



## Química, una Ciencia en Peligro



Entrevista Miquel A. Pericàs

Nano-radiotrazadores de óxido de hierro: Aproximación multidisciplinar a la imagen molecular, por Juan Pellico, Jesús Ruiz-Cabello y Fernando Herranz

Aplicaciones en catálisis homogénea de derivados bis(alilo) de rutenio(IV), por Javier Francos y Victorio Cadierno

## 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*

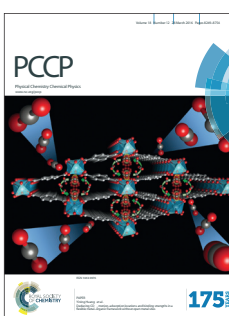
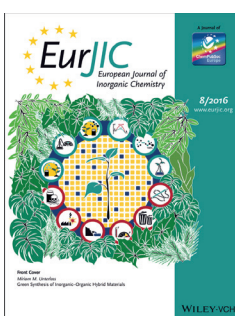
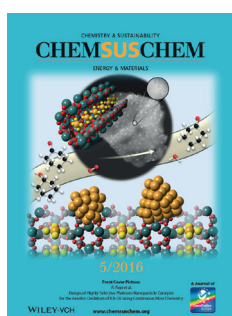
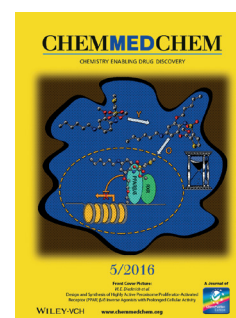
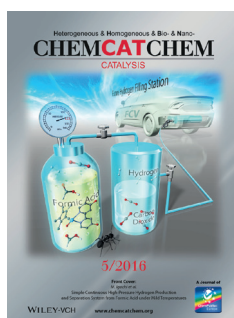
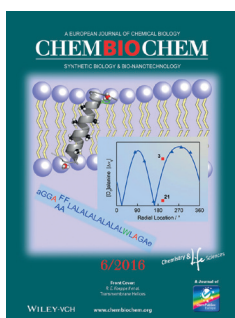
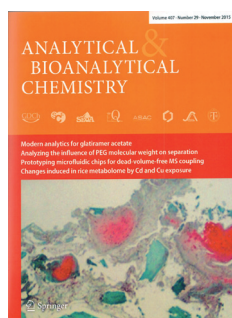
### Secretaría Editorial

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

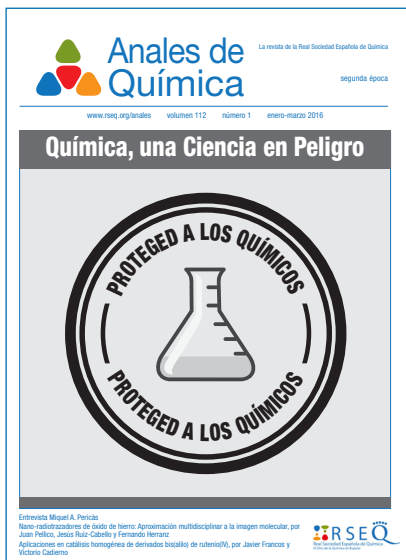
Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense Ciudad Universitaria.  
28040 Madrid  
Tel (+34) 913 944 356. Fax (+34) 915 433 879



## Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química



**Sumario**



Composición y producción:

Moisés Fernández  
Edinova Taller Editorial

<b>Editorial</b> .....	4
<i>Miguel Ángel Sierra</i>	
<b>Carta del Presidente</b> .....	5
<i>Jesús Jiménez Barbero</i>	
<b>Cartas al editor</b>	
A propósito del artículo de Miguel Valcárcel en la sección “La química española vista por sus protagonistas” por Manuel Martín Lomas .....	6
<b>Entrevista Miquel A. Pericàs</b> .....	7
<i>Sonsoles Martín Santamaría y Miguel Ángel Sierra</i>	
<b>Investigación Química</b>	
Nano-radiotrazadores de óxido de hierro: Aproximación multidisciplinar a la imagen molecular ..	15
<i>Juan Pellico, Jesús Ruiz-Cabello y Fernando Herranz</i>	
Aplicaciones en catálisis homogénea de derivados bis(alilo) de rutenio(IV) .....	24
<i>Javier Francos y Victorio Cadierno</i>	
<b>Historia de la Química</b>	
Eugène Souberain: Descubrimiento del cloroformo y otros compuestos clorados .....	35
<i>Jaime Wisniak</i>	
<b>Enseñanza de la Química</b>	
El documental como recurso didáctico y el decrecimiento como tema debate en el estudio de las Ciencias Ambientales .....	41
<i>Nuria Ruiz Morillas</i>	
<b>Noticias de la RSEQ</b> .....	46
<b>Obituario</b> .....	48
Juan Francisco García de la Banda	
Rafael Usón Lacal	

Miguel Ángel Sierra

Hace muchos años leí una novela de ciencia ficción que empezaba “el hombre es una especie en peligro de extinción”. Ahora, al leer la noticia de que el equipo de gobierno de la Universidad de Berkeley estaba considerando la posibilidad de cerrar su Facultad de Química (*Chem. & Eng News* **2016**, *94(10)*, 9), me vino a la memoria esa frase, en su versión “el químico es una especie en peligro de extinción”.

Como en todas las extinciones siempre hay unos signos preliminares: Margaret Thatcher sacrificando, en aras de la economía y del neo-liberalismo, una parte importante de la química británica en los años 80 del siglo pasado, integrando las Facultades de Química en otras con “mayores perspectivas de futuro”. También aparecieron “eminentes” gurús de la química afirmando en artículos excepcionalmente bien referenciados que la Química era una área madura y cerrada que no depararía demasiadas sorpresas. Paralelamente, hemos sido testigos del desprecio por la enseñanza de la Química en las escuelas, que llegó a límites tales que prácticamente desapareció de los planes de estudio. Pero el más claro de los augurios no vino, ni de los políticos ni de los recortes económicos, sino de nosotros mismos, que no supimos dar una respuesta contundente a lo que estaba pasando.

¿Es una cuestión de arrogancia? Todos y cada uno de nosotros decimos que la Química es la Ciencia Central (así, con mayúsculas) de la que se nutren todas las demás. Si es así ¿por qué somos al mismo tiempo la ciencia socialmente más despreciada? La “Ciencia Impura” en el mal sentido de la palabra. Seguro que hay muchas otras razones, pero está claro que no supimos (ni sabemos) hacer llegar a la sociedad que los motivos por los que los ríos se llenaron de espuma y la contaminación azotó al planeta en el siglo xx, fue porque se exigió a la ciencia e ingeniería químicas dar respuesta a retos de los que dependía el futuro de la humanidad con las herramientas disponibles en aquellos tiempos. Los químicos hicieron (hicimos) lo que se les pidió, pero ahora pagamos el precio de escuchar comentarios despectivos del tipo “esto tiene Química” o, peor aún, “nuestro producto no contiene químicos” (sic.). Ahora está en nuestras manos no solo remediar el estropicio sino también, si fuera posible, mejorar la situación. ¿Es tan difícil hacer ver a la sociedad que de los diez retos que la ONU ha puesto a la ciencia para el milenio, resolver nada menos que nueve está en manos de la Química? Debe de serlo, porque no veo que los químicos aparezcam por ningún sitio en esos retos.

En segundo lugar nuestra disciplina lleva consigo su propia semilla de destrucción. Ninguna otra disciplina exige tanto a sus miembros para publicar sus resultados ni para conseguir fondos para financiar su investigación. Uno de mis maestros decía que “somos una ciencia



cainita”, refiriéndose a cómo nos destrozamos unos a otros, en publicaciones y en comisiones para asignar fondos de investigación. Este rigor que, afortunadamente, está en nuestros genes y que nos define como disciplina, puede ser malinterpretado. He visto a Premios Nobel de otras disciplinas impartir conferencias científicas que parecían más una presentación de dibujos animados para niños, que una ponencia científica seria. El público aplaudía a rabiar. Cuando entro en un Museo de Ciencias Naturales veo unos esqueletos de dinosaurios impresionantes que, para mi desilusión, resultan estar contruidos sobre dos huesos fósiles y no completos. El resto es escayola. ¿Os imagináis enviar un artículo de química en el que el 80% de la masa no exista, ni se pueda medir, pero que sea necesaria para explicar tu reacción? Las carcajadas del editor llegarían a tu despacho sin necesidad de e-mail.

Por último, nuestro papel como Ciencia Central nos está diluyendo. Está claro que para abordar problemas serios en la ciencia del siglo xxi es necesaria una investigación inter- y multidisciplinar. Sin embargo, me pongo en guardia cuando escucho Ciencia de los Materiales, Ciencias Moleculares, Nanotecnología, y todas las “Bios” que se os ocurran. ¿Cuándo dejaron todas estas disciplinas de ser Química, o la Química una parte fundamental de ellas? Probablemente, cuando dejamos de ser lo que somos y pretendimos ser lo que no somos. No hay ciencia más versátil ni más integradora que la nuestra, pero o nos despertamos y se lo hacemos saber, tanto a la sociedad como a los colegas de otras disciplinas, o desapareceremos como los dinosaurios. Seguro que ellos tampoco sabían que se estaban extinguiendo.

Gracias por leer

MIGUEL Á. SIERRA  
Editor General de *Anales de Química*

Jesús Jiménez Barbero

Queridos socios,

Estamos ya inmersos en 2016, un año importante para todos nosotros, desde lo individual a lo colectivo. No voy a entrar aquí a exponer mi visión sobre lo que está sucediendo a nuestro alrededor. Os escribo simplemente como Presidente de la RSEQ. Por tanto, desde una perspectiva reduccionista, quiero pensar que, independientemente de lo que suceda en estas semanas próximas, tanto en lo político como en lo social, nuestra RSEQ camina hacia un futuro mejor, sostenido y sostenible.

Desde mi punto de vista, es evidente que la química, como la ciencia, está evolucionando rápidamente. Aparecen, o se hacen más visibles, nuevas fronteras. Este hecho va asociado a la aparición de nuevos perfiles profesionales, investigadores y docentes, llenos de ilusión, pasión e inquietud. Científicos emergentes que hacen que la RSEQ se beneficie y enriquezca. Pertenece a una sociedad viva, con centenares de socios llenos de fuerza creativa y con ganas de asumir los riesgos que mañana proporcionarán muchas alegrías. Desde nuestras raíces, podemos usar nuestra fuerza y convicción como mecanismo de crecimiento.

Sin embargo, para seguir creciendo, es también necesario afianzar nuestras raíces.

Es necesario atraer a los jóvenes a la RSEQ. Debemos seguir creando la cultura de que pertenecer a una sociedad científica es un honor y un privilegio. Nos proporciona el sentido de pertenencia. Es algo que nos enlaza con el resto de la comunidad científica y que nos permite sentir un compromiso. Ser socio de la RSEQ no termina al pagar la suscripción. La RSEQ no es un producto comercial. No es algo que, si no nos da nada a cambio, no nos compensa el gasto. Lo que se da y lo que se trabaja por la RSEQ revierte en la sociedad. Tanto en nuestra co-



munidad científica y docente como, por extensión, en la sociedad, en su sentido más amplio. Es por esto por lo que nuestra pertenencia a la RSEQ tiene un valor añadido. Crear esta cultura de pertenencia es labor de todos nosotros. Del Presidente y la Junta, de los Grupos Especializados y de las Secciones Territoriales. De todos y cada uno de sus socios: muchas gracias.

JESÚS JIMÉNEZ BARBERO  
Presidente de la Real Sociedad Española de Química

## A propósito del artículo de Miguel Valcárcel en la sección “La química española vista por sus protagonistas”

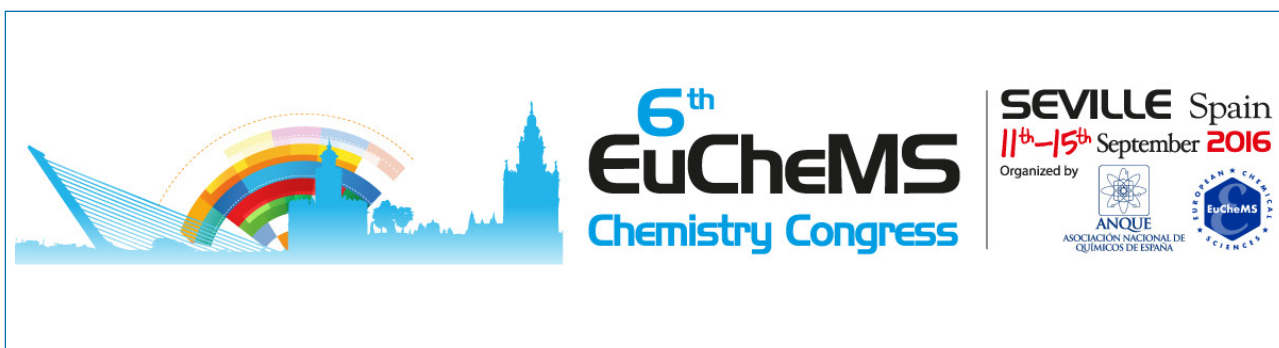
Manuel Martín-Lomas

He leído con sorpresa el artículo de Miguel Valcárcel publicado en la sección “La química española vista por sus protagonistas” del último número de *Anales* y pienso que ese artículo nunca debiera haberse publicado en la referida sección. El autor no ha pretendido, en ningún momento, dar una visión sobre la evolución de la investigación química en nuestro país, basada en su propia experiencia sino, según confiesa en los primeros párrafos, “desarticular con argumentos objetivos y bien fundamentados” a una “casta” de “prepotentes” e “incapaces de la más mínima autocrítica” que, en su opinión, no reconoce suficientemente la importancia de la química analítica en España ni la calidad profesional de los que la cultivan.

Aunque, aparentemente, el artículo se haya escrito como respuesta a los publicados por Font y Elguero en la susodicha sección, ni su contenido ni su tono me parecen apropiados para un espacio que se abrió con la finalidad de hacer llegar a las nuevas generaciones la experiencia de los que estamos al final del recorrido y nuestra visión personal de la evolución de la investigación química en

España en nuestros respectivos ámbitos. Se supone que los que fuimos testigos del profundo cambio experimentado por nuestro sistema de ciencia y tecnología y, gracias a él, pudimos contribuir con los medios adecuados a situar a nuestro país en una posición honrosa en el mundo de la investigación química tenemos algo que contar a los que no vivieron esos años.

Por supuesto que Miguel Valcárcel tiene todo el derecho a expresar libremente lo que piensa sobre la escasa consideración en que, a su entender, algunos colegas e instituciones tienen a la química analítica, pero, para semejante alegato, la revista debía haberle ofrecido una tribuna distinta, quizás una carta al editor con la extensión adecuada, y no un espacio destinado a informar y tratar de enriquecer a nuestros colegas más jóvenes con la experiencia de los que llevamos más de medio siglo entre matraces. Otra cosa es que uno esperaría un mensaje diferente de alguien que en reconocimiento a sus indudables méritos como químico analítico ocupa, con todo merecimiento, un sillón en la Academia.



**6<sup>th</sup> EuChemS Chemistry Congress**

**SEVILLE Spain**  
**11<sup>th</sup>-15<sup>th</sup> September 2016**

Organized by

ANQUE  
ASOCIACIÓN NACIONAL DE QUÍMICOS DE ESPAÑA

EUROPEAN CHEMICAL SOCIETY  
EuChemS

Las cartas al editor no requieren invitación y deben enviarse directamente a Miguel Á. Sierra: [sierraor@ucm.es](mailto:sierraor@ucm.es)

## Miquel A. Pericàs

Miquel A. Pericàs Borondo nació en Palma de Mallorca en 1951. Estudió Ingeniería Química en el Instituto Químico de Sarrià y Química en la Universidad de Barcelona, obteniendo su título de Doctor en Ciencias Químicas en 1979 bajo la dirección del profesor Fèlix Serratosa. Realizó estudios posdoctorales en el CSIC con el profesor Francesc Camps, trasladándose después al Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Barcelona en 1980 como Profesor Adjunto. Es Catedrático de Química Orgánica desde 1991. En junio de 2000 fue nombrado director del Institut Català d'Investigació Química (ICIQ). Durante su trayectoria profesional, el profesor Pericàs participó en la puesta en marcha del Parc Científic de Barcelona y del IRB Barcelona, y es socio fundador de Enantia, S. L.

Miquel Pericàs ha recibido en el año 2000 la "Distinció de la Generalitat de Catalunya per a la Promoció de la Recerca Universitària", en el año 2001 el premio de Química Orgánica-Janssen-Cilag de la Real Sociedad Española de Química y en 2005 la medalla Narcís Monturiol de la Generalitat de Catalunya al Mérito Científico y Tecnológico.

La entrevista con el profesor Pericàs tuvo lugar el día 20 de noviembre de 2015 en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC en Madrid.

### “La universidad pública tenía fama de «poco orden»”

—Miquel, en estas entrevistas siempre empezamos con una parte más personal. ¿Qué o quiénes te llevaron a estudiar Química?

Quizá una idea romántica de lo que es la investigación. Me interesaba poder resolver problemas y, quizá por la influencia de dos profesores que tuve en Bachillerato, me pareció que la Química era algo en lo que quería profundizar, que era todo muy mágico, como los conceptos de la teoría atómica, y por ahí me fui.

—Te licenciaste en el Instituto Químico de Sarrià (IQS) y no en la universidad pública, ¿por algún motivo especial?

Por mis padres, fue su decisión porque la universidad pública tenía fama de “poco orden”. Además, tenía una beca de la fundación March para alumnos mallorquines que me permitió costear los gastos de matrícula, que no era barata. Aunque no fue mía la decisión, el IQS proporcionaba una formación muy sólida, tanto teórica como práctica, por lo que creo que fue una decisión correcta.

—A continuación hiciste la Tesis con el profesor Serratosa en el CSIC y luego continuaste en el CSIC con Francesc Camps. ¿No te inclinaste a irte al extranjero?



Miquel Pericàs en 1971 en un momento de cambio de su visión política (la fascinación por la izquierda revolucionaria)

Es algo que siempre he sentido no haber podido hacer. Esta decisión fue por razones familiares. Yo ya estaba casado y con dos niños. Era mi mujer la que tenía un trabajo “estable” y no podía permitírmelo. Al acabar la Tesis, mi planteamiento fue ingresar en el CSIC ya que, en ese momento, me interesaba más la investigación sin docencia. Disfruté de una de las primeras becas posdoctorales. Por una

## “En junio de 2000, Andreu Mas-Colell me encargó poner en marcha el ICIQ”

serie de circunstancias, en el año 1980 quedó libre una plaza de Adjunto Interino en la Universidad de Barcelona a la que me presenté y ésa supuso mi entrada en la universidad. Además en ese momento descubrí que la docencia me gustaba mucho.

—A continuación viene la etapa del Parque Científico, ¿cómo participaste en su creación?

El Parque Científico estaba pensado para ser un polo científico y tecnológico, un vivero de empresas y de institutos. Yo coordinaba un servicio

de calorimetría de reacción y análisis térmico de la Universidad de Barcelona. Trabajábamos en contacto con la industria y dirigía un centro virtual (TecnoQuiral), con la idea de introducir en la industria las tecnologías de síntesis asimétrica y la catálisis enantioselectiva. Entonces Mario Rubiralta, que fue la persona que impulsó el parque científico, me dio la opción de que este servicio, junto con la unidad de desarrollo tecnológico, se pudieran trasladar allí. Desde el 1999 se había abierto un proceso de solicitudes de grupos que quisiesen trasladarse al centro, en lo que fue finalmente el Institut de Recerca de Barcelona (IRB) dirigido por Joan Guinovart. Mi grupo de investigación fue seleccionado para ser uno de los que se movieran a este instituto. En paralelo, en junio de 2000, Andreu Mas-Colell me encargó poner en marcha el ICIQ. Le comenté que estaba en tránsito al Parque y no me puso ningún problema. Así que, en paralelo, contribuí a que lo que sería finalmente el Parque Científico y, además, fui iniciando el ICIQ. En marzo de 2004 ya estaba concluida la construcción del ICIQ y en ese momento me desvinculé del IRB y del Parque, moviéndome definitivamente a Tarragona. Es complicado pero ocurrió así.

## “Nunca me tentó quedarme en la industria”

—Por el camino también creaste Enantia S. L. con otros colaboradores.

Sí, ésta es una empresa que funciona bien y en este momento tiene unos 40 trabajadores.

—¿No te tentó nunca quedarte en la industria?

No. La empresa era un sueño que puse en marcha pero sabiendo que serían otros los que lo llevarían. De hecho, ahora mismo estoy empujando otro proyecto empresarial en



El Prof. Miquel Pericàs durante su época en la Universidad de Barcelona acompañado de Lluís Solà, actual Gerente del ICIQ





El Institut Català d'Investigació Química (ICIQ)

**“La fundación del ICIQ surgió de una selección de áreas en las que había ya industria tradicional en Cataluña”**

Tarragona. La filosofía que prima en Enantia es que sea una empresa saneada pero, por encima de todo, cuidar de los trabajadores antes que de los beneficios como empresa.

—¿Puedes dar una visión general de lo que es el ICIQ, su creación y su misión?

Andreu Mas-Colell, al volver de Harvard, es quien pone en marcha la idea o se lo encarga la Generalitat (nunca sabremos qué fue primero) de montar un sistema potente de ciencia y tecnología como motor económico. Se seleccionaron unas áreas en las que había ya industria tradicional en Cataluña, y de ahí surge

la idea de fundar un instituto de química. En un proceso de selección se barajó mi nombre, sin yo saberlo, y finalmente me propusieron su dirección. Los parámetros eran claros: crear una masa crítica que combatiera los problemas del sistema (exceso de rigidez y endogamia), hacer una investigación de excelencia e intentar que esta investigación, a la larga, acabara dando lugar a economía productiva. En definitiva: liderar estrategias transversales de investigación desde el ámbito de la ciencia molecular para contribuir a la resolución de problemas relevantes que nuestra sociedad tiene planteados.

**“El ámbito de actuación del ICIQ iba a ser la catálisis”**

—¿Cuáles son las líneas más punteras del ICIQ?

Teníamos claro que nuestro ámbito de actuación iba a ser la catálisis. Inicialmente la idea era combinar la catálisis en cualquiera de sus ámbitos con la química supramolecular intentando generar una aproximación a la catálisis “bottom-up”, enfocando los problemas desde un punto de vista combinado teórico-experimental.

En los últimos años, ¿qué es lo que más ha crecido? Ha habido un desplazamiento del centro de gravedad hacia temas relacionados con las energías renovables, primeras mate-

## “La captación de talento no debe estar mediatizada”

rias renovables y economía circular como la reintroducción del dióxido de carbono en los ciclos productivos. Esto se materializa en estos temas: descomposición del agua, reutilización del dióxido de carbono y fotosíntesis artificial. A estos temas hay que sumar la química computacional y el núcleo fundamental de catálisis.

—Desde el punto de vista de alguien que ha colaborado en el montaje de un centro y ha puesto en marcha otro centro de investigación, ¿cómo se capta talento?

La condición fundamental es que el talento que tú aspiras a captar identifique el centro, su entorno y la vida de ese centro como algo atractivo para desarrollar un proyecto. Creo que hay una gran componente de imagen basada en la reputación. Por eso nos preocupa mantener un buen nivel de publicaciones, una buena calidad, que haya un buen ambiente en el centro, ser capaces de ofrecer salarios mínimamente atractivos, etc. Si cumples con estas características cuando ofreces una plaza los candidatos interesados serán de un nivel alto y con talento.

Ahora mismo tenemos un programa de inicio de carrera independiente, son contratos de cinco años sin posibilidad de permanencia. Incluso en estas condiciones damos mucha importancia al proceso de selección. Yo considero que estamos teniendo bastante éxito con las personas que seleccionamos.

—¿Y la captación de recursos? El ICIQ aproximadamente está financiado al 50% por la Generalitat y al 50% de recursos propios.

Recursos propios es un concepto muy amplio. La financiación de la Generalitat supone un 47% del total y es lo que nos permite abrir las puertas. Hay un 17% de fondos originados en transferencia (ingresos de las dos unidades mixtas que hay en el ICIQ). Vía MINECO también tenemos un ingreso importante (Programa Severo Ochoa y proyectos del Plan Nacional de los investigadores) y la última componente, que no es menor, es la Unión Europea (programas COFUND para posdoc, ERC y Marie Curie).

en manos de los jinetes. Dejar que los institutos tengan su dinámica propia es fundamental. Además el sistema de rendición de cuentas debe ser riguroso y estricto (hoy en día esto está garantizado por los sistemas de financiación). El hecho de tomar las decisiones desde el propio centro sí permite orientar los recursos de una forma más racional que si tienes que depender de una instancia superior que no sabe cuáles son tus problemas.

## “Si destinas el dinero a un sistema ineficaz lo estás derrochando”

—¿No es entonces un problema de dinero?

Yo creo que no. Evidentemente, el dinero es necesario. Pero si lo destinas a un sistema ineficaz, derrochas mucho dinero. De lo que se trata es de gastar dinero donde hay que gastarlo. A un centro que funciona bien, evidentemente hay que dotarle de recursos.

Por ejemplo, reformar la universidad en realidad dependería de tres decisiones muy sencillas: la gobernanza (el poder que tiene un rector), cómo acceden los profesores a la universidad (selección de personas) y de quién son los medios productivos (los laboratorios, no son de alguien que los está ocupando por razones históricas y que se puede permitir tenerlos vacíos, son de la institución y es la que decide que un profesor con una trayectoria ascendente necesita ocupar un laboratorio, por ejemplo). Aplicar esto ya supondría un cambio revolucionario a coste cero. Y a nivel de centros de investigación se puede aplicar estrictamente lo mismo.

En particular, los directores de este sistema de centros (de la Generalitat) tenemos muchas responsabilidades. Se puede decir que tenemos mucho poder. Tomamos muchas decisiones,

## “Disponer de personalidad jurídica propia es fundamental para el buen funcionamiento de un Instituto”

Luego viene una segunda parte: hacer bien el proceso de selección. Es importante seguir unas reglas claras: que la selección no esté mediatizada sino que sea una selección real. Cuando se llama al comité científico para hacer una selección, yo, como director, nunca sé el resultado. Pesan mucho las entrevistas con el comité científico y la opinión de los “group leaders” sobre las presentaciones que hacen los candidatos.

—Esta eficiencia depende de modelos de gestión que son prácticamente únicos en el país. ¿El hecho de que estos modelos de gestión estén funcionando indica que el resto no lo hace?

Es muy difícil dar consejos a los demás... La pregunta se podría formular de la siguiente manera: ¿cuáles crees que son los factores clave para la (buena) gestión? Yo diría que disponer de personalidad jurídica propia es fundamental: dejar las riendas



El Prof. Miquel Pericàs con su grupo de investigación en 2008

pero también rendimos cuentas al Patronato y también acumulamos mucha responsabilidad (en mi caso junto con mi Gerente). Ésta es la forma de hacer las cosas: toma de decisiones y la responsabilidad acumulada en las personas. En mi caso, creo que soy una persona dialogante, consulto muchas cosas pero al final las decisiones las tengo que tomar yo.

*—¿Cómo se consiguen los fondos para que un centro como el ICIQ funcione?*

Se consiguen dedicando mucho trabajo. Por ejemplo, las donaciones son algo muy importante. Hemos podido montar últimamente un laboratorio de “high throughput experimentation”, financiar un programa de posdocs y financiar a dos de nuestros “group leaders” junior con una donación muy generosa de la fundación Cellex en Barcelona. Su presidente Pere Mir, un químico, es un gran filántropo y ha hecho mucho por la ciencia en Cataluña. El día que consigues la donación da la impresión de que has echado una carta, expuesto una idea que tenías, la gen-

## “La participación en docencia va implícita en los genes de los miembros del ICIQ”

te se ha mirado aquello y ha dicho: “¡Está bien!”, pero en realidad se trata de un proceso largo y complejo, con muchas iteraciones. En el fondo, el tema de los recursos en el panorama actual es, quizá, lo que más me preocupa y a lo que dedico más tiempo. Estar siempre pensando de dónde pueden salir los fondos para mantener la máquina en marcha.

*—Volviendo al modelo investigación-educación del ICIQ, ¿podrías comentar algo más sobre su gestión, la inspiración del modelo y su eficacia?*

La participación en docencia va implícita en los genes de los miembros del ICIQ. Muchos hemos salido de la universidad. Yo ahora no parti-

cipo en programas docentes debido a mi trabajo, que me impone unos horarios incompatibles con la docencia. La dedicación a la docencia implica una regularidad. Por eso yo me pongo aparte. Pero muchos de nuestros “group leaders” siguen ejerciendo una labor docente universitaria. Tenemos una voluntad de formar y participar. Ahora hay una iniciativa que se llama “Barcelona Institute of Science and Technology (BIST)” que es una fundación estrictamente privada que acogería a seis centros de investigación de Cataluña. La idea a la larga es poner en marcha un programa de Masters conjuntos y fomentar sobre todo temas de transversalidad.

“**La idea del «Barcelona Institute of Science and Technology» es poner en marcha un programa de Masters conjuntos fomentando sobre todo temas de transversalidad**”

En un terreno estrictamente científico, en mi opinión, las ciencias se han desarrollado como troncos, ahora estos troncos se dividen en ramas y lo que va a dar más riqueza de resultados es el entrecruzamiento. La interacción debe permitir abordar problemas mucho más amplios, aportando soluciones que no sean, por parte de la Química, “hacer esta molécula”, sino que sea aportar nuestro conocimiento para poder abordar temas más amplios.

—¿Cómo considerarías un doctorado derivado del BIST?

De momento esto no se contempla. Veremos cómo evoluciona el Instituto. En estos momentos iniciales su estructura tendría vinculación con diferentes universidades de Cataluña. Lo que sí tendría el doctorado es una mención de que se ha realizado en este Instituto.

—Quizá no hemos planteado bien la pregunta: ¿cómo considerarías que centros como el CSIC pudieran hacer formación de tercer ciclo?

No tendría ningún inconveniente, al contrario. Quizá habría resistencia por parte de las universidades. Tenemos que pensar que las universidades se apuntan en su haber todos los doctorados que se hacen en el CSIC y en otros centros no universitarios. No es de extrañar, por tanto, que la universidades puedan ver esto de forma negativa. Prescindiendo de este punto y analizando las cosas fríamente, yo creo que estaría muy bien.

—Pasando a la política científica, Carmen Vela, la Secretaria de Estado de Investigación, dijo recientemente: “Hay mucho talento en nuestras universidades aunque no estamos en los rankings. Ya estaremos,

“**Tenemos mucho talento en las universidades, pero la forma de administrarlo lo malbarata**”

vamos a trabajar y a no tirarnos piedras en el tejado”. ¿Qué opinas?

Sí que es verdad que en algunos aspectos nos tiramos piedras sobre el tejado. En concreto, la situación de confrontación entre la dirección del organismo y algunos de los mejores centros del CSIC en estos últimos meses ha sido poco constructiva. Respecto a la discrepancia que apuntaba la Secretaria de Estado, es muy duro admitir que es verdad, que tenemos mucho talento en las universidades, pero que la forma de administrar el talento lo malbarata. Conozco muchos casos de gente con un enorme potencial que hubiera podido dar resultados mucho mejores si la dirección de los departamentos universitarios hubiese estado orientada a potenciarlos. Esto es muy grave. Por ejemplo, visto desde la perspectiva de mi vivencia personal, el programa Ramón y Cajal es un programa fallido porque no ha cumplido el objetivo para el que se diseñó. Este objetivo era justamente la reposición de los investigadores y profesores que por su edad están ya en una situación de marcharse.

Sin embargo, esta situación no es general. Por ejemplo, en la Universidad Autónoma de Madrid hay gente joven que está emergiendo. Deberíamos mirar cómo lo han hecho allí. Al final, el resultado siempre acaba dependiendo de cuestiones personales. Si fuéramos capaces de interiorizar la forma de funcionar de los habilitantes alemanes nos iría mejor. El programa de habilitación alemán se basa en la generosidad. Tienes a una persona que está en tu laboratorio, gasta tus reactivos, ocupa tus vitrinas pero no aparece en sus publicaciones. Le ayudas en lo que puedes porque ésta es la manera en la que la estirpe se perpetúa.

“**El programa Ramón y Cajal es un programa fallido porque no ha cumplido el objetivo para el que se diseñó**”

El programa que ha lanzado el ministerio de 100 proyectos para personas con vinculación no permanente con una institución podría servir para esto. En el ICIQ hemos apoyado algunos candidatos con esta idea. La condición es un pacto de generosidad del “group leader” que acoge a la persona, para que, además de ayudar al grupo, desarrolle su propio proyecto. Para evitar caer en situaciones inmanejables la condición adicional en el ICIQ es que la persona que obtiene uno de estos proyectos, al terminar debe salir del ICIQ, pero se marcha después de haber logrado un buen impulso en su carrera.

Concretando, el talento se está generando constantemente y deberíamos ser capaces de recibir a estas personas. Se trata de que los mejores se implanten, se queden y aseguren la viabilidad de nuestra universidad y de nuestros centros de investigación.

—¿Qué es lo que está haciendo bien Cataluña y Euskadi que no se está haciendo en el resto del país?

Por ejemplo, ICREA. Este programa nació de forma virginal sin nada detrás. IKERBASQUE sigue el modelo de ICREA con algunos matices. Ambos programas nacen sin condicionantes previos. Al contrario, las instituciones que tienen una larga tradición tienen serios problemas para reformarse. Por ejemplo, los problemas para reformar la universidad son independientes del sitio de España en el que estemos. Esto se debe a que las universidades tienen una historia larga y una forma muy determinada de hacer las cosas. ¿Qué universidades tienen un sello diferencial? La Pompeu Fabra y la Carlos III porque son universidades nuevas que, aunque están regidas por la misma ley que el resto, no tienen vicios heredados.

**“En Cataluña y en el País Vasco se ha empezado algo nuevo fijando unas reglas de juego que eviten de raíz los problemas que lastran el funcionamiento de nuestra universidad”**

Lo que más ha influido en Cataluña y en el País Vasco es el hecho de empezar algo nuevo fijando unas reglas de juego que eviten de raíz los problemas que lastran el funcionamiento de nuestra universidad. Por poner un ejemplo, la endogamia se evita no contratando a personas que hayan salido de un grupo en ese mismo centro, sin que hayan demostrado que tienen una carrera independiente. Por otra parte, los laboratorios, partiendo de un mínimo, se asignan de manera dinámica, en función de los fondos que recibe el grupo y de las necesidades que tenga. Llegará un momento en el que, a pesar de las resistencias que pueda haber, las instituciones con más historia, para sobrevivir, tendrán que hacer algo parecido si quieren garantizar su futuro.

**“El Plan Nacional de Investigación no ha conseguido la evaluación ex post de los proyectos de investigación”**

—¿Qué tareas son más satisfactorias en tu trabajo cotidiano y cuales son más duras? ¿A lo largo de tu trayectoria, si pones en la balanza investigación y gestión, qué precio has tenido que pagar para mantener el equilibrio?

En este momento a punto de cumplir 65 años, lo que me da más satisfacción son los éxitos que consiguen individualmente investigadores de mi instituto junto a los éxitos colectivos. Por ejemplo, hace poco le concedieron a Antonio Echavarren el “Arthur C. Cope Award” de la ACS y eso me produjo una gran satisfacción

A nivel de peso investigación-gestión yo me considero multitarea. Lo que es cierto es que nunca he abandonado la investigación. Es duro, surgen problemas que te impiden ocuparte temporalmente del laboratorio, pero he aprendido a delegar y a ver a mis colaboradores como personas cuya potencialidad se desarrolla en su trabajo y que, cuando dejen de trabajar conmigo, serán mejores que cuando empezaron. Esto pasa por ser una persona abierta, por delegar en las personas que trabajan conmigo y, bueno, haciéndolo así vivo en paz conmigo mismo.

No obstante, y eso está claro, el ser director de un instituto supone renuncias en investigación, pero esto lo tengo asumido.

—Hagamos un poco de ficción. Ahora eres Ministro de Educación y Ciencia. ¿Qué tres cosas cambiarías en el sistema científico y educativo español?

En la universidad la forma de gobernanza. Probablemente, si hiciera esto ya no tendría tiempo de hacer las otras dos porque me echarían del Ministerio.

A nivel de una institución como el CSIC abriría mucho más la puerta a la creación de centros mixtos, que fuesen gobernados por Patronatos en los que las instituciones participantes tuviesen un peso proporcional a su participación. Esto puede parecer una cosa pequeña pero cambiaría completamente la forma de funcionar del CSIC.

Respecto al Plan Nacional de Investigación haría dos cosas que no se han conseguido: primero, la evaluación *ex post* de los proyectos de investigación. Esto es muy difícil pero debería instaurarse. En segundo lugar, suprimiría totalmente la rigidez del sistema en el sentido del número

de convocatorias, el número de proyectos “vivos” que puede tener un investigador, etc. No tanto siguiendo el sistema americano sino el inglés, en el que puedes pedir proyectos de menor cuantía pero puedes solicitar financiación para una idea nueva, con independencia de que tengas varios proyectos en marcha.

*–Una última pregunta: con toda la experiencia acumulada ¿te gustaría pasarte a la política?*

No me lo he planteado nunca. Yo creo que no. Lo que me hace feliz ahora es que tengo la capacidad de gestionar mi área de trabajo. Hoy en día se hace muy poca política de verdad. Se hace mucha demagogia, mucho “tacticismo”, cosas orientadas a mover a la gente en lugar de hacer política de largo recorrido. Además yo no me siento vinculado a ningún partido político.

Con esto terminamos. Muchas gracias Miquel por esta agradable conversación y por tus comentarios que, sin lugar a dudas, serán de interés para los lectores de *Anales de Química*.

SONSOLES MARTÍN SANTAMARÍA  
MIGUEL Á. SIERRA



El Prof. Miquel Pericàs el día de esta entrevista



**XXVI  
REUNIÓN BIENAL**  
de Química Orgánica  
Punta Umbría · Huelva · 14 - 17 Junio 2016



Universidad  
de Huelva



**Bienvenidos a Huelva  
Welcome to Huelva**

La XXVI Reunión Bienal de Química Orgánica de la Real Sociedad Española de Química tendrá lugar en Punta Umbría (Huelva) del 14 al 17 de Junio de 2016.

The XXVI Biennial Meeting in Organic Chemistry of the Royal Society of Chemistry of Spain (RSEQ) will be held in Punta Umbría (Huelva) in 2016, 14th-17th June.

# Nano-radiotrazadores de óxido de hierro: Aproximación multidisciplinar a la imagen molecular

Juan Pellico, Jesús Ruiz-Cabello y Fernando Herranz

**Resumen:** La combinación de dos campos como la nanotecnología y la radioquímica está abriendo nuevas posibilidades en el desarrollo de materiales para biomedicina. El impacto de esta nueva aproximación es especialmente importante en la imagen molecular. La posibilidad de emplear una única sonda para la obtención de imagen funcional-anatómica, junto con el uso de propiedades dependientes del tamaño de las nanopartículas ofrece un rango completamente nuevo de posibilidades. En este contexto es clave el diseño y síntesis de sondas de elevada complejidad en las que hay que elegir el tipo de material, su síntesis, el tipo de radioisótopo y su unión al material, siendo necesario combinar métodos propios de la química de materiales y la química orgánica.

**Palabras clave:** Nano-radioquímica; óxido de hierro; imagen molecular; nanopartículas; radioisótopos.

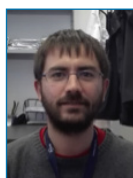
**Abstract:** The new field created by the combination of nanotechnology and radiochemistry is opening new exciting possibilities in the development of materials for biomedicine. This approach is particularly important in molecular imaging, the possibility of using a single probe for functional and anatomical imaging together with the size-dependent properties of nanomaterials pave the way for completely different approaches. The key step in this field is the design and synthesis of highly complex probes by choosing the right material and radioisotope, their synthesis and combination, for that researches on the field must carefully combine tools from materials chemistry and organic synthesis.

**Keywords:** Nano-radiochemistry; iron oxide; molecular imaging; nanoparticles; radioisotopes.

## INTRODUCCIÓN

La imagen molecular consiste en la visualización, caracterización y medida de procesos biológicos a escala molecular y celular en seres vivos.<sup>[1]</sup> De manera habitual se incluye imagen, 2D o 3D, así como cuantificación de uno o varios parámetros a lo largo del tiempo. Por lo que se refiere a las técnicas de imagen se ha pasado del uso exclusivo de la imagen nuclear (PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography) al uso de otras como por ejemplo la imagen por resonancia magnética (MRI, magnetic resonance imaging), ultrasonidos (US) y, sobre todo en los últimos años, al empleo de técnicas de imagen híbridas, particularmente PET/CT y PET/MRI. Un concepto clave, sin el que no existiría la imagen molecular, es el de sonda o trazador. Estos son compuestos, endógenos o más comúnmente exógenos, que permiten visualizar, caracterizar y medir los procesos biológicos en sistema vivos. Como suele ocurrir en otras

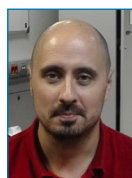
muchas disciplinas suele minusvalorarse la posición central de la química en el desarrollo de la imagen molecular, sin embargo, viendo la definición de imagen molecular y de sonda es evidente que la primera no existiría sin la segunda. Este hecho es evidente en técnicas como el PET, sin el desarrollo de trazadores la propia técnica no tendría sentido, pero además es clave en otras como la MRI y los US. En este sentido la química de la imagen molecular ha estado centrada hasta hace poco casi exclusivamente en lo que podríamos llamar radiofarmacia tradicional; a saber, el diseño de procesos sintéticos para la incorporación de radioisótopos en moléculas orgánicas pequeñas, normalmente de forma covalente, siendo el ejemplo paradigmático el desarrollo de la <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa (FDG) o los complejos de <sup>99m</sup>Tc. Pese al éxito incontestable del uso de FDG para una multitud de ensayos de imagen molecular esta aproximación presenta varias limitaciones que han llevado a la búsqueda de nuevas soluciones que permitan una mayor flexibilidad sintética y sobre todo una mejora del comportamiento *in vivo*. Es en este contexto en el que en los últimos años, en los últimos 4-5 años de hecho, ha cobrado fuerza el campo de la nano-radioquímica. Las ventajas de combinar la nanotecnología y la radioquímica son muchas y abarcan desde aspectos del diagnóstico, en los que nos centraremos aquí, a aspectos también terapéuticos. Además, el cada vez mayor uso de técnicas de imagen híbrida, especialmente el PET/MRI, requiere del uso de sondas que exploten esta propiedad. El empleo de nanopartículas permite conseguir dicho tipo de sondas de forma relativamente sencilla, sin embargo resulta bastante complicado e ineficiente con radioquímica tradicional.



J. Pellico



J. Ruiz-Cabello



F. Herranz

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)  
c/ Melchor Fernández-Almagro 3. 28029 Madrid.  
C-e: fherranz@cnic.es

Recibido: 19/11/20. Aceptado: 17/12/2015.

## NANOPARTÍCULAS E IMAGEN MOLECULAR MULTIMODAL

La variedad de nanopartículas que se emplean en imagen molecular abarca prácticamente la totalidad de tipos de nanomateriales existentes. Sin embargo, ateniéndonos a la definición que hemos hecho de imagen molecular la lista se reduce drásticamente. Por ejemplo si consideramos que se debe tratar de imagen *in vivo* y que pueda ser trasladado a humanos, deben tenerse en cuenta cuestiones como la falta de toxicidad, la escalabilidad de la síntesis y la estabilidad coloidal con el tiempo. Con todo eso en cuenta el ejemplo más importante, en nuestra opinión, son las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro. Esta elección se ve reforzada si nos centramos en el campo de la nano-radioquímica donde la práctica totalidad de ejemplos se centran en el uso de nanopartículas de óxido de hierro (IONP).

Las nanopartículas (NPs) de óxido de hierro, principalmente magnetita ( $(\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}})\text{O}_4$ ) y maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ), han sido empleadas desde hace tiempo en una gran variedad de aplicaciones, incluyendo el almacenamiento de datos, catálisis y en biomedicina (Figura 1).<sup>[2-7]</sup> En biomedicina se emplean en distintos ámbitos que van desde la purificación de biomoléculas, el diagnóstico mediante MRI, el tratamiento por hipertermia, la liberación de fármacos y, en su aplicación más nueva, como sondas para la técnica de Imagen de Partículas Magnéticas (MPI, de sus siglas en inglés). La principal característica fisicoquímica de este nanomaterial, que posibilita todas estas aplicaciones, es su carácter superparamagnético. Este fenómeno se produce al llevar al material ferromagnético a la escala nanométrica. Al ser el tamaño del sólido menor al del dominio magnético la energía térmica es suficiente para invertir la dirección del momento dipolar. Por debajo del tamaño del dominio magnético y en ausencia de campo los dipolos están alineados al azar por lo que la magnetización resultante del material será cero (superparamagnetismo). El fenómeno del superparamagnetismo es lo que posibilita la

principal aplicación en imagen, al menos hasta hace poco, de este nanomaterial; su uso como agente de contraste  $T_2$ , “negativo”, en MRI. De forma muy breve, en la resonancia magnética nuclear se “juega” con la magnitud y dirección del vector momento magnético de los protones del agua al situar al organismo en un campo magnético intenso. Una vez los espines del agua se han alineado con el campo magnético externo se excita la muestra mediante la aplicación de un pulso de radiofrecuencia que desvía el vector de la magnetización un cierto ángulo respecto al campo externo. Después del pulso de excitación de radiofrecuencia el sistema tiende a volver a la situación de equilibrio térmico. La velocidad a la que esto ocurre está caracterizada por dos magnitudes; por el tiempo de relajación longitudinal ( $T_1$ ) para la recuperación de la magnetización a lo largo del eje z (longitudinal) de coordenadas y por el tiempo de relajación transversal ( $T_2$ ) para la pérdida de magnetización en el plano xy. Aquellos agentes de contraste que, debido a su elevado momento magnético, reducen principalmente el  $T_2$  darán una señal negativa, negra, en la imagen, mientras que los agentes  $T_1$ , que reducen significativamente el tiempo necesario para recuperar la magnetización longitudinal proporcionan una señal brillante, positiva, en la imagen. En ambos casos el parámetro que determina cómo de bueno es un agente de contraste para MRI es el valor de la relaxividad (o relajatividad) tanto para la magnetización longitudinal,  $r_1$ , como la transversal,  $r_2$ . Ejemplo típico de los agentes de contraste  $T_1$  son los complejos de Gd. Dichos compuestos son los más empleados en clínica, con diferencia, a pesar de que se sabe su toxicidad, en particular para pacientes con patologías renales.<sup>[8]</sup> El ejemplo tradicional de agente  $T_2$  lo constituyen las nanopartículas de óxido de hierro. Debido a su carácter superparamagnético y la anisotropía magnética que crean en el tejido presentan valores excelentes de  $r_2$  con mucha mayor sensibilidad que los agentes de Gd. Además son compuestos con casi nula toxicidad. Si esto así ¿por qué estas partículas no han

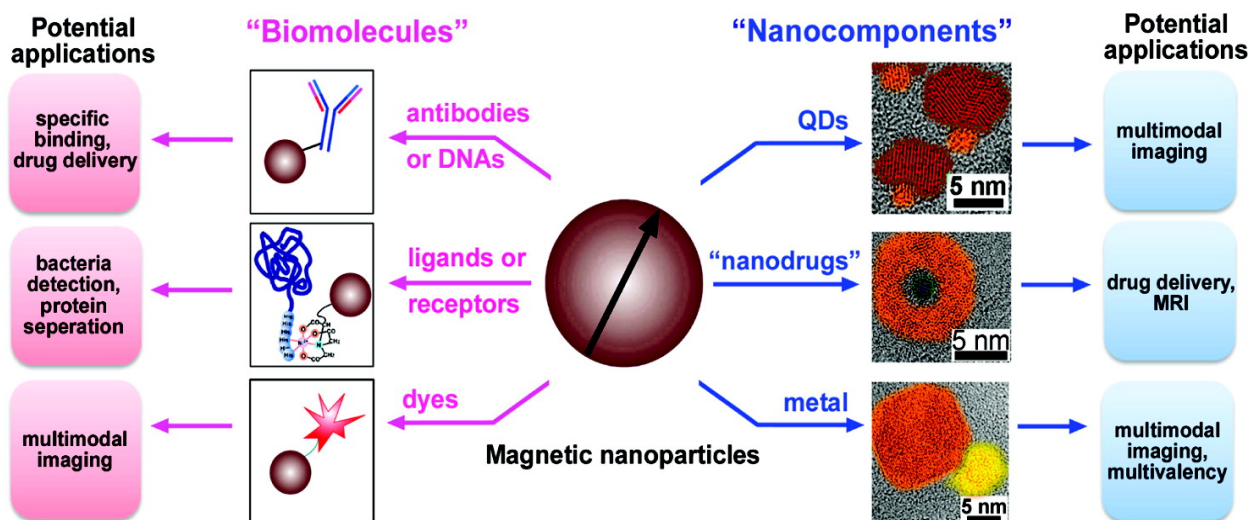


Figura 1. Estrategias para la síntesis de nanopartículas magnéticas multifuncionales (reproducido con permiso de *Acc. Chem. Res.*, 2009, 42 (8), 1097-1107)



reemplazado a los complejos de Gd en la clínica? La razón es que el contraste negativo que producen es en muchas ocasiones difícil de identificar en la imagen debido, entre otros motivos, a la presencia de zonas que ya producen ausencia o cancelación de señal, como pueden ser las calcificaciones, zonas de sangrado, artefactos de susceptibilidad magnética, flujo, etc. Este hecho además de impedir su uso extensivo en la clínica limita su uso como trazadores para imagen molecular. Esto ha llevado a una intensa investigación para la obtención de nanopartículas de óxido de hierro que produzcan realce positivo. Como se explica en la Figura 2, esto se puede conseguir con la reducción del tamaño del cristal.<sup>[9,10]</sup>

## NANO-RADIOQUÍMICA

La combinación de la nanotecnología y radioquímica es un campo relativamente nuevo y que para muchos investigadores incluso hoy, con varios ejemplos en la literatura, son dos mundos aparte uno del otro. Los factores que han llevado al desarrollo de este nuevo campo son muy variados pero podríamos resumirlos en los siguientes: multifuncionalidad, propiedades dependientes del tamaño y farmacocinética.

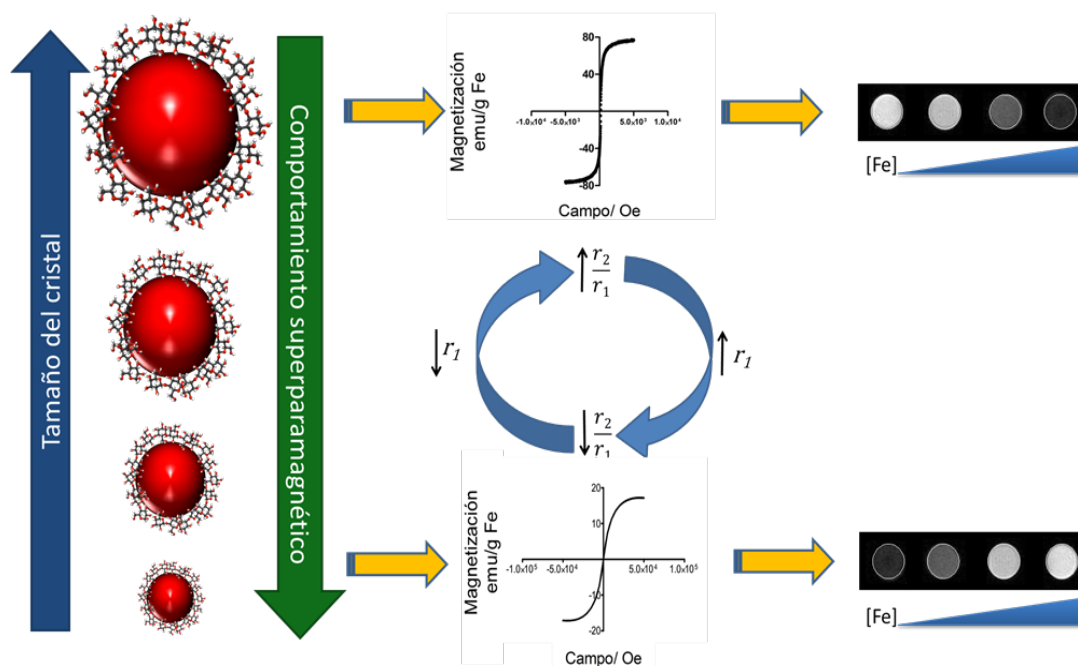
### Multifuncionalidad

La multifuncionalidad y las propiedades dependientes del tamaño son las dos principales características de las nanopartículas (Figura 1). Por lo que se refiere a la primera,

la posibilidad de, en un único compuesto, unir una o varias biomoléculas que aporten especificidad biológica y/o tratamiento, así como el componente nanoparticulado que habitualmente aporta señal para varias técnicas de imagen, es algo relativamente fácil de conseguir empleando nanopartículas pero extremadamente complejo, si no imposible, con los radiotrazadores habituales. Directamente relacionado con el concepto de multifuncionalidad está el de los experimentos “teranósticos” palabra derivada del inglés “theranostics” de la combinación de therapy + diagnosis. En dichos experimentos se emplean partículas que además de dar señal en, al menos, un técnica de imagen incorporan algún fármaco para tratar la patología en cuestión, algo que solo puede conseguirse debido a las propiedades de multifuncionalización. Por último y relacionado con este aspecto está el de la carga de ligando; debido a la enorme relación superficie-volumen de las nanopartículas se pueden unir una gran cantidad de ligandos (péptidos, proteína, etc.), en la superficie lo que aumenta la respuesta *in vivo* de estas sondas.

### Propiedades dependientes del tamaño

El que un compuesto, una nanopartícula, presente propiedades dependientes del tamaño se puede considerar como la característica definitoria de nanomaterial. Ejemplos de este hecho son la resonancia del plasmón de superficie en las nanopartículas de oro, la longitud de onda a la que emiten fluorescencia los quantum dots y, centrándonos en los óxidos de hierro, modulan su comportamiento magnético. Este último aspecto ha cobrado



**Figura 2.** Ilustración de la dependencia de las propiedades magnéticas de las nanopartículas de óxido de hierro con el tamaño de cristal. A menor tamaño de nanopartícula aumenta la cantidad de spines en la superficie (canted spins) lo que reduce el momento magnético de la nanopartícula, resultando en un comportamiento magnético más próximo al paramagnetismo que al superparamagnetismo

aún mayor relevancia en los últimos años debido a las características para imagen de las nanopartículas de óxido de hierro. Esto es debido a que las habituales IONP presentan carácter superparamagnético, por tanto un elevado momento magnético, produciendo lo que se conoce como contraste negativo en la imagen por resonancia magnética (Figura 2). La señal hipointensa provoca una zona negra muy evidente allá donde las partículas se han acumulado, según el órgano y aplicación para la que se quieran utilizar esa ausencia de señal puede ser una gran ventaja (mejor contraste) o un problema (confusión con otras señales similares) que impide el diagnóstico. Por esta razón en los últimos años ha habido bastantes trabajos donde se han desarrollado IONP extremadamente pequeñas de manera que su carácter es más paramagnético y por tanto dan señal “positiva”, brillante, en Resonancia Magnética, que por lo general mejoran las posibilidades de diagnóstico en muchas patologías (Figura 2). Esta posibilidad de, con la misma composición, presentar un rango de propiedades fisicoquímicas diferentes es la característica básica de materiales con propiedades dependientes del tamaño. La posibilidad de tener esta modulación de las propiedades en función del tamaño es algo, lógicamente, imposible de conseguir con los radiotrazadores habituales que están “limitados” a las propiedades *in vivo* de la molécula y, en imagen, a las características del radioisótopo.

### Farmacocinética

El aspecto farmacocinético de los nano-radiotrazadores resulta mejorado tanto desde el punto de vista de la partícula como de los radioisótopos. La gran ventaja de usar nanopartículas es el hecho de que se puede confeccionar a medida la biodistribución al aprovechar todas las ventajas de la nanotecnología. Además en el caso de partículas de óxido de hierro, cuya cuantificación por imagen de Resonancia Magnética convencional o de susceptibilidad magnética es difícil, el incorporar una cantidad conocida de un isótopo radiactivo permite su cuantificación. Esto se traduce en una mejor caracterización de la sonda y control

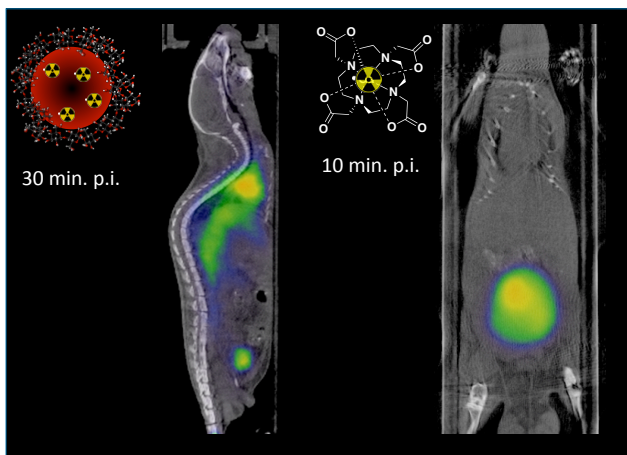


Figura 3. Farmacocinética de un nano-radiotrazador de óxido de hierro y uno tradicional,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA

de las vías de eliminación *in vivo*. Por lo que se refiere a los radioisótopos, su empleo integrados en nanopartículas permite modular fácilmente el tiempo de circulación en sangre así como la vía de eliminación. Un ejemplo claro de esto se presenta en la Figura 3.

En esta imagen se compara el comportamiento *in vivo* tras inyección intravenosa de dos compuestos, el primero consistente en IONP dopadas en el núcleo con  $^{68}\text{Ga}$  y el segundo con la misma cantidad de radiactividad dentro de un complejo de  $\text{DOTA-}^{68}\text{Ga}$ , siendo DOTA el quelante más habitual para el  $^{68}\text{Ga}$ . Como puede apreciarse en el primer caso la señal del radioisótopo está distribuida por el corazón, la aorta y una pequeña señal en la vejiga 30 minutos tras la inyección. Mientras en el caso del radioquelante tradicional a los 10 minutos de la inyección toda la actividad se encuentra ya acumulada en la vejiga, un tiempo de circulación normalmente corto para conseguir su acumulación en la zona patológica a diagnosticar o donde tenga que hacer su efecto terapéutico.

### SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE HIERRO

Existen varios métodos diferentes para la síntesis de nanopartículas de óxido de hierro. Entre ellos, cabe destacar el método de coprecipitación y el método de descomposición de precursores orgánicos. Estos son los más empleados debido a las características de la nanopartículas que se obtienen a través de ellos. Otro método que está emergiendo con fuerza en los últimos años es la síntesis dirigida por microondas. El método de coprecipitación se basa en hacer reaccionar una mezcla de disoluciones que contengan cationes  $\text{Fe}^{3+}$  y  $\text{Fe}^{2+}$  en una relación molar 2:1 y a pH básico. Bajo estas condiciones se produce un precipitado negro correspondiente a la formación de las nanopartículas de magnetita. La reacción que se produce es la siguiente:



Este método, diseñado por Massart en 1981 permite obtener nanopartículas estables en medios fisiológicos en un solo paso de reacción, siendo esta la ventaja más notable del método.<sup>[11]</sup> Sin embargo, también presenta algunas desventajas como son la obtención de distribuciones de tamaño de partícula anchas, producción de muestras por lo general poco homogéneas y contener pocos grupos funcionales en la superficie de la nanopartícula para posteriores funcionalizaciones.

Como su propio nombre indica, el método de descomposición de precursores orgánicos utiliza la descomposición térmica de compuestos organometálicos para la síntesis de las nanopartículas. Estos compuestos se acompañan de diferentes surfactantes para darle estabilidad y poder posteriormente recubrir la superficie de la nanopartícula. Existen diferentes combinaciones para obtener nanopartículas de óxido de hierro a través de este método. Una de las más utilizadas es la síntesis por descomposición del acetilacetonato de hierro (III) ( $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ) en presencia de ácido oleico y oleilamina como surfactantes

y éter difenílico como disolvente. Este tipo de aproximación permite controlar el tamaño de las nanopartículas que se deseen obtener en un rango de entre 3 y 20 nm en función de la cantidad de surfactante empleada y del tiempo de reacción.<sup>[12,13]</sup>

El método de descomposición ofrece varias ventajas frente a otros métodos. Entre ellas, cabe destacar la gran homogeneidad que se obtiene en la distribución de tamaños así como la alta cristalinidad de las nanopartículas obtenidas a través de este método. Sin embargo, también presenta un inconveniente, la hidrofobicidad de las nanopartículas. Al utilizarse surfactantes hidrófobos, la superficie de las nanopartículas hace que las nanopartículas solo se estabilicen en medios orgánicos como el  $\text{CHCl}_3$  o el hexano. Por tanto, para poder utilizar este tipo de nanopartículas en cualquier aplicación biomédica, habrá que realizar un paso adicional de funcionalización que permita estabilizar las nanopartículas en medios fisiológicos. Aunque los métodos de coprecipitación y descomposición térmica son los más utilizados en la síntesis de nanopartículas de óxido de hierro, se han descrito otros que permiten obtener este tipo de partículas, entre ellos, se encuentran la síntesis hidrotermal, la pirolisis láser y la sonoquímica.<sup>[14-16]</sup>

Otro método que está emergiendo en los últimos años es la síntesis dirigida por microondas. El uso de las microondas como fuerza conductora en reacciones químicas es de sobra conocido. Este tipo de síntesis ha sido utilizada en diferentes reacciones dentro de la química orgánica consiguiendo buenos rendimientos en tiempos más cortos que en los respectivos procedimientos térmicos.<sup>[17,18]</sup> La razón por la cual el uso del microondas es cada vez más popular reside en el calentamiento dieléctrico. Al contrario que en métodos de calentamiento convencionales, baños de aceite, de arena o mantas calefactoras, donde se produce una transferencia de calor desde la fuente al recipiente de reacción y de este a la muestra, el calentamiento dieléctrico produce el aumento de la temperatura directamente sobre la muestra haciendo que se alcance la temperatura deseada en un tiempo mucho más reducido que por calentamiento convencional.<sup>[19]</sup> Debido a este comportamiento, el uso del microondas creemos que se establecerá como método de síntesis de nanopartículas de óxido de hierro. Mientras que los métodos de síntesis convencionales de nanopartículas pueden durar desde horas hasta días, el uso de las microondas permite obtenerlas con las mismas características físico-químicas en cuestión de minutos.<sup>[20]</sup> Diferentes publicaciones ya han mostrado la capacidad de las microondas como método de síntesis de nanopartículas de óxido de hierro, en tiempos muy reducidos, como nanopartículas recubiertas con ácido oleico o con dextrano.<sup>[10,21,22]</sup> Además, también se ha utilizado este método para estabilizar nanopartículas hidrófobas en medios fisiológicos disminuyendo el tiempo de reacción de 24 horas a 20 minutos.<sup>[23]</sup> Otra de las ventajas que facilita la síntesis dirigida por microondas es la posibilidad casi inmediata de obtener nanopartículas de óxido de hierro que produzcan un realce positivo de la señal. Como se comentaba anteriormente, la reducción del tamaño del núcleo

cristalino (alrededor de los 2-3 nm) aumenta el número de spines en la superficie y la disminución del momento magnético. El uso de las microondas permite obtener nanopartículas con un tamaño de cristal muy pequeño debido al aumento de la velocidad de reacción producido por el calentamiento dieléctrico. Además, la síntesis rápida y reproducible (principal problema de las síntesis de óxido de hierro) de estas nanopartículas de óxido de hierro que permiten contraste positivo en algunas aplicaciones puede desbancar el uso de agentes de contraste basados en Gd en el uso clínico, especialmente en aquellos casos donde la toxicidad sea un problema. Por último, la posibilidad de obtener nanopartículas en un período de tiempo tan corto permite trabajar fácilmente con isótopos de vida media relativamente corta como el  $^{68}\text{Ga}$ , por ejemplo.

### RADIOMARCAJE DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE HIERRO

Para diseñar la síntesis de un nano-radiotrazador, hay dos aspectos importantes a tener en cuenta. El primero de ellos es elegir la combinación nanomaterial-radioisótopo y el segundo la forma en la cual se van a unir ambos componentes. Respecto al primer punto, ya se han mostrado las ventajas de las nanopartículas de óxido de hierro, su biocompatibilidad, la alta relación superficie/volumen y sus características magnéticas, hacen de este nanomaterial una plataforma atractiva para la síntesis de sondas multifuncionales. En lo que concierne al radioisótopo, existen diferentes posibilidades dentro de la técnica que se quiera emplear. Debido a su alta y mayor sensibilidad con respecto a otras técnicas de imagen nuclear, el PET, es la técnica por excelencia ya que proporciona información funcional con límites de detección muy bajos. El PET utiliza como radioisótopos emisores  $\beta^+$ . Estos isótopos, decaen a un isótopo estable emitiendo positrones y neutrinos. Los positrones en contacto con electrones, producen dos fotones gamma de 511 KeV que viajan en sentidos opuestos en un proceso conocido como aniquilación de positrones. Estos fotones gamma son detectados como fotones coincidentes por el detector del equipo para ser después procesados y generar una imagen que proporciona información funcional (Figura 4).

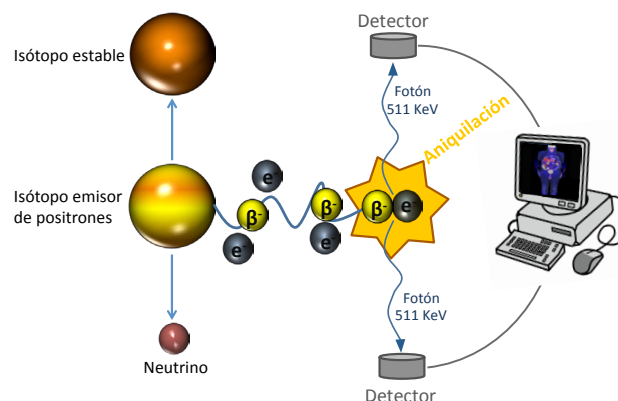


Figura 4. Ilustración del fenómeno de aniquilación y detección en PET

Existe una gran variedad de radioisótopos utilizados en PET. Estos suelen ser clasificados en función de su tiempo de semidesintegración y/o en la forma de producción (Tabla 1). El isótopo radiactivo más utilizado en la práctica clínica es el  $^{18}\text{F}$ . Este radioisótopo se une a la deoxi-2-glucosa produciendo el radiotrazador más conocido en PET, el  $^{18}\text{F}$ FDG ( $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa) que permite obtener información metabólica del ciclo glicolítico celular.<sup>[24,25]</sup>

Tabla 1. Radioisótopos PET más comunes

Radioisótopo	Tiempo de vida media	Modo de producción
Carbono-11	20,4 minutos	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ (ciclotrón)
Nitrógeno-13	9,9 minutos	$^{14}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ (ciclotrón)
Oxígeno-15	122 segundos	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ (ciclotrón)
Flúor-18	110 minutos	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ (ciclotrón)
Cobre-62	9,74 minutos	$^{63}\text{Cu}(p,n)^{62}\text{Zn}$ (ciclotrón) $^{62}\text{Zn} \rightarrow ^{62}\text{Cu}$ (generador)
Cobre-64	12,7 horas	$^{64}\text{Ni}(p,n)^{64}\text{Cu}$ (ciclotrón) $\text{Zn}(\text{varios})^{64}\text{Cu}$ (ciclotrón)
Galio-68	67,7 minutos	$^{69}\text{Ga}(p,2n)^{68}\text{Ge}$ (ciclotrón) $^{68}\text{Ge} \rightarrow ^{68}\text{Ga}$ (generador)
Bromo-76	16,2 horas	$^{76}\text{Se}(p,n)^{76}\text{Br}$ (ciclotrón)
Yodo-124	4,15 días	$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$ (ciclotrón)
Circonio-89	78,4 horas	$^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$ (ciclotrón)

Otro radioisótopo que ha ganado relevancia en los últimos años es el  $^{68}\text{Ga}$ . El hecho de poder producir este radioisótopo en un generador de sobremesa, sin necesidad de ciclotrones ni grandes instalaciones hace que el uso de este radioisótopo esté cada vez más extendido. Además, presenta un tiempo de vida media relativamente corto de 67,8 minutos, haciendo que la tasa de radiactividad recibida por el paciente sea muy baja, algo esencial en medicina nuclear.<sup>[26]</sup>

El segundo punto, crucial a la hora de diseñar un nano-radiotrazador de óxido de hierro, es elegir la forma en la cual la nanopartícula se conjuga con el radioisótopo. Existen dos métodos de síntesis que se diferencian en la posición que ocupa el radioisótopo en la nanopartícula. La síntesis por formación de complejos entre el radioisótopo y la nanopartícula a través de agentes quelantes, produce nano-radiotrazadores con el radioisótopo localizado en la superficie de la nanopartículas. La síntesis a través de una mezcla de precursores radiactivos y no radiactivos proporciona nanopartículas con el radioisótopo incorporado en el núcleo de la nanopartícula (Figura 5).

### 1. Formación de complejos entre el radioisótopo y la nanopartícula a través de agentes quelantes

Esta estrategia de síntesis incorpora el radioisótopo en la superficie de la nanopartícula una vez que se ha sintetizado esta. La idea es funcionalizar, una vez obtenida, la superficie de la nanopartícula incorporando un quelante

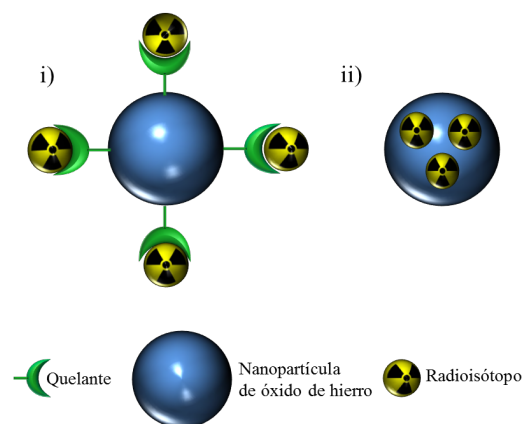


Figura 5. i) Formación de complejos entre el radioisótopo y la nanopartícula a través de agentes quelantes, ii) Síntesis a través de una mezcla de precursores radiactivos y no radiactivos

que pueda formar complejos de coordinación con el radioisótopo elegido.<sup>[27,28]</sup> Teniendo en cuenta la naturaleza de este tipo de aproximación, es necesario tener en consideración dos aspectos, que aun siendo diferentes, están relacionados. El primero es la forma de funcionalizar la superficie de la nanopartícula con el quelante. La unión entre ambos debe ser una unión fuerte a través de la formación de enlaces covalentes, ya que si esto no fuera así, cabría la posibilidad de que al inyectarlo en el torrente sanguíneo, el quelante se eliminara de la superficie de la nanopartícula y por tanto la señal recogida por el PET se debiera al quelante con el radioisótopo y no al nano-radiotrazador. Para evitar que esto ocurra, se utilizan reacciones que produzcan un enlace fuerte entre la superficie de la nanopartícula y el quelante.

La elección del quelante es el segundo punto a determinar dentro de esta aproximación. Esta depende del radioisótopo que se quiera utilizar. Es importante que el radioisótopo y el quelante formen un complejo de coordinación fuerte para evitar posibles reacciones de transmetalación entre el nano-radiotrazador y los cationes metálicos y proteínas presentes en el organismo.

Entre los quelantes más utilizados, se encuentran los quelantes cíclicos ya que son capaces de formar complejos de coordinación estables con una velocidad de disociación del orden de  $10^5 - 10^7$  más lenta que los complejos formados por sus análogos abiertos. Estos compuestos macrocíclicos dejan atrapado el catión metálico en el espacio interno que forma el ciclo confiriendo aún más estabilidad al complejo coordinado.<sup>[29]</sup> Uno de los quelantes más utilizados es el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético también conocido como DOTA. Este compuesto es un macrociclo con 4 brazos que contienen ácidos carboxílicos capaces de formar complejos de coordinación [2+4] y/o [3+4] con radioisótopos emisores de positrones como el  $^{68}\text{Ga}$  y el  $^{64}\text{Cu}$  (Figura 6).

En la reacción de quelación intervienen 2 ó 3 de los 4 ácidos presentes en el compuesto, los ácidos carboxílicos restantes suelen utilizarse para realizar funcionalizaciones con algún tipo de biomolécula que dirija la sonda a una diana específica. La unión de dicha biomolécula suele



el uso de la tecnología microondas se pueden obtener nanopartículas de óxido de hierro de forma muy rápida (~ 5 min), esencial para utilizar radioisótopos de vida media corta como el  $^{68}\text{Ga}$ . El primer ejemplo descrito de esta aproximación para el dopaje de óxidos de hierro fue realizado por Ray M. Wong *et al.* en 2012. En el trabajo de obtención de nanopartículas dopadas con  $^{64}\text{Cu}$  se lleva a cabo una reacción de hidrólisis utilizando como precursores  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_2$  y  $^{64}\text{CuCl}_2$  y el microondas como fuerza conductora de la síntesis.<sup>[36]</sup> Aunque el método era muy novedoso, la actividad específica obtenida para el nano-radiotrazador era muy baja lo que dificulta la obtención de imágenes *in vivo*.

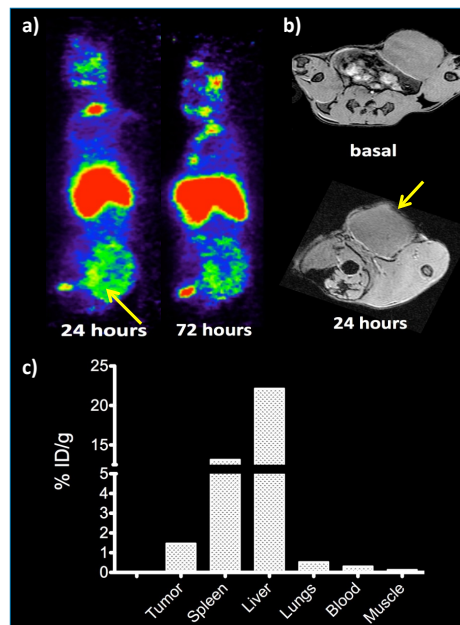
Una metodología desarrollada por nuestro grupo en los últimos meses, ha permitido la obtención de nanopartículas de óxido de hierro dopadas con  $^{68}\text{Ga}$ .<sup>[37]</sup> La síntesis por microondas de la nanopartícula ha permitido, por primera vez, incorporar un isótopo de vida corta como el  $^{68}\text{Ga}$  en el núcleo de la nanopartícula con un rendimiento radioquímico del 93%. Este alto rendimiento de marcaje hace que la actividad específica de nuestro nano-radiotrazador sea de 7,60 GBq/ mmol de Fe lo que permite su uso no solo en modelos de pequeño (ratón y rata) y gran animal (conejo y cerdo) sino que permitiría –sintetizada en condiciones de manufacturación adecuadas– también su uso en humanos. Además el uso del microondas para la síntesis de las nanopartículas permite obtener tamaños de núcleo pequeños, produciendo un comportamiento más paramagnético de las nanopartículas generando un fuerte contraste positivo.

### APLICACIONES DE LOS NANO-RADIOTRAZADORES DE ÓXIDO DE HIERRO

Los nano-radiotrazadores de óxido de hierro han sido utilizados para multitud de aplicaciones. Sin duda, el campo dónde se encuentran más ejemplos del uso de este sistema es el de la oncología. La resolución que ofrece la resonancia magnética de imagen así como la sensibilidad que proporciona la tomografía por emisión de positrones hacen que la detección de diferentes procesos tumorales se pueda realizar de forma rápida, selectiva y no invasiva.

Existen diversos ejemplos donde se emplea la síntesis por formación de complejos. Para dirigir el nano-radiotrazador hacia la zona tumoral, se conjuga este con un péptido o un anticuerpo de forma previa al radiomarcaje.

Los péptidos más utilizados para este tipo de estudios están basados en la secuencia Arginina-Glicina-Ácido aspártico (Arg-Gly-ASP) conocidos como péptidos RGD. Estes tipo de péptidos dirigen la sonda, en este caso el nano-radiotrazador, hacia las integrinas  $\alpha_v\beta_3$  sobre-expresadas en el proceso de angiogénesis que se desarrolla en la formación del tumor.<sup>[38,39]</sup> Normalmente, la síntesis de nano-radiotrazadores con este tipo de péptidos comienza con la formación de la nanopartícula, la funcionalización de este con el quelante, la conjugación con el péptido y por último el marcaje radiactivo con el emisor de positrones.<sup>[40,41]</sup> Existe una alternativa para reducir el número de pasos de síntesis en esta aproximación utilizando la síntesis por formación de micelas. La idea de este procedimiento



**Figura 8.** a) Imagen PET 24 y 72 horas tras inyectar el nano-radiotrazador, b) Imagen MRI basal y 24 horas tras inyectar el nano-radiotrazador, c) Cuantificación por contador gamma 72 horas tras inyectar el nano-radiotrazador

es sintetizar los precursores de forma individual para después formar una micela con todos ellos produciendo una nanopartícula final que contenga el núcleo de óxido de hierro, el quelante y el péptido en un solo paso. Este procedimiento novedoso ha sido empleado para la detección de tumores en modelos murinos a través del radiomarcaje de las nanopartículas con  $^{89}\text{Zr}$ , obteniéndose buenos resultados tanto en la detección por MRI como en la detección y cuantificación por PET (Figura 8).<sup>[42]</sup>

La aproximación de síntesis por precursores radiactivos y no radiactivos también ha sido utilizado para la detección y cuantificación de zonas tumorales por conjugación del péptido c(RGDfK). En este caso, se utilizó como emisor de positrones  $^{68}\text{Ga}$  y la síntesis dirigida por microondas para realizar la conjugación de forma rápida.<sup>[37]</sup> Teniendo en cuenta las ventajas que ofrece este método de síntesis, se consiguió obtener el nano-radiotrazador con una carga de ligando muy alta, 18,1 moléculas de RGD por nanopartícula lo que permitió obtener imágenes de alta calidad con gran acumulación del nano-radiotrazador en tan solo 1 hora tras su administración tanto por PET como por MRI, donde gracias a la metodología de síntesis, se obtuvo un fuerte contraste de realce  $T_1$  en lugar del contraste de realce  $T_2$ , típico de las nanopartículas de óxido de hierro. Finalmente la cuantificación a través del contador gamma permitió corroborar la alta cantidad de nano-radiotrazador presente en la zona tumoral.<sup>[37]</sup>

### CONCLUSIONES

La combinación de nanotecnología y radioquímica es un nuevo campo altamente interdisciplinar y que ofrece un nuevo campo de aplicaciones. Los avances que se pueden producir cuando esta aproximación vaya madurando

exceden con mucho los ejemplos que aquí hemos podido plantear y van desde la imagen a la terapia así como aplicaciones en otros campos diferentes a la biomedicina. Este hecho será aún más evidente cuando nuevos materiales se incorporen a la lista de posibles nano-radiomateriales incluyendo otras propiedades, ya sean ópticas, electrónicas o magnéticas. Llegue donde llegue esta nueva aproximación lo que es evidente es que la química jugará un papel central en su desarrollo implicando además a la mayoría de especialidades con especial relevancia para la química de materiales y la química orgánica.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo económico al Ministerio de Economía y Competitividad (MAT2013-47303-P) y la Comunidad de Madrid (S2010/BMD-2326, Inmunothercan-CM).

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] D. A. Mankoff, *J. Nucl. Med.*, **2007**, *48*, 18n, 21n.
- [2] Y. Jun, J. Choi, y J. Cheon, *Chem. Commun.*, **2007**, 1203.
- [3] W. Wu, Q. He, y C. Jiang, *Nanoscale Res. Lett.*, **2008**, *3*, 397-415.
- [4] S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, P. Veverka, G. Goglio, A. Demourgues, J. Portier, E. Pollert, y E. Duguet, *Prog. Solid State Chem.*, **2006**, *34*, 237-247.
- [5] M. Zhao, L. Josephson, Y. Tang, y R. Weissleder, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1375-1378.
- [6] D. Patel, J. Y. Moon, Y. Chang, T. J. Kim, y G. H. Lee, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, **2008**, *313-314*, 91-94.
- [7] P. D. Stevens, J. Fan, H. M. R. Gardimalla, M. Yen, y Y. Gao, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2085-2088.
- [8] M. A. Perazella, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **2009**, *4*, 461-9.
- [9] H. Jung, B. Park, C. Lee, J. Cho, J. Suh, J. Park, Y. Kim, J. Kim, G. Cho, y H. Cho, *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, **2014**, *10*, 1679-1689.
- [10] R. Bhavesh, A. Lechuga-Vieco, J. Ruiz-Cabello y F. Herranz, *Nanomaterials*, **2015**, *5*, 1880-1890.
- [11] R. Massart, *IEEE Trans. Magn.*, **17**, 1247-1248.
- [12] A. G. Roca, M. P. Morales y C. J. Serna, **2006**, *42*, 3025-3029.
- [13] F. Herranz, M. P. M. del P. Morales, A. G. G. Roca, M. Desco y J. Ruiz-Cabello, *Chem. - A Eur. J.*, **2008**, *14*, 9126-30.
- [14] T. J. Daou, G. Pourroy, S. Bégin-Colin, J. M. Grenèche, C. Ul-haq-Bouillet, P. Legaré, P. Bernhardt, C. Leuvre y G. Rogez, *Chem. Mater.*, **2006**, *18*, 4399-4404.
- [15] R. Costo, V. Bello, C. Robic, M. Port, J. F. Marco, M. Puerto Morales y S. Veintemillas-Verdaguer, *Langmuir*, **2012**, *28*, 178-85.
- [16] R. Vijayakumar, Y. Koltypin, I. Felner y A. Gedanken, *Mater. Sci. Eng. A*, **2000**, *286*, 101-105.
- [17] C. O. Kappe, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284.
- [18] A. de la Hoz, Ángel Díaz-Ortiz y A. Moreno, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 164.
- [19] C. Oliver Kappe, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1127-1139.
- [20] S. Horikoshi y N. Serpone, *Microwaves in Nanoparticles synthesis*, Wiley-VCH, **2013**.
- [21] O. Pascu, E. Carenza, M. Gich, S. Estradé, F. Peiró, G. Herranz y A. Roig, *J. Phys. Chem. C*, **2012**, *116*, 15108-15116.
- [22] E. a Osborne, T. M. Atkins, D. a Gilbert, S. M. Kauzlarich, K. Liu y A. Y. Louie, *Nanotechnology*, **2012**, *23*, 215602.
- [23] J. Pellico, A. V Lechuga-Vieco, M. Benito, J. M. García-Segura, V. Fuster, J. Ruiz-Cabello y F. Herranz, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 1661-1665.
- [24] J. S. Fowler y A. P. Wolf, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. A.*, **1986**, *37*, 663-668.
- [25] A. Zhu, D. M. Marcus, H.-K. G. Shu y H. Shim, *Radiat. Res.*, **2012**, *177*, 436-448.
- [26] I. Velikyan, *Molecules*, **2015**, *20*, 12913-12943.
- [27] J. Xie, G. Liu, H. S. Eden, H. Ai, and X. Chen, *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, 883-892.
- [28] S. M. Kim, M. K. Chae, M. S. Yim, I. H. Jeong, J. Cho, C. Lee y E. K. Ryu, *Biomaterials*, **2013**, *34*, 8114-8121.
- [29] V. Alexander, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 273-342.
- [30] C. Decristoforo, R. Knopp, E. von Guggenberg *et al.*, *Nucl. Med. Commun.*, **2007**, *28*, 870-875.
- [31] M. J. W. D. Vosjan, L. R. Perk, G. W. M. Visser, M. Budde, P. Jurek, G. E. Kiefer y G. a M. S. van Dongen, *Nat. Protoc.*, **2010**, *5*, 739-743.
- [32] C. Pérez-Medina, D. Abdel-Atti, Y. Zhang, V. A. Longo, C. P. Irwin, T. Binderup, J. Ruiz-Cabello, Z. A. Fayad, J. S. Lewis, W. J. M. Mulder y T. Reiner, *J. Nucl. Med.*, **2014**, *55*, 1706-11.
- [33] P. M. Smith-Jones, B. Stolz, C. Bruns, R. Albert, H. W. Reist, R. Fridrich y H. R. Mäcke, *J. Nucl. Med.*, **1994**, *35*, 317-325.
- [34] M. Zhou, R. Zhang, M. Huang, W. Lu, S. Song, M. P. Melancon, M. Tian, D. Liang y C. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 15351-15358.
- [35] Y. Zhao, D. Sultan, L. Detering, S. Cho, G. Sun, R. Pierce, K. L. Wooley y Y. Liu, *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2014**, *53*, 156-159.
- [36] R. M. Wong, D. A. Gilbert, K. Liu y A. Y. Louie, *ACS Nano*, **2012**, *6*, 3461-7.
- [37] J. Pellico, J. Ruiz-Cabello, M. Saiz-Alía, G. del Rosario, S. Caja, M. Montoya, L. F. de Manuel, M. P. Morales, L. Gutiérrez, B. Galiana, J. A. Enríquez y F. Herranz, *Contrast Media Mol. Imaging*, **2015**, DOI: 10.1002/cmml.1681.
- [38] S. Zitzmann, V. Ehemann y M. Schwab, *Cancer Res.*, **2002**, *62*, 5139-5143.
- [39] H. Cai y P. S. Conti, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2013**, *56*, 264-279.
- [40] X. Yang, H. Hong, J. J. Grailer, I. J. Rowland, A. Javadi, S. a. Hurley, Y. Xiao, Y. Yang, Y. Zhang, R. J. Nickles, W. Cai, D. a. Steeber y S. Gong, *Biomaterials*, **2011**, *32*, 4151-4160.
- [41] H.-Y. Lee, Z. Li, K. Chen, A. R. Hsu, C. Xu, J. Xie, S. Sun y X. Chen, *J. Nucl. Med.*, **2008**, *49*, 1371-1379.
- [42] H. Groult, J. Pellico, A. V Lechuga-vieco, R. Bhavesh, M. Zamaí, E. Almarza, E. Cantelar y P. Mart, *Bioconjug. Chem.*, **2015**, *26*, 153-160.

# Aplicaciones en catálisis homogénea de derivados bis(alilo) de rutenio(IV)

Javier Francos y Víctor Cadierno

**Resumen:** Los complejos de rutenio(IV) son bien conocidos en química de coordinación y organometálica. Sin embargo, las aplicaciones catalíticas de este tipo de derivados han sido poco estudiadas. Durante los últimos años nuestro grupo de investigación ha puesto de manifiesto el enorme potencial que presentan las especies bis(alilo) de rutenio(IV)  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$  = 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo) y  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}$  = dodeca-2,6,10-trien-1,12-diilo) en catálisis. En este artículo se discuten de forma resumida nuestros avances en este campo.

**Palabras clave:** Compuestos organometálicos, rutenio, complejos alilo, catálisis homogénea, catálisis en agua.

**Abstract:** Ruthenium(IV) complexes are well-known in coordination and organometallic chemistry. However, their catalytic applications have been little explored. During the last years our group has demonstrated the enormous potential of the bis(allyl)-ruthenium(IV) derivatives  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$  = 2,7-dimethylocta-2,6-diene-1,8-diyl) and  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}$  = dodeca-2,6,10-triene-1,12-diyl) in catalysis. An account of the advances reached in this field is presented herein.

**Keywords:** Organometallic compounds; ruthenium; allyl complexes; homogeneous catalysis; aqueous catalysis.

## INTRODUCCIÓN

La utilización de catalizadores de rutenio en síntesis orgánica ha experimentado un crecimiento espectacular en las últimas décadas. Aunque hasta los años 80 los únicos ejemplos de transformaciones orgánicas promovidas de forma eficiente por compuestos de rutenio se limitaban a algunas reacciones de oxidación, hidrogenación y transferencia de hidrógeno, la madurez alcanzada por la química de coordinación de este metal, que exhibe un amplio número de estados de oxidación y diversas geometrías en torno al centro metálico, ha permitido disponer de una amplia gama de derivados útiles a la hora de diseñar nuevas metodologías sintéticas en química orgánica. Además, los complejos de rutenio presentan una serie de características generales que les convierten en candidatos idóneos para promover una gran variedad de

transformaciones químicas. Entre ellas podemos destacar su facilidad para transferir electrones, sus propiedades como ácido de Lewis, su alta selectividad hacia grupos funcionales, y la posibilidad de formar especies intermedias con una reactividad única. Todas estas propiedades, unidas a su bajo coste en comparación con otros metales del Grupo del Platino, han afianzado al rutenio como uno de los metales más versátiles y útiles en catálisis homogénea.<sup>[1]</sup>

En bajos estados de oxidación destacan los derivados de Ru(0) y Ru(II), para los que se han encontrado multitud de aplicaciones como catalizadores selectivos en reacciones de hidrogenación, transferencia de hidrógeno, activación de alquinos, activaciones C-H, acoplamientos oxidativos, ciclopropanación de olefinas, etc.<sup>[1]</sup> Por su parte, en altos estados de oxidación, las especies de Ru(V) y Ru(VII), dada la facilidad que presentan para generar oxo-derivados, han mostrado ser muy útiles en diferentes reacciones de oxidación.<sup>[1]</sup> En lo que respecta a los derivados de rutenio(IV), aunque presentan una química de coordinación y organometálica extensa, sus aplicaciones en catálisis ha sido comparativamente mucho menos estudiadas. Una excepción digna de destacar son las especies Ru(IV)-alquilideno, que han mostrado ser catalizadores extremadamente eficientes para las reacciones de metátesis de olefinas y eninos.<sup>[2]</sup> Recientemente, algunos complejos de Ru(IV) también han sido empleados con éxito como catalizadores en diferentes procesos de alilación.<sup>[3]</sup>

En nuestro grupo de investigación hemos venido trabajando durante los últimos años en el estudio del comportamiento catalítico de dos complejos bis(alilo) de rutenio(IV),



J. Francos



V. Cadierno

Laboratorio de Compuestos Organometálicos y Catálisis (Unidad Asociada al CSIC), Centro de Innovación en Química Avanzada (ORFEO-CINQA), Departamento de Química Orgánica e Inorgánica, Facultad de Química, Universidad de Oviedo, Julián Clavería 8, 33006 Oviedo.  
C-e: [vcm@uniovi.es](mailto:vcm@uniovi.es)

Recibido: 21/01/2016. Aceptado: 03/03/2016.



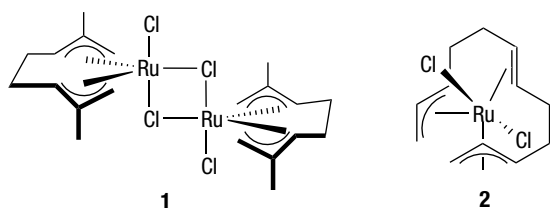


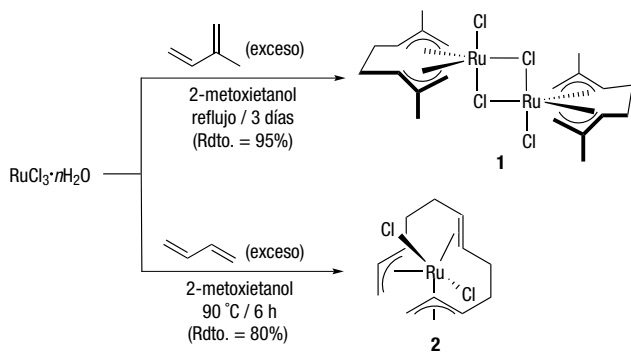
Figura 1. Estructura de los complejos bis(alilo)-rutenio(IV) 1 y 2

*i.e.* los derivados  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  (**1**;  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$  = 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo) y  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^2\text{-}\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$  (**2**;  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}$  = dodeca-2,6,10-trien-1,12-diilo) representados en la Figura 1.

Nuestro interés en estas especies vino motivado por lo siguiente: (i) Son complejos fácilmente accesibles por reacción directa de  $\text{RuCl}_3$  con isopreno y butadieno, respectivamente (Esquema 1).<sup>[4]</sup> (ii) Son perfectamente estables al aire y a la humedad. (iii) Aunque coordinativamente saturados, son capaces de generar fácilmente vacantes de coordinación por ruptura de los puentes cloruro (caso de **1**), disociación de la olefina coordinada (caso de **2**) y disociación de los ligandos cloruro (caso de **1** y **2**). (iv) Hasta el inicio de nuestro trabajo en el campo tan sólo se había descrito la aplicación de estos derivados en procesos de polimerización de olefinas.<sup>[5]</sup>

Otro aspecto que merece la pena ser destacado es que la especie dímica  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  (**1**) presenta una química de coordinación muy rica, similar a la de los populares dímeros  $\text{Ru(II)}$ -areno  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-areno})\}_2]$ .<sup>[5]</sup> Esto hace que a partir de él puedan prepararse fácilmente, por ejemplo, un gran número de complejos mononucleares de tipo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{L})]$  ( $\text{L}$  = ligando dador de  $2e^-$ ), modulándose así la carta las propiedades electrónicas y estéricas del centro metálico.

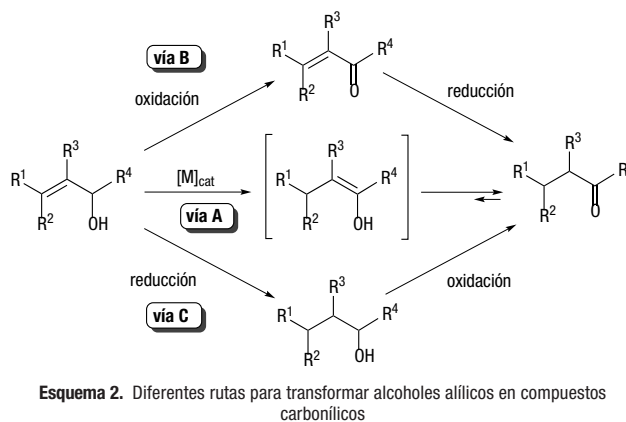
Los trabajos llevados a cabo por nuestro grupo a lo largo de estos últimos años han puesto de manifiesto el enorme potencial que presentan estas especies bis(allyl) de rutenio(IV) en catálisis, destacando sobremanera su capacidad para promover transformaciones selectivas en medio acuoso.<sup>[6]</sup> En este artículo se discuten de forma resumida los resultados alcanzados en este campo.



Esquema 1. Síntesis de los complejos 1 y 2

## ISOMERIZACIÓN DE ALCOHOLES Y ÉTERES ALÍLICOS

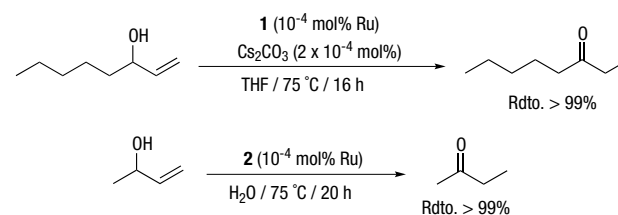
La primera transformación catalítica que estudiamos con los complejos **1** y **2** fue la isomerización redox de alcoholes alílicos.<sup>[7]</sup> Esta reacción involucra una etapa inicial de migración del doble  $\text{C}=\text{C}$  promovida por el metal, seguida de la tautomerización espontánea del enol resultante (Esquema 2; vía **A**).<sup>[8]</sup>



Esquema 2. Diferentes rutas para transformar alcoholes alílicos en compuestos carbonílicos

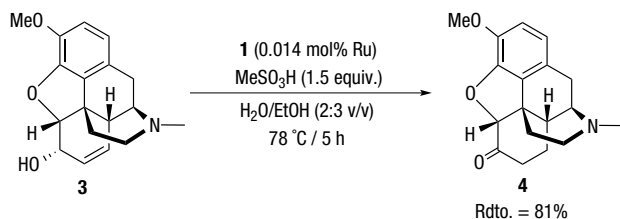
Esta síntesis directa de cetonas y aldehídos a partir de alcoholes alílicos, en la que los catalizadores de rutenio juegan un papel preponderante,<sup>[8]</sup> además de transcurrir con una economía de átomos completa, es experimentalmente más atractiva que las metodologías comúnmente empleadas en química orgánica, que requieren dos pasos de reacción independientes: la oxidación del grupo  $\text{OH}$  y la posterior reducción del doble enlace  $\text{C}=\text{C}$ , o viceversa (Esquema 2; vías **B** y **C**).

Los complejos  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  (**1**) y  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^2\text{-}\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$  (**2**) resultaron ser catalizadores muy activos en estas reacciones de isomerización, permitiendo la conversión de un buen número de alcoholes alílicos, mono-, di- y trisustituídos en los correspondientes compuestos carbonílicos, tanto en medio orgánico como acuoso.<sup>[7]</sup> Los mejores resultados se obtienen cuando se introduce una base ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) en el medio de reacción, si bien el efecto de la misma no es tan marcado al emplear agua como disolvente. Un aspecto destacable de estos derivados es que mantienen su alta eficiencia a cargas muy bajas de metal, lo que ha permitido alcanzar con ellos valores de TOF y TON de hasta  $62500 \text{ h}^{-1}$  y  $1000000$ , respectivamente, los más altos descritos hasta la fecha para esta transformación catalítica (un par de ejemplos representativos se muestran en el Esquema 3).



Esquema 3. Isomerización del 1-octen-3-ol y el 3-buten-2-ol con los complejos 1 y 2, respectivamente, a bajas cargas de catalizador

La alta eficiencia de los complejos **1** y **2** no ha pasado desapercibida para la industria farmacéutica, que ha hecho uso de estos derivados para transformar los opiáceos naturales morfina y codeína en los analgésicos de uso más común hidromorfona e hidrocodona, respectivamente.<sup>[9]</sup> A modo de ejemplo, tal y como se recoge en el Esquema 4, empleando tan sólo un 0.007 mol% del dímero  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2\}]$  (**1**) es posible isomerizar selectivamente la codeína **3** en hidrocodona **4**, con buen rendimiento, empleando una mezcla agua/etanol como disolvente.



Esquema 4. Isomerización de codeína **3** en hidrocodona **4**

A partir de la especie dímera  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2\}]$  (**1**) se han sintetizado también una serie de complejos mononucleares, con ligandos de tipo pirazol **5-6**,<sup>[10]</sup> imidazol **7-8**,<sup>[11]</sup> acetato **9**<sup>[12]</sup> y guanidinato **10**<sup>[13]</sup> (Figura 2), capaces de isomerizar alcoholes alílicos. No obstante, a excepción de **8**, con el que llegó a alcanzarse un valor de TOF de 60000 h<sup>-1</sup>, sus actividades fueron muy inferiores a las mostradas por los derivados **1** y **2**.

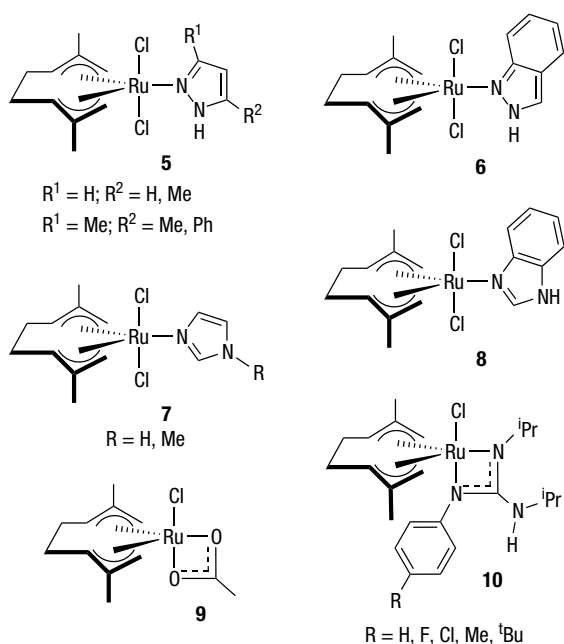
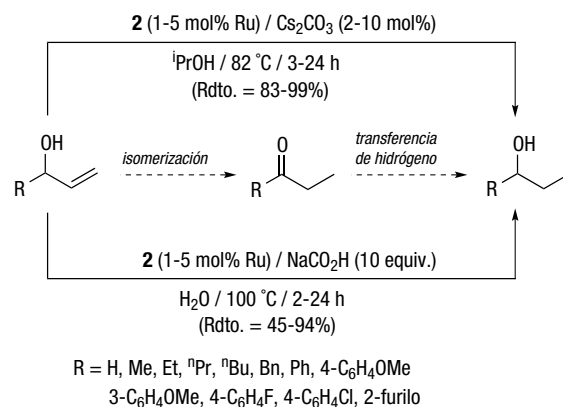


Figura 2. Estructura de los complejos mononucleares **5-10**

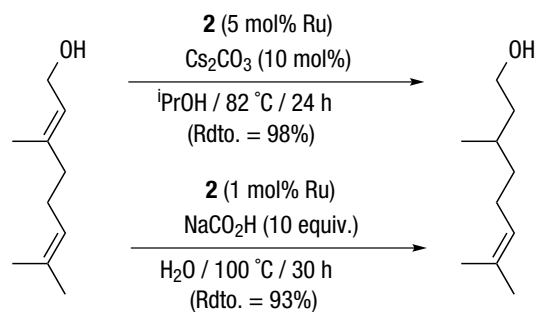
Por otro lado, empleando el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^2\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$  (**2**) como catalizador, desarrollamos dos metodologías eficientes para la reducción del doble enlace carbono-carbono de alcoholes alílicos, combinando la isomerización redox del sustrato con un proceso de trans-

ferencia de hidrógeno sobre el compuesto carbonílico resultante (Esquema 5).<sup>[14]</sup> En una de ellas se utiliza carbonato de cesio como base, e isopropanol como disolvente y fuente de hidrógeno, mientras que en la otra el proceso de reducción se lleva a cabo en agua, y en presencia de un exceso de formiato de sodio. La especie dímera  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2\}]$  (**1**) también fue capaz de promover estas mismas reacciones, si bien con una eficiencia muy inferior a la de **2**.<sup>[14]</sup>



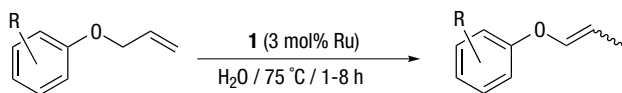
Esquema 5. Reducción de alcoholes alílicos a través de un proceso tándem isomerización/transferencia de hidrógeno

Aunque los ejemplos que se recogen en el Esquema 5 se corresponden a alcoholes alílicos monosustituídos en el doble enlace C=C, conviene reseñar que estos procesos de reducción también son operativos con sustratos di- y trisustituídos en la olefina. Además, son totalmente quimioselectivos, tolerando la presencia de otros dobles enlaces carbono-carbono en la molécula. A modo de ejemplo, en el Esquema 6 se muestra la reducción quimioselectiva del geraniol en citronelol.<sup>[14b]</sup>



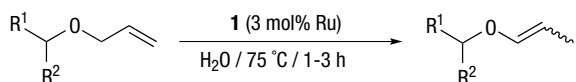
Esquema 6. Transformación del geraniol en citronelol empleando el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^2\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$  (**2**) como catalizador

Por último, indicar que la especie dímera  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2\}]$  (**1**) resultó ser también un catalizador eficiente para la isomerización de aliléteres en agua, obteniéndose los correspondientes 1-propenil-éteres como mezclas de isómeros *E/Z* con buenos rendimientos (Esquema 7).<sup>[15]</sup> El proceso es operativo tanto con sustratos aromáticos como alifáticos, aunque en estos últimos resultó menos estereoselectivo.



R = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-CHO, 4-NHAc  
2-Me, 4-Me, 4-OMe, 3-NEt<sub>2</sub>

Rdto. = 60-88%  
E/Z = 4:1 - 32:1



R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Me, Ph, CH<sub>2</sub>Bn  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph  
R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = *c*-C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>

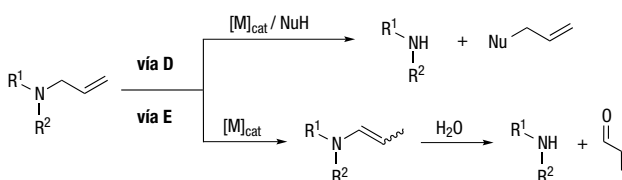
Rdto. = 80-91%  
E/Z = 4:1 - 1:2

**Esquema 7.** Isomerización de alil-éteres en agua catalizada por el complejo bis(alilo)-Ru(IV) **1**

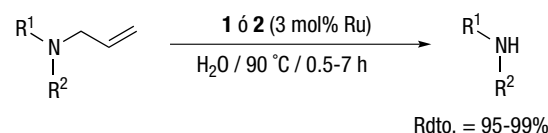
### DESPROTECCIÓN DE *N*-ALILAMINAS, AMIDAS Y LACTAMAS VÍA ISOMERIZACIÓN

Dada su alta estabilidad y fácil instalación, el grupo alilo es empleado con asiduidad en síntesis orgánica para la protección de aminas. En este contexto, los métodos más empleados actualmente para la desprotección de *N*-alilaminas involucran el uso de catalizadores metálicos, que promueven la eliminación de la unidad CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> a través de procesos de sustitución alílica o, alternativamente, por isomerización del doble enlace C=C del alilo y posterior hidrólisis de la enamina resultante (vías **D** y **E** en el Esquema 8).<sup>[16]</sup>

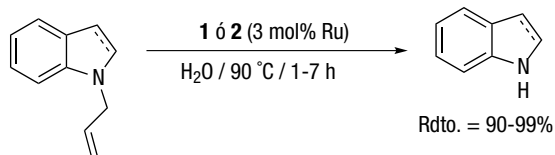
Las desprotecciones que transcurren a través de la vía **D**, generalmente promovidas por catalizadores de Pd y Ni, son poco atractivas desde el punto de vista de la economía atómica, ya que requieren de la presencia en el medio de reacción de cantidades estequiométricas de un nucleófilo que atrape al grupo alilo saliente. Por su parte, los procesos de desprotección que involucran la isomerización del sustrato (vía **E**) presentan el inconveniente de que los catalizadores comúnmente empleados (p. ej. el carbeno de Grubbs [RuCl<sub>2</sub>(=CHPh)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>])<sup>[17]</sup> son incompatibles con la utilización de un medio de reacción acuoso, por lo que la etapa final de hidrólisis debe de llevarse a cabo de manera independiente una vez que se ha formado la enamina. En este sentido, aprovechando la capacidad que presentan los derivados [(RuCl(μ-Cl)(η<sup>3</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>)<sub>2</sub>)] (**1**) y [RuCl<sub>2</sub>(η<sup>3</sup>:η<sup>2</sup>:η<sup>3</sup>-C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>)] (**2**) para promover la migración de dobles enlaces C=C en agua, pudimos desarrollar un método muy eficiente y selectivo para la desprotección “one-pot” de *N*-alilaminas, vía hidrólisis de las correspondientes enaminas generadas *in situ*. Así, como se muestra en el Esquema 9, empleando cargas de catalizador del



**Esquema 8.** Estrategias para la desprotección catalítica de *N*-alilaminas



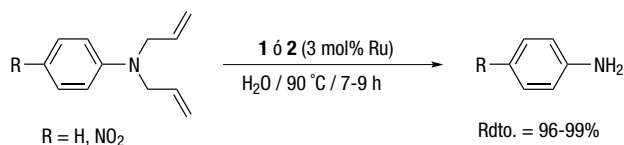
R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = Ph, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br,  
4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe,  
4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COPh, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>Et, Cy, Bn  
R<sup>1</sup> = Ph; R<sup>2</sup> = Ph, Me, Et  
R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Cy



**Esquema 9.** Desprotección de *N*-alilaminas en agua empleando los complejos **1** y **2** como catalizadores

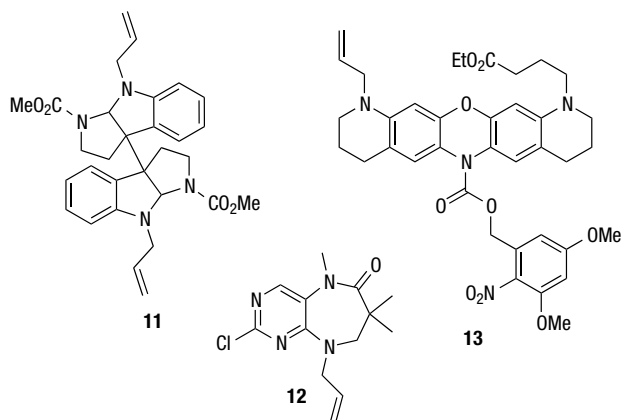
3 mol% en Ru y llevando a cabo las reacciones catalíticas en agua a 90 °C, una gran variedad de *N*-alilaminas secundarias y terciarias pudieron ser desprotegidas con muy buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos, no observándose diferencias significativas en actividad entre ambos catalizadores.<sup>[18]</sup>

Un aspecto que merece ser destacado es que, empleando los complejos **1** y **2**, es posible llevar a cabo la desprotección selectiva de *N,N*-dialilaminas, sin que entren en competencia procesos de cicloisomerización o de metátesis de los sustratos (Esquema 10).<sup>[18]</sup>

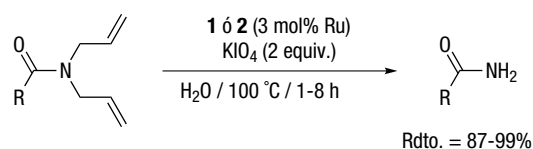
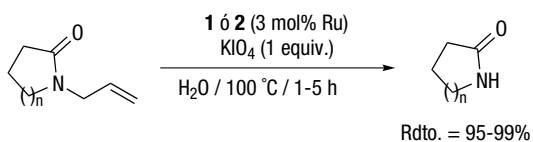
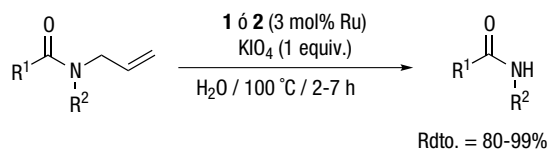


**Esquema 10.** Desprotección selectiva de *N,N*-dialilaminas

Ejemplos adicionales de la utilidad sintética de esta metodología son las desprotecciones selectivas de las funciones N-H en el alcaloide **11**, la dihidrodiazepina **12** o el fluoróforo **13** (Figura 3).<sup>[19]</sup>



**Figura 3.** Estructuras de las *N*-alilaminas **11-13**



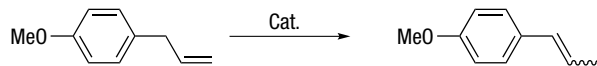
Esquema 11. Desprotección catalítica de *N*-alilamidas y lactamas

Por otro lado, los complejos **1** y **2** también resultaron útiles para la desprotección de *N*-alilamidas y *N*-alil-lactamas (ejemplos representativos se muestran en el Esquema 11).<sup>[20]</sup> No obstante, la mayor estabilidad de las enamidas *vs* enaminas en agua hace necesaria, en estos casos, la introducción en el medio de reacción de un agente oxidante (KIO<sub>4</sub>) que facilite la ruptura oxidativa, y posterior descarbonilación, de la correspondiente enamida intermedia. Al igual que en el caso anterior, el método es compatible con la desprotección de sustratos dialilados.

### ISOMERIZACIÓN DE ALILBENCENOS

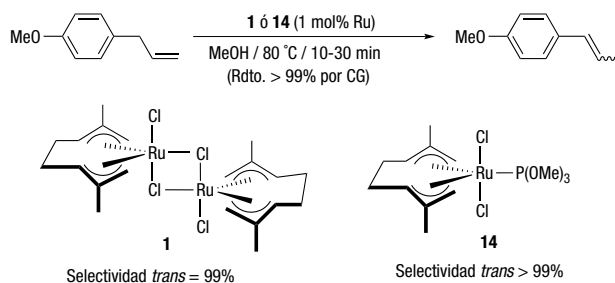
La isomerización catalítica de alilbencenos en los derivados 1-propenilo correspondientes es un proceso que cuenta con importantes aplicaciones industriales, en particular en el sector farmacéutico, y en el de los aromas y fragancias.<sup>[21]</sup> Un aspecto clave en estas reacciones de isomerización es el asociado con el control de la configuración *E/Z* del doble enlace carbono-carbono en los productos generados. Un ejemplo que ilustra esta problemática es la isomerización del estragol en anetol (Esquema 12).

El *trans*-anetol es un producto de origen natural muy empleado en la industria alimentaria por su aroma a anís. Se estima que la producción mundial de este derivado ronda las 5000 ton/año, obteniéndose en su mayoría por isomerización del estragol.<sup>[22]</sup> Dicha isomerización se lleva a cabo industrialmente empleando como catalizadores ba-



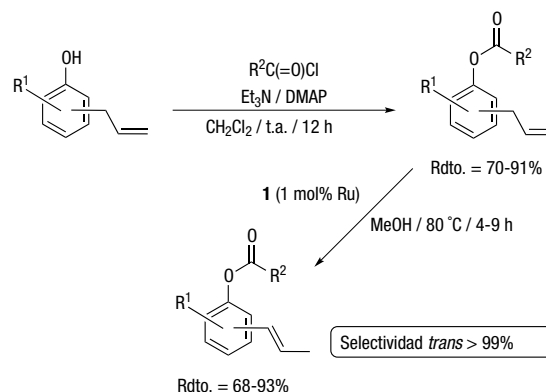
Esquema 12. Isomerización del estragol en anetol

ses fuertes (KOH o NaOH) y temperaturas de trabajo superiores a los 200 °C. En estas condiciones, el anetol se forma con un rendimiento relativamente bajo (aprox. 60%) y una selectividad *trans* moderada (aprox. 82%), lo que hace necesarias etapas adicionales de purificación para obtener el *trans*-anetol deseado (la normativa actual prohíbe comercializar anetol para uso humano con contenidos en el isómero *cis* superiores al 1% debido a la mayor toxicidad de este isómero).<sup>[23]</sup> En este contexto, en los últimos años se ha descrito un buen número de catalizadores metálicos que permiten llevar a cabo la isomerización del estragol en anetol, en condiciones de reacción mucho más suaves, y con selectividades *trans* superiores al 95%.<sup>[24]</sup> Entre ellos se encuentran el dímero  $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$  (**1**) y el complejo mononuclear  $[\text{RuCl}_2(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\{\text{P}(\text{OMe})_3\}]$  (**14**), fácilmente accesible por reacción de **1** con trimetilfosfito, descritos por nuestro grupo de investigación.<sup>[25]</sup> Así, empleando cargas de catalizador de 1 mol% en Ru, y llevando a cabo las reacciones en metanol a 80 °C, ambos derivados fueron capaces de transformar el estragol en anetol con selectividades en el isómero *trans*  $\geq 99\%$ , y en tiempos de reacción muy cortos (Esquema 13).



Esquema 13. Isomerización del estragol en anetol catalizada por complejos bis(alilo) de rutenio(IV)

Empleando la especie dímica  $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$  (**1**) también desarrollamos un procedimiento general y eficiente para la síntesis estereoselectiva de (*E*)-(1-propenil) fenil ésteres, compuestos con propiedades biológicas relevantes pertenecientes a la familia de los fenilpropanoides, a partir de alilfenoles (Esquema 14).<sup>[26]</sup> El proceso involucra la acilación inicial de los sustratos y posterior isomerización del doble enlace C=C en los alilfenil ésteres resultantes, etapa que transcurre en metanol, en presencia de un 0.5 mol% del complejo **1**, con una selectividad *trans* completa.



Esquema 14. Síntesis de (*E*)-(1-propenil)fenil ésteres

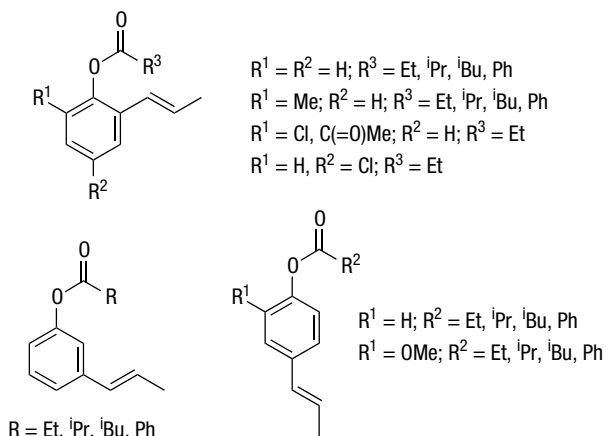


Figura 4. Ejemplos de (*E*)-(1-propenil)fenil ésteres sintetizados empleando el complejo 1

En la Figura 4 se recogen ejemplos representativos de (*E*)-(1-propenil)fenil ésteres, algunos de origen natural, que pudieron ser preparados siguiendo esta ruta sintética.

#### PROCESOS DE HIDRATACIÓN: FORMACIÓN DE AMIDAS PRIMARIAS

Las reacciones de formación de amidas se encuentran entre las operaciones sintéticas que se realizan con mayor frecuencia en los laboratorios e industrias químicas. A modo de ejemplo, un análisis llevado a cabo por las compañías farmacéuticas GlaxoSmithKline, AstraZeneca y Pfizer en el año 2006 puso de manifiesto que este tipo de reacciones estaban involucradas en la preparación del 66% de los fármacos en fase de desarrollo en dichas compañías.<sup>[27]</sup> En la continua búsqueda de metodologías sintéticas sencillas y eficientes, las transformaciones catalizadas por metales de transición han emergido en los últimos años como una de las alternativas más prometedoras para la preparación de amidas en condiciones de reacción suaves y con alta economía atómica.<sup>[28]</sup> En este contexto, la hidratación catalítica de nitrilos representa una vía muy simple para la obtención de amidas primarias con economía atómica.<sup>[29]</sup> Los complejos bis(alilo) de rutenio(IV) 15-17 (Figura 5), generados por reacción del dímero  $[\{RuCl(\mu-Cl)(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})_2\}]_2$  (1) con la mono-

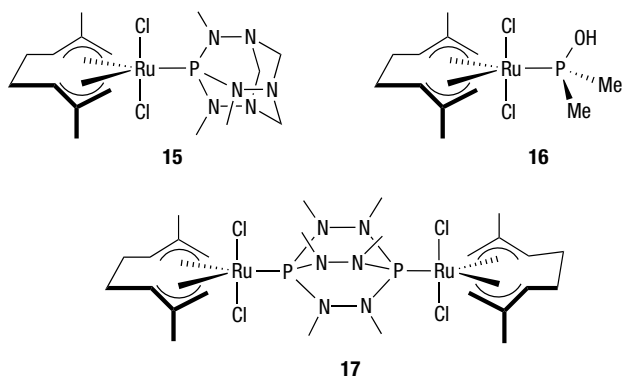
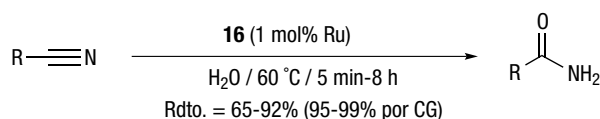


Figura 5. Estructura de los complejos bis(alilo) de rutenio(IV) 15-17

difosfina correspondiente, han mostrado ser catalizadores activos en estos procesos de hidratación, siendo además capaces de operar directamente en agua y en ausencia de cualquier tipo de aditivo ácido o básico.<sup>[30]</sup>

Es de resaltar la alta reactividad mostrada por el derivado  $[RuCl_2(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(PMe_2OH)]$  (16).<sup>[30b]</sup> Así, tal y como se muestra en el Esquema 15, este complejo es capaz de promover la hidratación selectiva de una gran variedad de nitrilos aromáticos, heteroaromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y alifáticos en tiempos de reacción cortos, empleando una carga de metal (1 mol%) y una temperatura de trabajo (60 °C) inusualmente bajas.



$R = Ph, C_6F_5, 2-C_6H_4Cl, 3-C_6H_4Cl, 4-C_6H_4Br, 4-C_6H_4C(=O)Me,$   
 $3-C_6H_4NO_2, 4-C_6H_4Me, 4-C_6H_4OMe, 4-C_6H_4OH, 4-C_6H_4SMe,$   
 $2\text{-piridilo}, 3\text{-piridilo}, 4\text{-piridilo}, 2\text{-tienilo}, 3\text{-tienilo}, 3\text{-furilo}, CH=CH_2,$   
 $Me, n-C_6H_{13}, CH_2Cl, CH_2OPh, CH_2CH_2OPh$

Esquema 15. Hidratación catalítica de nitrilos empleando el complejo mononuclear 16

Por otro lado, la alta solubilidad en agua de este derivado permite, tras cristalización de la amida formada (Figura 6), la recuperación y reutilización de la disolución acuosa hasta en 6 ciclos catalíticos consecutivos sin pérdidas de actividad significativas.

Otra reacción catalítica que permite acceder a amidas primarias con una alta economía de átomos es la reestructuración de aldoximas, proceso íntimamente relacionado con las clásicas reestructuraciones Beckmann de cetoximas promovidos por ácidos de Brønsted (Esquema 16).<sup>[31]</sup>

A diferencia de las cetoximas ( $R$  y  $R' \neq H$ ), el tratamiento de aldoximas ( $R = H$ ) con ácidos próticos no suele conducir a la formación de las amidas primarias esperadas, generándose en su lugar los correspondientes nitrilos a través de un simple proceso de deshidratación.<sup>[31]</sup> Esto es debido a la elevada tendencia a la desprotonación del intermedio nitrilio A para dar el nitrilo. No obstante,

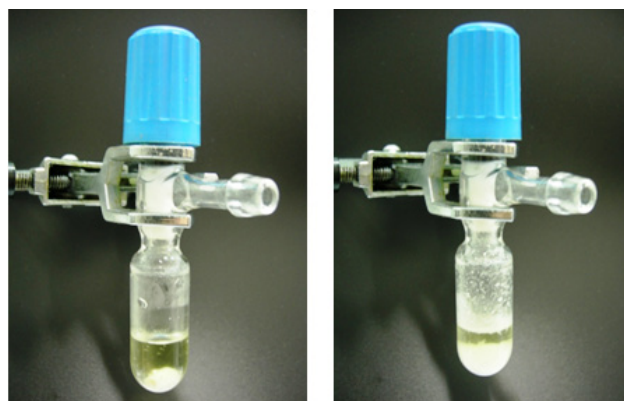
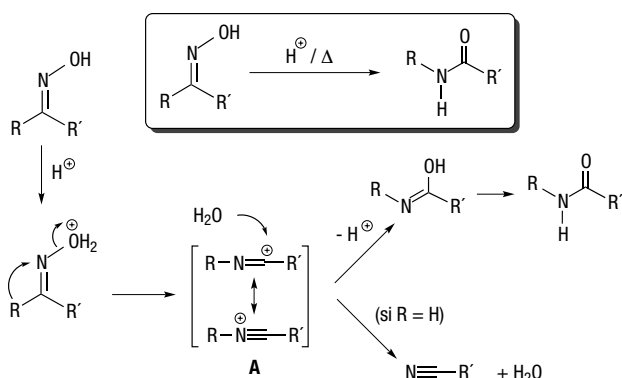
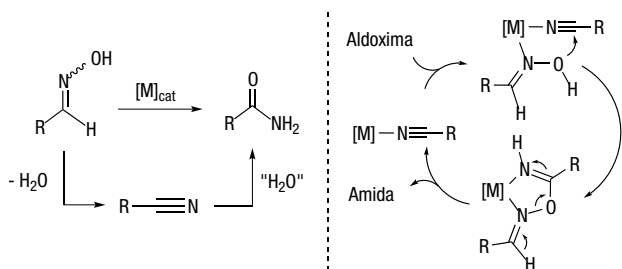


Figura 6. Cristalización de la benzamida generada en la reacción de hidratación del benzonitrilo catalizada por el complejo 16 en agua. Imágenes tomadas tras finalizar la reacción a 60 °C (izquierda), y tras enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente (derecha)



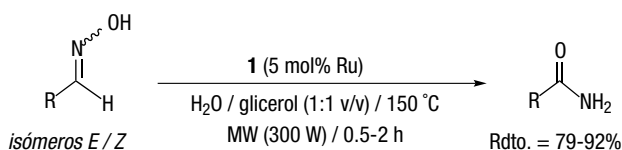
Esquema 16. La reestructuración de Beckmann y su mecanismo

estudios recientes han puesto de manifiesto que las aldoximas pueden reordenarse satisfactoriamente empleando catalizadores metálicos.<sup>[32]</sup> Como se muestra en el Esquema 17, el proceso involucra una etapa inicial de deshidratación del sustrato para generar un nitrilo, que es posteriormente rehidratado por una segunda molécula de la aldoxima.<sup>[33]</sup>



Esquema 17. La reestructuración catalítica de aldoximas y su mecanismo

En nuestro grupo de investigación hemos desarrollado diferentes sistemas catalíticos capaces de promover este tipo de reestructuraciones en medio acuoso.<sup>[34]</sup> Uno de ellos lo constituye la especie dímera  $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$  (**1**). Empleando este complejo como catalizador, y llevando a cabo las reacciones en una mezcla agua/glicerol a 150 °C bajo irradiación microondas, pueden generarse con buen rendimiento amidas primarias aromáticas, heteroaromáticas y alifáticas a partir de las correspondientes aldoximas, independientemente de la configuración *E/Z* de las mismas (Esquema 18).<sup>[34e]</sup>

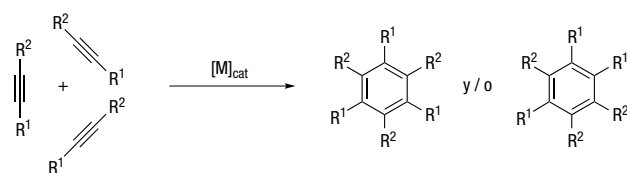


R = Ph, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCF<sub>3</sub>, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SMe, 2-piridilo, 3-piridilo, 3-furilo, 2-tienilo, *n*-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>

Esquema 18. Reestructuración de aldoximas catalizado por el dímero de Ru(IV) 1

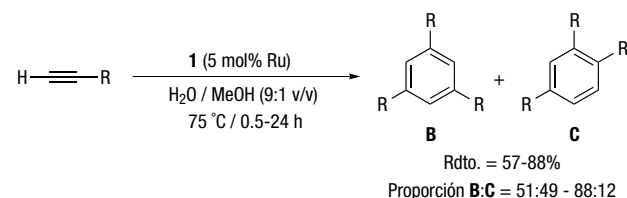
## CICLOTRIMERIZACIÓN DE ALQUINOS

La ciclotrimerización [2+2+2] de alquinos representa una de las estrategias más elegantes y efectivas para la obtención de anillos bencénicos polisustituídos (Esquema 19).<sup>[35]</sup> Así, desde los trabajos pioneros de Reppe y colaboradores en 1948 empleando catalizadores de níquel(0), *i.e.*  $[\text{Ni}(\text{PR}_3)_2(\text{CO})_2]$  y  $[\text{Ni}(\text{PR}_3)(\text{CO})_3]$  (PR<sub>3</sub> = fosfina monodentada),<sup>[36]</sup> se han desarrollado un gran número de complejos metálicos capaces de promover este tipo de reacciones, con aplicaciones en áreas diversas de síntesis orgánica y de productos naturales.<sup>[35]</sup> No obstante, a pesar de la madurez alcanzada por esta reacción, a día de hoy son todavía muy escasos los ejemplos de catalizadores capaces de operar en medio acuoso.<sup>[37]</sup>

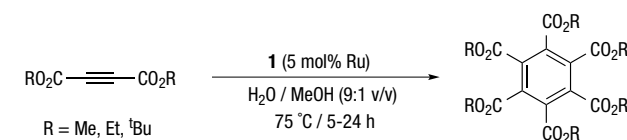


Esquema 19. Ciclotrimerización catalítica de alquinos

En este contexto, el dímero de rutenio(IV)  $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$  (**1**) resultó ser un precursor de catalizador apropiado para llevar a cabo este tipo de reacciones en medio acuoso.<sup>[38]</sup> En particular, utilizando una mezcla H<sub>2</sub>O-MeOH (9:1 v/v) como disolvente y una carga de metal del 5 mol% pudimos ciclotrimerizar una gran variedad de alquinos terminales, obteniendo los correspondientes arenos como mezcla de regiosómeros **B/C** con buenos rendimientos (Esquema 20). La velocidad del proceso, en la que posiblemente las especies activas sean derivados de Ru(II) generados *in situ* por eliminación reductora del ligando 2,7-dimetilocta-2,6-dien-1,8-diilo, depende en gran medida de las características electrónicas del alquino empleado, completándose la reacción en tiempos mucho más cortos con sustratos pobres en densidad electrónica.



R = Ph, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe, 3,4,5-C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OMe)<sub>3</sub>, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I, C(=O)Me, CO<sub>2</sub>Me, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu, <sup>n</sup>Bu, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, 1-ciclohexenilo



Rdto. = 88-96%

Esquema 20. Ciclotrimerización de alquinos en medio acuoso catalizada por el complejo 1

Como puede observarse en el Esquema 20, la generalidad y compatibilidad con grupos funcionales de la reacción es alta, y en ella pueden participar también alquinos internos. Por otro lado, estudios adicionales pusieron de manifiesto que los tiempos de reacción pueden acortarse considerablemente al emplear irradiación microondas como fuente de calentamiento (tiempos de reacción inferiores a 1 h en todos los casos).<sup>[39]</sup>

Una aplicación sintética interesante de este sistema catalítico es la policiclotrimerización del diino **18** para generar el polímero hiperramificado **19**, de utilidad como contenedor para la liberación controlada de fármacos, descrita por Tang y colaboradores (Figura 7).<sup>[40]</sup>

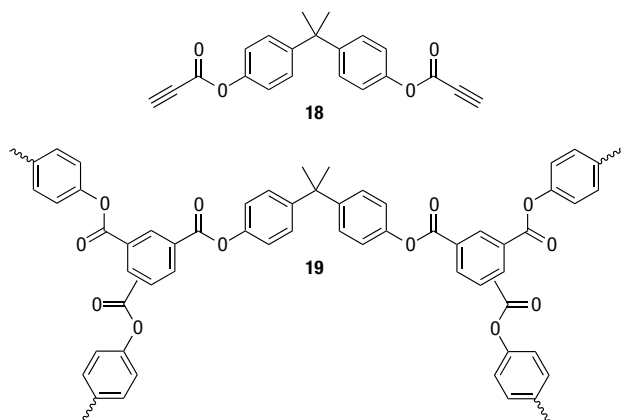
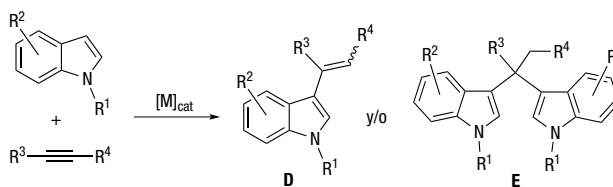


Figura 7. Estructuras del diino **18** y el polímero hiperramificado **19**

## ALQUILACIÓN DE INDOLES

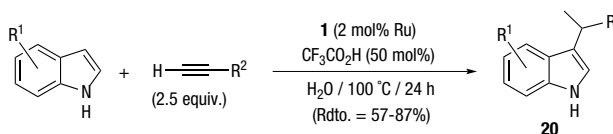
El indol es uno de los heterociclos presente en mayor número de productos naturales y compuestos con actividad biológica.<sup>[41]</sup> Es por ello que la búsqueda de metodologías sintéticas eficientes que permitan acceder a este tipo de heterociclos, y modificar sus patrones de sustitución, sea un campo de trabajo muy activo en síntesis orgánica.<sup>[42]</sup> Para la funcionalización del anillo de cinco miembros del esqueleto indólico se utilizan habitualmente las reacciones de alquilación de tipo Friedel-Crafts con compuestos carbonílicos, iminas, epóxidos, aziridinas y dobles enlaces C=C electrónicamente deficientes.<sup>[42,43]</sup> En estos procesos, generalmente catalizados por ácidos de Brønsted y Lewis, el indol suele actuar como nucleófilo a través del carbono C-3, permitiendo así la introducción regioselectiva de un gran número de funcionalidades en dicha posición del anillo.

Aunque en número muy limitado, también se ha descrito la utilización de alquinos como electrófilos en este tipo de reacciones de alquilación, resultando una vía de acceso útil para la preparación de 3-alkenil-indoles **D** y bis(indolil)metanos **E** (Esquema 21).<sup>[44]</sup> En estos procesos, catalizados por metales de transición (fundamentalmente Au, Pd y Pt), la adición nucleofílica del indol al triple enlace C≡C se ve facilitada por coordinación de este último al centro metálico.



Esquema 21. Alquilación catalítica de indoles con alquinos

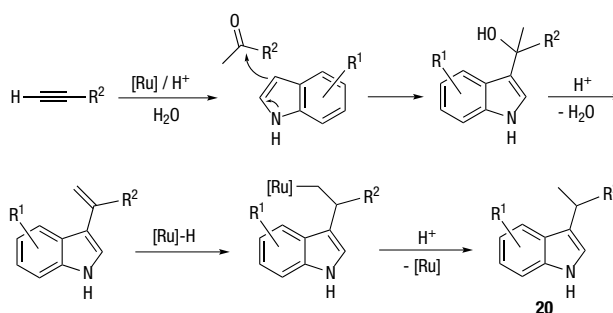
Empleando cantidades catalíticas del complejo  $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})_2]$  (**1**), en combinación con ácido trifluoroacético, es posible llevar a cabo la alquilación regioselectiva C-3 de NH-indoles con una serie de alquinos terminales no-aromáticos en agua.<sup>[45]</sup> No obstante, tal y como se muestra en el Esquema 22, los productos de reacción obtenidos no son los 3-alkenil-indoles **D** o los bis(indolil)metanos **E** esperados. En su lugar, la reacción conduce de manera selectiva a la formación de los 3-(1-metilalquil)-1H-indoles **20**, que pudieron ser aislados con rendimientos de moderados a buenos tras 24 horas de calentamiento a 100 °C. Cabe destacar la elevada quimio- y regioselectividad del proceso, no observándose en ningún caso la formación de derivados funcionalizados en el nitrógeno o en la posición C-2 del indol, ni productos de adición tipo *anti*-Markovnikov respecto al alquino. Además, también demostramos que el uso de agua como medio de reacción es imperativo, ya que la utilización de disolventes orgánicos (THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o tolueno) no conduce a la formación de los compuestos **20**.



$\text{R}^1 = \text{H}$ ;  $\text{R}^2 = n\text{Pr}$ ,  $n\text{Bu}$ ,  $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ ,  $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ ,  $\text{CH}_2\text{Pr}$ ,  $\text{Cy}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cy}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$   
 $\text{R}^1 = 5\text{-Me}$ ,  $5\text{-OMe}$ ,  $5\text{-F}$ ,  $5\text{-Cl}$ ,  $5\text{-Br}$ ,  $5\text{-I}$ ,  $5\text{-CO}_2\text{Me}$ ,  $6\text{-Cl}$ ,  $7\text{-Me}$ ;  $\text{R}^2 = n\text{Bu}$

Esquema 22. Alquilación de indoles con alquinos terminales catalizada por el complejo **1**

En cuanto al mecanismo de este proceso, que no cuenta con precedentes bibliográficos, probablemente transcurre a través de la hidratación inicial del alquino para formar la metilcetona correspondiente (Esquema 23). Dicha cetona sufriría posteriormente la adición nucleofílica del indol. La deshidratación del alcohol resultante, facilitada por el ácido, generaría un intermedio de

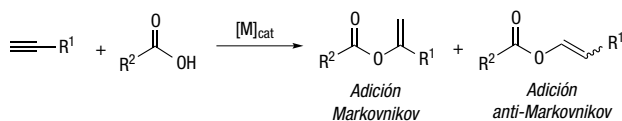


Esquema 23. Mecanismo propuesto para la formación de los indoles alquilados **20**

tipo 3-alqueni-indol, que, por reducción del doble enlace C=C, debido posiblemente a la presencia de especies rutenio-hidruro en el medio de reacción, se transformaría en el producto final de reacción.

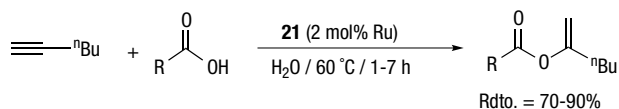
### ADICIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS A ALQUINOS Y ALCOHOLES PROPARGÍLICOS

Los ésteres de enol son compuestos de gran utilidad como agentes acilantes suaves, así como sustratos comúnmente empleados en reacciones de hidrogenación asimétrica, cicloaddición, olefinación, etc.<sup>[46]</sup> Los ésteres vinílicos también presentan un elevado interés como monómeros en diferentes procesos de polimerización.<sup>[47]</sup> De entre los diferentes métodos de síntesis de ésteres de enol actualmente disponibles, destaca, por su simplicidad y alta economía atómica, la adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales. Este tipo de reacciones suelen estar catalizadas por metales de transición (Esquema 24),<sup>[48]</sup> siendo el rutenio uno de los más empleados. De hecho, en la actualidad se conocen un buen número de catalizadores de este metal capaces de orientar la reacción hacia la formación selectiva de los productos de adición Markovnikov o *anti*-Markovnikov.<sup>[49]</sup>

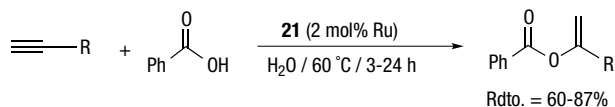


Esquema 24. Formación de ésteres de enol por adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales catalizada por metales

En el año 2011 demostramos que la especie dímera  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  (**1**), y toda una serie de derivados mononucleares de fórmula general  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{L})]$  (**L**) (**L** = fosfina, fosfito, nitrilo, isocianuro, CO), eran capaces de catalizar también este tipo de reacciones, siendo además los primeros ejemplos de catalizadores activos en medio acuoso.<sup>[50]</sup> De entre todos los complejos ensayados, los mejores resultados en términos de actividad y selectividad se obtuvieron con el derivado  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_3)]$  (**21**). Así, como se muestra en el Esquema 25,



R = Ph, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH=CH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, *n*-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, CH<sub>2</sub>Cy, CH<sub>2</sub>Bn, (S)-CH(OH)Ph, (E)-CH=CHPh

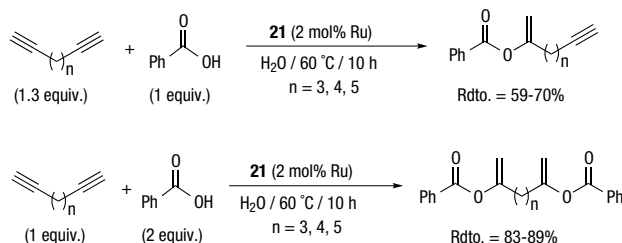


R = <sup>n</sup>Pr, *n*-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, *n*-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, *n*-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub><sup>i</sup>Pr, CH<sub>2</sub>Cy, CH<sub>2</sub>-*c*-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>OMe, <sup>t</sup>Bu, Cy, Ph, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe, C(Me)=CH<sub>2</sub>, 1-ciclohexenilo

Esquema 25. Adición de ácidos carboxílicos a alquinos terminales en agua catalizada por el complejo **21**

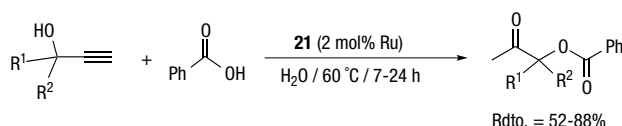
empleando un 2 mol% de este complejo, agua pura como disolvente, y una temperatura de trabajo de 60 °C, fuimos capaces de generar con buenos rendimientos una amplia familia de ésteres de enol por adición Markovnikov selectiva de diferentes ácidos carboxílicos a alquinos y eninos terminales.

Además, el sistema catalítico también es efectivo en la adición de ácido benzoico a diinos, pudiendo obtenerse selectivamente los productos de monoaddición, o los *gem*-dienol ésteres correspondientes, en función de la estequiometría empleada (Esquema 26).



Esquema 26. Adición de ácido benzoico a diinos

Un caso particular de alquinos terminales son los alcoholes propargílicos. La adición de ácidos carboxílicos a estos sustratos conduce generalmente a la formación de  $\beta$ -oxoésteres, *via* transesterificación del éster de enol inicialmente generado.<sup>[48,49]</sup> En este sentido, el complejo  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\text{PPh}_3)]$  (**21**) también permitió llevar a cabo estas reacciones selectivamente en agua (Esquema 27),<sup>[50]</sup> no observándose la formación de subproductos derivados de la ruptura del triple enlace C≡C de los sustratos, proceso en competencia previamente descrito con catalizadores de Ru(II).<sup>[51]</sup>



R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = H, Me, Bn, Ph, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 2-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe, 3-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-

R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F

R<sup>1</sup> = Me; R<sup>2</sup> = Ph

Esquema 27. Síntesis de  $\beta$ -oxoésteres en agua

### CONCLUSIONES

En este artículo hemos discutido nuestros trabajos con los complejos bis(alilo) de rutenio(IV)  $[\{\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})\}_2]$  (**1**),  $[\text{RuCl}_2(\eta^3:\eta^3\text{-C}_{12}\text{H}_{18})]$  (**2**), y sus derivados. Los resultados obtenidos hasta la fecha ponen claramente de manifiesto el enorme potencial que presentan estas especies organometálicas como catalizadores selectivos para síntesis orgánica, en particular en el desarrollo de transformaciones en medios acuosos. Si tenemos en cuenta que tanto **1** como **2** comienzan a estar



disponibles comercialmente (Sigma-Aldrich y Strem), y que son complejos particularmente estables y fáciles de manipular, es de esperar que su uso y aplicaciones empiecen a extenderse a lo largo de los próximos años.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo recibido por parte de los Gobiernos de España (proyectos BQU2003-00255, CTQ2006-08485/BQU, CSD2007-00006, CTQ2010-14796/BQU y CTQ2013-40591-P) y del Principado de Asturias (proyectos IB05-035, IB08-036 y GRUPIN14-006) que ha permitido la realización de los trabajos discutidos en este artículo. Queremos expresar también nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas que han participado en los mismos, en especial al profesor José Gimeno que codirigió muchos de ellos. Javier Francos agradece igualmente al Ministerio de Economía y Competitividad, y al Fondo Social Europeo, la concesión de un contrato Juan de la Cierva.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) *Ruthenium in Organic Synthesis*, S.-I. Murahashi (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) *Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry*, C. Bruneau, P. H. Dixneuf (Eds.), Springer, Berlin, **2004**; c) *Ruthenium Oxidation Complexes: Their Uses as Homogeneous Organic Catalysts*, W. P. Griffith (Ed.), Springer, Dordrecht, **2011**; d) *Ruthenium in Catalysis*, P. H. Dixneuf, C. Bruneau (Eds.), Springer, Dordrecht, **2014**.
- [2] a) *Handbook of Metathesis*, R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, D. J. O'Leary, E. Khosravi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2015**; b) Aunque a los carbenos de Grubbs se les suele considerar como especies de Ru(II), el carbono carbénico en estos complejos soporta una cierta carga parcial negativa (son formalmente carbenos de tipo Schrock). Por tanto, la coordinación del ligando carbeno al átomo de rutenio en estos complejos aumenta "formalmente" en +2 el estado de oxidación del metal.
- [3] C. Bruneau, M. Achard, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, *256*, 525-536.
- [4] a) L. Porri, M. C. Gallazzi, A. Colombo, G. Allegra, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, *6*, 4187-4189; b) J. K. Nicolson, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 807-808; c) A. Salzer, A. Bauer, S. Geysler, F. Podewils, G. C. Turpin, R. D. Ernst, *Inorg. Synth.*, **2004**, *34*, 59-65.
- [5] V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Curr. Org. Chem.*, **2006**, *10*, 165-183 y referencias allí citadas.
- [6] *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, P. H. Dixneuf, V. Cadierno (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [7] a) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Chem. Commun.*, **2004**, 232-233; b) V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, A. Varela-Álvarez, J. Gimeno, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1360-1370.
- [8] Para revisiones bibliográficas seleccionadas sobre esta transformación catalítica, véanse: a) R. Uma, C. Crévisy, R. Grée, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 27-51; b) V. Cadierno, P. Crochet, J. Gimeno, *Synlett*, **2008**, 1105-1124; c) P. Lorenzo-Luis, A. Romero, M. Serrano-Ruiz, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 1079-1086; d) J. García-Álvarez, S. E. García-Garrido, P. Crochet, V. Cadierno, *Curr. Top. Catal.*, **2012**, *10*, 35-56.
- [9] a) P. X. Wang, T. Jiang, D. W. Berberich, *PCT Int. Appl. WO2010118271*; b) T. Jiang, P. X. Wang, D. W. Berberich, *PCT Int. Appl. WO2011137086*; c) A. E. Díaz-Álvarez, V. Cadierno, *Recent Patents Catal.*, **2012**, *1*, 43-50.
- [10] L. Bellarosa, J. Díez, J. Gimeno, A. Lledós, F. J. Suárez, G. Ujaque, C. Vicent, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 7749-7765.
- [11] a) J. Díez, J. Gimeno, A. Lledós, F. J. Suárez, C. Vicent, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 2087-2099; b) C. Vidal, F. J. Suárez, J. García-Álvarez, *Catal. Commun.*, **2014**, *44*, 76-79; c) F. J. Suárez, C. Vidal, J. García-Álvarez, *Curr. Green Chem.*, **2014**, *1*, 121-127; d) Muy recientemente, empleando el complejo **8** en combinación con transaminasas, se ha descrito un proceso muy eficiente para la transformación de alcoholes alílicos en aminas quirales, *via* isomerización del sustrato y posterior bioaminación asimétrica de la cetona resultante: N. Ríos-Lombardía, C. Vidal, M. Cocina, F. Moris, J. García-Álvarez, J. González-Sabín, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 10937-10940.
- [12] J. García-Álvarez, J. Gimeno, F. J. Suárez, *Organometallics*, **2011**, *30*, 2893-2896.
- [13] L. Menéndez-Rodríguez, E. Tomás-Mendivil, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, A. Antiñolo, R. Fernández-Galán, F. Carrillo-Hermosilla, *Organometallics*, **2015**, *34*, 2796-2809.
- [14] a) V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Commun.*, **2007**, 2536-2538; b) V. Cadierno, P. Crochet, J. Francos, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, N. Nebra, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1992-2000.
- [15] A. Varela-Álvarez, J. A. Sordo, E. Piedra, N. Nebra, V. Cadierno, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 10583-10599.
- [16] Para una revisión bibliográfica, véase: S. Escoubet, S. Gastaldi, M. Bertrand, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3855-3873.
- [17] a) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. F. Aly, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3781-3784; b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 5793-5799; c) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, A. Luna, *Synthesis*, **2005**, 668-672.
- [18] V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Commun.*, **2005**, 4086-4088.
- [19] a) M. A. Schmidt, M. Movassaghi, *Synlett*, **2008**, 313-324; b) J. Damien-Charrier, D. Kay, R. Kenegtel, H. Twin, *PCT Int. Appl. WO2007/095188*; c) S. C. Miller, *PCT Int. Appl. WO2008/109463*; d) S. C. Miller, *PCT Int. Appl. WO2009036351*.
- [20] V. Cadierno, J. Gimeno, N. Nebra, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 6590-6594.
- [21] Para una revisión bibliográfica, véase: M. Hassam, A. Taher, G. E. Arnott, I. R. Green, W. A. L. van Otterlo, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 5462-5569.
- [22] H. Zongliang, *Proceedings of the IFEAT International Conference 2012*, P. Greenhalgh (Ed.), International Federation of Essential Oils and Aroma Trades, Londres, **2012**, pp. 103-111.
- [23] L. Menéndez-Rodríguez, P. Crochet, V. Cadierno, *Curr. Green Chem.*, **2014**, *1*, 128-135 y referencias allí citadas.
- [24] C. R. Larsen, E. R. Paulson, G. Erdogan, D. B. Grotjahn, *Synlett*, **2015**, *26*, 2462-2466 y referencias allí citadas.

- [25] B. Lastra-Barreira, J. Francos, P. Crochet, V. Cadierno, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 307-313.
- [26] A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 2611-2620.
- [27] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2337-2347.
- [28] a) C. L. Allen, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3405-3415; b) R. García-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 46-66.
- [29] Para revisiones bibliográficas, véanse: a) T. J. Ahmed, S. M. M. Knapp, D. R. Tyler, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, *255*, 949-974; b) R. García-Álvarez, J. Francos, E. Tomás-Mendivil, P. Crochet, V. Cadierno, *J. Organomet. Chem.*, **2014**, *771*, 93-104; c) P. Crochet, V. Cadierno, *Top. Organomet. Chem.*, **2014**, *48*, 81-118.
- [30] a) V. Cadierno, J. Díez, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9808-9817; b) E. Tomás-Mendivil, F. J. Suárez, J. Díez, V. Cadierno, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 9661-9664.
- [31] Para una revisión bibliográfica sobre la reestructuración de Beckmann, véase: R. E. Gawley, *Org. React.*, **1988**, *35*, 1-420.
- [32] Para una revisión bibliográfica, véase: P. Crochet, V. Cadierno, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 2495-2505.
- [33] Para un estudio detallado del mecanismo de esta transformación catalítica, véase: C. L. Allen, R. Lawrence, L. Emmett, J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3262-3268.
- [34] a) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, J. Borge, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics*, **2012**, *31*, 6482-6490; b) R. García-Álvarez, A. E. Díaz-Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 5889-5894; c) R. García-Álvarez, M. Zablocka, P. Crochet, C. Duhayon, J.-P. Majoral, V. Cadierno, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 2447-2456; d) L. Menéndez-Rodríguez, E. Tomás-Mendivil, J. Francos, C. Nájera, P. Crochet, V. Cadierno, *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, *5*, 3754-3761; e) P. J. González-Liste, V. Cadierno, S. E. García-Garrido, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2015**, *3*, 3004-3011.
- [35] a) K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 539-556; b) P. R. Chopade, J. Louie, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 2307-2327; c) T. Shibata, K. Tsuchikama, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1317-132; d) B. R. Galan, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 2830-2834; e) D. L. J. Broere, E. Ruijter, *Synthesis*, **2012**, *44*, 2639-2672; f) M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 265-286.
- [36] W. Reppe, W. J. Sweckendiek, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1948**, *560*, 104-116.
- [37] V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, en *Green Chemistry Research Trends*, J. T. Pearlman (Ed.), Nova Science Publishers: New York, **2009**, pp. 97-130 y referencias allí citadas.
- [38] V. Cadierno, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 15094-15095.
- [39] V. Cadierno, J. Francos, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Green Chem. Lett. Rev.*, **2011**, *4*, 55-61.
- [40] J. Liu, L. Zhang, J. W. Y. Lam, C. K. W. Jim, Y. Yue, R. Deng, Y. Hong, A. Quin, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, G. Jia, B. Z. Tang, *Macromolecules*, **2009**, *42*, 7367-7378.
- [41] Véanse, por ejemplo: a) N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma, E. H. Choi, *Molecules*, **2013**, *18*, 6620-6662; b) M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *89*, 421-444; c) M. Ishikura, T. Abe, T. Choshi, S. Hibino, *Nat. Prod. Rep.*, **2015**, *32*, 1389-1471.
- [42] a) R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press, San Diego, **1996**; b) J. Barluenga, C. Valdés, en *Modern Heterocyclic Chemistry*, J. Álvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 377-531.
- [43] M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi, *Synlett*, **2005**, 1199-1222.
- [44] Véanse, por ejemplo: a) W. Lu, C. Jia, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2927-2930; b) C. Ferrer, C. H. M. Amijs, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 1358-1373; c) S. Bhuvanewari, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8285-8293; d) J. Barluenga, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanas, *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 546-550.
- [45] V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 4175-4177.
- [46] a) J. Jeschke, C. Gäbler, H. Lang, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 476-484 y referencias allí citadas; b) P. Kleman, P. J. González-Liste, S. E. García-Garrido, V. Cadierno, A. Pizzano, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 16209-16212; c) P. Kleman, P. J. González-Liste, S. E. García-Garrido, V. Cadierno, A. Pizzano, *ACS Catal.*, **2014**, *4*, 4398-4408.
- [47] M. Kuhn, J. Jeschke, S. Schulze, M. Hietschold, H. Lang, T. Schwarz, *Catal. Commun.*, **2014**, *57*, 78-82 y referencias allí citadas.
- [48] F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3079-3160.
- [49] C. Bruneau, *Top. Organomet. Chem.*, **2013**, *43*, 203-230.
- [50] V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Organometallics*, **2011**, *30*, 852-862.
- [51] V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 135-143.

# Eugène Soubeiran:

## Descubrimiento del cloroformo y otros compuestos clorados

Jaime Wisniak

**Resumen:** Eugène Soubeiran (1797-1858) fue un farmacéutico y médico francés que investigó los cloruros de mercurio, el arsano, los tartratos simples y compuestos, los sulfuros de nitrógeno, el alcanfor y sus derivados, éter y productos naturales. Su principal logro fue el descubrimiento del cloroformo, aunque no identificó su uso como anestésico.

**Palabras clave:** cloro y derivados, cloroformo, cloruro de yodo, poder polvo blanqueador, oxiclорuros.

**Abstract:** Eugène Soubeiran (1797-1858) was a French pharmacist and physician, who worked on the chlorides of mercury, arsone, simple and compound tartrates, nitrogen sulfides, camphor and its derivatives, ether, and natural products. His main achievement was the discovery of chloroform, although he did not realize its use as anesthetic.

**Keywords:** chlorine and derivatives, chloroform, iodine chloride, bleaching powder, oxychlorides.

### VIDA Y OBRA [1-2]

Eugène Soubeiran (Figura 1) nació en París el 24 de mayo de 1797 en el seno de una familia protestante originaria de Cevennes (sur de Francia), que se había dispersado después de la revocación del edicto de Nantes de 1685. Su juventud estuvo plagada de infortunios, enfermedades y la interrupción de los estudios causados por la mala suerte comercial de su padre y los sucesos políticos acaecidos durante la revolución francesa. En 1793, la Convención Nacional decretó la ley de precios máximos para ciertos productos, lo que llevó a la ruina a muchos comerciantes, entre ellos a la familia de Eugène. Después de este traspie, el padre comenzó a trabajar como agente de bolsa; en 1803 algunos de sus clientes deshonestos que habían especulado con fondos públicos le acusaron de ser el responsable de sus percances. El padre asumió la responsabilidad de pagar todas las pérdidas, una decisión que provocó nuevamente su ruina. Como resultado, Eugène fue retirado del prestigioso Collège Louis-le Grand cuando cursaba el cuarto año y su madre tomó la responsabilidad de continuar educándolo. Su padre, que había montado una industria de blanqueo de tejidos usando las técnicas desarrolladas por Claude-Louis Berthollet (1748-1822), se lo llevó a trabajar con él, una decisión que despertó en el joven una afición por la química. La nueva actividad comercial tampoco fue



**Figura 1.** Figura 1: Eugène Soubeiran (1797-1858)  
Fuente: [https://de.wikipedia.org/wiki/Eug%C3%A8ne\\_Soubeiran](https://de.wikipedia.org/wiki/Eug%C3%A8ne_Soubeiran)

exitosa y como resultado Eugène tuvo que trabajar como aprendiz en una farmacia ubicada en Montpellier, con la idea de llegar a ser eventualmente un farmacéutico militar. Estos eventos dieron un giro feliz en la vida del joven y lo transformaron en un químico famoso.<sup>[1,2]</sup>

En 1816, Eugène volvió a París como estudiante en una farmacia local. Afortunadamente, después de un corto tiempo, el negocio fue comprado por Nicolas Denis Moutillard, un antiguo farmacéutico militar que tomó a Eugène bajo su cuidado. En 1819, participó en un concurso para un internado en farmacia en los hospitales civiles de Francia consiguiendo el segundo puesto. Durante los siguientes tres años destacó como brillante alumno de química en la Farmacia Central de los hospitales de París consiguiendo todas las medallas en las competicio-



J. Wisniak

Department of Chemical Engineering.  
Ben-Gurion University of the Negev.  
Beer-Sheva, Israel 84105.  
C-e: [wisniak@exchange.bgu.ac.il](mailto:wisniak@exchange.bgu.ac.il)

Recibido: 16/07/2015. Aceptado: 17/11/2015.

nes de la École de Pharmacie. Estos méritos le llevaron a su designación como farmacéutico jefe del Hospital de la Piedad (1823). En mayo de 1824 recibió el diploma de farmacéutico de primera clase, después de defender con éxito una tesis sobre la naturaleza química del crémor tártaro (hidrogenotartrato de potasio,  $\text{KC}_4\text{H}_5\text{O}_6$ ) disuelto en ácido bórico.<sup>[3]</sup> De ahí en adelante comenzó una fulgurante carrera profesional y académica. Así, en 1832, fue elegido director de la Farmacia Central de los hospitales, un año después fue nombrado profesor adjunto de física en la Escuela de Farmacia (1833) y, en 1834, promovido a profesor titular, una posición que mantuvo durante 15 años. A pesar de sus múltiples ocupaciones encontró tiempo para cursar estudios de medicina en la Universidad de Estrasburgo, que terminó en 1853 a la edad de 58 años, después de defender con éxito una tesis denominada *De l'étude de la pharmacologie*.<sup>[4]</sup> Poco tiempo después fue elegido para ocupar la Cátedra de Farmacia (más tarde llamada Cátedra de Farmacología) en la Facultad de Medicina reemplazando al famoso médico Mateo José Buenaventura Orfila y Rotger (1787-1853), célebre científico menorquín, conocido como el padre de la toxicología.<sup>[1,2,5]</sup>

En 1827, Soubeiran se casó con la hija de Louis Augustin Guillaume Bosc (1759-1828), que era profesor de botánica en el Museo de Historia Natural. Eugène Soubeiran falleció en París el 17 de noviembre de 1858.

Soubeiran recibió varios honores y premios por sus contribuciones a la ciencia y a la vida profesional. Fue elegido miembro de varias sociedades científicas, entre ellas, adjunto residente (1825) y luego titular (1835) de la Academia de Medicina; residente, secretario general (1840-1855) y presidente (1840 y 1857) de la Sociedad Farmacéutica (la futura Academia de Farmacia); Consejo de Salubridad (1852), ganador de la medalla de oro de la Sociedad de Ciencias de Harlem (Holanda) por su memoria acerca de los usos terapéuticos de la botánica (1829), la medalla del cólera (1833), un premio de 500 francos por su trabajo acerca de las sanguijuelas (1847), junto con Apollinaire Bouchardat (1806-1886), fundador de la moderna diabetología el premio Gossier de la Sociedad Central de Agricultura por su trabajo acerca de la naturaleza del humus y sus aplicaciones agrícolas (1849).<sup>[1,2]</sup>

## CONTRIBUCIÓN CIENTÍFICA

Soubeiran publicó más de 140 artículos y libros, por ejemplo,<sup>[4-11]</sup> principalmente en la áreas de farmacia, química, zoología, principios vegetales, compuestos de cloro, sanguijuelas, tartratos, agua, etc. El elogio funerario de Charles-Adolph Würtz (1817-1884) incluye una lista detallada de sus publicaciones.<sup>[2]</sup>

### Compuestos de cloro

Soubeiran realizó un gran número de experimentos para determinar los productos de la reacción del cloro y el

cloruro de cal con el oxígeno. Su resultado más importante fue el descubrimiento del cloroformo.<sup>[12-14]</sup> En aquella época se conocían muy pocos compuestos de cloro y oxígeno, a pesar de que la teoría predecía la posibilidad de muchos. Los conocidos eran *a*) el protóxido de cloro (euchlorine de Davy), compuesto de dos volúmenes de cloro y uno de oxígeno,  $\text{Cl}_2\text{O}$ ; *b*) deutóxido de cloro, compuesto de un volumen de cloro y dos de oxígeno,  $\text{ClO}_2$ ; *c*) ácido clórico, compuesto de dos volúmenes de cloro y cinco de oxígeno,  $\text{Cl}_2\text{O}_5$ ; y *d*) ácido oxiclórico, compuesto de dos volúmenes de cloro y siete de oxígeno,  $\text{Cl}_2\text{O}_7$ . Algunos científicos también admitían la existencia de otro compuesto más, al que llamaban ácido cloroso, compuesto de dos volúmenes de cloro y tres de oxígeno,  $\text{Cl}_2\text{O}_3$ , que se suponía formaba parte de los llamados cloruros de óxidos. Así, por ejemplo, el conde von Stadion suponía haber encontrado este compuesto en el gas formado durante la reacción entre el ácido sulfúrico y el clorato de potasio fundido.<sup>[13]</sup>

En su primera publicación, Soubeiran describió los experimentos que había realizado para confirmar la composición del protóxido de cloro, del ácido cloroso y sus derivados, los fenómenos que acompañaban la oxidación de cuerpos simples por los oxicluros, y el poder blanqueador del cloro y los cloruros de óxidos. El protóxido de cloro era preparado fácilmente calentando una pasta blanda de clorato de potasio en polvo con una disolución acuosa humeante de ácido clorhídrico (HCl), usando un recipiente abierto para evitar el peligro de explosión. Los resultados de numerosos experimentos demostraron que el gas liberado era una mezcla de cloro y protóxido de cloro en proporciones variables, en contra de la afirmación de otros científicos que creían que era protóxido puro. En otras palabras, el óxido del cloro en su primer estado de oxidación ( $\text{Cl}_2\text{O}$ ) quedaba aún por descubrir.<sup>[13]</sup>

Según Soubeiran, los numerosos procesos de oxidación producidos por los cloruros de óxidos podían ser explicados por dos teorías diferentes. Si se aceptaba la hipótesis de que el cloro se combinaba con el óxido, entonces el oxígeno que se transfería a otros cuerpos podía proceder del óxido o del agua. En el primer caso, los productos resultantes debían ser un cloruro metálico y un derivado oxigenado. En el segundo caso, el producto debía ser un hidrocloreto. Si el licor oxidante era una mezcla de un cloruro metálico con un clorito, entonces el proceso de oxidación era iniciado por el oxígeno del ácido cloroso seguido por la base alcalina. Para aclarar este fenómeno, Soubeiran llevó a cabo una serie de experimentos acerca de la oxidación de metales mediante el cloruro de cal. Los resultados indicaron que la reacción con trozos de plata era extremadamente lenta: el efecto aparecía después de varios días. El precipitado resultante contenía una pequeña cantidad de óxido de plata mezclado con una gran cantidad de óxido de calcio. La repetición del experimento con óxido de plata producía un blanqueo inmediato del óxido y al cabo de unas cuantas horas el precipitado contenía una gran cantidad de cloruro de plata y óxido de calcio. Con mercurio se producía un precipitado gris acompañado de la desaparición del olor típico del cloruro

de cal. El licor producido no contenía óxido metálico neutro y la disolución del precipitado gris con ácido nítrico no precipitaba en contacto con nitrato de plata. Experimentos similares con hierro, estaño, cinc, antimonio y cobre dieron el mismo resultado: la precipitación de oxicluros. Un resultado interesante fue observar el desprendimiento de oxígeno que se producía durante la reacción con estaño y cobre, que era causada probablemente por la descomposición espontánea del clorito.<sup>[13]</sup>

La última parte del artículo estaba dedicada a la discusión del poder blanqueador del cloro y los oxicluros. Según Soubeiran, el blanqueo de sustancias orgánicas por los oxicluros era necesariamente un fenómeno similar a la oxidación de metales. Se podía explicar suponiendo que el cloro substrayía hidrógeno de la materia orgánica y se transformaba en HCl, o que el agua se descomponía y su hidrógeno se unía al cloro mientras que el oxígeno actuaba sobre la materia colorante. El proceso de blanqueo también podía ser explicado por la acción directa del cloro sobre la materia colorante.<sup>[13]</sup>

Otro artículo describía la reacción entre el alcohol y el cloruro de cal (polvo de blanqueo). Se sabía que el burbujeo de cloro a través de etanol producía HCl, un poco de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), una pequeña cantidad de una sustancia rica en carbono y un compuesto etéreo. Según Soubeiran, si se suponía que los oxicluros eran una combinación del cloro con una base oxigenada entonces su reacción con el alcohol debía generar los mismos productos, excepto que los ácidos serían saturados. Para verificar esta hipótesis Soubeiran mezcló alcohol con una disolución muy concentrada de cloruro de cal y notó la formación de cloro. Al calentar hasta ebullición se formaba un precipitado blanco acompañado de la destilación de un líquido de olor leve y sabor dulce. El análisis del precipitado blanco indicó que se trataba de una mezcla de carbonato e hidróxido de calcio.<sup>[12]</sup> Una siguiente destilación del líquido produjo un destilado formado por dos fases líquidas. La más pesada estaba formada por un nuevo éter mientras que la más liviana era una disolución diluida del éter en alcohol. Las dos fases fueron primero agitadas con mercurio para eliminar parte del cloro libre, lavadas seguidamente con agua, y finalmente destiladas de nuevo para purificar el éter. El análisis del éter indicó que era un compuesto nuevo que contenía solo carbono, hidrógeno y cloro en la proporción de un átomo de carbono (14,39% en peso), dos de hidrógeno (2,35%) y dos de cloro (83,26%). Para Soubeiran estos resultados indicaban que el compuesto podía ser considerado como una combinación de cloro e hidrógeno percarbonatado, es decir, un dicloruro de hidrógeno percarbonatado o un dicloruro de carburo dihidrogenado. Esta sustancia contenía el doble de cloro que el líquido holandés (1,2 dicloroetano) y cuatro veces más cloro que el compuesto formado por la acción directa del cloro sobre el alcohol. Por estas razones Soubeiran lo denominó en forma provisional éter *diclorado* (actualmente, cloroformo o triclorometano, CHCl<sub>3</sub>).<sup>[12]</sup>

El nuevo éter era un líquido límpido e incoloro con olor suavemente penetrante, más denso que el agua, que

hervía a 70°C y no ardía en contacto con el aire. Disolvía al yodo sin reaccionar, era descompuesto por el potasio a temperatura ambiente y por los hidróxidos de bario, calcio y potasio. El ácido sulfúrico, el ácido nítrico concentrado y el HCl no lo afectaban.<sup>[12]</sup>

Además, Soubeiran informó de que una mezcla de oxicluro de calcio, carbonato de amonio y amoniaco formaba carbonato de calcio y licor de blanqueo (hipoclorito de amonio). En contacto con ácidos el licor de blanqueo liberaba cloro y con el tiempo, o al calentarlo, se descomponía lentamente en nitrógeno, HCl y cloruro de amonio. El reemplazo del carbonato de amonio por oxalato o fosfato de amonio producía resultados parecidos.<sup>[12]</sup>

Los resultados de todos estos experimentos llevaron a Soubeiran a proponer lo siguiente: “1) el gas llamado protóxido de cloro era en realidad una mezcla de cloro y deutóxido de cloro; 2) los compuestos denominados oxicluros eran mezclas de un cloruro metálico y un clorito; 3) el ácido cloroso estaba compuesto de dos volúmenes de cloro y tres de oxígeno; 4) los minerales y los cuerpos organizados puestos en contacto con un clorito se oxidaban con el oxígeno del ácido cloroso o de la base; 5) el blanqueo por medio de cloritos era el resultado de la oxidación de los elementos del material colorante por el oxígeno del ácido cloroso; 6) el poder blanqueador del cloro era más fuerte que el de los cloritos; 7) el cloruro de cal descomponía al alcohol generando un nuevo éter representado por dos átomos de cloro y un átomo de hidrógeno percarbonatado, o por un átomo de carbono (14,39%), dos de hidrógeno (2,35%) y dos de cloro (83,26%); 8) aun cuando el ácido cloroso y el amoniaco se podían combinar sin descomposición, el compuesto resultante se descomponía espontáneamente en agua, cloro y nitrógeno; 9) el óxido de cloro preparado por el método de Stadion estaba compuesto por un volumen de cloro y dos de oxígeno, igual que el obtenido por Humphry Davy (1778-1819); y 10) el ácido cloroso formaba parte de un éter que se convertía fácilmente en éter acético (acetato)”.<sup>[12,13]</sup>

Un hecho interesante es que el cloroformo fue descubierto en forma independiente y casi simultánea por Samuel Guthrie (1782-1848) (Figura 2) en EE. UU. y por



Figura 2. Samuel Guthrie (1782-1848)  
Fuente: <https://bit.ly/1KA6Hwn>

Liebig (1803-1873) en Alemania. Guthrie obtuvo lo que él denominó éter *clórico* por destilación de una mezcla de cloruro de cal y alcohol, pero supuso en forma incorrecta que el producto de su reacción era una disolución alcohólica del licor holandés. También hizo la declaración curiosa que “durante los últimos seis meses un gran número de personas han bebido la disolución de éter clórico... frecuentemente hasta la intoxicación... [y ella] ha parecido ser particularmente gratificante... produciendo rápidamente un flujo animado de espíritu animal y locuacidad consecuente, para luego ser seguido por la depresión producida por los espíritus alcohólicos... Por este efecto agradable...y su sabor delicioso, [este licor] parece prometer mucho como un remedio para los casos que requieren un estímulo seguro, rápidamente enérgico y sabroso”.<sup>[15]</sup> El editor de la revista agregó que “los experimentos de Guthrie han sido suficientes pero debemos desaprobar cualquier uso que no sea médico de esta poción particular... El [Guthrie] no hará ningún beneficio a su especie al agregar una nueva atracción a un licor que intoxica” (!).

Liebig preparó cloroformo mediante la reacción entre una disolución acuosa de KOH con cloral ( $C_2HCl_3O$ ) y acetona con polvo blanqueador y concluyó de forma equivocada que había obtenido un cloruro de carbono de fórmula  $C_4Cl_5$ .<sup>[16,17]</sup> Un hecho interesante es que el mismo número de la revista con el primer artículo de Soubeiran<sup>[12]</sup> también contenía el extracto de una carta de Liebig a Joseph-Louis Gay-Lussac (1778-1850) informándole que había estudiado la acción del cloro sobre el alcohol, éter y metanol y que había observado que el burbujeo del gas a través de alcohol absoluto transformaba toda la masa en una sustancia blanca cristalina. Esta última era el hidrato de una nueva combinación de carbono, oxígeno y cloro que había denominado *cloral*. El cloral anhidro era un líquido más pesado que el agua y totalmente soluble en ella. Al cabo de un tiempo, la disolución acuosa precipitaba una substancia blanca insoluble en agua. El cloral no era descompuesto por los álcalis, pero en presencia de agua se descomponía en ácido fórmico y un nuevo cloruro de carbono. Este último también podía ser preparado por destilación de una mezcla de alcohol con clorito de calcio (polvo de blanqueo). La reacción entre cloro y metanol o éter formaba compuestos similares.<sup>[16]</sup>

El primer uso del cloroformo como anestésico fue reportado por el ginecólogo inglés James Y. Simpson en 1847 en su informe anual sobre el uso de anestésicos en obstetricia.<sup>[18]</sup>

En 1834, Jean-Baptiste André Dumas (1800-1884) (Figura 3) publicó un largo artículo en el que usó la teoría de los tipos para discutir la composición y propiedades del cloroformo, bromoformo, yodoformo, cloral e hidrato de cloral.<sup>[19,20]</sup> Los resultados de sus experimentos demostraron que Soubeiran había determinado la composición de su éter diclorico usando un material impuro y que Liebig también había utilizado un material impuro o había cometido errores básicos en sus cálculos, que lo llevaron a concluir que su substancia no contenía hidrógeno. Por su

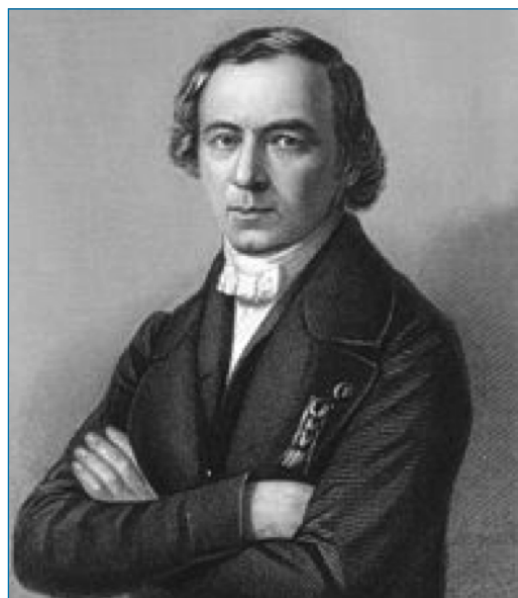


Figura 3. Jean Baptiste Dumas (1800-1884)

Fuente: <https://www.google.co.th/search?q=Jean+baptiste+dumas+image>

parte, Dumas afirmó de forma equivocada que la fórmula del cloroformo era  $C_2HCl_3$ , porque en aquella época no se sabía que la molécula de hidrógeno estaba compuesta de dos átomos. Según la fórmula de Dumas el compuesto correspondía al cloruro de hidrógeno carbonatado, equivalente al ácido fórmico anhidro. Además, según el concepto de simplicidad adoptado por John Dalton (1766-1844), la masa atómica del carbono aparecía como 6, error que causó durante gran parte del siglo XIX (hasta el Congreso de Karlsruhe, 1860) la escritura de fórmulas erróneas. Estas fueron las razones que llevaron a Dumas a llamarlo *cloroformo* (derivado del radical hipotético *formil*).

En una publicación de 1847, Soubeiran describió de forma detallada el método que usó para preparar cloroformo en gran cantidad, confiando que esto “ayudaría a los enfermos pobres a participar de los efectos beneficiosos derivados del uso del cloroformo como anestésico”.<sup>[14]</sup> En este procedimiento, “se calienta una mezcla de 10 partes de cloruro de cal, 60 de agua y 2 de alcohol de 85% en un destilador de cobre lleno hasta no más de 2/3 de su capacidad. Se detiene el calentamiento cuando la temperatura alcanza casi 80°C para evitar que la violenta reacción que tiene lugar haga pasar la mezcla al colector. La destilación comienza un poco después y continúa por sí sola. Se vuelve a calentar cuando la destilación se debilita y se sigue hasta que el destilado ya no posea el sabor dulce del cloroformo. En este momento se han formado alrededor de 2 a 3 litros de destilado que aparece como dos fases líquidas. La más pesada, ligeramente amarilla, contiene el éter mezclado con alcohol y una pequeña cantidad de cloro. La fase superior es una mezcla de agua, alcohol y cloroformo. Este último se separa solo al fondo después de unas 24 horas. El cloroformo se separa por decantación, se lava primero con agua, luego con una disolución diluida de carbonato de sodio para eliminar el

cloro, y finalmente se rectifica sobre cloruro de calcio, en un baño maría. Soubeiran pensaba que aun cuando este cloroformo era suficientemente puro para usos médicos, se le podía purificar todavía más por destilación sobre ácido sulfúrico. Se podía obtener aun más cloroformo destilando la mezcla de los lavados de agua con la capa superior de la primera destilación".<sup>[14]</sup>

Soubeiran hizo notar que la principal dificultad en la preparación del cloroformo residía en la necesidad de trabajar con disoluciones muy diluidas de cloruro de cal, por el temor a que se generaran productos secundarios, especialmente acéticos, que serían extremadamente difíciles de separar. Esta era la razón por la cual sugería utilizar un recipiente de grandes dimensiones y usar cantidades muy pequeñas de alcohol. El rendimiento del proceso era mucho menor que el teórico porque el cloroformo era un producto secundario de la reacción. Afortunadamente la reacción era rápida, permitiendo preparar varios lotes por día.<sup>[14]</sup>

Soubeiran realizó una serie de experimentos para determinar las condiciones óptimas de operación. Sus resultados indicaron que este era más eficiente cuanto más rápido se efectuaba y que era muy ventajoso mezclar el cloruro de cal bien molido con agua caliente para alcanzar más rápidamente la temperatura de 80°C requerida para la formación del cloroformo. Recalcó que a pesar de su fluidez aparente el cloroformo era muy denso, lo que podía ser utilizado para determinar su pureza. Para este propósito bastaba agregar una gota de cloroformo a una mezcla de partes iguales de ácido sulfúrico concentrado y agua: si el cloroformo estaba suficientemente puro, se depositaría rápidamente en el fondo mientras que las impurezas del alcohol serían absorbidas por la mezcla ácida.<sup>[14]</sup>

Años más tarde, Soubeiran y su colega Louis Mialhe (1806-1888) compararon las propiedades del cloroformo obtenido de etanol y de metanol.<sup>[21]</sup> Estos dos productos se vendían comercialmente como productos equivalentes, a pesar de su origen diferente. Uno de ellos, el *cloroformo normal*, tenía una densidad relativa de 1,413 y era preparado haciendo reaccionar hipoclorito de cal con alcohol; el otro, el *cloroformo metílico*, de densidad relativa de 1,496 y temperatura de ebullición más alta que el cloroformo normal, se preparaba a partir de metanol (espíritu piroxílico) e hipoclorito de cal. Aun cuando su apariencia era similar a la del normal, era menos dulce y tenía un olor empireumático nauseabundo. Soubeiran y Mialhe encontraron que la discrepancia en las propiedades de los dos cloroformos no era causada por una diferencia real entre los líquidos sino por la presencia de un aceite colorado particular, más liviano que el agua, y que era un producto secundario de la reacción en ambas síntesis. Esta impureza era fácilmente eliminada del cloroformo normal mediante lavados con agua. Este aceite era responsable de la náusea y otros efectos perniciosos que hacían que el cloroformo metílico fuera inadecuado para inhalaciones. Un examen más detallado del aceite señaló que este era altamente inflamable, se quemaba generando humo abundante, y era una mezcla de varias sustancias diferentes, como lo demostraba

su punto de ebullición variable entre 68 y 117°C. Soubeiran y Mialhe creían que estos compuestos diferentes eran simplemente cloroformo en estados de transición hacia el estado de cloruro de carbono.<sup>[21]</sup>

Soubeiran y Mialhe informaron que habían descubierto una nueva propiedad del cloroformo: se solidificaba por el frío producido durante su evaporación espontánea. Al ser filtrado a través de un papel, la mayor parte del líquido pasaba mientras que el resto se esparcía hasta los bordes del papel produciendo por su auto-evaporación penachos sedosos blancos que mantenían su forma durante unos cuantos segundos. El ácido cianhídrico se comportaba de la misma manera.<sup>[21]</sup>

En otra publicación, Soubeiran describió los resultados de su estudio de la reacción entre el cloro y el yodo.<sup>[22]</sup> En sus primeros experimentos paso una corriente de cloro durante varias horas a través de yodo anhidro ligeramente caliente. El análisis del producto indicó que contenía tres partes de cloro por una parte de yodo, es decir, era el tricloruro de yodo, un compuesto previamente desconocido. El mismo resultado se producía al burbujear cloro a través de una disolución acuosa muy diluida de yodo. Robert Kane impugnó los resultados de Soubeiran aduciendo que ya en 1833 él había descrito no sólo la preparación del tricloruro de yodo sino también que esta iba acompañada por la formación del protocloruro de yodo (monocloruro de yodo). El método de Kane era idéntico al usado por Soubeiran.<sup>[23]</sup>

Soubeiran concluyó que, por primera vez, se había sintetizado un cloruro de yodo que contenía cinco partes de cloro por una de yodo; que era posible obtener otro cloruro de yodo que contenía tres partes de cloro por una de yodo, por la acción directa del cloro sobre el yodo, por la acción del cloro sobre yodo diluido en cuatro partes de agua, por la reacción entre yodo y HCl gaseoso, o mezclando cuidadosamente una disolución de ácido yódico (HIO<sub>3</sub>) y HCl con una gran exceso de ácido sulfúrico. Ambas reacciones liberaban 3/8 del cloro combinado.<sup>[22]</sup>

## CONCLUSIONES

A pesar de haber vivido una infancia de privación económica, Eugène Soubeiran fue capaz de sobreponerse a esta situación, completar su educación y graduarse como farmacéutico y médico y luego desarrollar una fructífera carrera profesional y académica que lo llevó a ser presidente de la Academia de Medicina de París y catedrático en la Escuela Superior de Farmacia. Gran parte de sus esfuerzos de investigación estuvieron dedicados al estudio de las reacciones del cloro y derivados sobre el etanol, que lo llevaron a descubrir el cloroformo. Aun cuando no se dio cuenta inmediatamente del potencial uso del cloroformo como anestésico, tan pronto como se enteró dio a conocer, para beneficio público, su procedimiento para fabricarlo en gran cantidad. Otras investigaciones incluyeron la preparación del tártaro emético anhidro (tartrato de antimonio y potasio), la composición del ácido

bórico y de una serie de boratos, los nitratos de mercurio y de amonio, ácido pícrico, fabricación del yodo, arsano, reproducción, comercio y reciclaje de las sanguijuelas, rectificación del alcohol, composición de distintos tartratos, blanqueado de vinos mediante la quinina, adulteración del azúcar con dextrina, etc.

## AGRADECIMIENTOS

Al doctor Sergio Menargues por su ayuda en la edición de este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] E. Robiquet, *J. Pharm.* [3], **1860**, 37, 39-55; publicado como folleto por Renou et Maulde, París, **1859**.
- [2] A. A. Würtz, *Éloge de M. Soubeiran. Prononcé à la Séance de Rentrée de la Faculté de Médecine de Paris, le 15 Novembre 1859*, Rignoux, París, **1859**.
- [3] E. Soubeiran, *J. Pharm.*, **1830**, 10, 395; Thèse présentées à l'Ecole Spéciale de Pharmacie, Trouvé, París, **1824**.
- [4] E. Soubeiran, *De l'Étude de la Pharmacologie*, Faculté de Médecine; Dissertations, Faculté de Médecine de Strasbourg, **1853**.
- [5] J. R. Bertomeu, *Anales* **2015**, 111(1), 48-56.
- [6] E. Soubeiran, *Manuel de Pharmacie Théorique et Pratique*, Jeune, París, **1827**.
- [7] E. Soubeiran, *Mémoire sur la Fabrication des Eaux Acidules Gazeuses*, Fain, París, **1832**.
- [8] E. Soubeiran, *Précis Élémentaire de Physique*, Fortin Masson, París, **1844**.
- [9] E. Soubeiran, *Traité de Pharmacie. Théorique et Pratique*, Masson, París, **1847**.
- [10] E. Soubeiran, *Discours sur les Remèdes Secrets Autorisés par le Gouvernement*, Thunot, París, **1852**.
- [11] E. Soubeiran, *Notice sur les Bains Sulfureux Artificiels*, Thunot, París, **1856**.
- [12] E. Soubeiran, *J. Pharm.*, **1832**, 18, 1-24.
- [13] E. Soubeiran, *Ann. Chim. Phys.*, **1831**, 48, 113-157; *J. Pharm.*, **1831**, 17, 657-672.
- [14] E. Soubeiran, *Compt. Rendus*, **1847**, 25, 799-801.
- [15] S. Guthrie, *Am. J. Sci.*, **1832**, 21, 64-65.
- [16] J. Liebig, *Ann. Chim. Phys.*, **1831**, 48, 223.
- [17] J. Liebig, *Ann. Pharm.*, **1832**, 1, 182-230.
- [18] J. Y. Simpson, *Anesthetic Midwifery and Report on the Early History and Progress*, Sutherland y Knox, Londres, **1848**, 36-49.
- [19] J.-B. Dumas, *Ann. Chim.*, **1834**, 56, 113-154.
- [20] J.-B. Dumas, *Ann. Pharm.*, **1834**, 107, 650-656.
- [21] E. Soubeiran, L. Mialhe, *J. Pharm.* [3], **1849**, 16, 5-10.
- [22] E. Soubeiran, *J. Pharm.*, **1837**, 23, 49-57.
- [23] R. Kane, *Phil. Mag.*, **1837**, 10, 430-432.





# El documental como recurso didáctico y el decrecimiento como tema de debate en el estudio de las Ciencias Ambientales

Nuria Ruiz Morillas

**Resumen:** En este artículo, se presenta la experiencia didáctica llevada a cabo en el contexto de la asignatura Introducción a las Ciencias Ambientales del Máster Universitario en Derecho Ambiental de la Universidad Rovira i Virgili. Con el objetivo de facilitar la adquisición y comprensión de algunos conceptos complejos, así como para fomentar el espíritu crítico, se han utilizado el documental y el debate como recursos educativos. Concretamente, se ha analizado *There is no tomorrow*, un documental que aporta información sobre el final de la abundancia energética y el crecimiento mundial, y se ha propuesto como tema de debate, el decrecimiento.

**Palabras clave:** Decrecimiento, documental, debate, didáctica de las ciencias, ciencias ambientales.

**Abstract:** This article describes the experience carried out in the context of the course Introduction to Environmental Science (Master in Environmental Law in University Rovira i Virgili). To facilitate the acquisition and understanding of some complex concepts, and to encourage critical thinking, the documentary and the discussion have been used as educational resources. Specifically, *There is no tomorrow*, a documentary that brings about the end of the energy wealth and global growth has been analysed, and degrowth as a topic of discussion has been proposed.

**Keywords:** Degrowth, documentary, discussion, sciences education, environmental sciences.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo del proceso de adaptación de los planes de estudios universitarios al Espacio Europeo de Educación Superior, se han realizado numerosas experiencias innovadoras que demuestran que se puede conseguir una mayor participación de los alumnos en las clases gracias, entre otras actuaciones, al uso de nuevos materiales docentes. Entre dichos materiales, se encuentran los medios audiovisuales y concretamente, el cine documental. El documental es un espacio cinematográfico de toma de conciencia de los diferentes niveles de realidad<sup>[1]</sup> que suele generar un debate posterior. A diferencia del reportaje, más vinculado a la información de urgencia y que muestra la realidad objetiva de algo que ha pasado, el documental es una obra subjetiva sobre un determinado tema que pretende analizar las causas y el sentido de los hechos narrados.

Por otra parte, el documental pretende formar al espectador, por lo que aquellos documentales que se adecuen

a los objetivos de un programa formativo son susceptibles de ser utilizados como recurso educativo ya que facilitan el aprendizaje de cuestiones complejas. Además, con frecuencia, el documental enfrenta al espectador con una realidad social y política que no es de su agrado. Como consecuencia, suele generar debate y puede activar un compromiso para cambiar algunas cosas.

En el ámbito docente, el debate es una actividad de producción oral que enriquece a los alumnos de todos los niveles educativos porque les permite desarrollar la libre expresión de sus ideas y la reflexión y el respeto ante lo que dicen sus compañeros. En un debate se desarrollan habilidades de tipo comunicativo, cognitivo y social.

Así pues, la visualización de un documental cuya temática esté relacionada con los objetivos formativos de la asignatura y la organización de un debate posterior pueden permitir que los alumnos se impliquen más directamente en el proceso de aprendizaje.

Este artículo explica, como experiencia didáctica, el análisis crítico del documental *There is no tomorrow* en el contexto de la asignatura Introducción a las ciencias ambientales del Máster Universitario en Derecho Ambiental de la Universidad Rovira i Virgili y la organización de un debate sobre el decrecimiento como alternativa ante la crisis energética mundial. Este documental ha permitido aproximar conceptos de ciencias ambientales a alumnos de formación jurídica y ha generado temas de debate relacionados con la crisis energética y la sostenibilidad del planeta.



Universidad Rovira i Virgili  
C/ Marcel·lí Domingo s/n  
43007 – Tarragona.  
C-e: [nuria.ruizm@urv.cat](mailto:nuria.ruizm@urv.cat)

N. Ruiz Morillas

Recibido: 12/09/2015. Aceptado: 11/12/2015.

## EL MÁSTER UNIVERSITARIO EN DERECHO AMBIENTAL

El Máster en Derecho Ambiental es un máster universitario de la Facultad de Ciencias Jurídicas de la Universidad Rovira i Virgili que pretende proporcionar conocimientos tanto de carácter fundamental como específico en derecho del medio ambiente, con consideración particular a las diferentes ramas sectoriales. Se complementa con un conjunto de materias no jurídicas relacionadas con aspectos técnicos, geográficos y de gestión empresarial del medio ambiente. Es un máster de 120 créditos de dos años de duración que ha recibido la mención distintiva *International Master's Programme* (IMP) de la AGAUR-Generalitat de Catalunya, gracias a su dimensión internacional y a la calidad de su profesorado.

Entre las asignaturas de su plan de estudios, en el segundo cuatrimestre del primer curso académico, figura Introducción a las ciencias ambientales, de 4,5 ECTS. Esta asignatura la imparten tres docentes de la Facultad de Química de la Universidad Rovira i Virgili. La actividad formativa que se describe en este artículo se incluye en el tema dedicado a los recursos naturales. A este tema se dedican tres de las quince sesiones de la asignatura. Dos de ellas se destinan a la visualización de un documental y al desarrollo de un debate para facilitar la comprensión de varios conceptos complejos. Esta actividad es evaluativa y el peso de la calificación obtenida corresponde a un 20% de la calificación final de la asignatura.

Esta experiencia didáctica se ha llevado a cabo durante tres cursos consecutivos, 2011-12, 2012-13 y 2013-14. El número de alumnos matriculados ha sido entre 10 y 14 por curso, en su mayoría de formación jurídica y de procedencia geográfica muy diversa. Aunque el número de alumnos suele ser reducido, sería factible realizar la actividad con un número mayor de estudiantes, por ejemplo, en el contexto de una asignatura de grado.

Se da la circunstancia que un porcentaje muy elevado de alumnos de este máster (en torno al 50%) es extranjero. Los países de procedencia suelen ser de habla hispana (Argentina, Colombia, Perú, México, Ecuador) pero también ha habido alumnos de Brasil e Italia, además de los alumnos nacionales que, a su vez, también proceden de comunidades autónomas distintas. El hecho de contar con alumnos de procedencia muy diversa enriquece el debate ya que los puntos de vista en torno a un mismo tema pueden ser distintos en función de las diferencias culturales, políticas o incluso académicas entre los participantes. El idioma acordado para la docencia ha sido el español pero el documental se ha visualizado en versión original, en inglés, y se ha activado la función de subtítulos en español para facilitar su comprensión.

Entre los resultados de aprendizaje de la asignatura, hay tres que están directamente relacionados con esta actividad formativa. Son los siguientes:

- Identifica los problemas y consecuencias derivados del desarrollo sostenible.

- Comprende la sostenibilidad desde una perspectiva interdisciplinar, considerando la situación global y los retos que plantea.
- Conoce las diferentes aproximaciones al desarrollo sostenible y entiende sus implicaciones sociales, económicas y ambientales, teniendo en cuenta los posicionamientos políticos e ideológicos.

## EL DOCUMENTAL *THERE IS NO TOMORROW*

*There is no tomorrow* (Tabla 1) es un documental de animación de *Incubate Pictures* que muestra a fondo el problema del zénit del petróleo y el agotamiento de los recursos naturales. Está inspirado en los dibujos animados pro-capitalistas de la década de 1940 pero presenta los dilemas energéticos a los que se enfrenta la sociedad actual. A lo largo de cuatro capítulos (Energía, Crecimiento, Alimentación y Final Feliz), el documental hace un recorrido por la historia de la Tierra, desde sus orígenes hasta la actualidad, y analiza las consecuencias de un crecimiento sin límites sobre la disponibilidad de recursos naturales.

Por el hecho de ser un documental, se parte de la base que los autores han utilizado un material disperso de datos, a veces objetivos, a veces de opiniones personales. Por este motivo, acaban ofreciendo un punto de vista subjetivo después de escoger y ordenar las imágenes y la información escrita.<sup>[1]</sup>

En este caso, los autores, después de presentar el problema de la crisis energética y enfrentar al público a una realidad social y política que no gusta, proponen el decrecimiento como una solución. Es decir, son partidarios de frenar la espiral de crecimiento propia del mundo industrializado, de apostar por un sistema menos dependiente de la energía y autosuficiente, de potenciar la producción

Tabla 1. Ficha artístico-técnica del documental *There is no tomorrow*

Título:	<i>There is no tomorrow</i> (No hay mañana)
Temática:	Diagnóstico, acciones resilientes
Género:	Documental. Animación
Año de producción:	2012
País:	EE. UU.
Duración:	35 minutos.
Idioma:	Inglés, subtitulada en español
Dirección:	Dermot O'Connor
Producción:	Incubate Pictures
Colaboración:	Post Carbon Institute
Edición:	Dermot O'Connor
Supervisor técnico:	Richard Heinberg
Asistente supervisor:	Tod Brilliant
Narración:	Amy Penston
Compositor:	Howie Begosa
Sonido:	Michael O'Connor

local y la compra en comercios de proximidad e incluso, de favorecer la utilización de monedas locales y renunciar al crédito.

Este documental cumple con los criterios que se deben tener en cuenta para la selección de los filmes que se trabajan en el aula: es atractivo a los ojos de los estudiantes, transmite valores cívicos desde un punto de vista global, es adecuado al nivel educativo, es enriquecedor desde el punto de vista personal y de la cultura audiovisual, es apropiado para la reflexión intelectual y la reinterpretación del mundo y es motivante para generar un conjunto de propuestas relacionadas con el currículo del estudiante.<sup>[2]</sup>

### EL DOCUMENTAL EN EL AULA: PRESENTACIÓN, VISUALIZACIÓN, PRIMERAS IMPRESIONES Y ORGANIZACIÓN DEL DEBATE

El documental está disponible para su visualización, de forma gratuita, en internet.<sup>[3]</sup> Incluso es posible descargar el documento en un ordenador personal. Dada su corta duración, solo 35 minutos, se ha optado por verlo en el aula. Para ello, se ha requerido un espacio con la tecnología adecuada. El Seminario 1 de la Facultad de Ciencias Jurídicas de la Universidad Rovira i Virgili reúne las condiciones óptimas ya que dispone de un ordenador, un sistema de audio, una pantalla de dimensiones adecuadas para el tamaño del aula y una iluminación modulable.

Antes de su visualización, se entrega a los alumnos la ficha técnico-artística del documental para que conozcan los títulos de crédito y otros aspectos que puedan resultar de su interés. También se les proporciona una sinopsis del filme.

Tras su visualización, se abre un primer turno de palabras en el que los asistentes comparten su primera impresión y plantean dudas sobre la terminología especializada en medio ambiente y energía que aparece a lo largo del filme, por ejemplo, *peak oil*, tasa de retorno energético y energías renovables.

A continuación, se inicia una breve discusión que se convierte en debate cuando se incorpora la figura del moderador, que es asumida por el profesor.<sup>[4]</sup> Se opta por la forma física circular: los participantes se colocan en círculo sencillo teniendo como referente al moderador. Hay que dejar muy claro desde un principio que en un debate se dan conflictos de opinión y que el intercambio de argumentaciones debe respetar las normas básicas de convivencia y que no se debe impedir la libertad de expresión.<sup>[5]</sup>

Para garantizar el buen desarrollo del debate y que todos los estudiantes participen con un alto grado de compromiso, la figura del moderador es esencial. Al inicio, debe ilustrar brevemente el tema sobre el cual se debatirá y a lo largo del debate, debe atender a las solicitudes de participación de los estudiantes, conceder la palabra en el orden de solicitud, fijar los tiempos de participación, centrar el tema si hubiera divagaciones, resumir la información dada, si es necesario, y enunciar una conclusión general. Los estudiantes, a su vez, deben participar oralmente en el debate a partir de los temas que presentan el profesor u otros compañeros y ofrecer interpretaciones o propuestas

muy precisas y específicas tratando de no repetir otras ya presentadas ni divagar en consideraciones generales.<sup>[6]</sup>

### EL TEMA DEL DEBATE: EL DECRECIMIENTO

La palabra decrecimiento aparece por primera vez el año 1979, cuando Jacques Grinevald traduce al francés la obra principal de Nicholas Georgescu-Roegen. Este economista rumano cuestionaba el paradigma del crecimiento de la economía neoclásica que defendía que un crecimiento económico ilimitado era posible y deseable. Él insistía en que la economía humana en el mundo industrializado era excesiva y era necesaria una contracción.<sup>[7]</sup>

Más tarde, su discípulo, Herman Daly, hablaba del estado estacionario de equilibrio dinámico, un estado sostenible óptimo de la economía humana, es decir, una economía que físicamente no crece ni se contrae a largo plazo.<sup>[8]</sup>

El proyecto político conocido como decrecimiento no salió a la luz hasta 2002. Desde entonces, el movimiento se ha ido haciendo más importante y sus seguidores se definen como objetores del crecimiento o incluso dimisionarios del crecimiento.

Uno de los defensores actuales de una sociedad del decrecimiento es Serge Latouche, filósofo y economista francés. Él cree en la necesidad de un cambio cultural que lleve a la creación de un nuevo enfoque, una nueva visión para abordar los problemas de un planeta a punto de colapsar por hiperconsumo.<sup>[9]</sup> Según Latouche, un cambio radical es una necesidad absoluta y optar por una sociedad de decrecimiento es una apuesta que vale la pena intentar para evitar un retroceso brutal y dramático.<sup>[10]</sup> Para él, la sociedad de la sobriedad voluntaria supondrá trabajar menos para vivir mejor, producir menos residuos, reciclar más y recobrar el sentido del ahorro y una huella ecológica sostenible. Para conseguirlo, hace falta una ruptura de los hábitos, creencias y mentalidad de la mayoría de las personas y ello sólo es posible si primero se entiende la necesidad de decrecer.<sup>[11]</sup>

Sin embargo, no todas las personas están a favor del decrecimiento, así es que el debate está garantizado. Hay quien considera que el crecimiento cero o el decrecimiento no son posibles porque la mayoría de las estructuras y mecanismos básicos del sistema se ven impulsados por el crecimiento y no pueden funcionar sin él. Por ejemplo, si no hubiera crecimiento, desaparecería casi toda la industria financiera, los planes de jubilación que dependen de los rendimientos de los ahorros invertidos no tendrían ningún sentido, aumentaría el problema de la desigualdad, etcétera. Se pasaría a una economía de subsistencia, donde las personas producirían para satisfacer unas necesidades estables y no acumularían riquezas. Si se debe dejar de crecer y reducir la producción y el consumo, no habría más alternativa que desarrollar una economía que quedara bajo el control social pero parece poco probable su viabilidad.<sup>[12]</sup>

En resumen, tanto el posicionamiento a favor del decrecimiento como en contra tienen argumentos suficientes para ser defendidos y, en consecuencia, producir un debate enriquecedor y formativo.

## FASES DEL DEBATE

La visualización del documental y el debate sobre el decrecimiento se han llevado a cabo en el aula, de forma presencial, a lo largo de dos sesiones de 3 horas cada una.

Durante la primera sesión, el trabajo transcurre según las fases siguientes:

- Actividad previa y visualización del documental (una hora). Los alumnos disponen de la ficha técnico-artística del documental y de una sinopsis del filme. Se comenta brevemente y se procede a la visualización del documental.
- Primeras impresiones y dudas (una hora). Una vez finalizada la proyección, se intercambian las primeras impresiones y se plantean dudas sobre la terminología especializada en medio ambiente y energía.
- Preparación del debate (una hora). En esta fase se definen los aspectos operativos del debate (tema del debate, aspectos a tratar, organización). Se propone a los alumnos que respondan a un cuestionario con los principales conceptos que se tratan en el documental y que serán necesarios para abordar el debate (¿qué es el *peak oil*?, ¿qué es la tasa de retorno energético?, ¿qué significa la capacidad de carga de un territorio?...). Se recomiendan textos y documentos complementarios relacionados con el decrecimiento. En esta etapa, los estudiantes deciden de qué manera van a participar en el debate, qué posición van a tomar y qué argumentos utilizarán para sostenerla.

La segunda sesión se dedica íntegramente al debate:

- Realización y control (tres horas). Se organiza el mobiliario del aula para conseguir una disposición circular de todos los participantes. El moderador se coloca de manera que pueda ver a todos los participantes y lleva a cabo el control de la actividad. Al final de la misma, se consensúan las conclusiones del debate.

La evaluación se realiza inmediatamente después de que el debate ha concluido. Se valoran cuatro aspectos: el pensamiento crítico, la asociación de ideas y conceptos, la creatividad y oportunidad, y la relevancia de las intervenciones.

Se utiliza una rúbrica de cuatro niveles para cada aspecto a evaluar: Muy bien (5 puntos), Bien (3,5 puntos), Regular (2,5 puntos) y Necesita Mejorar (1 punto). La puntuación final se encuentra entre los 4 puntos (mínimo) y 20 puntos (máximo) respecto a un total de 100 puntos de la asignatura. Así, el peso de esta actividad, en porcentaje de puntuación sobre el conjunto de la asignatura, es del 20%.

Las calificaciones finales se publican en el espacio virtual de la asignatura, a través de la plataforma Moodle. Las rúbricas detalladas se envían individualmente a cada estudiante para que, si lo considera necesario, pueda solicitar una revisión de la calificación.

## EVALUACIÓN DE LA PROPUESTA DOCENTE

La opinión y satisfacción de los alumnos se recoge a través de la encuesta de valoración docente de los estudiantes. Se trata de un indicador imprescindible para la evaluación de las actividades que se llevan a cabo en las aulas ya que son los estudiantes los destinatarios de las acciones docentes. El resultado de la encuesta forma parte del expediente del profesor y se tiene en cuenta en la valoración global del quinquenio docente correspondiente.

Desde el curso 2010-2011, los profesores de la Universidad Rovira i Virgili son evaluados de todas las asignaturas que imparten cada año. Además, en el caso de las asignaturas de máster, existe un espacio abierto de valoración para que los estudiantes escriban sus opiniones o propuestas de mejora de una forma más amplia.

Dados los recursos invertidos por la universidad para valorar la satisfacción de sus estudiantes, se ha creído conveniente extraer conclusiones de los resultados obtenidos en aquellas preguntas relacionadas con la propuesta didáctica que se presenta en este artículo. Así pues, entre las 10 preguntas que contiene el cuestionario, se han seleccionado 3. La escala de valoración es de 1-7.

A continuación (Tabla 2) se muestran los resultados obtenidos en los cursos 2011-2012 y 2012-2013 y se comparan con los que se obtuvieron en el curso 2010-2011, cuando todavía no se había incorporado esta actividad. Lamentablemente, no se dispone de resultados significativos del curso 2013-2014.

**Tabla 2.** Resultados de la encuesta de satisfacción de los estudiantes

Pregunta	2010 2011	2011 2012	2012 2013
En los planteamientos iniciales de la asignatura, especifica claramente los objetivos, el programa y los criterios de evaluación.	6,64	6,57	6,63
Se preocupa por estimular el interés del alumnado en la asignatura.	6,29	6,86	6,88
El volumen de trabajo es coherente y proporcional a los créditos de la asignatura.	6,62	6,43	6,25

En general, se mantienen los buenos resultados en todas las preguntas. Cabe destacar que en el curso 2012-2013 se valora especialmente la preocupación por estimular el interés en la asignatura del alumnado. Sin embargo, los alumnos dan menos puntuación a la coherencia y proporcionalidad entre el volumen de trabajo y los créditos de la asignatura. Este aspecto se ha tenido en cuenta en el curso 2014-15 pero no se dispone de datos para comprobar su resultado.

Además de los resultados cuantitativos, en el caso de los estudios de máster, los estudiantes disponen de un espacio de respuesta abierta. A continuación se recogen algunos de los textos recibidos:

“Una asignatura de enorme interés para los estudiantes de derecho o estudios de letras. Las profesoras se han preocupado enormemente de estimular nuestra curiosidad” (curso 2011-12).

“Es una buena materia. Por ahora, lo que se exige al alumno es proporcional a lo que se exigen los profesores” (curso 2011-12).

“Un asignatura súper-dinámica y por tanto, muy estimulante” (curso 2012-13).

“Según mi opinión, la asignatura es esencial en el ámbito del derecho ambiental. Es importante obtener los conocimientos técnicos que nos ofrece esta asignatura para entender mejor los problemas medioambientales y ejercer mejor nuestro trabajo. Además, pienso que la asignatura está muy bien pensada ya que la metodología nos ha permitido interiorizar los conceptos básicos” (curso 2012-13).

Dada la buena aceptación de la actividad se optó por activar un foro de discusión en el espacio virtual de la asignatura. Como el debate en línea requiere una moderación con peculiaridades específicas, se optó por activar un espacio abierto, no evaluable, de discusión libre no moderada hasta final de curso.

Desde el curso 2014-15, el Máster en Derecho Ambiental es totalmente virtual. El plan de estudios ha variado notablemente y la asignatura Introducción a las Ciencias Ambientales de 4,5 créditos se ha integrado en la nueva asignatura Fundamentos de las Ciencias Ambientales, de 9 créditos. La actividad que se ha descrito en este artículo se mantiene aunque la visualización del documental es asincrónica y el debate es virtual. Ello ha implicado activar diferentes hilos temáticos a través de la plataforma virtual y moderar el debate de forma distinta. Se está realizando un seguimiento de la satisfacción de los estudiantes y se está diseñando una encuesta para evaluar de forma específica esta actividad. De esta forma, se podrá extraer más información de la propuesta didáctica concreta, evitando la interferencia de otras cuestiones más o menos ajenas a la actividad.

## CONCLUSIONES

La metodología presentada para poner en práctica el debate sobre el tema del decrecimiento planteado en el documental *There is no tomorrow* ha dado muy buenos resultados. Por una parte, se han conseguido los objetivos principales: aproximar conceptos complejos de las ciencias ambientales a estudiantes de formación jurídica y fomentar su espíritu crítico. Por otra parte, la actividad se ha centrado en los estudiantes y ha permitido construir el conocimiento a través de sus intervenciones, aumentando así la motivación de los estudiantes en el proceso de aprendizaje. La procedencia geográfica tan variada de los alumnos de este máster ha enriquecido sustancialmente el debate, aportando particularidades culturales, políticas o legislativas de sus países de origen y a su vez, les ha permitido conocerse mejor.

La teoría del decrecimiento suscita un gran interés entre los estudiantes y es un tema muy apropiado en el contexto de las ciencias ambientales. Se valora positivamente la actividad llevada a cabo durante los tres cursos consecutivos. Aunque solo se dispone de los datos de satisfacción de los dos primeros cursos (2011-12 y 2012-13), en las tres ocasiones (incluyendo 2013-14), todos los alumnos han participado con interés y se han organizado sin problemas. Las encuestas de evaluación docente han reflejado un elevado grado de satisfacción por parte de los alumnos.

La reciente transformación del plan de estudios del Máster en Derecho Ambiental comporta, entre otras cuestiones, la virtualización de su docencia. La experiencia adquirida en el uso del documental y el debate como estrategias didácticas, en formato presencial, nos resulta muy útil para su adecuación a un espacio virtual. El nuevo plan de estudios nos brinda la oportunidad de estudiar la eficacia de este tipo de actividades en el contexto de la docencia virtual de las Ciencias Ambientales.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. Breu, *El documental como estrategia educativa. De Flaherty a Michael Moore. Diez propuestas didácticas*, Editorial Graó, Barcelona, 2010.
- [2] A. Ambrós, R. Breu, *Cine y educación*, Editorial Graó, Barcelona, 2007.
- [3] <http://www.incubatepictures.com/>, visitada el 30/11/2015.
- [4] F. Sabatini, *La comunicazione e gli usi della lingua. Pratica dei testi, analisi logica e storia della lingua*, Editorial Loescher, Turin, 1990.
- [5] C. Fuentes, P. Chávez, V. Carbonell, J. Coquelet, *Debates estudiantiles. Manual de Apoyo a la docencia. República de Chile. Publicación de la Unidad de Apoyo a la Transversalidad*, Ministerio de Educación, Chile, 2004.
- [6] J. Magos, *El debate en el aula: una actividad que tiene que ser enseñada. Memorias del II Foro Nacional de Estudios en Lenguas (FO-NAEL 2006)*, Universidad de Quintana Roo, México, 2006.
- [7] N. Georgescu-Roegen, *The Entropy Law and the Economic Process*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1971.
- [8] a) H. E. Daly, *Steady-state economics*, Publications Ltd., London Earthscan, 1992; b) H. E. Daly, *Ecological Economics and Sustainable Development: Selected Essays of Herman Daly*, Edward Elgar Publishing, Cheltenham, 2007.
- [9] M. Di Donato, *Papeles*, 2009, 107, 159-170.
- [10] S. Latouche, *La apuesta por el decrecimiento, ¿Cómo salir del imaginario dominante?*, Editorial Icaria, Barcelona, 2008.
- [11] S. Latouche, D. Harpagès, *La hora del decrecimiento*, Editorial Octaedro, Barcelona, 2011.
- [12] T. Trainer, *Real-world Economics Review*, 2011, 57, 71-82.

## Homenaje a José Luis García Ruano



El profesor José Luis García Ruano

El pasado 20 de noviembre de 2015 tuvo lugar en el salón de actos de la Facultad de Económicas de la Universidad Autónoma de Madrid un acto en homenaje al profesor José Luis García Ruano, cuya jubilación acaba de tener lugar en este mes de enero de 2016. Entre algunos datos indicativos de su prolífica y fructífera trayectoria académica e investigadora cabe mencionar, por ejemplo, que es una de las figuras de referencia internacional en el contexto de la química de los compuestos orgánicos de azufre, especialmente por sus aportaciones en síntesis asimétrica, la publicación de unos 370 artículos científicos, la dirección de 42 tesis doctorales o el desarrollo de múltiples proyectos de investigación, muchos de ellos en colaboración con grupos nacionales e internacionales o con empresas químicas de gran relieve. Como reconocimiento a estos méritos y a su dilatada carrera científica recibió en 2011 la Medalla “Felix Serratos” de la RSEQ.

Este homenaje se desarrolló a lo largo de toda la mañana, con la asistencia cálida y muy numerosa de antiguos colaboradores, compañeros y colegas de la UAM y de muchos rincones de nuestro país y del extranjero, así como una nutrida presencia de familiares y amigos. La apertura del acto estuvo a cargo del Rector de la UAM, profesor José M.<sup>a</sup> Sanz, y del Director del Departamento

de Química, profesor Diego J. Cárdenas. A continuación se sucedieron una serie de presentaciones por parte de antiguos doctorandos del grupo de José Luis, de muy diversas épocas, y cuya actividad investigadora actual se desarrolla en el ámbito del mundo académico –el profesor Juan Carlos Carretero (UAM), el profesor Ernesto Brunet (UAM), la doctora Ana M.<sup>a</sup> Martín (UAM), el doctor José Alemán (UAM)– o de la empresa farmacéutica –la doctora Ana Belén Bueno (Eli Lilly), el doctor Carlos Alemparte (GSK) y la doctora María Zarzuelo (Pharmamar)–. Este bloque del programa terminó con la intervención de colegas de otras universidades con los que José Luis ha mantenido una estrecha colaboración científica –la profesora Inmaculada Fernández (Universidad de Sevilla) y el profesor Santos Fustero (Universidad de Valencia)–. Todas estas presentaciones tuvieron un carácter muy original y dinámico y pusieron claramente de relieve con gran afecto muchos aspectos de la trayectoria investigadora, cualidades humanas e importante legado científico de la actividad de José Luis García Ruano en la UAM durante más de cuatro décadas (1973-2015).

Tras la pausa del café, el segundo bloque del programa se inició con una brillante conferencia del profesor Varinder K. Aggarwal (Bristol University) titulada “Reflections

of how we got here, from sulfur to boron, evolution of a Project” y culminó con una emotiva y recopilativa conferencia a cargo del homenajeado, titulada “Investigación y formación: un binomio generador de felicidad”, en la que desgranó con sentido del humor la evolución histórica de su grupo investigador a través de las aportaciones de cada uno de los doctorandos (y posdocs) que han pasado por su laboratorio de la UAM durante estos 43 años. El acto

terminó con una gran foto de grupo en la entrada de la Facultad de Ciencias y con un animado aperitivo en el que los asistentes pudieron charlar y compartir impresiones y experiencias con el protagonista indiscutible del acto.

Este homenaje científico supone un merecidísimo broche final a la extraordinaria trayectoria del profesor José Luis García Ruano, así como a su continuada pasión formativa capaz de generar escuela.

## Entrega de premios a la mejores Tesis Doctorales en la Sección Territorial de Castilla-La Mancha

El pasado 19 de enero, se celebró la ceremonia de entrega de galardones a la mejores Tesis Doctorales de la Sección Territorial de Castilla-La Mancha en el curso 2014-2015. El acto estuvo presidido por el doctor Julián Rodríguez, presidente de la Sección, que fue el encargado de leer el acta del jurado que acordó conceder el primer premio a la Tesis presentada por el doctor Antonio Manuel Rodríguez García. Asimismo, el jurado estimó conceder un accésit a la Tesis presentada por el doctor Salvador Cotillas Soriano.

Acto seguido se celebraron unas Jornadas Científicas en las que los dos premiados presentaron el trabajo realizado y que se completaron con una conferencia invitada a cargo del profesor José Elguero Bertolini, actual Presidente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Su charla titulada “Los químicos en la sociedad” trató sobre la importancia de divulgar adecuadamente la química y la ciencia en general en nuestra sociedad, en especial entre las generaciones más jóvenes.



Acto de entrega de premios, de izquierda a derecha: el doctor Salvador Cotillas (accésit), el doctor Julián Rodríguez (Presidente de la ST), el doctor Francisco Javier Poblete (secretario de la ST), el profesor José Elguero, la doctora Elena Villaseñor (tesorera de la ST) y el doctor Antonio M. Rodríguez (primer premio)

## Juan Francisco García de la Banda (1921-2015)

*In memoriam*

Juan Francisco García de la Banda, cántabro de corazón, nace en Madrid el 28 de noviembre de 1921, aunque con poco más de un año se traslada a Ogarrío (Cantabria). Cursó la carrera de Ciencias Químicas –junto con dos cursos de la Ciencias Exactas– entre la Universidad de Valladolid (1.º y 2.º) y la Universidad de Oviedo (3.º y 4.º), para acabar obteniendo el título de Licenciado en Ciencias Químicas en la Universidad Central de Madrid (actual Universidad Complutense) en 1943. En ese tiempo, es nombrado Ayudante de clases prácticas de Química Física y en el Curso 1945-1946 comienza sus estudios de Doctorado en los laboratorios de la sección de Química Física Pura del Instituto “A. de Gregorio Rocasolano”, dirigido en ese momento por el Profesor Antonio Rius Miró. La Tesis Doctoral, realizada bajo la dirección del Profesor Octavio R. Foz Gazulla –con el que fue Ayudante de clases prácticas de Química Física– y con la colaboración del doctor Manuel Colomina –en el Instituto Rocasolano del CSIC–, fue presentada en la Universidad Central de Madrid, en julio de 1948, con el título “Dependencia entre conductividad calorífica y presión en vapores de sustancias de punto de ebullición elevado”.

Ese mismo año, 1948, se hace socio de la Real Sociedad Española de Física y Química y, tras la segregación de la RSEFQ, en 1980, pasa a ser miembro de la Real Sociedad Española de Química.

Al finalizar la Tesis Doctoral comienza a trabajar en espectroscopia Raman y, en esa misma época, la dirección del Instituto Rocasolano decide iniciar una nueva línea de investigación en Catálisis. En este marco, García de la Banda fue el adjudicatario de una beca Ramsay para trabajar en Bristol (Reino Unido), inicialmente bajo la dirección del profesor William E. Garner, en las relaciones entre semiconductividad eléctrica superficial de ZnO y Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y sus mezclas y su actividad catalítica en la deshidrogenación de alcohol isopropílico a acetona. Este trabajo se realizó, entre septiembre de 1951 y diciembre de 1952, en estrecha colaboración con el doctor Dennis A. Dowden, entonces



Juan Francisco García de la Banda (Madrid 14/10/2015, Doble Aniversario del ICP)

líder del Grupo de Investigación en Catálisis de la *Imperial Chemical Industries (ICI)*, en Billingham (Reino Unido).

Tras su regreso de Inglaterra, a finales de 1952, se comienza a organizar en el Instituto Rocasolano un grupo de investigación que cristaliza en el “Laboratorio de Catálisis” del propio Instituto. Desde ese mismo momento se planteó como un reto conseguir que eminentes expertos internacionales en Catálisis vinieran a visitar el Laboratorio y asistir a congresos científicos celebrados en España, tratando de dar visibilidad internacional a la Catálisis española. En este sentido, participó, ya, en el Primer Simposio Internacional de Catálisis realizado en Filadelfia (EE. UU.) en el año 1956.

Bajo la dirección de García de la Banda, el Laboratorio de Catálisis del IQFR, se convierte en Sección en 1956 y,



finalmente en Departamento de Catálisis en 1968, siempre dentro del Instituto de Química Física Rocasolano.

El imparable crecimiento del Departamento dirigido por García de la Banda hace que en 1972 se constituya como Departamento independiente del Rocasolano y, tres años después, el 13 de octubre de 1975, el CSIC aprueba la creación del “Instituto de Catálisis y Petrolquímica” [sic], del que Juan Francisco García de la Banda, además de creador e impulsor, fue su primer Director, potenciando enormemente las líneas de trabajo en investigación aplicada y, de forma pionera en España, en biocatálisis.

En 1968 Juan Francisco García de la Banda fue el impulsor y organizador del Primer Simposio Iberoamericano de Catálisis, que reunió en Madrid a un nutrido grupo de investigadores españoles, portugueses e iberoamericanos del área. El éxito de esta iniciativa lo demuestra el hecho de que el próximo año 2016 se va a celebrar, en Montevideo, la vigésimo quinta edición de los Congresos Iberoamericanos de Catálisis.

Entre los años 1975 y 1977, García de la Banda fue Presidente de la Junta de Gobierno del Instituto Nacional de Química, que incluía 11 Institutos de investigación dependientes del CSIC y, entre 1975 y 1983 fue el Jefe del Gabinete de Estudios de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica (CAICYT), durante las presidencias de Federico Mayor Zaragoza (1974-1978) y Carlos Sánchez del Río (1978-1983).

A principios de los años 80, García de la Banda, impulsó la creación del Programa de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo en Iberoamérica, Programa CYTED, que aún subsiste y continúa generando importantes colaboraciones científicas y tecnológicas en toda Iberoamérica, no solo en el área de la catálisis, sino en todas las áreas de la cien-

cia. El programa, creado en 1984 mediante un Acuerdo Marco Interinstitucional firmado por 21 países de lengua hispano-portuguesa ha financiado, desde entonces, más de 500 Redes Temáticas y 700 Proyectos de Innovación, con la participación de 8.500 grupos de investigación y la implicación de más de 28.700 científicos y tecnólogos iberoamericanos.

Posteriormente, durante un breve espacio de tiempo, regresó al –ya denominado– Instituto de Catálisis y Petroleoquímica, en el que se jubiló a finales de los años 80, no sin antes establecer una destacada cooperación entre el ICP y el *Lawrence Berkeley Laboratory* (EE. UU.), con los Profesores Gabor Somorjai y Heinz Heinemann.

Tras su jubilación, Juan Francisco García de la Banda se mantuvo siempre activo y pendiente de su anterior actividad profesional.

Justo antes de su fallecimiento, en el mes de octubre de 2015, durante la celebración del doble Aniversario del Instituto de Catálisis y Petroleoquímica (40 años de su creación y 25 de la inauguración de la sede de Cantoblanco), tuvimos la ocasión y el placer de disfrutar de su compañía por última vez, en un cariñoso acto de homenaje que, de alguna manera, quería reconocer el papel tan significativo que Juan Francisco García de la Banda ha tenido, no ya en el la gestación del ICP, sino también en el desarrollo de la Catálisis en España.

Descanse en paz.

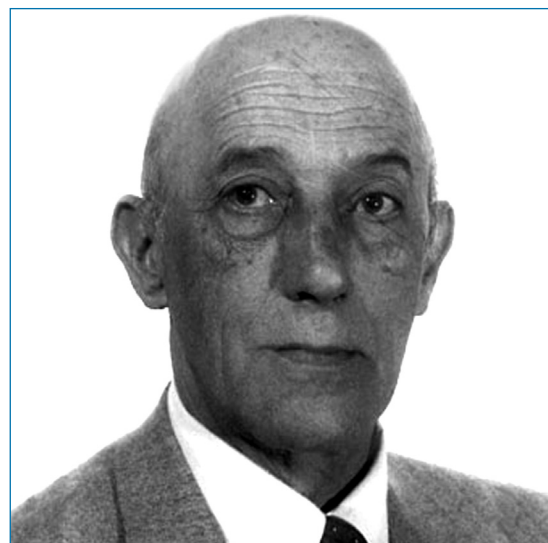
ENRIQUE SASTRE  
Vicedirector del Instituto de Catálisis  
y Petroleoquímica, CSIC  
C/ Marie Curie, 2. 28049 Madrid

## Rafael Usón Lacal

### *In memoriam*

El pasado 11 de enero falleció Rafael Usón Lacal, Catedrático y Profesor Emérito de la Universidad de Zaragoza, uno de los científicos más destacados a nivel internacional en el campo de la Química Inorgánica y Organometálica y maestro de un importante número de profesores de universidades españolas.

El profesor Usón, realizó los estudios de licenciatura y doctorado en su Zaragoza natal. Después de la realización de una estancia posdoctoral en la Universidad de Munich con el profesor E. Wiberg, regresó a Zaragoza en 1954 como Profesor Adjunto de Química Inorgánica y, posteriormente, además, Investigador y Profesor de Investigación en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) donde permaneció, compaginando docencia e investigación hasta 1960, año en el que se incorporó a la Universidad de Oviedo como Catedrático de Química Inorgánica. En 1967 volvió a



Rafael Usón Lacal

la Universidad de Zaragoza a ocupar la Cátedra de Química Inorgánica y la Dirección del Departamento, prácticamente hasta su jubilación definitiva. Fue también Decano de la Facultad de Ciencias, Secretario General y Vicerrector de la Universidad de Zaragoza.

Nosotros tuvimos la suerte de conocerle como profesor de la Licenciatura desde el momento de su vuelta de Oviedo. Sus clases atrajeron la atención de los estudiantes como consecuencia de una moderna, rigurosa y actualizada presentación. Las primeras, a las que tuvimos la fortuna de asistir, fueron poco menos que una revelación. Nos presentó la Química Inorgánica de forma sistemática y novedosa, en la que era posible explicar los hechos experimentales, que son la base de la Química, con la ayuda de las teorías de la época, por lo que nos fue fácil darnos cuenta de que esta rama de la Química resultaba mucho más sencilla de estructurar de lo que había sido hasta entonces y, por lo tanto, mucho más atractiva e interesante.

Además de por sus excelentes cualidades para la docencia, destacó por su interés por la investigación y su sólida formación científica. Es en la Universidad de Oviedo donde se inicia la formación de sus primeros discípulos, algunos de los cuales vienen con él a Zaragoza, y que posteriormente serán catedráticos de las Universidades de Oviedo y Alcalá de Henares, respectivamente.

En el momento de su incorporación a la Universidad de Zaragoza, las condiciones para poder investigar en la universidad eran muy precarias. El laboratorio no disponía prácticamente de ningún recurso y carecía de personal con las habilidades necesarias para llevar a cabo la investigación que su inteligencia y su capacidad le permitirían desarrollar en el futuro. Su espíritu combativo y su tenacidad, le ayudaron a obtener el material y recursos necesarios para iniciar un proyecto de investigación y, poco a poco, y con gran esfuerzo, dotar al Departamento con la infraestructura acorde con un centro de investigación internacional. Por otro lado, su entusiasmo, capacidad de trabajo y estilo ameno de presentar la ciencia que cultivaba, atrajo a un amplio número de estudiantes de doctorado que culminarían con éxito sus Tesis Doctorales y, muchos de ellos, continuarían posteriormente sus estudios posdoctorales y enfocarían su quehacer diario hacia la carrera universitaria.

En definitiva, Rafael Usón sentó las bases y formó un grupo de investigación de alta calidad y prestigio internacional en el campo de la Química Inorgánica y Organometálica. Dedicó su vida entera a la universidad y creó una prestigiosa escuela de químicos inorgánicos. Esto, que debe ser, en sí mismo, una de las aspiraciones más importantes de cualquier profesor universitario, es un hecho del que él se sentía muy satisfecho. Un número considerable de sus discípulos son ahora profesores en diferentes universidades, como las de Alcalá de Henares, Castilla-La Mancha, La Rioja, Murcia, Oviedo, Valencia, Valladolid o Zaragoza; otros muchos son investigadores en el CSIC y los demás decidieron seguir sus carreras en la industria química.

Su excelente trayectoria científica ha quedado reflejada en la dirección de más de 50 Tesis Doctorales, así como en la publicación de más de 350 trabajos de investigación en revistas internacionales de prestigio. Es autor, además, de un texto de Química General, que resultó un gran éxito en el mundo de habla hispana. También ha recibido prestigiosos premios como reconocimiento a sus excelentes contribuciones científicas, como el Premio Nacional de Investigación Ramón y Cajal, la Medalla de Oro a la Investigación de la Real Sociedad Española de Química o la distinción de "Aragonés de Mérito en Ciencias".

Se ha ido un científico muy destacado, un pionero de la ciencia, un maestro y un hombre que ha desempeñado un papel trascendental en el desarrollo de la Química Inorgánica en España. Rafael Usón ha sido el químico inorgánico más productivo e importante en la España de la segunda mitad del siglo XX y deja tras de sí un importante número de discípulos y amigos que le recordaremos con gratitud, admiración y respeto y como el mejor ejemplo de lo que debe ser un profesor universitario.

Descanse en paz, don Rafael, también esto lo tiene bien ganado. No sólo ha vivido de acuerdo con sus principios firmes de honradez y excelencia, dejando un importante legado a los que continuamos, sino que, como era su deseo, ha sabido envejecer con dignidad y morir con serenidad. No le olvidaremos.

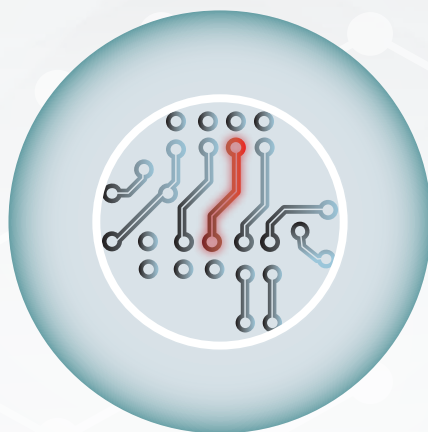
JUAN FORNIÉS y ANTONIO LAGUNA  
Departamento de Química Inorgánica

# MATERIALS TO DRIVE INNOVATION



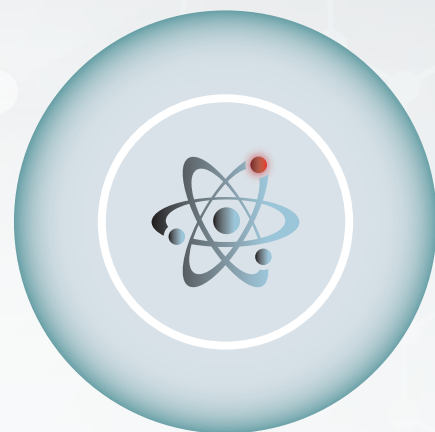
## BIOMEDICAL

- 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** [safcglob@sigma-aldrich.com](mailto:safcglob@sigma-aldrich.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)