -chloro<sup>5b</sup> and  $\alpha$ -bromo<sup>5c</sup> carbonyl compounds could also be synthesized selectively from allylic alcohols. These are highly versatile synthetic intermediates in organic synthesis.

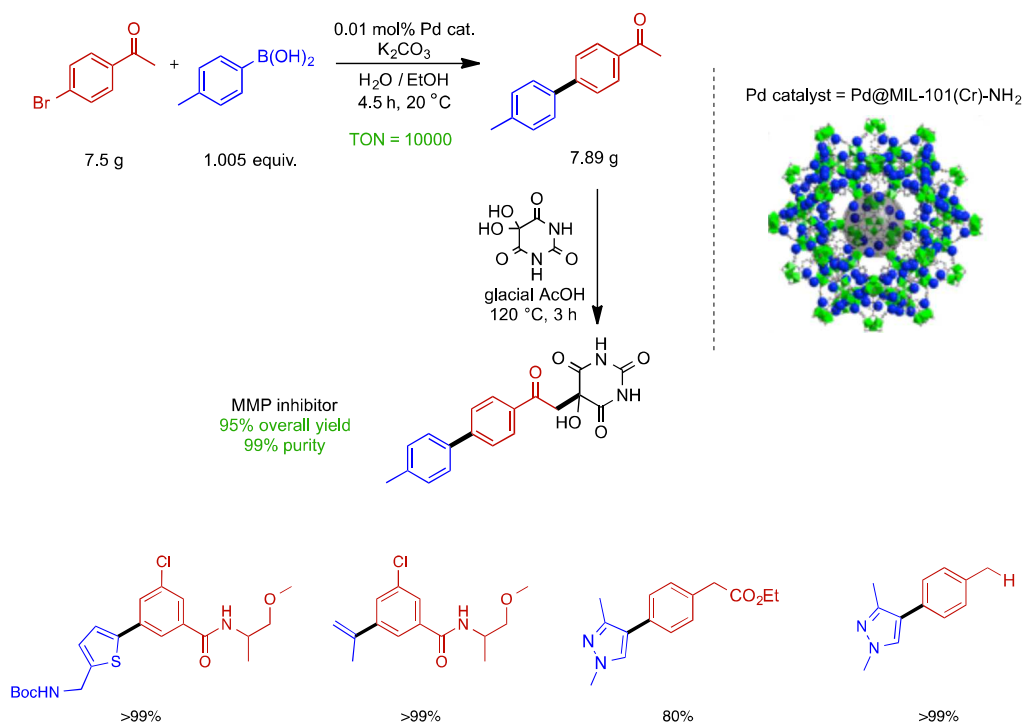


A second important area of research in our group is to develop new methods to make C-N bonds,<sup>6</sup> since nitrogen is present in numerous bioactive molecules. We have investigated the transition metal-catalyzed condensation of an alcohol with a native amine (aniline), producing a higher order amine, a highly atom-economical transformation.<sup>6,7</sup> Although thoroughly studied, its application to highly functionalized molecules is still in its infancy due to the lack of selectivity, poor functional group tolerance and harsh reaction conditions. Additionally, the vast majority of examples in the literature report on the alkylation of anilines with benzyl alcohols, both with a limited substitution pattern. We have synthesized a bifunctional iridium(III) complex (Scheme 3, left) that catalyzes this reaction with very high efficiency (no excess of reagents, no base, and temperatures as low as 50 °C).<sup>6c</sup> A great challenge, and one of our interests, is to apply the method to highly functionalized molecules, in particular carbohydrates, renewable and readily available raw materials. Carbohydrates provide the most plentiful source of carbon atoms on the planet. This is a great challenge, due to the large number of functionalities within their structure as well as their redox properties. We have reported the first synthesis of amino pseudodisaccharides by using a carbohydrate as the alkylating reagent (Scheme 3, right), affording a number of structural variants of *N*-substituted carbohydrates.<sup>6a</sup> Aminosugars have widespread applications, such as ligands for biomolecules or synthesis of new antibiotics.



Driven by the need to develop environmentally friendly synthetic methodology, we initiated investigations on the synthesis of new heterogeneous catalysts<sup>8</sup> based on functionalized metal-organic frameworks (MOFs). These porous materials consist of metal ions/clusters linked by organic ligands forming frameworks with different topologies. We have supported metal nanoparticles in the pores of these materials (Scheme 4), and employed them as heterogeneous catalysts to synthesize highly functionalized biaryl compounds *via* Suzuki-Miyaura cross-couplings under batch and continuous flow regimes. Additionally, iridium-functionalized MOFs that can potentially act as heterogeneous catalysts in hydrogen transfer reactions, such as those described above (*i.e.* involving C-halogen and C-N bond forming reactions), have been prepared and are currently under investigation.





**Scheme 4.** Suzuki-Miyaura cross-coupling catalyzed by Pd@MIL-101(Cr)-NH<sub>2</sub>.

## References.

- Selected reviews on the isomerization of allylic alcohols: a) Van der Drift, R. C.; Bouwman, E.; Drent, E. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 650, 1; b) Cadierno, V.; Crochet, P.; Gimeno, J. *Synlett*, **2008**, 8, 1105; c) Mantilli, L.; Mazet, C. *Chem. Lett.*, **2011**, 40, 341; d) Lorenzo-Luis, P.; Romerosa, A.; Serrano-Ruiz, M. *ACS Catalysis*, **2012**, 2, 1079; e) Ahlsten, N.; Bartoszewicz, A.; Martín-Matute, B. *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 1660.
- Selected examples in water: a) Cadierno, V.; García-Garrido, S. E.; Gimeno, J.; Varela-Álvarez, A.; Sordo, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1360; b) Cadierno, V.; Francos, J.; Gimeno, J.; Nebra, N. *Chem. Commun.* **2007**, 24, 2536; c) González, B.; Lorenzo-Luis, P.; Serrano-Ruiz, M.; Papp, É.; Fekete, M.; Csépké, K.; Ósz, K.; Kathó, Á.; Joó, F.; Romerosa, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, 326, 15; d) Díez, J.; Gimeno, J.; Lledós, A.; Suárez, F. J.; Vicent, C. *ACS Catal.* **2012**, 2, 2087; e) García-Álvarez, R.; Suárez, F. J.; Díez, J.; Crochet, P.; Cadierno, V.; Antiñolo, A.; Fernández-Galán, R.; Carrillo-Hermosilla, F. *Organometallics*, **2012**, 31, 8301; f) Voronova, K.; Purgel, M.; Udvardy, A.; Bényei, A. C.; Kathó, A.; Joó, F. *Organometallics*, **2013**, 32, 4391, and references therein.
- a) Ahlsten, N.; Lundberg, H.; Martín-Matute, B. *Green Chem.* **2010**, 12, 1628-1633; b) Bermejo Gómez, A.; Holmberg, P.; Bäckvall, J.-E.; Martín-Matute, B. *RSC Adv.* **2014**, 4, 39519-39522.
- a) Cuperly, D.; Petriguet, J.; Crévisy, C.; Grée, R. *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 3261; b) Petriguet, J.; Prathap, I.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 6297-6300; c) Bartoszewicz, A.; Livendahl, M.; Martín-Matute, B. *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 10547-10550.
- a) Ahlsten, N.; Martín-Matute, B. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8331-8333; b) Ahlsten, N.; Bermejo Gómez, A.; Martín-Matute, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6273-6276; c) Bermejo Gómez, A.; Erbing, E.; Batuecas, M.; Vázquez-Romero, A.; Martín-Matute, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 10703-10709.
- a) Cumpstey, I.; Agrawal, S.; Borbas, E.K.; Martín-Matute, B. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7827; b) Agrawal, S.; Lenormand, M.; Martín-Matute, B. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1456; c) Bartoszewicz, A.; Marcos, R.; Sahoo, S.; Inge, A. K.; Zou, X.; Martín-Matute, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14510; d) Agrawal, S.; Lenormand, M.; Martín-Matute, B. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1456.
- For reviews, see: a) Hamid, M.H.S.A.; Slatford, P.A.; Williams, J.M.J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1555; b) Guillena, G.; Ramón, D.J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2358; c) Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2011**, 3, 1853.
- a) Gustafsson, M.; Bartoszewicz, A.; Martín-Matute, B.; Sun, J.; Grins, J.; Zhao, T.; Li, Z.; Zhu, G.; Zou, X. *Chem. Mat.* **2010**, 22, 3316; b) Tao Yang, T.; Bartoszewicz, A.; Ju, J.; Sun, J.; Liu, Z.; Zou, X.; Wang, Y.; Li, G.; Liao, F.; Martín-Matute, B.; Lin, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12555; c) Sahoo, S.; Lundberg, H.; Ahlsten, N.; Edén, M.; Wan, W.; Zou, X.; Martín-Matute, B. *ChemCatChem*, **2012**, 4, 243; d) Pascanu, V.; Yao, Q.; Bermejo Gómez, A.; Gustafsson, M.; Yun, Y.; Wan, W.; Samain, L.; Zou, X.; Martín-Matute, B. *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 17483-17493; e) Pascanu, V.; Hansen, P. R.; Bermejo Gómez, A.; Ayats, C.; Platero-Prats, A. E.; Johansson, M. J.; Pericàs, M. À.; Martín-Matute, B. *ChemSusChem*, **2014**, DOI: 10.1002/cssc.201402858.

## **Acknowledgments**

The author thanks all her past and present students and post-doctoral colleagues for their commitment and dedication leading to this research. The Swedish Governmental Agency for Innovation Systems (VINNOVA), the Swedish Research Council (VR), the Knut and Alice Wallenberg Foundation (Catalysis in selective organic synthesis), the Wenner-Gren Foundation, and AstraZeneca and *Cambrex Karlskoga AB*, through the Berzelii Center EXSELENT, are gratefully acknowledged for financial support.



11.

## Beyond the Old Flat World of Carbon

Lawrence T. Scott

Merkert Chemistry Center, Boston College, Chestnut Hill, Massachusetts, USA

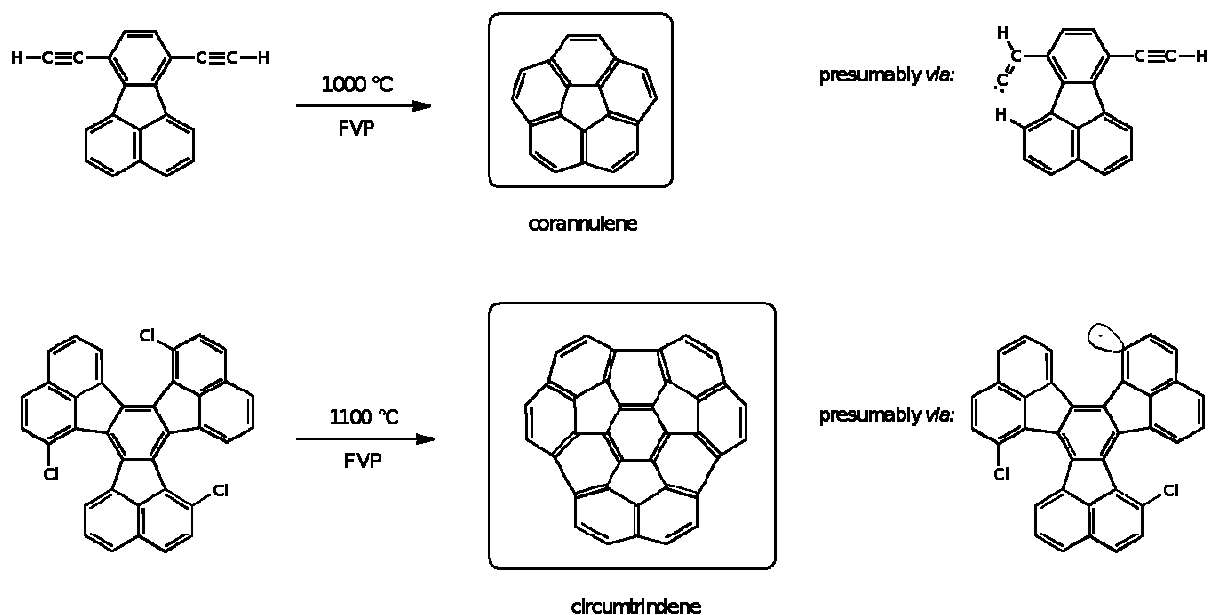
[lawrence.scott@bc.edu](mailto:lawrence.scott@bc.edu)

In the twelve years since the first directed chemical synthesis of  $C_{60}$ ,<sup>1,2,3</sup> no other fullerene has been prepared in isolable quantities by rational chemical methods. We organic chemists have an obligation to address this conspicuous shortcoming in our current synthesis capabilities. Very few fullerenes are available isomerically pure from soot by chromatography, and the vast majority of higher fullerenes lie beyond the reach of materials scientists, who could put them to good use. The situation is even worse for carbon nanotubes (CNTs). Separating useful amounts of metallic CNTs from those that are semiconducting is virtually impossible, and the quest for single-chirality, uniform diameter CNTs remains an even more formidable challenge.<sup>4</sup>

In the early 1990s, the author's laboratory began to focus on developing methods for the synthesis of geodesic polyarenes (*i.e.*, bowl-shaped polycyclic aromatic hydrocarbons, sometimes referred to as "buckybowls").<sup>5</sup> As those methods became more versatile and reliable, they were harnessed for a directed synthesis of  $C_{60}$ , uncontaminated by other fullerenes, in 12 steps from simple starting materials in 2002.<sup>1,2,3</sup> More recently, the same strategies and methods have been applied to the synthesis of end-caps for single-index  $[n,m]$  CNTs by design.<sup>6,7,8,9</sup> Strategies for elongating hemispherical polyarenes into full-length CNTs have also been introduced.<sup>10,11,12,13,14</sup> A brief summary of this work follows below.

### Geodesic Polyarenes

Flash Vacuum Pyrolysis (FVP) is a technique used by chemists as long ago as the 1800s (and possibly even earlier than that), but it was almost always used as a *destructive* method, to decompose larger molecules into smaller ones, or to rearrange compounds to their more stable isomers. Inspired by the discovery that  $C_{60}$  and other highly strained fullerenes could be formed at very high temperatures in the gas phase, it occurred to me in the late 1980s that FVP might be a way to mimic those conditions. The abundant energy available during a FVP experiment should be capable of bending polycyclic aromatic hydrocarbons away from planarity and inducing geodesic curvature. Intramolecular bond formation between carbon atoms that reside far apart in the flat starting material would be accompanied by the loss of hydrogen or other atoms originating at the sites of bond formation, and the favorable entropy contribution ( $-T\Delta S$ ) associated with those losses should help pay the price for bending the molecules. Thus, FVP could be used also in a *constructive* manner to produce compounds that are more complex than the starting materials from which they are derived (*i.e.* more rings and more strain). This strategy works beautifully and allowed us to synthesize dozens of geodesic polyarenes.<sup>5</sup> The syntheses of corannulene and circumtrindene are illustrative (Figure 1).



**Figure 1.** Representative syntheses of geodesic polyarenes by Flash Vacuum Pyrolysis (FVP), one involving the intramolecular trapping of transient carbenes by C-H insertions, and the other involving the intramolecular trapping of transient aryl radicals by additions to aromatic  $\pi$ -systems.

## Fullerene C<sub>60</sub>

During the course of learning how to synthesize geodesic polyarenes, we found that aryl radicals can rearrange by the 1,2-shift of hydrogen atoms under FVP conditions. We also discovered that a “cascade effect” will lead to the formation of additional 5- and 6-membered rings, even without the help of strategically positioned radical precursors, once the initial curvature has been introduced into the structure. Both of these phenomena were exploited in our FVP synthesis of C<sub>60</sub> (Figure 2).

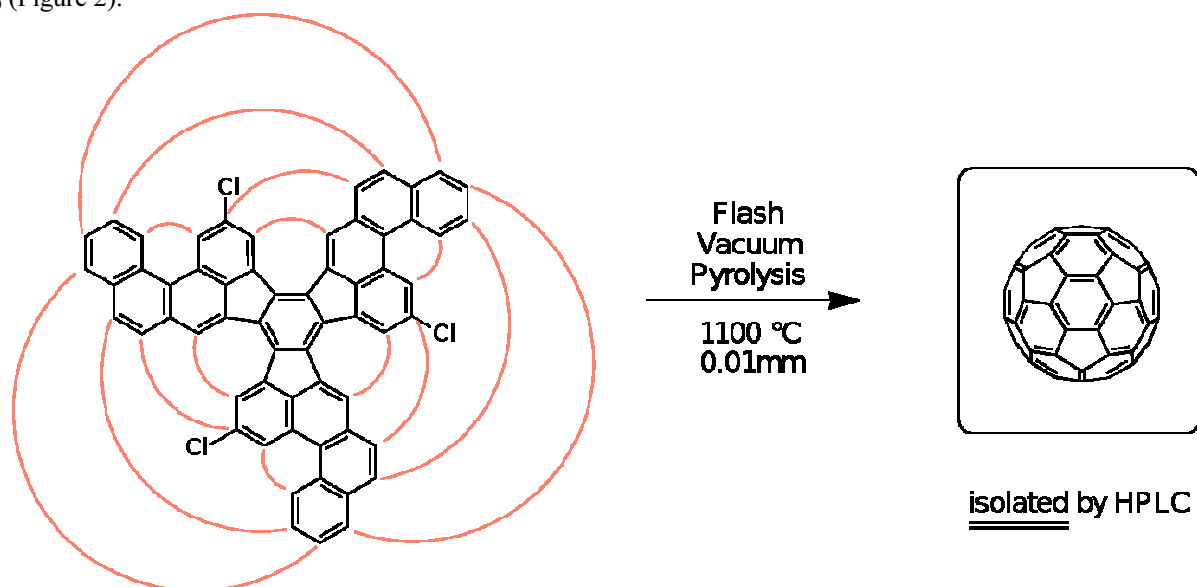


Figure 2. The first directed chemical synthesis of a fullerene in isolable quantities.

## Carbon Nanotube End-caps

Whereas fullerenes constitute a special class of spheroidal geodesic polyarenes, the closed-end tips of CNTs constitute a special class of hemispherical geodesic polyarenes. They correspond to half of a fullerene (*i.e.*, six 5-membered rings instead of the twelve required by Euler’s theorem for a closed polyhedron), and we reasoned that they should be less strained and probably even easier to synthesize than fullerenes themselves. Furthermore, elongation of a carbon nanotube end-cap would produce single-index (*n,m*) CNTs, because the diameter and the rim structure of the end-cap would dictate the diameter and the orientation of rings along the shaft (the chirality) of the resulting CNTs.

Efforts in our laboratory to synthesize carbon nanotube end-caps of different sizes have led to the successful synthesis, purification, and characterization of the (5,5) CNT end-cap shown in Figure 3.<sup>6,7,8,9, 10</sup>

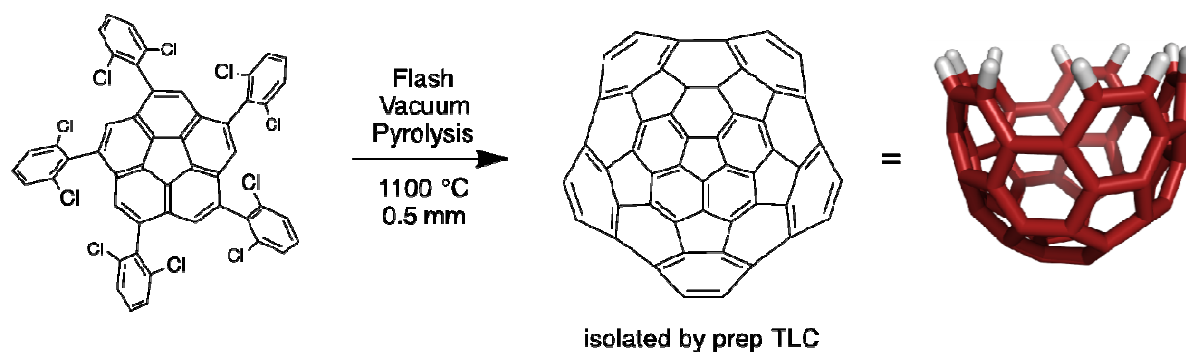
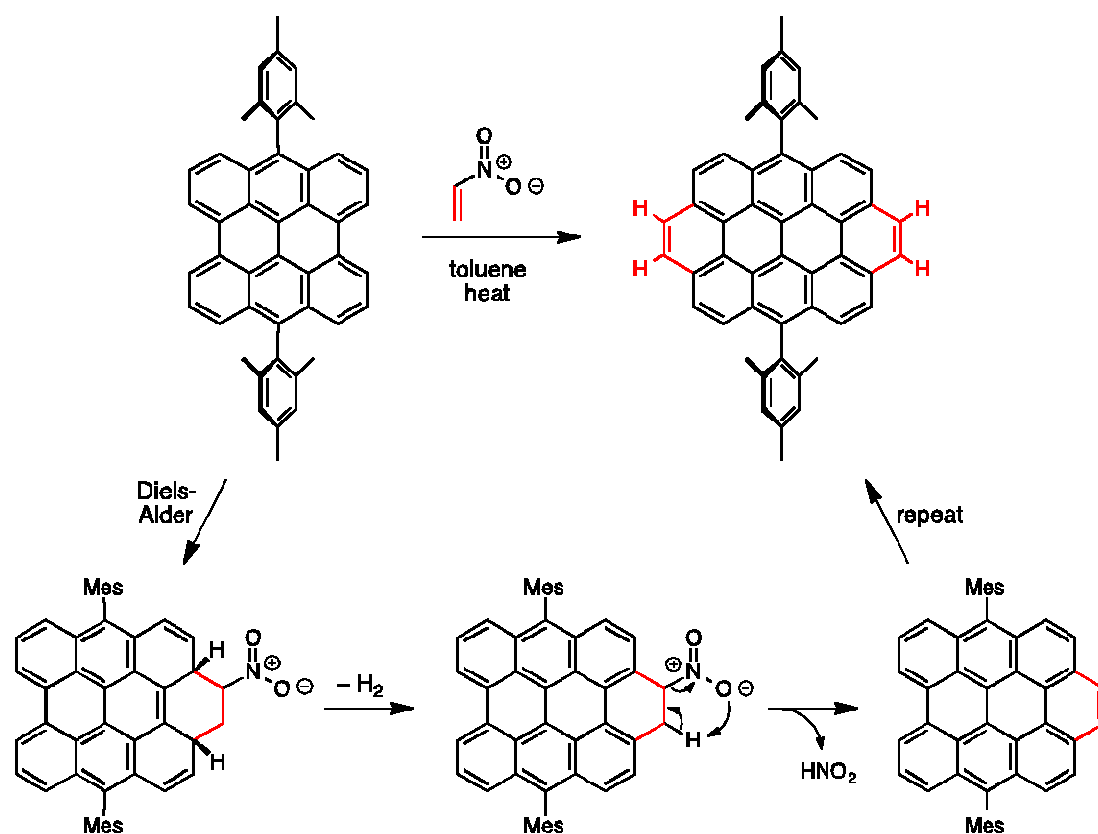


Figure 3. The first bottom-up chemical synthesis of a carbon nanotube end-cap. The structure of this C<sub>50</sub>H<sub>10</sub> hemispherical polyarene was confirmed by X-ray crystallography.

Elongation of this small hydrocarbon template into a full-length (5,5) CNT will require iterative conversion of the hydrocarbon bay regions on the armchair rim into new benzene rings that bear hydrogen atoms. As C<sub>2</sub> units are added to the growing structure, new bay regions will be formed between adjacent pairs of new benzene rings. Thus, the structure will never run out of bay regions, and, in principle, the growth process will be able to continue *ad infinitum*.

We have shown<sup>10,11,12,13,14</sup> that nitroethylene is a sufficiently powerful dienophile to engage in Diels-Alder cycloadditions in the bay regions of polycyclic aromatic hydrocarbons and that spontaneous thermal aromatization of the initial cycloadducts transforms the original bay regions into new, unsubstituted benzene rings (Figure 4).



**Figure 4.** A one-step method for converting polycyclic aromatic hydrocarbon bay regions into new, unsubstituted benzene rings – the transformation required to elongate armchair carbon nanotube end-caps into full-length (*n,n*) CNTs. Unfortunately, the (5,5) CNT end-cap shown in Figure 3 fails to react with nitroethylene. The extra strain energy accompanying formation of the initial Diels-Alder adduct on this strongly curved  $\pi$ -system is apparently too much for even this potent dienophile to overcome. Calculations predict that bay regions on the rims of less acutely curved CNT end-caps, such as that for a (10,10) CNT, should react with nitroethylene, and we are optimistic that this strategy will someday still be reduced to practice.

A few months ago, in another laboratory, a (6,6) CNT end-cap was synthesized on a Pt surface by surface-catalyzed cyclodehydrogenation of a quasi-planar 90-carbon precursor, and it was then elongated into single-index (6,6) CNTs by  $C_2$  insertion reactions at the metal-carbon interface.<sup>15</sup> Although not yet useful on a preparative scale, this proof-of-principle presages the day when organic chemists will indeed finally be able to deliver single-index (*n,m*) CNTs “made to order” by rational synthesis.

## References

- Boorum, M. M.; Vasil'ev, Y. V.; Drewello, T.; Scott, L. T. *Science* **2001**, *294*, 828.
- Scott, L. T.; Boorum, M. M.; McMahon, B. J.; Hagen, S.; Mack, J.; Blank, J.; Wegner, H.; de Meijere, A. *Science* **2002**, *295*, 1500.
- Scott, L. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4995.
- Scott, L. T. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2010**, *30*, 247.
- Tsefrikas, V. M.; Scott, L. T. *Chem. Reviews* **2006**, *106*, 4868.
- Hill, T. J.; Hughes, R. K.; Scott, L. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11360.
- Belanger, A. P.; Mirica, K. A.; Mack, J.; Scott, L. T. in *Fragments of Fullerenes and Carbon Nanotubes: Designed Synthesis, Unusual Reactions, and Coordination Chemistry*, Petrukhina, M. A.; Scott, L. T. Eds, Wiley, Hoboken, 2011, Chapter 9.
- Scott, L. T.; Jackson, E. A.; Zhang, Q.; Steinberg, B. D.; Bancu, M.; Li, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 107.
- Eliseeva, M. N.; Scott, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15169.
- Fort, E. H.; Donovan, P. M.; Scott, L. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16006.
- Fort, E. H.; Scott, L. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6626.
- Fort, E. H.; Scott, L. T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2051.
- Fort, E. H.; Scott, L. T. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 1373.
- Fort, E. H.; Jeffreys, M. S.; Scott, L. T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8102.
- Sanchez-Valencia, J. R.; Dienel, T.; Groning, O.; Shorubalko, I.; Mueller, A.; Jansen, M.; Amsharov, K.; Ruffieux, P.; Fasel, R. *Nature* **2014**, *512*, 61.

## Acknowledgements

Financial support for this work from the US National Science Foundation and Department of Energy is gratefully acknowledged.



12.

## Cumulenes or Acetylenes: How to synthesize a new form of carbon?

Rik R Tykwinski

Institute for Organic Chemistry, Department of Chemistry and Pharmacy & Interdisciplinary Center of Molecular Materials (ICMM), Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Erlangen, Germany  
[rik.tykwinski@fau.de](mailto:rik.tykwinski@fau.de)

Molecules with a conjugated acetylenic structure (polyynes) are increasingly valuable as precursors for the synthesis of a variety of useful products.<sup>1</sup> Polyynes also serve as building blocks to the formation of complex structures through cascade reactions, thermal or photochemical polymerization, and derivatization.<sup>2</sup> The major challenge to the assembly of polyynes lies in the fact that most syntheses require a terminal alkyne/polyne as one, or even both, of the precursors. This includes the methods developed by, for example, Glaser, Eglinton/Galbraith, Hay, and Cadiot-Chodkiewicz.<sup>3</sup> While stability is not necessarily a problem for terminal diynes, the formation of longer polyynes without a terminal protecting group often affords an unstable intermediate that can be difficult to manipulate, although notable exceptions exist for molecules in the crystalline state.<sup>4</sup>

Our entry into polyne chemistry originates from the desire to avoid the use of terminal alkynes as a synthetic starting point. Toward this goal, the transformation of 1,1-dihaloalkenes into an acetylene seemed to be an intriguing possibility, a reaction that can be traced back to the individual reports in 1894 from Fritsch, Buttenberg, and Wiechell. This reaction generally proceeds through a carbenoid intermediate, and it has been used successfully during the past century as method for alkyne synthesis, and the general rearrangement now bears their names: the Fritsch, Buttenberg, and Wiechell rearrangement (FBWr).<sup>5</sup>

The key question to be answered toward exploiting the FBWr for polyne formation was quite simple: Do alkynes migrate in a carbene/carbenoid intermediate? While this might appear to be a question that should be solved through quickly consulting an organic chemistry textbook, at the onset of our work no reported answer was to be found, as far as we knew.

We were subsequently able to demonstrate that alkynes do indeed undergo 1,2-shifts in a FBWr, in a generally efficient reaction that typically afforded acceptable yield of the desired polyne.<sup>6</sup> A significant advantage of this reaction was that the requisite 1,1-dibromo-precursors were easily accessible, and could be functionalized such that a range of polyne derivatives could be formed. For example, di-, tri-, and tetrayne building blocks that feature trialkylsilyl protecting groups, polyne natural products, and acetylenic scaffolds with interesting materials properties have been prepared (Figure 1).<sup>6</sup> It was the latter of these topics that has continued to captivate our attention during the past 15 years, in particular the formation of extended polyynes that can serve as model compounds for the hypothetical allotrope composed of sp-hybridized carbon, carbene.<sup>7</sup>

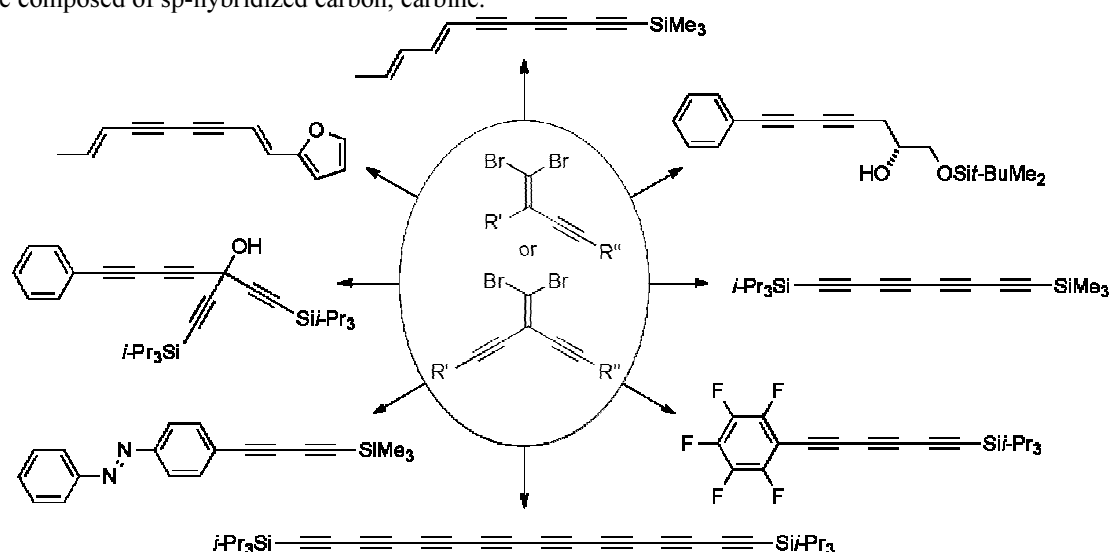
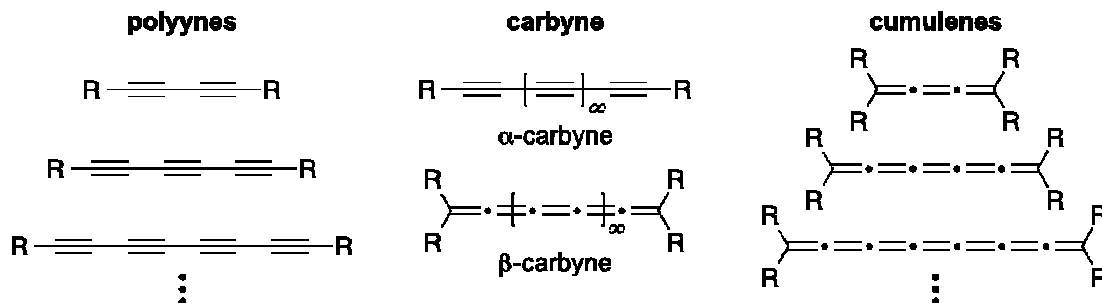


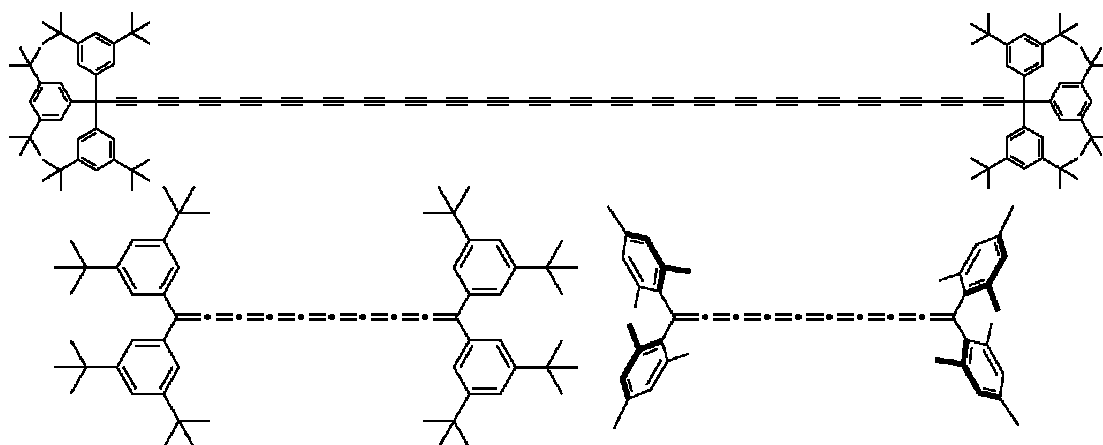
Figure 1. A selection of polyynes formed via the Fritsch-Buttenberg-Wiechell rearrangement (FBWr).

In principle, two forms of carbyne might exist (Figure 2). One of these is the polyynes form, which contains alternating triple and single bonds and is predicted to give a semiconductor ( $\alpha$ -carbyne) at the carbyne limit. The second possibility is the cumulene form, which is composed of successive double bonds and should be material with metallic behavior ( $\beta$ -carbyne).<sup>8</sup> The existence of the carbon allotrope carbyne has been a topic of much discussion over the years, and it is still not clear if a verifiable sample has ever been formed in the laboratory or found in nature. There are, however, quite a number of fascinating properties predicted for carbyne structures (or shorter polyynes/cumulene oligomers) from both theory and experiment, based on the unusual electrical and optical nature of sp-hybridized carbon.<sup>9,10</sup>



**Figure 2.** Homologous series of polyynes and cumulenes as model compounds for carbyne and the schematic depiction of  $\alpha$ -carbyne and  $\beta$ -carbyne.

Since a well-defined sample of carbyne is not available for study, we (and others) have explored the potential properties of carbyne through the synthesis of homologous series of oligomeric model compounds (as schematically shown in Figure 2). For a particular set of oligomers, the convergence of spectroscopic data versus length to a constant value (i.e., saturation) can then be evaluated to shed light on the expected properties of the polymer carbyne.<sup>11</sup> In the case of polyynes, this typically involves the synthesis of defined length oligomers composed only of acetylenic segments that are endcapped with a bulky group designed to stabilize the polyynes chain through steric shielding. This approach has been used successfully for a number of different polyynes series and culminated in our synthesis of a polyynes with 44 consecutive sp-hybridized carbons (22 acetylene groups).<sup>12</sup>



**Figure 3.** The longest known model compound for  $\alpha$ -carbyne, a  $C_{44}$  polyynes (top),<sup>[12]</sup> and two [9]cumulenes as model compounds for  $\beta$ -carbyne (bottom).<sup>13</sup>

In comparison to polyynes, the investigation of [ $n$ ]cumulenes (where  $n$  is the number of cumulated double bonds in a chain constructed of  $n + 1$  carbon atoms) as model compounds for carbyne has barely been discussed in the literature. To date, the longest cumulenes to be synthesized and studied are [9]cumulenes, i.e., molecules with 9 consecutive double bonds in a chain of 10 carbons. Unlike polyynes of this same general length (i.e., a tetrayne), however, [9]cumulenes show dramatic instability under ambient conditions, and this instability of [ $n$ ]cumulenes has no doubt hindered their synthesis and study. Guided by the same hypothesis that worked successfully for our polyynes syntheses, we have recently used sterically demanding endgroups to assemble several series of [ $n$ ]cumulenes.<sup>13</sup> While the stability of these new cumulene derivatives remains less than optimal, the shielding provided by the endcapping groups is sufficient to provide samples that can be handled under normal laboratory conditions (albeit, shielded from light and stored under an inert gas). Thus, it is possible, for the first time, to compare and contrast the expected properties of the cumulenic and polyynic forms of carbyne. We find that in spite of the fact that cumulenes and polyynes are both, obviously, constructed from sp-hybridized carbon atoms, the resulting oligomers show remarkably different physical and spectroscopic characteristics. In particular, the bond length alternation trends, as well as the electronic absorption behavior, are dramatically different for cumulenes in comparison to polyynes model compounds. Whether these trends continue as longer model compounds become available for study, however, remains unknown at this point.

## References.

1. *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science*, F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski (eds.), Wiley–VCH, Weinheim, Germany, 2005
2. E. T. Chernick, R. R. Tykwinski, *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 742.
3. P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632.
4. C. S. Wang, A. S. Batsanov, K. West, M. R. Bryce, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3069.
5. R. Knorr, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3795.
6. (a) E. Jahnke, R. R. Tykwinski, *ChemCommun* **2010**, *46*, 3235–3249. (b) W. A. Chalifoux, R. R. Tykwinski, *Chem. Rec.* **2006**, *6*, 169.
7. W. A. Chalifoux, R. R. Tykwinski, *C. R. Chimie* **2009**, *12*, 341.
8. J. A. Januszewski, R. R. Tykwinski, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3184.
9. (a) C. H. Hendon, D. Tiana, A. T. Murray, D. R. Carbery, A. Walsh, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4278. (b) M. Liu, V. I. Artyukhov, H. Lee, F. Xu, B. I. Yakobson, *ACS Nano* **2013**, *7*, 10075.
10. S. Eisler, A. D. Slepko, E. Elliott, T. Luu, R. McDonald, F. A. Hegmann and R. R. Tykwinski, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2666.
11. *Electronic Materials – the Oligomer Approach*, K. Müllen, G. Wegner (eds.), Wiley–VCH, Weinheim, Germany, 1998.
12. W. A. Chalifoux, R. R. Tykwinski, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 967.
13. J. A. Januszewski, D. Wendinger, C. D. Methfessel, F. Hampel, R. R. Tykwinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1817.

## Acknowledgement.

The author is grateful for funding of the work described herein from the German Research Council (DFG) through the Cluster of Excellence “Engineering of Advanced Materials” and SFB 953 “Synthetic Carbon Allotropes”.





13.

## Synergies between Chemistry and Nanotechnology: Implications in the Fields of Energy and Neurosciences

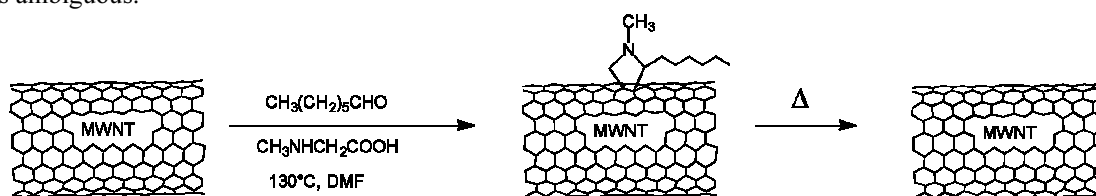
**Maurizio Prato**

Università di Trieste. Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche. Trieste, Italy  
[prato@units.it](mailto:prato@units.it)

There exist many unanswered questions on important problems related to health or environment. Appropriate therapies to incurable illnesses still await solutions, while, at the same time, valid alternatives to fossil fuels as sources of energy are not currently available. The combination of chemistry and nanotechnology promises to be a new approach with revolutionary solutions to still unsolved problems. In fact, the application of chemistry to nanotechnology offers the great advantage of increasing the versatility of nanomaterials, often difficult to handle or to manipulate. In the last decades, we have been working on the organic functionalization of carbon nanomaterials, specifically fullerenes, carbon nanotubes and, more recently, graphene. These materials offer incredible expectations, as a consequence of their extraordinary mechanical or electronic properties. In this paper, we will describe our recent advances in the functionalization of carbon nanomaterials and their application to the fields of energy and neurosciences.

### Carbon Nanotubes as active substrates in neuronal growth

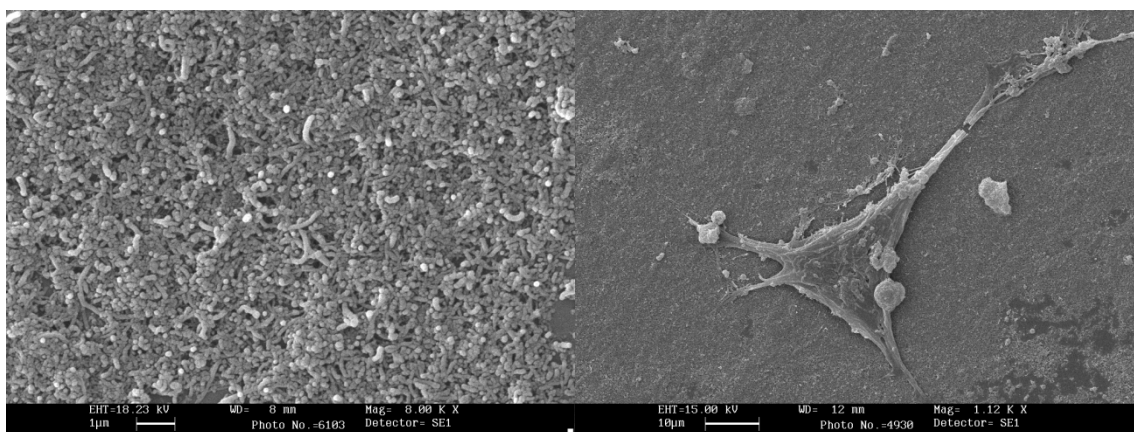
In the recent past, we have explored the interactions of carbon nanotubes (CNTs) with neuronal systems. In particular, we studied how the presence of CNTs influences the electrical activity of neurons, specifically in terms of synaptic events (post synaptic currents and action potentials). In our initial experiments, we studied CNTs as substrates for neuronal growth in the form of a film of pure, non-functionalized, multi walled carbon nanotubes (MWNT), obtained by CNT functionalization (by 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides), deposition on glass and thermal defunctionalization, yielding a stable and homogeneous CNT meshwork (Figures 1 and 2).<sup>1,2,3,4</sup> We found out that neonatal hippocampal neurons, laid over a film of CNTs, increase noteworthy their electrical spontaneous activity. In the following years, we were able to demonstrate that not only the number of synapses increase in the presence of CNTs, but also the integration of neuronal compartments and CNTs is very deep and generates very tight interactions of the two systems. High resolution electron microscopy investigations revealed extremely intimate contacts between regrown neuronal processes and underneath CNTs, to the point that the boundaries between organic and inorganic matter is ambiguous.<sup>3,4</sup>



**Figure 1.** Functionalization and de-functionalization of MWNTs. This procedure leads to relatively purer nanotubes, which remain attached to the glass surface during the deposition of neuronal cultures.

In a second step of our investigations, we switched from single cells to entire spinal cord slices. Slices of around 150 microns were deposited on a film of MWNTs on glass and compared to pure glass covered with chicken plasma. This represents a system much more complex than just neuronal cells. These slices are complex tissues, which include all sorts of functional cells, supports and nutrients. Even in this complex system, we found out that CNTs have a strong influence: neuronal fibers are higher in number (by 40%) when the tissue was deposited on MWNTs and elongate more (fibers longer 25% with respect to glass).

In summary, during our investigations, we demonstrated that CNTs, together with simple and even much more complex neuronal systems, integrate very well, with enhanced electrical activities and increased number of synapses. Eventually, this study may represent a very promising and alternative approach in the perspective use of CNTs as active supports in the reconstruction of spinal cord tissues.



**Figure 2.** Scanning electron micrograph of a film of MWCNTs (left) and image of a neuron on the same film (right).

### Functionalized carbon nanotubes as active interfaces in the splitting of water.

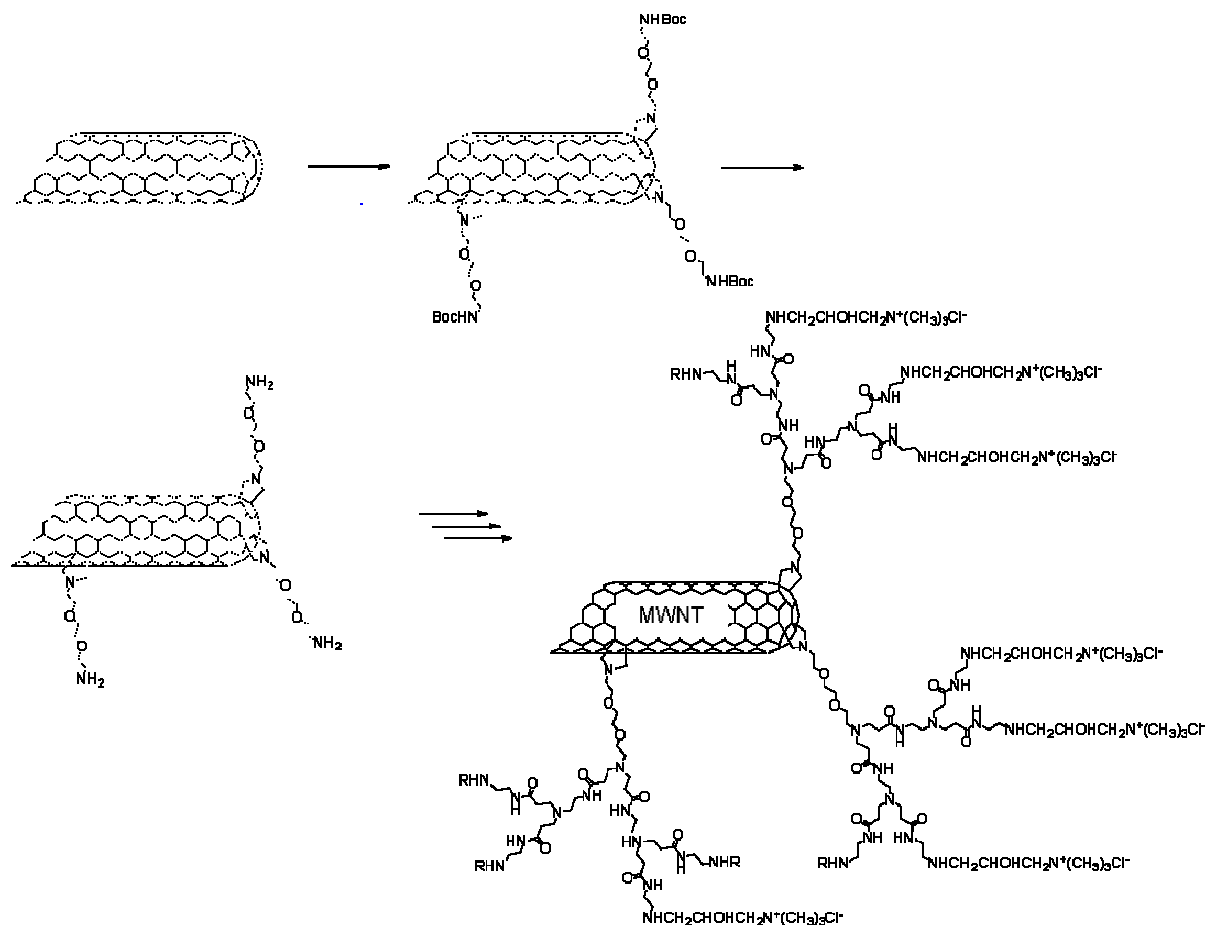
A great challenge of modern chemistry is the discovery of new processes to satisfy our energy demands for maintaining our lifestyle at no environmental cost. Molecular hydrogen has the potential to quench the world's energy thirst and can, in principle, be produced by the chemical splitting of the water molecule into its gaseous components,  $H_2$  and  $O_2$ .<sup>5</sup> In practice, production of  $H_2$  is hindered by the remarkable stability of  $H_2O$  itself, since the free energy required for the overall process is at least 1.23 eV.<sup>6</sup> Nature deals with chemical challenges by adopting very efficient nano-catalytic strategies. Indeed, natural photosynthesis promotes water splitting via a cascade of photo-driven catalytic events. The artificial challenge lies mainly in the complexity of the oxidative half reaction, ( $2H_2O \rightarrow O_2 + 4H^+ + 4e^-$ ), where the release of the  $O_2$  molecule couples an overall four-electron/four proton process, with oxygen-oxygen bond formation.<sup>7</sup> At the heart of the Photosystem II (PSII) enzyme, water oxidation is accomplished by a polynuclear metal-oxo cluster with four manganese and one calcium atom ( $Mn_4Ca$ ).<sup>8</sup> The adoption of a catalytic core, immobilized within a nano-structured environment is the strategy devised by Nature, to effect multiple/cascade transformations with high efficiency and minimal energy cost.<sup>9</sup> The design of a water-splitting synthetic center that mimics nature is a very ambitious goal and what is needed is a functional and stable catalyst. A promising innovation in the field has been reported in the recent discovery of a totally inorganic and highly robust tetraruthenate cluster that belongs to the class of polyoxometalate (POM) anions,  $M_{10}[Ru_4(H_2O)_4(-O)_4(-OH)_2(-SiW_{10}O_{36})_2]$  ( $M_{10}1$ ,  $M = Cs, Li$ ).<sup>10</sup> This complex has oxygen evolving activity, features a multi-metal oxide structure, and is easily obtained in high yield and gram quantities.<sup>8,11</sup> Water oxidation catalysis by **1** occurs in the presence of Ce(IV), introduced as a sacrificial oxidant, with remarkably high turnover frequencies ( $TOF = 450 \text{ cycles h}^{-1}$ ) and no deactivation. In this process, the four  $Ru^{IV}-H_2O$  groups, within the catalyst core, are able to mediate the  $4e^-/4H^+$  overall process, through sequential electron and proton loss in a relatively narrow potential range (redox potential levelling).<sup>8,12</sup> The POM embedded, tetra-Ru(IV)  $\mu$ -oxo core mimicks the oxygen-evolving complex of natural photosynthesis by undergoing four consecutive oxidation steps, before releasing oxygen.

In order to transfer the catalytic properties of **1** in a working device, we designed a functional interface based on the electrostatic interactions between **1**<sup>10</sup> and positively charged CNTs. Our approach aims at improving the electrical contact between the redox active centers and the surface of the electrode using MWNTs. These latter serve as conductive nanowire scaffolds to: (i) provide heterogeneous support to **1**; (ii) control the materials morphology; (iii) increase the surface area; (iv) funnel the sequential electron-transfer to the electrode, thus favoring energy dispersion and relieving catalytic fatigue. Furthermore, the good mechanical properties, thermal stability, and processibility upon chemical functionalization, provide additional advantages to the fabrication of carbon nanotube-based electrodes.<sup>19</sup> To this aim, we prepared the multi-positively charged, dendrimer-functionalized MWNTs reported in Scheme 1.

The assembly of organic and inorganic domains to yield **1@MWCNT** was performed via electrostatic scavenging at  $pH = 5$ , by exposure of **Li<sub>10</sub>1**, (0.4 - 1.6 mmol) to water soluble MWNTs decorated with polyamidoamine (PAMAM) ammonium dendrimers.

Prior to the deposition with polyoxometalates, the CNT derivatives were fully characterized by means of several techniques (TEM, TGA, Raman spectroscopy, AFM) proving the efficiency of functionalization. Afterwards, owing to the positive charges, the functionalized MWCNTs could serve to efficiently scavenge polyanions via electrostatic interactions. Straightforward techniques in water solutions were adopted to anchor the catalytically active **Ru<sub>4</sub>(POM)** to the positively charged PAMAM-modified MWCNTs (Figure 10). By rRaman (resonant Raman) spectra, it was demonstrated that the catalyst maintains its own structure once immobilized onto the CNT surface, while by means of high-resolution TEM analysis, it was confirmed the presence of metal-centered domains ascribed to **Ru<sub>4</sub>(POM)** on CNTs. These **Ru<sub>4</sub>(POM)** – CNT composites were deposited onto ITO electrodes to probe the catalytic activity by cyclic voltammetry. Electrodes doped with **Ru<sub>4</sub>(POM)** derivatives exhibited an oxidation at 0.9 V, followed by the onset of a catalytic wave at applied voltages  $> 1.10$  V, due to water oxidation. The superior performance of the nanostructured electrode is likely due to coupling the redox features of **Ru<sub>4</sub>(POM)** with the MWCNT, enabling

electrical wiring of the hybrid material. Indeed, turnover frequency values in the range 36-306 h<sup>-1</sup> were achieved depending on the applied overpotential: an appreciable catalytic current with a remarkable TOF (36 h<sup>-1</sup>) was observed beginning at  $\eta = 0.35$  V, and reached a peak performance of 306 h<sup>-1</sup> at  $\eta = 0.60$  V.<sup>1</sup> These results address the importance of hybrid interfaces/contacts to control and promote electron transfer events at heterogeneous surfaces.



**Scheme 1.** Schematic synthesis of dendrimer-functionalized MWNTs.

## Acknowledgements

The author thanks all his former and present co-workers for their dedicated work and his collaborators for providing useful exchange and friendship.

## References

1. Fabbro, A.; Villari, A.; Laishram, J.; Scaini, D.; Toma, F. M.; Turco, A.; Prato, M.; Ballerini, L. *Acs Nano* **2012**, *6*, 2041.
2. Cellot, G.; Cilia, E.; Cipollone, S.; Rancic, V.; Sucapane, A.; Giordani, S.; Gambazzi, L.; Markram, H.; Grandolfo, M.; Scaini, D.; Gelain, F.; Casalis, L.; Prato, M.; Giugliano, M.; Ballerini, L. *Nature Nanotechnology* **2009**, *4*, 126.
3. Lovat, V.; Pantarotto, D.; Lagostena, L.; Cacciari, B.; Grandolfo, M.; Righi, M.; Spalluto, G.; Prato, M.; Ballerini, L. *Nano Letters* **2005**, *5*, 1107.
4. Mazzatenta, A.; Giugliano, M.; Campidelli, S.; Gambazzi, L.; Businaro, L.; Markram, H.; Prato, M.; Ballerini, L. *Journal of Neuroscience* **2007**, *27*, 6931.
5. V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 26.
6. a) H. B. Gray, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 7; b) N. S. Lewis, D. G. Nocera, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 15729.
7. T. J. Meyer, *Nature* **2008**, *451*, 778.
8. a) B. Loll, J. Kern, W. Saenger, A. Zouni, J. Biesiadka, *Nature* **2005**, *433*, 1040; b) K. N. Ferreira, T. M. Iverson, K. Maghlaoui, J. Barber, S. Iwata, *Science* **2004**, *303*, 1831; c) J. Yano, J. Kern, K. Sauer, M. J. Latimer, Y. Pushkar, J. Biesiadka, B. Loll, W. Saenger, J. Messinger, A. Zouni, V. K. Yachandra, *Science* **2006**, *324*, 821.
9. L. Que Jr., W. B. Tolman, *Nature* **2008**, *455*, 333.

10. A. Sartorel, M. Carraro, G. Scorrano, R. De Zorzi, S. Geremia, N. D. McDaniel, S. Bernhard, M. Bonchio, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5006.
11. Y. V. Geletii, B. Botar, P. Kögerler, D. A. Hillesheim, D. G. Musaev, C. L. Hill, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3896.
12. A. Sartorel, P. Mirò, E. Salvatori, S. Romain, M. Carraro, G. Scorrano, M. Di Valentin, A. Llobet, C. Bo, M. Bonchio, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16051.
13. Toma, F. M.; Sartorel, A.; Iurlo, M.; Carraro, M.; Parisse, P.; Maccato, C.; Rapino, S.; Rodriguez Gonzalez, B.; Amenitsch, H.; Da Ros, T.; Casalis, L.; Goldoni, A.; Marcaccio, M.; Scorrano, G.; Scoles, G.; Paolucci, F.; Prato, M.; Bonchio, M. *Nature Chemistry* **2010**, *2*, 826.



14.

## Recent Advances in the Fluor Chemistry: From Basic Research to Clinic

Véronique Gouverneur

Professor of Chemistry. University of Oxford. Tutorial Fellow - Merton College (Oxford)  
[veronique.gouverneur@chem.ox.ac.uk](mailto:veronique.gouverneur@chem.ox.ac.uk)

Our research is dedicated to discovering new agents of medicinal value through major advances in fluorine chemistry.

(1) **Chemical Advances** for the synthesis of structurally and biologically compelling fluorinated molecules for applications in medicinal chemistry;

(2) **[<sup>18</sup>F]Radiochemical Advances** for the production of [<sup>18</sup>F]labelled biomarkers for applications in the molecular imaging (Positron Emission Tomography). Such advances are crucial to interrogate molecular interactions in organisms using radioemission imaging methods and to develop new synthetic [<sup>18</sup>F]labelled (bio)molecules tools to diagnose, monitor and treat diseases.

This lecture is focused on our contribution to [<sup>18</sup>F]radiochemistry. Currently, PET is not used to its full potential because of the difficulties associated with the production of [<sup>18</sup>F]radiotracers (<sup>18</sup>F is the most commonly used positron emitter for labelling). This is an important problem since one could not underestimate the value of PET as a tool to diagnose, monitor and treat diseases and to decrease the attrition rate in drug discovery. The challenges currently facing the pharmaceutical industry are unprecedented since it faces the lowest number of new chemical entity approvals and the most poorly populated late-stage R&D pipeline in recent history. PET can address questions central to drug development with biodistribution studies of drug molecules carrying positron-emitting radioisotopes or with competition studies using a radioligand that binds specifically to the target of therapeutic interest. Applications of PET imaging in early drug development can also suggest approaches to patient stratification for a personalised medicine able to deliver higher value from a drug after approval. For many years, [<sup>18</sup>F]radiochemistry was essentially confined to nucleophilic fluorination with SN<sub>2</sub> and SN<sub>Ar</sub> processes and electrophilic fluorination processes (fluorodestannylation) exploiting the reactivity of [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>. This limited range of reactions resulted from the well recognised challenges associated with [<sup>18</sup>F]radiochemistry: the half-life of <sup>18</sup>F is <109 minutes and the [<sup>18</sup>F]source (on which the radiochemical yield is based) is by large the less abundant component in a reaction. The few transformations that were available did not allow access to the many [<sup>18</sup>F]biomarkers and [<sup>18</sup>F]ligands currently needed to address oncological, cardiovascular and neurological disorders (diagnosis, monitoring and treatment of diseases), or to advance drug discovery. Our contribution consists of transformative advances in the development of enabling methodologies to label small molecules with the positron emitting radioisotope <sup>18</sup>F.

**A. Development of new [<sup>18</sup>F]reagents for nucleophilic and electrophilic [<sup>18</sup>F]fluorination.** Late stage [<sup>18</sup>F]fluorination of precursors presenting with increasing levels of structural and functional complexity requires the availability of a collection of [<sup>18</sup>F]reagents of tailored reactivity. Currently, [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> is used for the electrophilic [<sup>18</sup>F]fluorination of selected electron rich substrates but this highly reactive “[<sup>18</sup>F]F<sup>+</sup>” or “[<sup>18</sup>F]F<sup>-</sup>” source leads to indiscriminate fluorination and side reactions for most substrates. To address this problem, we have prepared [<sup>18</sup>F]-*N*-fluorobenzenesulfonimide ([<sup>18</sup>F]NFSi) and [<sup>18</sup>F]1-chloromethyl-4-fluorodiazonia-bicyclo[2.2.2]-octane *bis*(triflate) ([<sup>18</sup>F]Selectfluor *bis*(triflate)), two [<sup>18</sup>F]NF reagents of exceptional functional group tolerance and radiosynthetic scope leading to site selective electrophilic [<sup>18</sup>F]fluorination of a large range of substrates. These reagents were prepared from high specific [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> and we are currently developing methods to access these tamed reagents from [<sup>18</sup>F]fluoride. Such advance could extend the range of electrophilic [<sup>18</sup>F]fluorination altogether from research mode to global use, as all PET centres produce [<sup>18</sup>F]fluoride, but only a minority of centres are equipped to produce and handle [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>.

## **B. Transition metal mediated [<sup>18</sup>F]fluorination & [<sup>18</sup>F]trifluoromethylation – Stereoselective [<sup>18</sup>F]radiochemistry.**

Transition metal catalysts have been exploited extensively for introducing fluorine into organic compounds. Recent progress has generated an impressive number of methods for late stage fluorination of complex precursors. Remarkably, transition metals were never considered for [<sup>18</sup>F]F-C bond formation. We have demonstrated that transition metals are exquisite control tools to install <sup>18</sup>F chemo-, regio- and stereoselectively on a range of substrates. These seminal contributions include Ag-mediated electrophilic [<sup>18</sup>F]fluorination of arylstannanes and arylboronic acids using [<sup>18</sup>F]Selectfluor (*bis*)triflate, and regio- and stereoselective Pd- and Ir-mediated allylic nucleophilic [<sup>18</sup>F]fluorination leading to branched, linear *E* or linear *Z* [<sup>18</sup>F]labelled allylic fluorides. This work demonstrates that control over stereoselectivity is now within reach in the field of radiochemistry, opening the doors to asymmetric [<sup>18</sup>F]fluorination. This program has recently culminated with a new method to label [<sup>18</sup>F]F-DOPA from [<sup>18</sup>F]fluoride (not involving

[<sup>18</sup>F]<sub>2</sub>) upon cross-coupling of a boronic ester precursor with potassium [<sup>18</sup>F]fluoride and Kryptofix 222 in the presence of Cu(OTf)<sub>2</sub>(pyr)<sub>4</sub>. This method has attracted much attention in the radiopharmaceutical sector for its clinical significance. The process may streamline access to worldwide, and facilitate the production of <sup>18</sup>F ligands not within reach using known methods. We also developed a functional group tolerant Cu-mediated [<sup>18</sup>F]trifluoromethylation process allowing direct access to [<sup>18</sup>F]CF<sub>3</sub>(hetero)arenes from [<sup>18</sup>F]fluoride. The method exploits the combined use of [<sup>18</sup>F]fluoride and the key «difluorocarbene» entity and has already been used by industrial partners and collaborators to advance their PET-supported drug discovery projects.

### C. Umpolung Strategies for [<sup>18</sup>F]Radiolabelling

The coupling of electron-rich aromatic compounds with [<sup>18</sup>F]fluoride is an attractive strategy for the labelling of a myriad of radiotracers, but notoriously difficult to implement. We questioned the possibility to couple electron rich aryl precursors such as phenols with [<sup>18</sup>F]fluoride under oxidative conditions; the oxidant could impose a reactivity switch (umpolung) on phenol, an event leading to a reactive hypovalent aryl species capturing [<sup>18</sup>F]fluoride. This advance stands out as it is applicable to O-unprotected phenols and does not require the synthesis of complex precursors or the use of organometallic species or reagents. On a more fundamental level, the concept of «umpolung» may provide a generic strategy for the direct nucleophilic [<sup>18</sup>F]fluorination of the most challenging electron-rich substrates with readily available [<sup>18</sup>F]fluoride.

### D. [<sup>18</sup>F]Prosthetics for the Labelling of Small Molecules and Biomolecules

Strategies for the synthesis of [<sup>18</sup>F]-targets implemented to date are typically linear sequences of transformations designed with the aim of introducing the radio-label ideally in the last step or as late as possible. We have shown that convergent <sup>18</sup>F-radiochemistry allows for the assembly of functionalised <sup>18</sup>F-radiotracers from readily accessible [<sup>18</sup>F]prosthetics using multicomponent reactions. Ugi-4CR, Passerini-, Biginelli- and Groebke-3CR were successfully performed and these highly convergent reactions delivered, in high radiochemical yield and purity, structurally complex [<sup>18</sup>F]radiotracers with the label positioned on an aryl motif not responsive to nucleophilic aromatic [<sup>18</sup>F]fluorination. The concept of convergent [<sup>18</sup>F]radiosynthesis can be applied immediately by all PET imaging centres to access [<sup>18</sup>F]labelled small molecules and for site selective [<sup>18</sup>F]labelling of biomolecules. Pooled with the innovative purification strategy of fluorous detagging that we developed, the impact of this research is significant for PET, imaging applications beyond PET (multimodal probes) and for access to complex theranostics.

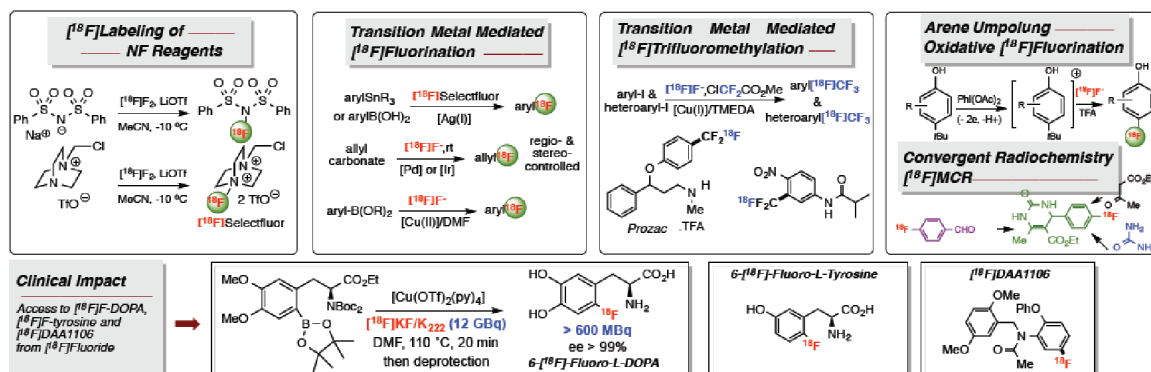


Figure 1.

### Selected References

- A General Copper-Mediated Nucleophilic <sup>18</sup>F fluorination of Arenes** M. Tredwell, S. M. Preshlock, N. J. Taylor, S. Gruber, M. Huiban, J. Passchier, J. Mercier, C. Génicot, V. Gouverneur\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (30), 7751.
- cis-Specific Hydrofluorination of Alkenylarenes under Palladium Catalysis by an Ionic Pathway** E. Emer, L. Pfeifer, J. M. Brown, V. Gouverneur\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (16), 4181.
- Enhanced Aqueous Suzuki-Miyaura Coupling Allows Site specific Polypeptide [<sup>18</sup>F]labeling** M. Gao, V. Gouverneur, B. Davis\* *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*(37), 13612.
- A Broadly Applicable [<sup>18</sup>F]Trifluoromethylation of Aryl and Heteroaryl Iodides for PET Imaging** M. Huiban, M. Tredwell, S. Mizuta, Z. Wan, X. Zhang, T. Lee Collier, V. Gouverneur,\* J. Passchier\* *Nature Chemistry* **2013** *5*, 941.
- Asymmetric Electrophilic Fluorocarbocyclization with Carbon Nucleophiles** J. R. Woltenshulme, J. Rosenqvist, O. Lozano, J. Ilupeju, N. Wurz, K. M. Engle, G. Pidgeon, P. R. Moore, G. Sandford, V. Gouverneur\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9796.
- Catalytic Hydrotrifluoromethylation of Unactivated Alkenes** S. Mizuta, S. Verhoog, K. M. Engle, T. Khotavivattana M. O'Duill, K. Wheelhouse, G. Rassias, M. Medebielle, V. Gouverneur\* *J. Am. Chem. Soc.* **2013** *135* (7), 2505.
- [<sup>18</sup>F]Fluorination of Arylboronic Ester using [<sup>18</sup>F]Selectfluor bis(triflate): Application to 6-[<sup>18</sup>F]Fluoro-LDOPA** I. S. R. Stenhagen, A. K. Kirjavainen, S. J. Forsback, C. G. Jørgensen, E. G. Robins, S. K. Luthra, O. Solin, V. Gouverneur\* *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1386.

**Regio- and Stereoretentive Synthesis of Branched, Linear (*E*)- and (*Z*)-Allyl Fluorides from Allyl Carbonates under Ir-Catalysis** E. Benedetto, M. Tredwell, C. Hollingworth, T. Khotavivattana, J. M. Brown, V. Gouverneur\* *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 89.

**[<sup>18</sup>F]Labeling of Arenes** M. Tredwell\* and V. Gouverneur\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11426–11438.

**Metal Free Oxidative Fluorination of Phenols with [<sup>18</sup>F]Fluoride** Z. Gao, Y. H. Lim, M. Tredwell, Lei Li, S. Verhoog, M. Hopkinson, W. Kaluza, T. Lee Collier, J. Passchier, M. Huiban, V. Gouverneur\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6733.

**Radiochemistry: Flipping Fluoride's Reactivity** V. Gouverneur *Nature Chemistry* **2012**, *4*, 152.

**Palladium-Catalyzed Allylic Fluorination** C. Hollingworth, A. Hazari, M. N. Hopkinson, M. Tredwell, E. Benedetto, M. Huiban, A. D. Gee, J. M. Brown,\* V. Gouverneur\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2613.

**Convergent <sup>18</sup>F radiosynthesis: A New Dimension for Radiolabelling** Lei Li, M. N. Hopkinson, R. Leuma Yona, R. Bejot, A. D. Gee, V. Gouverneur\* *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 123.

**Radiosynthesis and Evaluation of [<sup>18</sup>F]Selectfluor bis(triflate)** H. Teare, E.G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S. K. Luthra, V. Gouverneur\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6821.

**Fluorous Synthesis of <sup>18</sup>F-Radiotracers with [<sup>18</sup>F]Fluoride ion: Nucleophilic Fluorination as the Detagging Process** R. Bejot, T. Fowler, L. Carroll, S. Boldon, J. E. Moore, J. Declerck, V. Gouverneur\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 586.



15.

## Supramolecular Photosystems Based on Dye Aggregates

Frank Würthner

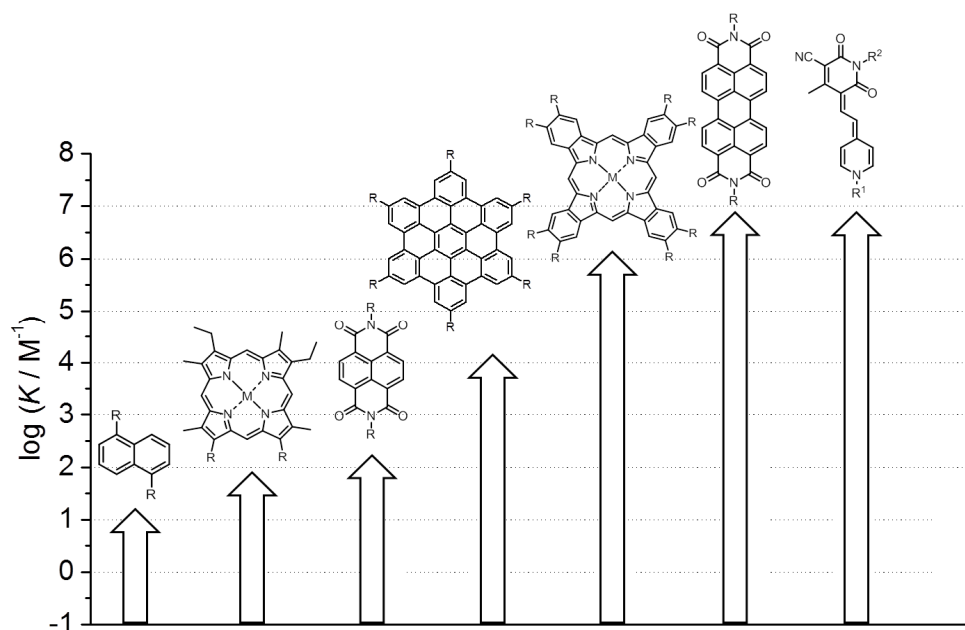
Universität Würzburg. Institut für Organische Chemie & Center for Nanosystems Chemistry. Würzburg, Germany

[wuerthner@chemie.uni-wuerzburg.de](mailto:wuerthner@chemie.uni-wuerzburg.de)

Research on dye molecules has been continuing to be at the forefront of new developments in chemistry owing to their versatile functional properties associated with  $\pi$ -conjugation. On a supramolecular level, appropriately controlled spatial arrangement of dyes enables pivotal functions in nature, the most intriguing examples being provided by the light-harvesting systems of purple and green bacteria which contain a large number of chlorophylls organized in cyclic arrays or tubular architectures by non-covalent interactions.<sup>1,2</sup> During the last years, our group as well as others have intensively investigated the organization of different classes of dyes by non-covalent forces<sup>3</sup> into desirable nanoscale architectures. Here I will provide insights into the utilization of different non-covalent forces for directing the self-assembly processes of chlorophyll, perylene bisimide, merocyanine and squaraine dyes. Some functional properties and applications associated with the spatial arrangement of the dyes in the aggregates will be discussed as well.

### Thermodynamics of Dye Aggregation

Dispersion, polarization and electrostatic forces contribute to what is often called  $\pi$ - $\pi$ -stacking interactions.<sup>4</sup> Owing to the typically planar scaffolds of dye molecules, the Gibbs energy of dye aggregation is in general strongly influenced by the size of the  $\pi$ -conjugated scaffold and on the choice of the solvent. Figure 1 shows experimentally observed binding constants (related to the Gibbs free energies by  $\Delta G^0 = -RT \ln K$ ) for some planar  $\pi$ -scaffolds.<sup>3</sup> In general the highest values are observed in aliphatic solvents and accordingly solvents like *n*-hexane and methylcyclohexane are most suitable to accomplish the transition from dye monomers into their self-assemblies.



**Figure 1.** Experimentally observed range of aggregation constants for the  $\pi$ - $\pi$ -stacking of selected  $\pi$ -scaffolds. The highest values (arrow heads) are typically observed in aliphatic solvents. Values in water are often even higher but were not included in the analysis due to the special contribution of the hydrophobic effect.



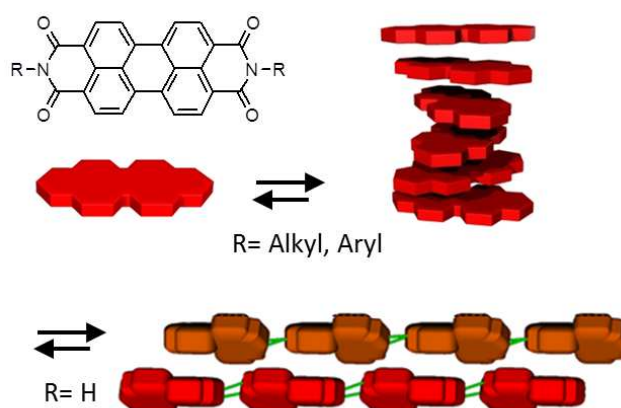
In contrast for chlorinated solvents such as chloroform the binding constants are often such low that even at high concentrations (as used in NMR spectroscopy) aggregation cannot be observed. Figure 1 reveals, however, that some dyes such as the perylene bisimides and in particular the merocyanines show much stronger aggregation than expected based on the molecular size. This is due to strong quadrupole (perylene bisimides) and dipole moments (merocyanines) which add to the mainly size-dependent dispersion forces. Accordingly, these classes of dyes are most suitable if defined dye aggregates are desired already in dilute solutions.

### **Chlorophyll Dyes**

As for all dye molecules,  $\pi$ - $\pi$ -stacking interactions contribute strongly to the Gibbs free energy for the self-assembly of chlorophyll dyes. However, for the only light harvesting system found in nature that does not rely on proteins for dye organization, i.e. the bacteriochlorophyll *c* self-assemblies in green bacteria, also coordination bonds between metal centers (magnesium or zinc ions) and hydrogen bonds between hydroxyl and carbonyl functional groups are observed.<sup>2</sup> These additional non-covalent interactions are not only important to increase the otherwise modest binding constant (Figure 1) but also to direct the dye packing into slipped stack arrangement with J-type excitonic coupling. The latter is of importance for rapid exciton transport along the dye manifold, thereby increasing the light harvesting efficiency. If similarly tailored chlorin scaffolds are synthesized, the self-assembly of these dyes leads indeed to dye aggregates that exhibit similar supramolecular structures and functional properties as those given in nature.<sup>5</sup> The possibility to self-assemble these dyes now also *in vitro* enables further studies such as on the self-assembly mechanism or on functional properties that are not exploited in nature. Among the latter are the outstanding conducting properties<sup>6</sup> that rival the best organic semiconductors and are by orders of magnitude higher than those observed for charge migration in DNA.

### **Perylene Bisimide Dyes**

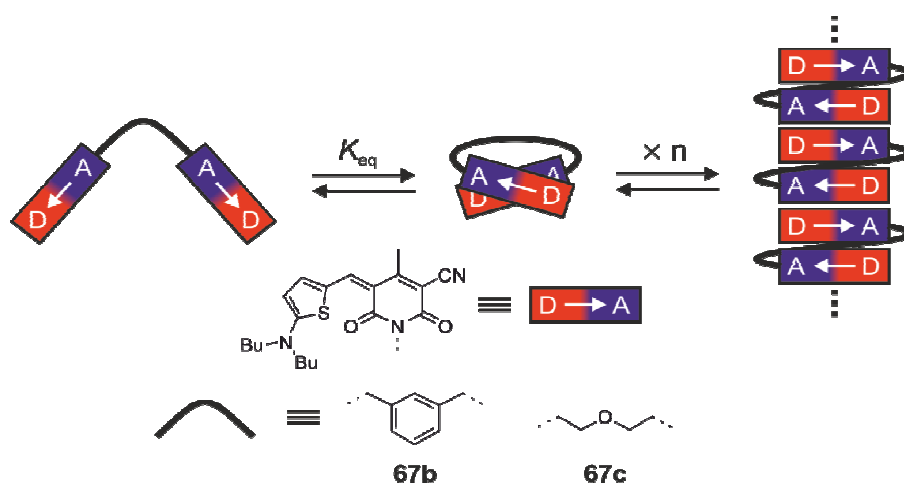
The binding constants for perylene bisimides (PBI) are high enough to observe their aggregation already in dilute solutions of aliphatic solvents ( $\sim 10^{-5}$  M as typically utilized for UV/Vis spectroscopy) or more concentrated solutions of halogenated solvents ( $\sim 10^{-3}$  M as typically utilized in NMR studies). Because of the color changes and concomitant changes in fluorescence intensity upon aggregation of these dyes the transition from monomeric to aggregated dyes can be observed already by the bare eye which might explain why these dyes evolved as the most studied ones in the field of supramolecular dye chemistry during the last decade.<sup>7,8</sup> The typical sandwich-type aggregate structures (so-called H-aggregates) of these dyes are, however, not ideal to maintain their high fluorescence quantum yields in the aggregated state and to support the transport of excitons similarly as for instance accomplished by natural and synthetic aggregates of bacteriochlorophyll *c*. For this reason also for perylene bisimides additional functional groups were implemented into the molecular structure to accomplish slipped stack architectures. The most simple and at the same time highly efficient approach is the utilization of hydrogen bonding between imide groups that can direct the self-assembly into J-aggregates with outstanding fluorescence quantum yields and the capability for long range exciton transport (Figure 2).<sup>8,9</sup>



**Figure 2.** Formation of different types of PBI aggregates in the absence (top) or in the presence (bottom) of hydrogen-bond assistance.

### Dipolar Merocyanine and Squaraine Dyes

For dipolar dyes a significant increase in binding constants is observed due to electrostatic interactions.<sup>3</sup> At the same time dipole-dipole interactions direct the antiparallel packing of these dyes in centrosymmetric dimer architectures. This particular feature was responsible for the failure of many of these dyes in the 1990s in nonlinear optics where the dyes need to be oriented by means of their dipole moments by electric fields. On the other hand the formation of antiparallel dimers proved recently to be very favorable for the utilization of merocyanine dyes in organic electronics and photovoltaics where dipolar disorder compromises the charge carrier transport.<sup>10</sup> Our current activities are directed to the construction of bulk heterojunction solar cells by a bottom-up approach starting from small molecules whose self-assembly pathways are pre-determined by their molecular structure,<sup>11</sup> as illustrated by the folding-driven self-assembly of bis-merocyanines in Figure 3.<sup>12</sup> Furthermore, solution-shearing protocols could be utilized to obtain self-assembled thin films of dipolar squaraine dyes with J-type excitonic coupling and high charge carrier mobility in organic transistor devices.<sup>13</sup>



**Figure 3.** If connected with appropriate tethers, folding-driven self-assembly of dipolar merocyanine is observed leading to well-defined dye stacks.

### References

1. R. J. Cogdell; A. Gall; J. Köhler, *Q. Rev. Biophys.* **2006**, *39*, 227.
2. T. S. Balaban; H. Tamiaki; A. R. Holzwarth, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *258*, 1.
3. Z. Chen; A. Lohr; C. R. Saha-Möller; F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564.
4. C. A. Hunter, *Chem. Soc. Rev.* **1994**, *23*, 101.
5. S. Sengupta; F. Würthner, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2498.
6. S. Sengupta; D. Ebeling; S. Patwardhan; X. Zhang; H. Berlepsch; C. Böttcher; V. Stepanenko; S. Uemura; C. Hentschel; H. Fuchs; F. C. Grozema; L. D. A. Siebbeles; A. R. Holzwarth; L. Chi; F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6378.

7. Reviews: a) F. Würthner, *Chem. Commun.* **2004**, 1564; b) D. Görl; X. Zhang; F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6328.
8. T. E. Kaiser; V. Stepanenko; F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6719.
9. F. Würthner; T. E. Kaiser; C. R. Saha-Möller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3376.
10. H. Bürckstümmer; E. V. Tulyakova; M. Deppisch; M. R. Lenze; N. M. Kronenberg; M. Gsänger; M. Stolte; K. Meerholz, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11628.
11. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, Wiley-VCh, Weinheim, **1995**.
12. A. Zitzler-Kunkel; M. R. Lenze; K. Meerholz; F. Würthner, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2071.
13. M. Gsänger; E. Kirchner; M. Stolte; C. Burschka; V. Stepanenko; J. Pflaum; F. Würthner, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2351.

### **Acknowledgements**

The author thanks all his former and present co-workers for their dedicated work and his cooperation partners for providing further insights into the optical and electronic properties of dye aggregates and their application in functional devices. DFG, BMBF, BASF SE, Humboldt foundation, Fonds der Chemischen Industrie and the State of Bavaria are acknowledged for financial support.



16.

## Dynamic Molecular Systems, molecular switches & motors

**Ben L. Feringa**

Stratingh Institute for Chemistry, Zernike Institute for Advanced Materials & Center for Systems Chemistry. University of Groningen. Groningen, Netherlands  
[b.l.feringa@rug.nl](mailto:b.l.feringa@rug.nl), [www.benferinga.com](http://www.benferinga.com)

In our body a fascinating collection of ingenious catalysts, molecular motors and machines make it possible that our cells divide, that we can use our muscles and that the consumption of ATP can be used to generate force and mobility. Integrated catalytic cycles, molecular information storage and retrieval, triggering and signal transduction and repair mechanisms are among the challenges ahead in the design of complex artificial molecular systems. Chemical systems ultimately require control over structure, organization and function of multi-component molecular assemblies at different hierarchical levels. Particular challenging is the design of responsive and dynamic systems that adapt to a certain input signals and the control of molecular motion at the molecular and nanoscale. Design, synthesis and functioning of dynamic molecular systems are discussed with an emphasis on photochemical switching and light-driven rotary motion.

### Dynamic molecular systems

In order to operate as an integrated molecular system with a particular function, several molecular components have to be assembled together in a proper way. Each individual component has its specific function and together the entire systems performs a new task. This is illustrated in a light-responsive nanovalve based on an MscL –membrane channel protein complex.<sup>1</sup> Using a combination of covalent modification of the protein and supramolecular assembly of the modified channel in the membrane of a vesicle an artificial biohybrid delivery system was designed (Figure 1). Towards this goal the mechanosensitive channel (MscL) of high conductance from the bacterial cell wall was chosen. It operates as a pressure valve for the cell preventing damage due to osmotic shock by opening a tightly closed protein channel into a 3-4 nm pore. The MscL-protein complex consists of a pentamer assembly. At specific positions in the protein the amino acid cysteine was installed using standard genome techniques allowing covalent coupling of photoswitches. By strategically attaching a spiropyran photochromic unit to the constriction zone we envisioned that the photochemical ring opening to the zwitterionic merocyanine would induce sufficient repulsion between the five dipolar units to open the MscL channel.

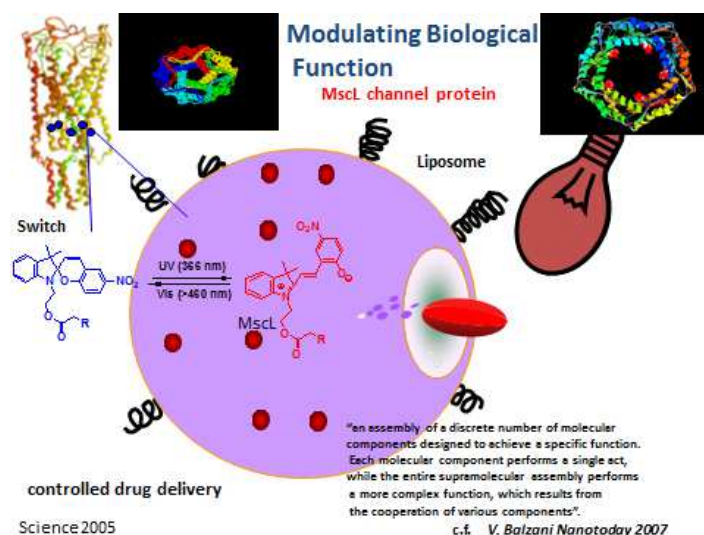


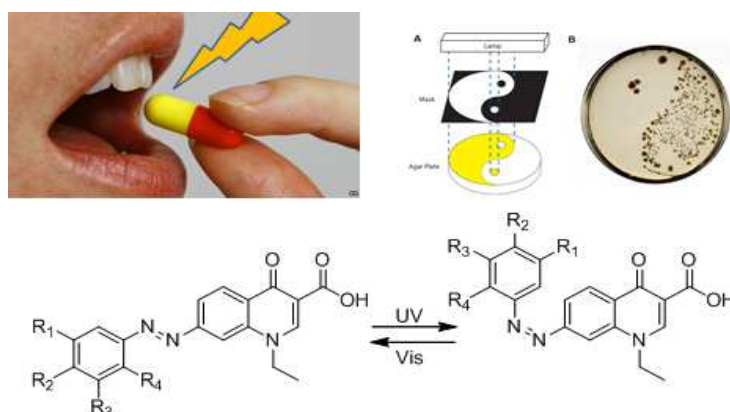
Figure 1. Dynamic system based on light-switchable MscL channel protein in vesicle bilayer.

The proper functioning of the biohybrid switching systems was determined by UV/Vis spectroscopy while channel opening was quantified by electrophysiological measurements using patch-clamp techniques. Reconstitution into the bilayer of a giant vesicle, loaded with calcein as a self-quenching fluorescent dye, was followed by photochemical ring-opening and ring-closed of the channel. The release of the vesicle load was monitored by fluorescence. The entire ensemble of modified protein in the vesicle wall functions shows the proof of principle of a light-responsive nanovalve. It shows also prospects as drug delivery systems the release of which can be controlled non-invasively by light. A next

major challenge is to functionalise this supramolecular responsive molecular system with recognition entities e.g. to target tumor cells.

## Photopharmacology

Ranging from the process of vision to photosynthesis photochemical processes have a prominent position in nature. The ability to control of biological function with light holds great promise for non-invasive interference with biological pathways. In contrast to optogenetics, relying on genetically installing a photoactive protein in the organism, using small molecule light-responsive systems feature the advantages of common drugs. In the new field of photopharmacology, photochromic units are incorporated in a bioactive (drug) molecule. The presence of a photochromic unit allows non-invasive control of biological activity with high spatial-temporal precision. The ideal situation is that the drug can be activated and deactivated on demand reducing adverse effects, achieve high precision in drugs action, regulated dosage and allow studying pharmacodynamics effects in a responsive manner. Towards this goal broad spectrum quinolone antibiotic Ciprofloxacin was modified by replacing the heterocycle with an azo benzene unit.<sup>2</sup> Photochemical switching between trans (inactive) and cis (active) isomers allowed the antibacterial activity to be controlled by light. The distinct difference in activity that was obtained in a reversible manner was used to control cell growth and pharmacokinetic studies.

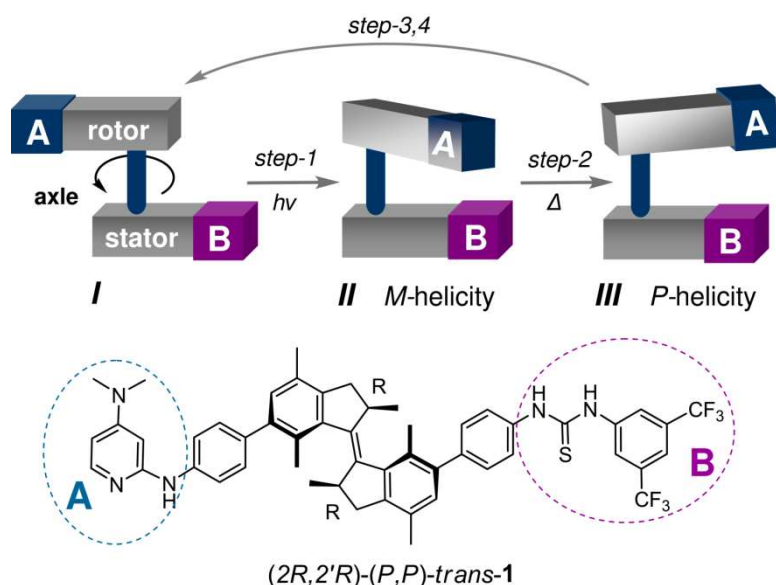


**Figure 2.** Photopharmacology; Off-On switching of a quinolone antibiotic and bacterial patterning with light.

As build-up of antibiotic resistance is a serious health problem for humanity it is rewarding to see that loss of antibiotic activity could be controlled through tuning of the half-life of the thermal back isomerization to the inactive trans-form. In addition bacterial cell growth could be patterned via common mask techniques. The use of switchable antibiotics, as shown here, holds promise for control of infections without adverse effects on other bacterial populations, reducing the pressure for antibiotic resistance and control of biofilm formation. Also up-or down regulation of biological pathways (light-controlled regulation of concentration) offers attractive prospects for chemical and cell biology studies. Recently incorporation of photoswitches in Bortezomib, a clinically used antitumor agent, allowed light-controlled regulation of proteasome activity. In a different approach diarylethene photochemical switches were used to regulate energy transfer from porphyrins. As a consequence singlet oxygen formation could be controlled, which is essential in photodynamic therapy.

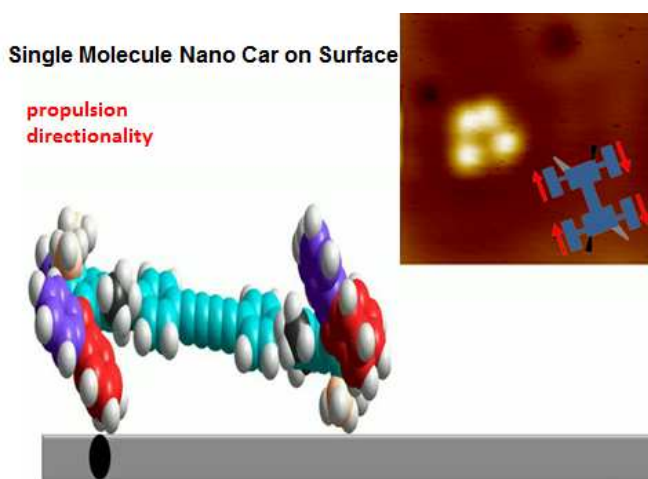
## Molecular rotary motors

The construction of molecular motors and molecular machines is a major contemporary endeavor in nanoscience as these systems will power future nanomachines and robots. We designed the first light-driven unidirectional rotary motor based on chiral overcrowded alkenes.<sup>3</sup> The combination of two photochemical cis-trans stilbene like isomerization processes in combination with two thermal, energetically downhill, isomerization processes complete a four stage full rotary cycle. The direction of rotation, clockwise or counterclockwise, is governed by the chirality of the photoactive molecule. By controlling steric and electronic parameters the rate determining thermal isomerization step could be tuned and half-lives for rotation between hours and nanoseconds could be achieved. Furthermore microobjects could be rotated by the nanomotors.<sup>4</sup> By introducing rods of different lengths and flexibility as well as using solvents of various polarities and viscosities it was demonstrated that these modified motors act as molecular stirrers. The rotation is governed entirely by entropy effects with a dominant role for solvent viscosity.<sup>5</sup>

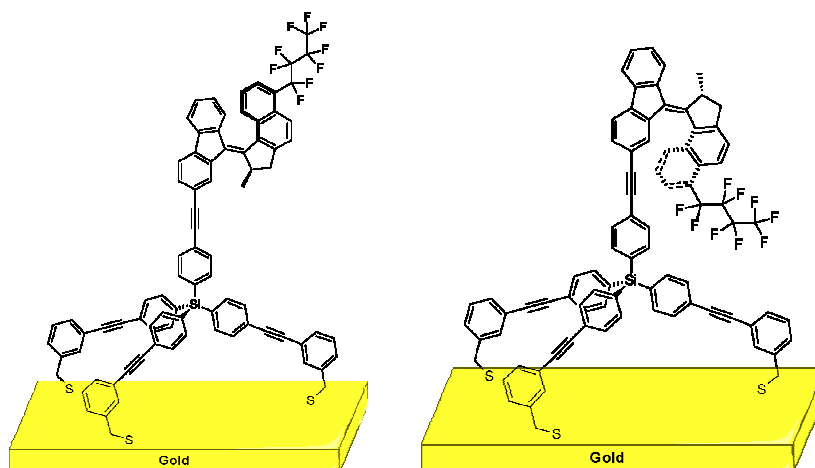


**Figure 3.** A photoswitchable chiral organocatalyst based on a first generation molecular motor. In state I racemic product is formed, in state II the R-enantiomer while in state III the S-enantiomer is preferably obtained.

Rotary molecular motors were also used as multistage chiral catalysts for enantioselective transformation.<sup>6</sup> It was shown that a first generation motor with organocatalytic groups could be switched between three stages producing racemic (R,S) or each enantiomer (R or S) of the chiral product of an organocatalytic conversion preferentially (Figure 3).



**Figure 4.** Molecular nanocar on copper surface



**Figure 5.** Altitudinal

surface that induce change in wettability upon irradiation.

molecular motors on

A major fundamental challenge is to use rotary motion to induce translational motion. Toward this goal a molecular four-wheel nanocar was constructed.<sup>7</sup> Four rotary motors were connected as wheels to the central frame. Using STM to charge the motors the nanocar was made to move across a Cu-surface at 7K. It was established that the design of the car was crucial for control of directionality. The meso-system in which opposing wheels rotate clockwise, respectively counterclockwise, makes a more linear movement while the homochiral system shows a more random movement. This is the first example in which autonomous translation motion across a surface at the molecular level is achieved based on an intrinsic motor function. In addition, control of directionality was achieved to some extent by precise stereochemical control over the architecture of the molecular system.

A further important challenge is the assembly of motors on surfaces to allow the dynamic systems to interface to the outside (macro-)world. Molecular motors were assembled to different surfaces (gold, quartz, silicium) via distinct anchoring strategies.<sup>8</sup> These include thiols for the formation of SAMs to gold and click chemistry to covalently attach acetylene functionalized motors to azide- modified quartz surfaces. In addition different legs, e.g. dipods, tripods and tetrapods, were used to control anchoring and orientation. This allowed the construction of the first nanoscale light – powered “Windmill” park by assembly of monolayers of unidirectional rotating motors. The use of hydrophobic groups, like perfluoroalkyls, to the rotor part enabled reversible change in wettability of these motor functionalized surfaces.<sup>9</sup> These designs are important steps toward smart and responsive surfaces.

## References

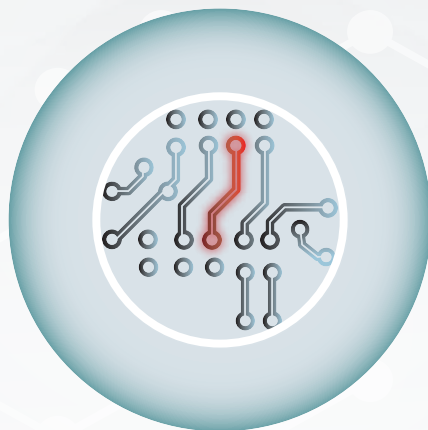
1. A. Koçer, M. Walko, W. Meijberg, B.L. Feringa, *Science*, **2005**, *309*, 755
2. W. A. Velema , J. P. van der Berg , M. Hansen , W. Szymanski , A. Driessen , B. L. Feringa, *Nature Chemistry*, **2013**, (DOI: 10.1038/nchem.1750)
3. N. Koumura, R. W. J. Zijlstra, R. A. van Delden, N. Harada, B. L. Feringa, *Nature* **1999**, *401*, 152.
4. R. Eelkema, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Katsonis, B. Serrano Ramon, C. W. M. Bastiaansen, D. J. Broer, B. L. Feringa, *Nature*, **2006**, *440*, 163.
5. J. Chen; J. C. M. Kistemaker; J. Robertus; B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14924 (DOI: 10.1021/ja507711h).
6. J. Wang, B. L. Feringa, *Science*, **2011**, *331*, 1429.
7. T. Kudernac, N. Ruangsupapichat, M. Parschau, B. Macia, L. N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K.-H. Ernst, B. L. Feringa, *Nature*, **2011**, *479*, 208.
8. R. A. van Delden, M. K. J. ter Wiel, M. M. Pollard, J. Vicario, N. Koumura, B. L. Feringa, *Nature*, **2005**, *437*, 1337.
9. K.-Y. Chen; O. Ivashenko; G. T. Carroll; J. Robertus; J. C. M. Kistemaker; G. London; W. R. Browne; P. Rudolf; B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3219.

# MATERIALS TO DRIVE INNOVATION



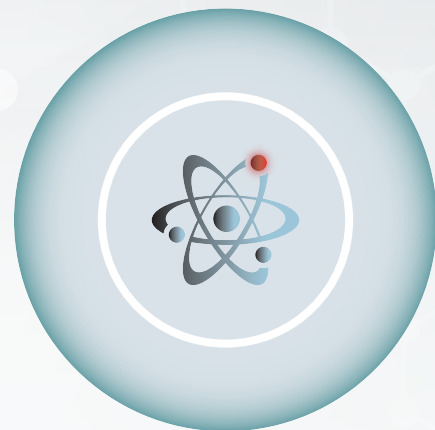
## BIOMEDICAL

- Materials for drug delivery, bone and tissue engineering
- PEGs, biodegradable and natural polymers
- Functionalized nanoparticles
- Block copolymers and dendrimers
- Nanoclays



## ELECTRONICS

- Nanowires
- Printed electronics inks and pastes
- Materials for OPV, OFET and OLED
- Nanodispersions
- CNTs and graphene
- Precursors for PVD, CVD and sputtering



## ENERGY

- Electrode and electrolyte materials for batteries and fuel cells
- Hydrogen storage materials, including MOFs
- Phosphors
- Thermoelectrics
- Nanomaterials
- Precursors for nanomaterials and nanocomposites

Find more information on our capabilities at  
[aldrich.com/matsci](http://aldrich.com/matsci)

*Enabling Science to  
Improve the Quality of Life*

Order/Customer Service: [sigma-aldrich.com/order](http://sigma-aldrich.com/order)  
Technical Service: [sigma-aldrich.com/techservice](http://sigma-aldrich.com/techservice)  
Development/Custom Manufacturing Inquiries **SAFC** [safcglobal@sial.com](mailto:safcglobal@sial.com)  
Safety-related Information: [sigma-aldrich.com/safetycenter](http://sigma-aldrich.com/safetycenter)

**World Headquarters**  
3050 Spruce St.  
St. Louis, MO 63103  
(314) 771-5765  
[sigma-aldrich.com](http://sigma-aldrich.com)