

Redes Metal-Orgánicas basadas en oligopéptidos, por Carlos Martí-Gastaldo

Control del espacio conformacional: moléculas helicoidales como herramientas de transducción de señal a distancia, por Jordi Solà

Simulación del establecimiento del equilibrio químico utilizando una hoja de cálculo, por Antonio Tomás Serrano

## 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

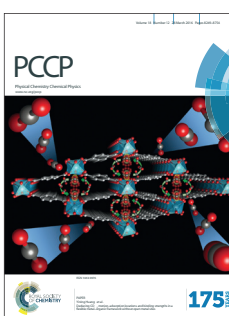
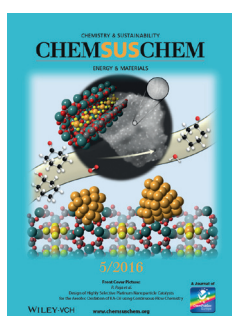
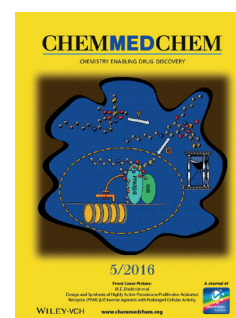
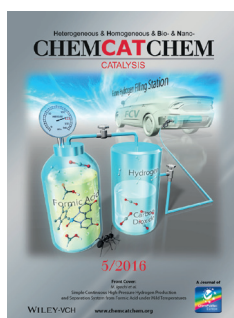
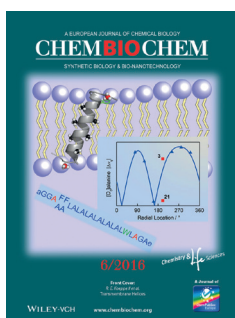
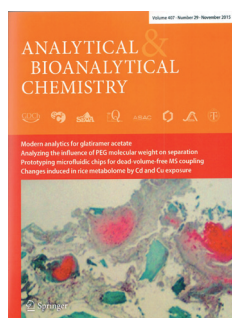
### Secretaría Editorial

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

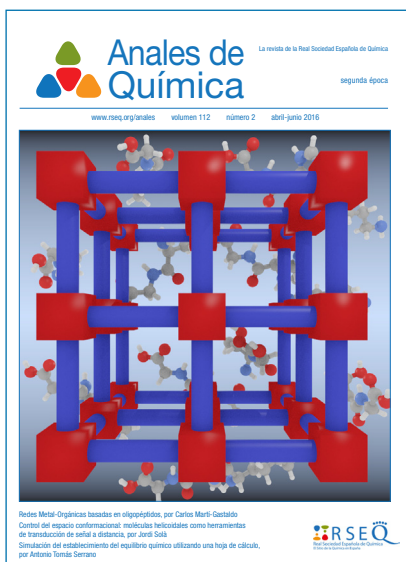
Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense Ciudad Universitaria.  
28040 Madrid  
Tel (+34) 913 944 356. Fax (+34) 915 433 879



## Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química



**Sumario**



Composición y producción:

Moisés Fernández  
Edinova Taller Editorial

<b>Editorial</b> .....	56
<i>Miguel Ángel Sierra</i>	
<b>Carta del Presidente</b> .....	58
<i>Jesús Jiménez Barbero</i>	
<b>Investigación Química</b>	
Redes Metal-Orgánicas basadas en oligopéptidos .....	59
<i>Carlos Martí-Gastaldo</i>	
Control del espacio conformacional: moléculas helicoidales como herramientas de transducción de señal a distancia .....	69
<i>Jordi Solà</i>	
Series liotrópicas en la Química Macromolecular .....	79
<i>Borja Fernández-d'Arlas</i>	
<b>Enseñanza de la Química</b>	
Simulación del establecimiento del equilibrio químico utilizando una hoja de cálculo.....	95
<i>Antonio Tomás Serrano</i>	
<b>Historia de la Química</b>	
¿Moseleyio, moseleyo o moseleyón? Una excelente oportunidad para honrar a Moseley en el centenario de su muerte .....	101
<i>Javier Cepeda Ruiz, Sonia Pérez Yáñez y Pascual Román Polo</i>	
<b>Noticias de la RSEQ</b> .....	107
<b>Obituario</b>	
La DFT tenía padre(s): Walter Kohn (1923-2016) .....	119
<i>Agustí Lledos</i>	
Adiós de la Química española a Sir Harold Walter Kroto, el descubridor de los fullerenos ....	121
<i>Nazario Martín León</i>	

## Miguel Ángel Sierra

**P**or encima de cualquier idea política, creo en la Democracia. Sin embargo, cada día aumenta mi perplejidad al ver como la “democracia” (esta vez con minúsculas y comillas) invade nuestra Universidad. Haciendo un poco de historia, el gobierno socialista de Felipe González cambió de forma irreversible la Universidad e introdujo la Democracia en el sistema universitario español. Y lo hicieron bien. Pero, como en otras muchas cosas, en este país las ideas que deberían servir para un cambio hacia mejor, se retuercen y se ajustan para mantener el statu quo. Y así pasó. Como dijo Graham Leicester, director del *International Futures Forum*, “trying to introduce change in University is like trying to move a cemetery: you can expect no much help from the people inside”. Y por dejar el cambio a las universidades, la ley socialista de Maraval que, sin ser perfecta, era un claro salto adelante, una apuesta por la independencia universitaria, la calidad y un bonito sueño de futuro, consiguió la autonomía universitaria, uno de sus objetivos más importantes, pero el resto quedó en eso: en un bonito sueño.

No voy a entrar en las reformas de la Ley de Reforma Universitaria y las siguientes contrarreformas hasta llegar a la actual reforma de la contrarreforma. Pero uno de los daños más serios al sistema universitario de estos últimos 30 años ha sido la implementación de la “democracia” en la gobernanza de las universidades españolas (del sistema de selección y promoción del personal docente e investigador en la universidad española hablaré, como decían Tip y Coll, mañana).

Me llamó la atención en su día la creación de los consejos de departamento, las juntas de facultad, los claustros, los consejos sociales. Tengo que reconocer que lo recibí con entusiasmo como demócrata, aunque con un cierto recelo. Después de unos años en la junta de facultad, pasé del recelo al escepticismo. Aquello (y hablo de los primeros años de la LRU) era una asamblea inoperante en la que sus miembros, electos o natos, expresaban



opiniones peregrinas y extemporáneas sobre todo lo divino y humano. Vamos que, menos tomar decisiones por el interés común, cualquier cosa. He asistido a guerras entre departamentos que empuñan la guerra de Corea, a discusiones metafísicas sobre la idoneidad de la situación de los carteles indicando las salidas de incendio que harían feliz a cualquier filósofo clásico, y así sucesivamente. Luego me tocó ser miembro (primero electo y luego nato) del consejo de departamento. ¿Se puede dedicar una mañana entera a decidir si las aminas deben explicarse antes o después que los compuestos carbonílicos? Creedme: se puede. Y lo mejor de todo, con el personal auxiliar y de servicios y los alumnos con voz y voto. No he estado en un claustro, pero si aplicamos la regla de la suma, sin tener en cuenta la sinergia entre disciplinas, la cosa tiene que ser dantesca.

El sistema de gobierno universitario actual es simplemente inoperante. Puedo exponer varias razones, pero hay dos fundamentales. El Rector de una universidad es



electo y debe su permanencia en el cargo a su popularidad con los distintos sectores de la universidad. Hasta donde yo sé, nadie le exige responsabilidades por la calidad de su gestión. Trasládemos eso a las facultades y a los departamentos. Por ser breve, he asistido atónito a una votación en la que se negó a un grupo de investigación espacio para hacer su trabajo. El espacio por supuesto estaba vacío. Eso sí, la “democracia” prevaleció. El resultado de la gobernanza universitaria actual es un cúmulo de intereses personales, partidistas y sectarios (*the people inside*, en suma) que no solo han acabado con el sueño del legislador del 83 (debajo de los adoquines no había arena de playa, como dice la canción de Ismael Serrano) sino que también van a acabar con la propia Universidad.

La solución no puede consistir siempre en sacar a los investigadores de la Universidad y llevarlos a centros de excelencia (¿Quién va a enseñar a nuestros alumnos?). La creación de estos centros, junto al CSIC, es esencial para la investigación del país, pero no deben usarse para soslayar las carencias del sistema universitario. La solución pasa por exigir una gobernanza universitaria eficaz y apartada de intereses sectarios, junto a una rendición de cuen-

tas, no solo económicas sino de eficacia y calidad de la gestión realizada. Esto no implica, como pueden pensar algunos, un modelo empresarial o privado de gestión. No olvidemos en ningún momento que la Universidad pública está, por encima de todo, para garantizar la igualdad de oportunidades, la excelencia y el futuro de nuestros jóvenes, ofreciéndoles la mejor formación posible ¿Cómo hacerlo? Los modelos están ahí. Elijamos el sistema americano, el alemán, el inglés o el francés. Cualquiera de ellos es mejor que este despropósito sin sentido en el que estamos y que malinterpreta la Democracia para convertirla en “democracia”. Puede hacerse si los docentes universitarios dejamos de ser los cadáveres del cementerio. Seguro que, independientemente de nuestras ideas políticas, la mayor parte de nosotros creemos que, aunque esté sucia la plaza y todavía tenga que llover, debajo de los adoquines todavía queda arena de playa.

Gracias por leer.

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



8-11 Noviembre 2016

**XIII Simposio de Investigadores Jóvenes**  
Real Sociedad Española de Química - Sigma Aldrich\*

Jesús Jiménez Barbero

Queridos amigos y colegas,

Muy probablemente, muchos de vosotros estáis inmersos en la vorágine que suele preceder el comienzo de la época estival. Es época de exámenes, de presentación o evaluación de proyectos a escala local, estatal o internacional, de asistencia u organización de congresos, de presentación de planes estratégicos, de múltiples actividades. Poco tiempo para pensar de manera sosegada. Sin embargo, todo sigue su curso, incluida la agenda electoral. No voy a hacer política, por supuesto. Todos sabemos las consecuencias de ciertas decisiones, también en Ciencia y en Educación.

Hace unas semanas que el Jurado de los Premios de la RSEQ 2016 emitió su veredicto. Desde aquí, mi agradecimiento al Jurado, cuya tarea es esencial. Mi reconocimiento y felicitación a los galardonados, a los más jóvenes y a los ya establecidos. Sin duda, son parte del futuro de nuestra Química, de nuestra Ciencia y de nuestra Sociedad. Hace ya unos años que establecimos los Premios a la Excelencia Investigadora, reemplazando los Premios por “especialidades”. La idea subyacente fue que, en el siglo XXI, la Química es transversal. Es obvio que, desde el punto de vista académico, los estudiantes de Grado tienen que conocer y comprender los fundamentos de la Química y sus distintas ramas, y así lo estudian en las Facultades correspondientes (de Química o de Ciencias, dependiendo de la Universidad). Sin embargo, es también obvio que la Ciencia moderna avanza gracias a la sinergia entre distintas disciplinas. Los avances en Química no son ajenos a este hecho. Hoy en día, resulta difícil catalogar a muchos de nuestros investigadores dentro de los perfiles científicos definidos por las áreas clásicas de la Química, independientemente de su adscripción académica a una de estas áreas. Más aún, la Química, como Ciencia central, se enriquece del contacto con otras Ciencias. Las nuevas revistas científicas, especialmente de la ACS, recogen este hecho. Los esquemas de organización de nuestras Reuniones Bienales de 2015 (A Coruña) y de 2017 (Sitges) también tienen en cuenta esta evidencia, y presentan una amplia variedad de simposia con una vocación transversal, integrando investigadores de distintos ámbitos, tanto generales como especializados. El programa que se está terminando de componer para Sitges es espectacular.



Todo ello, con el compromiso y el apoyo constante de nuestros Grupos Especializados (GE), siempre abiertos a las nuevas aventuras que nos ofrece la Ciencia. De hecho, algunos de los simposia se han ideado entre distintos grupos e investigadores de perfil diverso.

Es nuestra intención seguir avanzando en integrar, no en dividir. Construir una RSEQ fuerte, desde la identidad de sus individuos, Secciones Territoriales y Grupos Especializados. Todos somos importantes, sin distinción. Seguimos avanzando.

Hasta pronto, a comienzos del otoño. No obstante, espero ver a muchos de vosotros en algunas de las distintas reuniones de GE a las que acudiré estas próximas semanas.

Saludos,

JESÚS JIMÉNEZ BARBERO  
Presidente de la Real Sociedad Española de Química

# Redes Metal-Orgánicas basadas en oligopéptidos

Carlos Martí-Gastaldo

**Resumen:** Tras una breve introducción al campo de Redes Metal-Orgánicas (del inglés Metal-Organic Frameworks, MOF), este artículo se centra en las posibilidades que ofrece el uso de oligopéptidos como ligandos no convencionales para ensamblar arquitecturas porosas. Tras una breve reflexión acerca del interés general de los péptidos en este contexto, ilustramos la importancia de la cadena lateral peptídica en controlar la formación de materiales porosos utilizando dipéptidos así como de controlar su robustez estructural y la adsorción de gases. Al final del texto se introducen los tripéptidos como alternativa para aumentar la porosidad neta de estos sólidos cristalinos, clave para explorar su uso como esponjas quirales en separación enantioselectiva o catálisis asimétrica.

**Palabras clave:** Redes Metal-Orgánicas, oligopéptido, cadena lateral, flexibilidad estructural, materiales nanoporosos.

**Abstract:** Following a brief description to Metal-Organic Frameworks, this article intends to highlight the possibilities of oligopeptides as non-conventional linkers for the assembly of porous architectures. Following a brief reflection on the general interest of oligopeptides in the context of MOF chemistry, we illustrate the importance of sidechain chemistry in controlling the formation of porous materials based on dipeptides alongside controlling their structural flexibility and gas adsorption. Tripeptides are next introduced as an alternative for increasing porosity metrics in this family of crystalline solids. This is key to explore their use as chiral sponges for enantioselective separation or asymmetric catalysis.

**Keywords:** Metal-Organic Frameworks, oligopeptides, sidechain, structural flexibility, nanoporous materials.

## INTRODUCCIÓN. REDES METAL-ORGÁNICAS

Las Redes Metal-Orgánicas (usaremos el término MOF del inglés *Metal-Organic Frameworks* para referirnos a ellas a lo largo del texto) son sólidos cristalinos de base molecular que se preparan por combinación de moléculas orgánicas y nodos inorgánicos a través de enlaces de coordinación. A pesar de que este área de investigación es todavía bastante joven, nació a principios de los años 90, ha suscitado gran interés como demuestran los más de 20.000 MOFs descritos y casi 10.000 artículos científicos publicados en la última década.<sup>[1]</sup> Este interés ha motivado que la IUPAC estableciera en 2013 criterios que definen claramente a los MOFs como una sub-clase de redes de coordinación que pertenecen a la familia más general de los polímeros de coordinación. De acuerdo a estos criterios, el requisito imprescindible que define a un MOF es la presencia de espacio vacío en su estructura.<sup>[2]</sup>

Sus características intrínsecas hacen a los MOFs muy interesantes en comparación con otros materiales porosos.

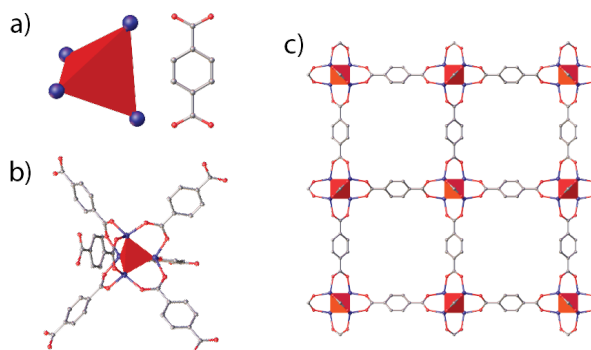


C. Martí-Gastaldo

Instituto de Ciencia Molecular (ICMol) de la Universidad de Valencia.  
c/Catedrático José Beltrán, 2  
46980, Paterna, España  
C-e: carlos.marti@uv.es

Recibido: 03/03/2016 . Aceptado: 07/06/2016.

Su diseño se basa en la interconexión de bloques inorgánicos, ya sea metales sencillos o metal-oxo complejos, con ligandos orgánicos. La geometría y simetría de ambos componentes definen su ensamblado en las tres dimensiones del espacio para formar topologías regulares. Este concepto se resume en la Figura 1 que ilustra la formación del arquetípico MOF-5.<sup>[3]</sup> Tomemos por ejemplo una disolución de una sal simple de Zn(II). En condiciones adecuadas (pH, disolvente y temperatura), se forman complejos tetraédricos del tipo  $Zn_4O$  (Figura 1a). Este poliedro regular funciona como unidad de construcción básica de la red, forzando a los ligandos orgánicos a ocupar posiciones en las esquinas del poliedro (Figura 1b),



**Figura 1.** Esquema para la formación de MOF-5. (a) Formación de un cluster tetraédrico de tipo  $Zn_4O$  que reacciona con el ácido tereftálico. (b) La simetría del cluster fija las posiciones ocupadas por el ligando en la esfera de coordinación del metal. (c) La distribución en el espacio del ligando orgánico define la conectividad y topología de la red

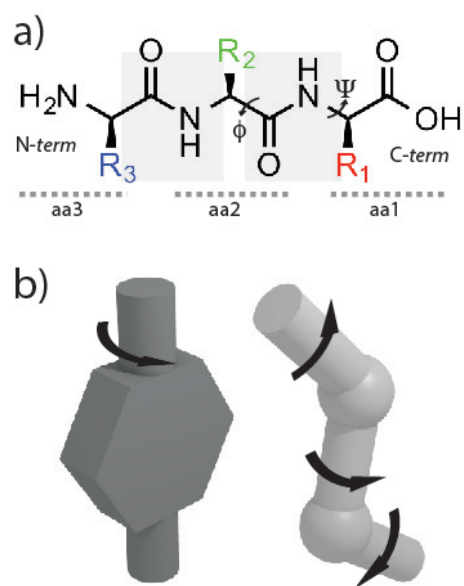
mientras que la estructura de estos últimos –dos, tres o hasta cuatro puntos de coordinación– define las direcciones en el espacio en las que los complejos metálicos se interconectan (Figura 1c). De acuerdo con estos principios estructurales básicos, se puede aumentar la porosidad en sistemas isoreticulares simplemente aumentando el tamaño del ligando orgánico siempre que se respete la conectividad original. A pesar de que el número de redes que podrían ser formadas de esta forma es casi infinito, cabe destacar que todos los MOFs descritos hasta la fecha se corresponden con unas pocas topologías. Esto ha motivado el desarrollo de un sistema de clasificación (taxonomía de redes)<sup>[4]</sup> para sistematizar la identificación e interpretación de las propiedades de MOFs haciendo uso del software apropiado.<sup>[5]</sup> Además de clasificar los MOFs disponibles, estas herramientas permiten “codificar” los bloques de construcción orgánico e inorgánico en función de su simetría y conectividad para predecir la formación de redes con periodicidad específica, y lo que es más importante, alcanzar porosidades muy elevadas que pueden llegar hasta los 7.000 m<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>. Para dar una idea más clara al lector, un único gramo de MOF-210<sup>[6]</sup> o NU-110E<sup>[7]</sup> presenta el mismo área superficial que un estadio de fútbol. Estos valores son comparativamente superiores a los ofrecidos por otros materiales porosos como las zeolitas o el carbón activado tradicionalmente usados como adsorbentes. A diferencia de estos últimos, en los MOFs todo el volumen vacío es accesible, y su tamaño, forma y función pueden ser modificados a escala molecular para producir sistemas con actividades específicas y un alto grado de complejidad química.

La combinación de porosidades elevadas con un rango muy amplio de composiciones orgánicas e inorgánicas –los MOFs consiguen complementar las capacidades de la Química Orgánica e Inorgánica, consideradas tradicionalmente independientes– ha permitido producir una familia de sólidos cristalinos con una riqueza estructural y funcional que no tiene comparación con cualquier otro tipo de material sintético. Aunque los científicos trabajando en el área se centraron originalmente en la aplicación de los MOFs como adsorbentes para el almacenamiento y separación de gases como dióxido de carbono (protección medioambiental),<sup>[8]</sup> metano<sup>[9]</sup> o hidrógeno<sup>[10]</sup> (almacenamiento de energía), otras aplicaciones como catálisis heterogénea,<sup>[11]</sup> ferro-electricidad,<sup>[12]</sup> detección,<sup>[13]</sup> eliminación de tóxicos<sup>[14]</sup> o transporte y dosificación de fármacos<sup>[15]</sup> están ganando importancia. Los MOFs se encuentran actualmente a la vanguardia en el desarrollo de tanques de combustible alternativos. Las primeras pruebas realizadas con vehículos usando gas natural como combustible revelan que los tanques llenos de MOFs pueden almacenar casi el doble de gas que un tanque vacío lo que se traduce en un aumento considerable en autonomía.<sup>[16]</sup> El potencial de los MOFs para esta y otras aplicaciones tecnológicas ha hecho que empresas como BASF y MOF Technologies ya haya optimizado su producción a escala industrial (en toneladas).

## OLIGOPÉPTIDOS COMO CONECTORES EN MOFS: FLEXIBILIDAD CONFORMACIONAL, QUIRALIDAD Y FUNCIÓN

Los péptidos son moléculas biológicas de origen natural formados por la conexión de aminoácidos (aa) a través de enlaces peptídicos. Este enlace es el resultado de la condensación de los grupos ácido carboxílico y amino de aminoácidos que ocupan posiciones vecinas en la cadena para formar una amida (Figura 2a). La longitud de la cadena queda definida por el número de aminoácidos que puede oscilar entre 2 y 10 unidades, oligopéptidos, o llegar hasta los 50 aminoácidos en las cadenas polipeptídicas. La presencia de grupos terminales –NH<sub>2</sub> y –COOH en las posiciones N- y C-term de la cadena permiten utilizarlos como ligando puente para el ensamblado de arquitecturas metal-orgánicas. La conectividad y dimensionalidad de la red resultante queda determinada por los distintos modos en que ambos grupos pueden coordinar al centro metálico.

Los péptidos se diferencian de los ligandos rígidos poliaromáticos, usados generalmente en la síntesis de MOFs, en que ofrecen un espacio conformacional muy extenso. La flexibilidad de un ligando clásico como el ácido tereftálico, que únicamente puede rotar uniaxialmente a lo largo de un eje, es muy inferior a la de un oligopéptido que puede presentar un número muy elevado de conformaciones a través de torsiones internas del ligando (Figura 2b). El origen de esta diferencia reside en la estructura de la cadena peptídica. Mientras que los enlaces peptídicos adoptan una configuración plana fijada por la resonancia del enlace π, los átomos Cα en posiciones vecinas pueden adoptar múltiples conformaciones a través de rotaciones de los enlaces Cα-N y Cα-C cuyas coordenadas en el espacio vienen



**Figura 2.** (a) Estructura de un oligopéptido de cadena corta mostrando la rotación de los enlaces vecinos al plano definido por el enlace peptídico (b) Comparación de la flexibilidad conformacional de un ligando poliaromático (izquierda) con la ofrecida por un péptido (derecha)



definidas por los ángulos de torsión  $\phi$  y  $\psi$ , respectivamente. El espacio conformacional del oligopéptido suele ser representado por el gráfico de Ramachandran<sup>[17]</sup> que resume todas las conformaciones  $(\phi, \psi)$  accesibles a través de pequeños cambios de baja energía  $< 1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ . Estos modos conformacionales son los responsables del plegado de las proteínas y permiten la inter-conversión ordenada entre dos estructuras bien definidas a través de desplazamientos extensos de los átomos en su estructura como respuesta a cambios ambientales en su entorno. La flexibilidad torsional de la cadena peptídica, controlada por la naturaleza y secuencia de los aminoácidos que la componen a través de interacciones supramoleculares o impedimentos estéricos, permite acceder a conformaciones espaciales específicas que controlan su actividad biológica. Aunque la complejidad química y estructural de un oligopéptido es muy inferior a la de una proteína, su respuesta conformacional también podría ser controlada por secuencias específicas de aminoácidos. Esta particularidad podría permitiría producir materiales porosos sintéticos de tipo MOF en los que esta flexibilidad estructural, inaccesible con ligandos poli aromáticos rígidos, permitiera controlara su respuesta conformacional al entorno.

Otra característica importante de los péptidos es su quiralidad intrínseca resultado de la incorporación de aminoácidos. La síntesis de MOFs homoquirales haciendo uso de ligandos enantiopuros es importante en el contexto de catálisis asimétrica o separación enantioselectiva.<sup>[18,19]</sup> Estas aplicaciones dependen de que las interacciones no covalentes entre adsorbente/adsorbatos quirales se traduzcan en diferencias significativas de energía que permitan un reconocimiento enantioselectivo. Para maximizar esta diferencia entre enantiómeros es importante que la reacción o reconocimiento tenga lugar en una cavidad asimétrica que reduzca al máximo las distancias entre el centro quiral y los grupos funcionales implicados. En el contexto de los MOFs este problema se puede solucionar derivatizando los ligandos generalmente utilizados con cadenas laterales que combinen un centro estereogénico con grupos funcionales que puedan ocupar la superficie del poro e interactuar con las moléculas de interés. Por desgracia el número de ligandos enantiopuros que puedan combinar estas dos características está muy limitado por restricciones sintéticas. Los péptidos, en cambio, son en muchos casos de origen natural y permiten combinar centros quirales con distintos grupos funcionales que pueden quedar libres tras la formación del MOF. De esta forma, se podrían modificar sus poros para el reconocimiento de sustratos quirales específicos simplemente seleccionando los aminoácidos más adecuados a incorporar en la cadena peptídica.

### MOFS BASADOS EN DIPÉPTIDOS

Es importante recalcar que si bien trasladar la flexibilidad conformacional de los péptidos a redes porosas es potencialmente interesante, controlarla se hace mucho más difícil a medida que aumenta el tamaño de la cadena

peptídica. El espectro de ángulos de torsión accesibles aumenta exponencialmente con el número de aminoácidos en la cadena lo que hace muy difícil conseguir producir materiales cristalinos por reacción directa con sales metálicas en disolución. Los dipéptidos permiten acceder a las principales características que hacen a los oligopéptidos interesantes para la síntesis de MOFs a la vez que su flexibilidad queda reducida solamente a dos ángulos de torsión. El problema radica en elegir los aminoácidos más adecuados para favorecer la coordinación de metales a través de los grupos  $-\text{NH}_2$  y  $-\text{CO}_2\text{H}$  terminales. Si consideramos los 20 aminoácidos proteinogénicos se podrían llegar a producir 400 dipéptidos, una cifra demasiado alta de candidatos para intentar reacciones con todos ellos.

Una aproximación más adecuada a la síntesis de este tipo materiales es fijar el aminoácido en posición N-term al más simple posible –glicina (Gly)– y estudiar el impacto de la cadena lateral de distintos aminoácidos en posición C-term como por ejemplo alanina (Ala), tirosina (Tyr), aspartato (Asp), histidina (His), valina (Val), serina (Ser), treonina (Thr). Esta base de ligandos reducida (7 frente a 400) se adapta mejor a una exploración sistemática de su reactividad con Zn(II), más adecuado que otros metales en base a su capacidad para adaptar distintas simetrías de coordinación que permita optimizar las condiciones que conducen a la formación de materiales cristalinos. A grandes rasgos, la síntesis de estos materiales se basa en reaccionar mezclas alcohólicas del dipéptido con sales simples de Zn(II) con estequiometría controlada a temperaturas inferiores a  $120^\circ\text{C}$  para evitar la racemización del péptido. En ocasiones puede ser necesario usar una base para ajustar el pH de la disolución por encima del punto isoeléctrico del péptido o un disolvente auxiliar en función de su polaridad o hidrofobicidad. Aunque estas reacciones suelen conducir a sólidos policristalinos, las condiciones pueden ser optimizadas para permitir la formación de monocristales de tamaño micrométrico (Figura 3).

La posibilidad de formar cristales es fundamental para determinar la estructura del material por difracción de rayos-X de monocristal y establecer relaciones estructura-función que permitan definir que aminoácidos son mas adecuados para producir redes metal-orgánicas porosas. 4 de los 7 péptidos derivados de la combinación de aminoácidos propuesta arriba, GlyVal, GlyAsp, GlyHis

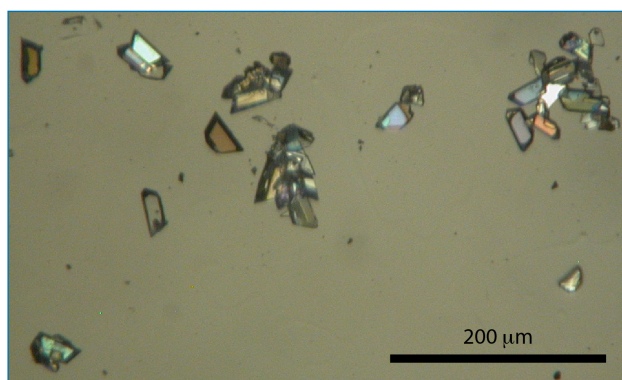


Figura 3. Cristales de Zn(GlyThr.)

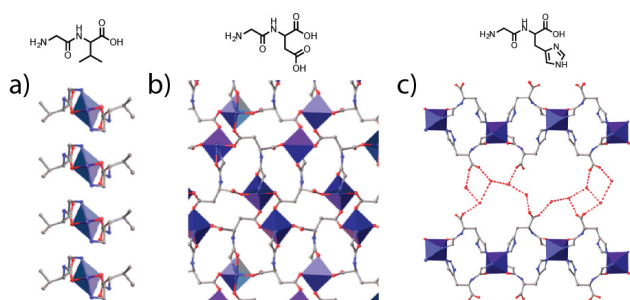


Figura 4. Ejemplos de polímeros de coordinación no porosos basados en los dipéptidos: (a) GlyVal, (b) GlyAsp y (c) GlyHis

y GlyTyr, producen polímeros de coordinación sin porosidad accesible como resultado de la introducción de ciertos aminoácidos en posición *C-term*, lo que resulta en interacciones químicas específicas asociadas a sus cadenas laterales. Zn(GlyVal)<sub>2</sub>, por ejemplo, está compuesto por cadenas poliméricas segregadas como resultado de la interacciones repulsivas entre cadenas que resultan de la presencia de grupos hidrofóbicos -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Figura 4a). El uso de GlyAsp conduce a la formación de un polímero de coordinación 3D de alta densidad, con fórmula Zn(GlyAsp)<sub>2</sub>, derivado de la presencia de un grupo -CO<sub>2</sub>H adicional en aspartato que está disponible para coordinar metales (Figura 4b). En el caso Zn(GlyHis)<sub>2</sub>, el anillo de imidazol específico a histidina reemplaza al grupo carboxílico en la esfera de coordinación metálica. Esto conduce a la formación de un polímero de coordinación 2D ensamblado por una red de puentes de hidrogeno entre los grupos -COOH libres de cadenas vecinas y moléculas de agua co-cristalizadas (Figure 4c). Zn(GlyTyr)<sub>2</sub> está formado por centros de Zn(II) coordinados tetraédricamente por dos grupos -NH<sub>2</sub> y -CO<sub>2</sub><sup>-</sup> terminales de cuatro moléculas de GlyTyr para formar planos neutros con estructura reticular y porosidad en el plano (Figura 5a). Quizás este sea el mejor ejemplo para ilustrar la importancia de las interacciones supramoleculares asociada a la presencia de cadena laterales sobre la porosidad del material resultante. Aunque la estructura

interna de los planos de Zn(GlyTyr)<sub>2</sub> es adecuada para la formación de canales porosos en la estructura por apilamiento eclipsado de planos-AAAA-, la presencia de interacciones π-π entre anillos aromáticos del grupo fenol aportados por la tirosina induce un apilamiento interdigitado de planos con configuración -ABAB- (Figura 5b) que conduce a la formación de un sistema no poroso de alta densidad.

Estos ejemplos demuestran que la identidad de los aminoácidos en la cadena peptídica es fundamental para generar redes con porosidad accesible. Llegados a este punto nos centraremos exclusivamente en aquellos sistemas que pueden ser calificados como MOFs peptídicos de acuerdo a la nomenclatura propuesta por la IUPAC.<sup>[2]</sup>

### Porosidad adaptable

Zn(GlyAla)<sub>2</sub><sup>[20]</sup> no es el primer ejemplo de estructuras porosas basadas en redes metal-péptido, Cd(GlyGlu)<sub>2</sub>,<sup>[21]</sup> Cd(AlaThr)<sub>2</sub><sup>[22]</sup> y Zn(GlyThr)<sub>2</sub><sup>[23]</sup> habían sido descritos con anterioridad. Sin embargo, si es el primer sistema para el que se demuestra como las propiedades intrínsecas de un péptido, actuando como ligando puente, pueden conducir al ensamblado de MOFs cuya porosidad quede determinada por las conformaciones accesibles al ligando.

Zn(GlyAla)<sub>2</sub> está formado por planos con una estructura reticular como resultado de la interconexión de nodos de Zn(II) tetraédricos a través de los grupos terminales -NH<sub>2</sub> y -COO<sup>-</sup> en Gly y Ala, respectivamente (Figura 6a). Los planos neutros se apilan por medio de enlaces de H entre planos vecinos para adoptar una configuración -AAAA-, produciendo una estructura laminar atravesada por canales porosos que representan aproximadamente un 20% del volumen total (Figura 6b). Uno de los principales problemas de la química de MOFs, y particularmente del uso de oligopéptidos como ligandos puente, es que para acceder al espacio vacío en la estructura es necesario eliminar el disolvente ocluido. Para ello se suelen utilizar protocolos de activación muy diversos, que normalmente implican calentar a vacío el material sintetizado. En ocasiones la robustez mecánica del sólido no es suficiente y la estructura colapsa durante la activación, lo que conduce a un material no poroso. Este es el caso de Zn(GlyAla)<sub>2</sub>. Mientras que su desolvatación permite eliminar las moléculas de MeOH alojadas en los poros, este tratamiento conduce a un sólido sustancialmente menos cristalino que el material original como confirman los estudios de difracción de polvo y RMN de estado sólido.<sup>[20]</sup> Los experimentos de adsorción de gases confirman que el material no adsorbe N<sub>2</sub> pero presenta un comportamiento bastante distinto en presencia de CO<sub>2</sub> o disolventes polares como MeOH o H<sub>2</sub>O. Para estos últimos, la adsorción a bajas presiones es nula pero se activa por encima de un valor crítico para el que los poros se abren (Figura 6c). Haciendo uso de simulaciones teóricas, Rosseinsky y colaboradores confirmaron que este fenómeno se corresponde con la capacidad del péptido de adoptar su conformación, y como resultado la

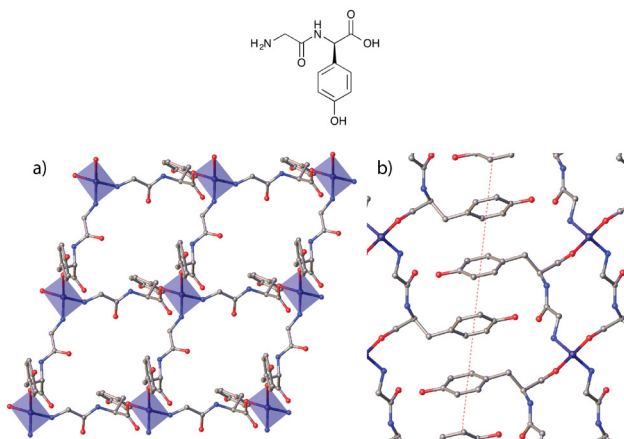
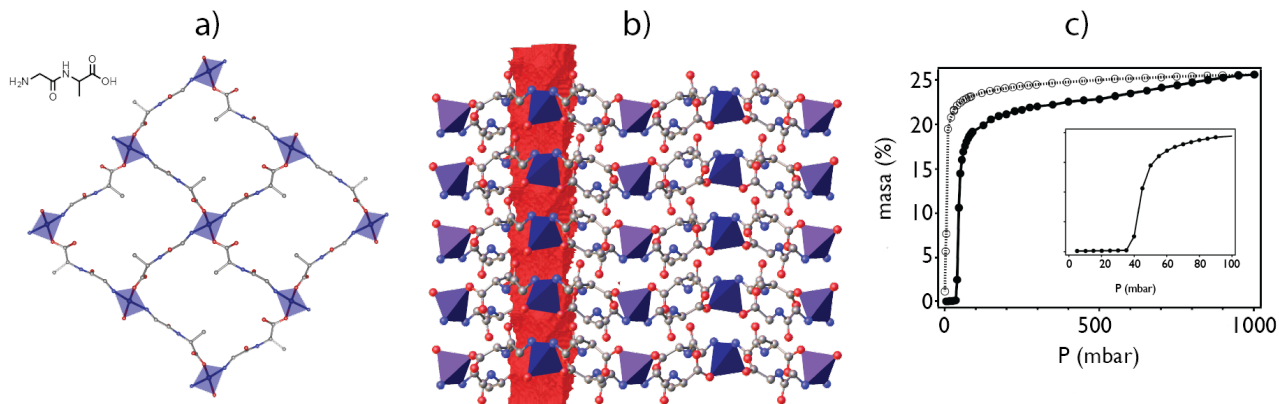


Figura 5. Estructura de Zn(GlyTyr)<sub>2</sub> mostrando la (a) configuración reticular de los planos y (b) las interacciones π-π responsables de la interdigitación de los planos en el sólido



**Figura 6.** (a) Estructura reticular de un plano de Zn(GlyAla)<sub>2</sub>. (b) Formación de canales porosos como resultado del apilamiento de planos neutros. (c) Isotherma de adsorción de CO<sub>2</sub> a 195 K que presenta una apertura del poro a presiones próximas a 40 mbar

del poro, repositionando las cadena laterales a través de modos de torsión específicos para adaptar su estructura interna a la adsorción de moléculas.

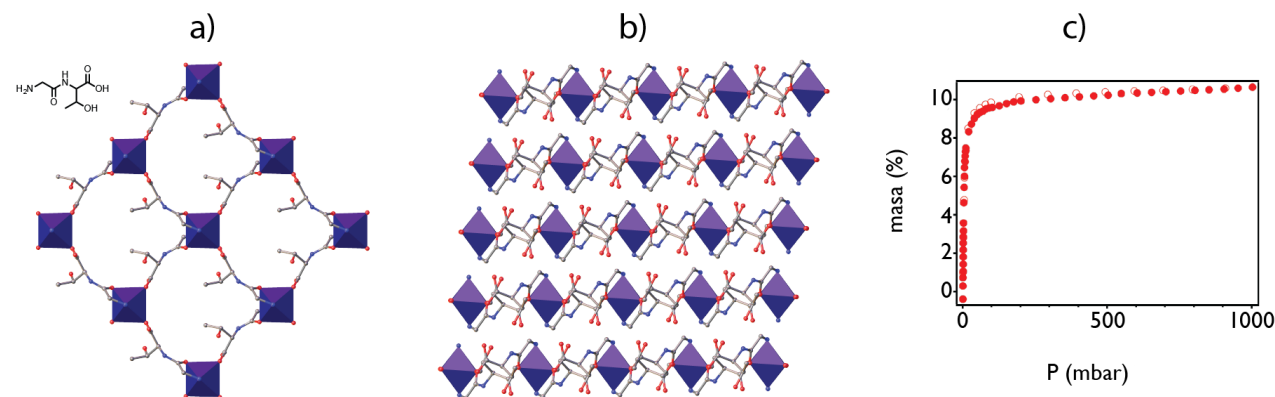
El caso de Zn(GlyAla)<sub>2</sub> es paradójico ya que si bien demuestra como la flexibilidad conformacional del péptido es la responsable de esta porosidad adaptable, es esa misma flexibilidad la que provoca que el material evolucione hacia un estado desordenado cuando el disolvente presente originalmente en los poros es eliminado. ¿Es de esperar que este sea el comportamiento universal para todos los MOFs basados en dipéptidos o puede ser modulado por selección de aminoácidos específicos?

#### Redes rígidas con ligandos flexibles

Zn(GlyThr)<sub>2</sub><sup>[24]</sup> es un sistema laminar, formado por el apilamiento de planos neutros. Éstos presentan una estructura reticular resultado de la interconexión de centros Zn(II) con coordinación octaédrica a través del dipéptido que actúa como ligando  $\mu_2$  (Figura 7a). La conectividad metal-péptido implica la formación de un puente monodentado con el grupo carboxilato de la treonina en posi-

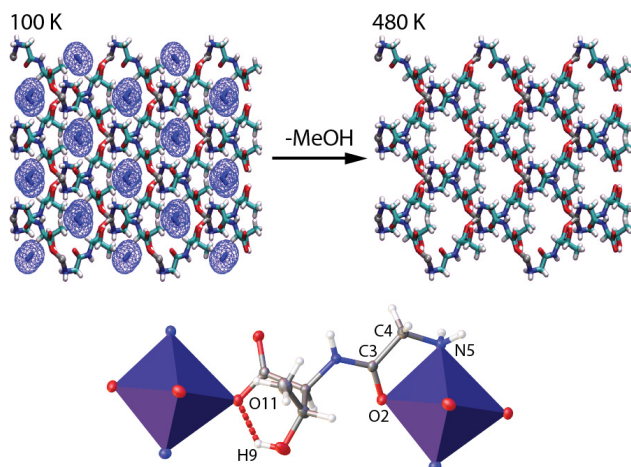
ción *C-term* y un anillo quelado de cinco miembros con los grupos amino y oxo de la glicina en *N-term*. El empaquetamiento de planos producen canales porosos 1D que se orientan paralelos a la dirección cristalográfica [100]. Este espacio vacío representa aproximadamente un 15% del volumen de la celda unidad que está ocupado por moléculas de metanol presentes en la síntesis (Figura 7b). A diferencia de lo que ocurre con Zn(GlyAla)<sub>2</sub>, que sí muestra cambios sustanciales, la difracción de polvo de Zn(GlyThr)<sub>2</sub> desolvatado –tras calentamiento a 100 °C en vacío (10<sup>-6</sup> mbar)– es igual que la del material sintetizado, lo que sugiere una estructura mucho más robusta en este caso. Este comportamiento también ha sido confirmado para monocristales con estudios de difracción a temperatura variable que demuestran que los cambios en la estructura asociados a la pérdida de metanol son mínimos (Figura 8). Esta rigidez se refleja en la adsorción de gases. Zn(GlyThr)<sub>2</sub> no adsorbe N<sub>2</sub> pero exhibe una adsorción de CO<sub>2</sub> tipo-I típica de materiales nanoporosos que se corresponde con la presencia de una estructura abierta en todo el rango de presiones estudiado (Figura 7c).

El origen de esta inesperada robustez viene fijado por la introducción de Thr. La presencia de un alcohol secun-



**Figura 7.** (a) Estructura de los planos neutros de Zn(GlyThr)<sub>2</sub>. (b) Apilamiento de los planos para generar canales porosos 1D en el sólido (c) Isotherma de adsorción de CO<sub>2</sub> a 195 K de tipo-I que se corresponde con una estructura de poro abierto en todo el rango de presiones





**Figura 8.** Arriba: Estructura de  $Zn(GlyThr)_2$  antes y después de eliminar el disolvente alojado en los poros. Abajo: El origen de esta rigidez es el bloqueo de la flexibilidad conformacional del dipéptido por la formación de un enlace de H (O11---H9) en Gly y un anillo quelado (O2-C3-C4-N5) en Thr

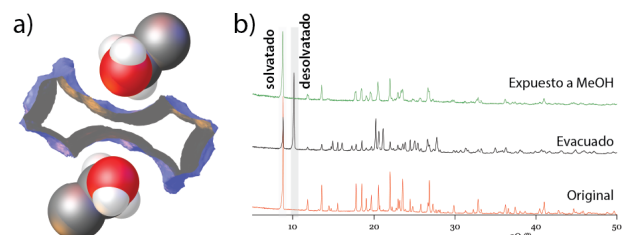
dario en la cadena lateral permite que se establezcan enlaces de H entre los grupos  $-NH_2$  y  $-OH$  de capas vecinas que complementan a la red de enlaces entre la amida H y el carbonilo O. Estos últimos adoptan una configuración similar a las estructuras secundarias tipo  $\beta$  en proteínas. Aunque esta red de interacciones puede ser responsable de la rigidez interplanar, es la presencia de un anillo quelado en posición C-term y un enlace de H entre el  $-OH$  de la cadena lateral de la Thr y el  $-COO-$  en posición N-term la que fija la conformación del péptido y bloquea su flexibilidad conformacional (Figura 8).  $Zn(GlyThr)_2$  ejemplifica como la sustitución de uno de los aminoácidos en la secuencia peptídica permite producir un MOF con una rigidez estructural que recuerda a la de los sistemas más clásicos basados en ligandos poliaromáticos.

### Cerrado cooperativo de la porosidad en MOFs peptídicos

Los casos de  $Zn(GlyAla)_2$  y  $Zn(GlyThr)_2$  demuestran como cambios mínimos en la cadena peptídica pueden llegar a tener un alto impacto sobre las propiedades mecánicas del MOF peptídico. Este cambio viene controlado por pequeñas diferencias en las cadenas laterales del aminoácido en posición C-term que modifican la flexibilidad conformacional del oligopéptido en la estructura. Mientras Ala produce un sistema en el que el material evoluciona desde un estado parcialmente amorfo a una estructura cristalina en presencia de gas, Thr bloquea la flexibilidad conformacional de GlyThr para que se comporte como un ligando rígido. En ninguno de los dos casos se consigue controlar el espacio conformacional ofrecido por el dipéptido para inducir una respuesta ordenada tanto en el plegado de la estructura en ausencia de disolvente como en su apertura al inyectar gas. La exploración de nuevas cadenas laterales en sistemas análogos podrían conducir a un sólido sintético que pudiera emular el plegado dinámico de proteínas entre dos estructuras ordenadas.

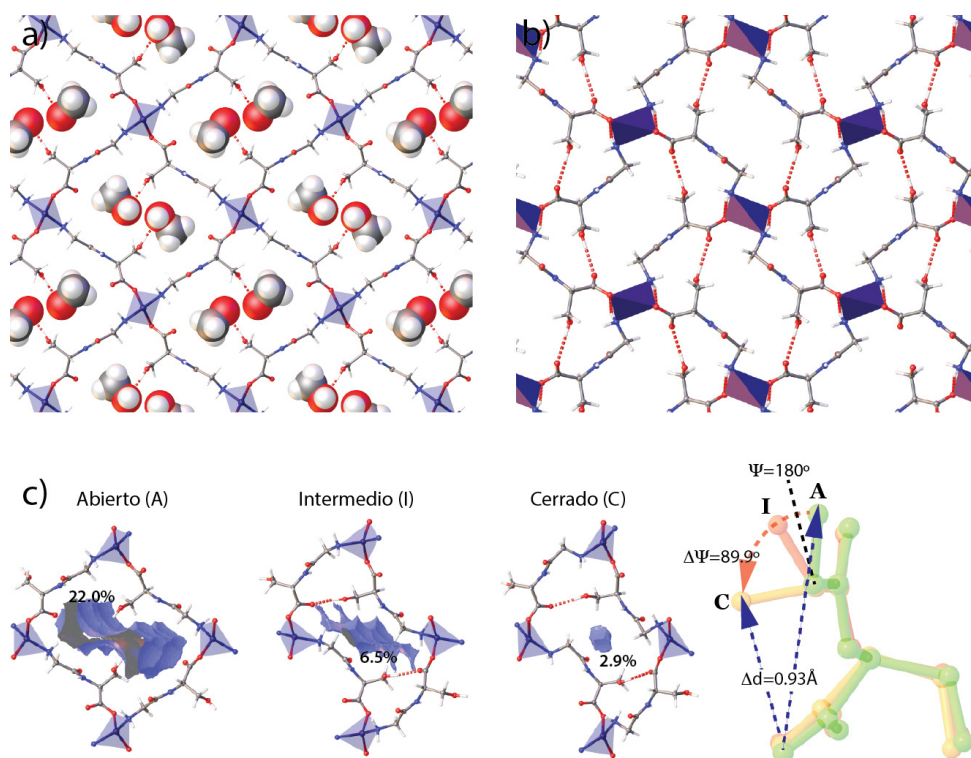
$Zn(GlySer)_2$ <sup>[25]</sup> muestra la misma estructura que  $Zn(GlyAla)_2$  pero exhibe una porosidad ligeramente inferior, 27% del volumen total, como resultado de la presencia de grupos  $-CH_2OH$  de Ser orientados hacia el interior del poro. La cadena lateral también introduce cambios en la morfología de los canales porosos que muestran un aspecto bilobular tipo reloj de arena (Figura 9a). A diferencia del derivado con  $GlyAla$ <sup>[20]</sup> que amorfiza sustancialmente, cuando se elimina el disolvente,  $Zn(GlySer)_2$  evoluciona a un estado cristalino pero diferente del original. Este cambio puede ser revertido en presencia de MeOH sugiriendo que este sistema sí puede transitar a dos estados ordenados en presencia/ausencia de disolvente (Figura 9b).

Para confirmar este punto se llevaron a cabo estudios de rayos-X con radiación Sincrotrón y temperatura variable. La estructura a 300K confirma una reorganización de la red de tipo single-crystal-to-single-crystal (SCTSC) para pasar de una red abierta porosa a una configuración de poro cerrado como resultado de la desolvatación (Figura 11). Si bien el apilamiento de los planos muestra la configuración  $-AAAA-$  original, la estructura interna de estos mantiene la conectividad metal-péptido pero presenta cambios drásticos. La desaparición de los enlaces de H entre la cadena lateral del Ser y las moléculas de MeOH en poro provocan que el péptido modifique su conformación para adoptar una configuración energéticamente más favorable. GlySer se pliega aprovechando el espacio dejado por el disolvente para formar nuevos enlaces de H intraplano reduciendo el espacio vacío de un 22.0 a un 2.9% del volumen total. Este mecanismo de cerrado de poro es específico de Ser ya que es el alcohol primario en su cadena lateral el responsable de la presencia de estas interacciones supramoleculares tanto en la estructura porosa como en la no porosa. De hecho, introducción de aminoácidos con cadenas laterales no susceptibles de establecer enlaces direccionales, como es el caso del grupo  $-CH_3$  en Ala para  $Zn(GlyAla)_2$ , no ofrece una única vía energéticamente favorable para que la estructura se pliegue de forma ordenada lo que se traduce en un cerrado desordenado de los poros. El mecanismo cooperativo de cerrado de  $Zn(GlySer)_2$  favorece que la cristalinidad se mantenga en el material gracias a la naturaleza direccional de los enlaces de hidrógeno a pesar de que, al plegarse, el péptido contrae su longitud en 1 Å y el ángulo de torsión de Gly en N-term rota 90°. Esta dinámica no tiene precedente en el área ya que es completamente



**Figura 9.** (a) Morfología bilobular del poro como resultado de la orientación de los grupos  $-CH_2OH$  de serina. (b) Difracción de rayos-X de polvo de  $Zn(GlySer)_2$  mostrando la transformación de la estructura entre dos estados cristalinos en presencia/ausencia de disolvente





**Figura 10.** Arriba: Evolución de la estructura in-plane de  $\text{Zn}(\text{GlySer})_2$  antes (a) y después (b) de eliminar el disolvente alojado en los poros. La transformación entre las dos estructuras cristalinas viene fijada por la formación de enlaces de H entre  $-\text{CH}_2\text{OH}$  de Ser y  $-\text{COO}^-$  de Gly en dipéptidos vecinos para compensar la rotura de los enlaces de H con las moléculas de disolvente en el MOF solvatado. (c) Cerrado cooperativo de la porosidad como resultado del plegado del péptido a través de cambios conformacionales.

inaccesible para los ligandos más rígidos que tradicionalmente han sido empleados para la síntesis de MOFs. Para estos últimos, las reorganizaciones estructurales de la red vienen dictadas por el desplazamiento relativo de los componentes orgánicos e inorgánicos pero con modificaciones despreciables en su estructura interna.

La fuerza del enlace de hidrogeno formado en la estructura cerrada (ca. 20 kcal.mol<sup>-1</sup> de acuerdo a cálculos DFT) hace que  $\text{Zn}(\text{GlySer})_2$  no absorba  $\text{N}_2$ ,  $\text{CH}_4$  o  $\text{CO}_2$  y únicamente puede ser abierta de nuevo en presencia de moléculas polares. En otras palabras, la porosidad del material es específica a moléculas concretas. Esta selectividad contrasta con la porosidad mucho más general mostrada por otros MOFs peptídicos como  $\text{Zn}(\text{GlyAla})_2$ <sup>[20]</sup> y  $\text{Zn}(\text{GlyThr})_2$ <sup>[24]</sup> que absorben  $\text{CO}_2$  en un intervalo muy amplio de presiones. Este ejemplo demuestra que cambios en un único aminoácido en la secuencia de dipéptidos de la familia Gly-X conllevan cambios muy efectivos en su respuesta estructural y función que vienen controlados por el acoplamiento de grupos funcionales específicos en la cadena lateral del aminoácido y el control de éstos sobre su flexibilidad conformacional.

### Control de la porosidad en sistemas multipéptido

Las similitudes estructurales entre MOFs peptídicos incorporando dipéptidos con secuencia Gly-X sugieren la

posibilidad de combinar más de un péptido en una única red metal-péptido. En este contexto, trabajos previos para MOFs basados en ligandos poli aromáticos demuestran que disoluciones sólidas preparadas por combinación controlada de ligandos topológicamente equivalentes permite modular propiedades como la respuesta estructural o adsorción específica de gases.<sup>[26-28]</sup> Esta estrategia también es válida para producir disoluciones sólidas por combinación de dos,  $\text{Zn}[(\text{X})_x(\text{Y})_{1-x}]_2$  (X, Y = GlyAla, GlySer, GlyThr;  $0 \leq x \leq 1$ ) o incluso tres dipéptidos:  $\text{Zn}[(\text{GlyAla})_{0.33}(\text{GlySer})_{0.33}(\text{GlyThr})_{0.33}]_2$ .<sup>[25]</sup> Estos materiales multicomponente se pueden preparar en forma de cristales adaptando la síntesis original de las fases simples a metodologías de alto rendimiento (del inglés *High-Throughput*) para automatizar la preparación y combinación de disoluciones, asegurando una mejor reproducibilidad.

La estructura de estos MOFs multipéptido queda fijada por la proporción relativa de péptidos utilizados en la síntesis. De acuerdo a estudios de difracción de rayos-X,  $\text{Zn}[(\text{GlyAla})_{0.33}(\text{GlySer})_{0.33}(\text{GlyThr})_{0.33}]_2$  y cualquier combinación GlyAla:GlySer presentan estructura tipo  $\text{Zn}(\text{GlySer}/\text{GlyAla})_2$ . Cristalográficamente, la única diferencia reseñable son los cambios en los factores de ocupación asociados a los átomos presentes en las cadenas laterales específicas de cada aminoácido. En cambio, la introducción de GlyThr provoca que el MOF adopte una estructura tipo  $\text{Zn}(\text{GlyThr})_2$  si el nivel de dopado está por encima del

75% para combinaciones GlyThr:GlyAla o del 50% para GlyThr:GlySer. Por debajo de estos valores se forma la topología  $Zn(GlySer/GlyAla)_2$ . El dopado con aminoácidos con grupos -OH primarios (Ser) o secundarios (Thr) es suficiente para modificar las propiedades mecánicas del material. Mientras que la fase simple GlyAla 100% amorfiza al eliminar el disolvente, combinaciones de GlyAla con cualquiera de ellos a niveles de dopado muy bajos, por ejemplo 5%, permite que el sólido conserve la cristalinidad una vez evacuado.

La combinación de cadenas laterales también tiene un fuerte impacto sobre la adsorción de  $CO_2$  (Figura 11a). Al igual que la fase 100% GlyThr, los sólidos con estructura tipo  $Zn(GlyThr)_2$  se corresponden con estructuras rígidas que presentan adsorción de tipo I a 195 K para todo el rango de presiones estudiado (Tipo Rp, rígido y poroso). En cambio, todos los sólidos con estructura tipo  $Zn(GlySer/GlyAla)_2$  presentan un cerrado ordenado de la porosidad (Tipo F, flexible), equivalente al descrito anteriormente para  $Zn(GlySer)_2$ , y se dividen en dos grupos. Para niveles de dopado muy elevados de Thr y/o Ser la densidad de grupos susceptibles de establecer enlaces de H es tan alta

que la interacción con moléculas de  $CO_2$  no es suficiente para vencer la energía que implicaría romper estas interacciones para abrir la red. Como resultado, estos sistemas no adsorben  $CO_2$  por debajo de 15 bares de presión (Tipo  $F_{np}$ , flexible no poroso). Niveles de dopado más bajos como GlySer  $\leq$  50% para combinaciones GlySer:GlyAla permite que el MOF adsorba  $CO_2$  a partir de un valor crítico de presión ( $P_{AP}$ , presión para la apertura de poros) para el que la estructura se abre recuperando la estructura original (Tipo  $F_p$ , flexible poroso). El valor de  $P_{AP}$  crece exponencialmente con el porcentaje de GlySer en el MOF multipéptido como resultado del aumento en la densidad de grupos - $CH_2OH$  que mantienen la estructura cerrada hasta presiones de  $CO_2$  mas altas (Figura 11b).

### INCREMENTANDO LA POROSIDAD: MOFS BASADOS EN TRIPÉPTIDOS

Además de la familia  $Zn(Gly-X)_2$  (X=Ala, Thr, Ser), sistemas más recientes como  $Zn(\text{carnosine})_2$ <sup>[29]</sup> que incorpora  $\beta$ -alanyl-L-histidine a una estructura 3D, ejemplifican la formación de MOFs peptídicos con porosidad accesible y como sus propiedades -estructura, estabilidad química, adsorción- pueden ser manipuladas químicamente a través de modificaciones en la cadena lateral de aminoácidos en su cadena. Sin embargo, las áreas superficiales de estos materiales son demasiado bajas para poder explorar de forma efectiva las ventajas de combinar quiralidad, variedad de grupos funcionales y porosidad en un material cristalino para catálisis asimétrica o separación enantioselectiva. El volumen de poro más alto descrito para estos sistemas es  $0.21 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ <sup>[29]</sup> limitando la adsorción a moléculas muy pequeñas.

Una de las estrategia más efectivas para aumentar el tamaño de poro es aumentar la longitud de la cadena peptídica reemplazando di- con tripéptidos. Sin embargo, la introducción de un aminoácido adicional a la cadena conlleva una mayor flexibilidad conformacional lo que puede restar cierta robustez a la red metal-peptido resultante.  $Cu(GlyHisX)$  (X=Gly,Lys) es la primera familia de MOFs basados en tripéptidos.<sup>[30]</sup> Estos sistemas se preparan por difusión lenta en disoluciones alcohólicas y cristalizan en estructuras abiertas 3D a partir de la interconexión de cadenas helicoidales Cu-peptido por el grupo terminal  $-COO^-$  de Gly en C-term que ejerce de puente  $\mu_2$  entre dos Cu(II) con coordinación de tipo pirámide de base cuadrada (Figura 12a). El espacio vacío en estas estructuras escala hasta el 60% del volumen total para  $Cu(GlyHisGly)$ , un valor muy superior al máximo de 28% obtenido con dipéptidos para  $Zn(GlyAla)_2$ . De hecho,  $CuGlyHisGly$  puede acomodar moléculas de hasta 2.3 nm de diámetro, un valor mucho menos restrictivo que los obtenidos con dipéptidos. La elevada flexibilidad conformacional en estos sistemas provoca que su estructura colapse en un estado amorfo tras eliminar el disolvente. Sin embargo, esta transformación es reversible y la estructura abierta puede ser regenerada en una atmosfera polar (Figura 12c). Estos sistemas son por tanto com-

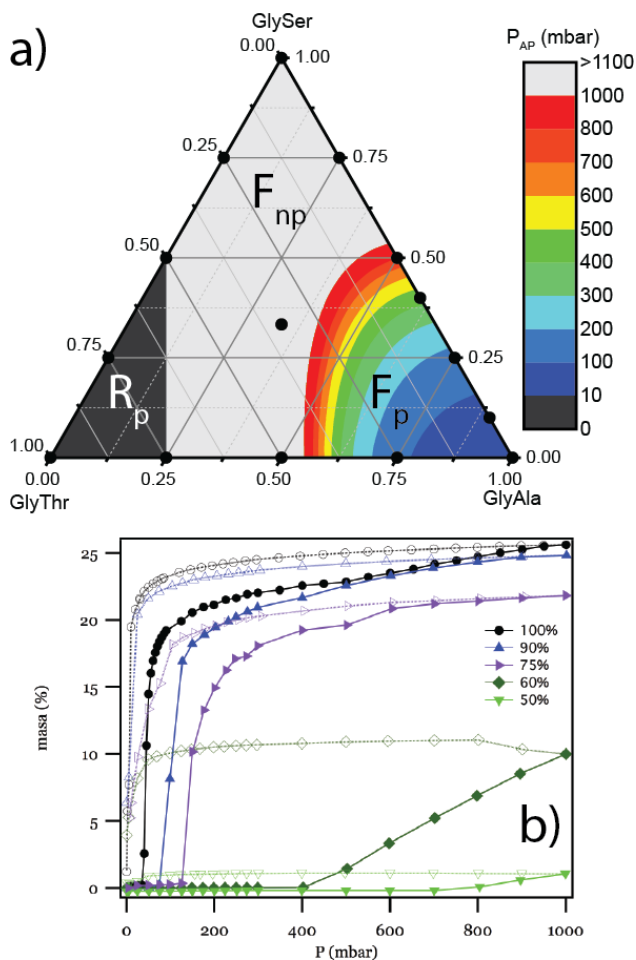
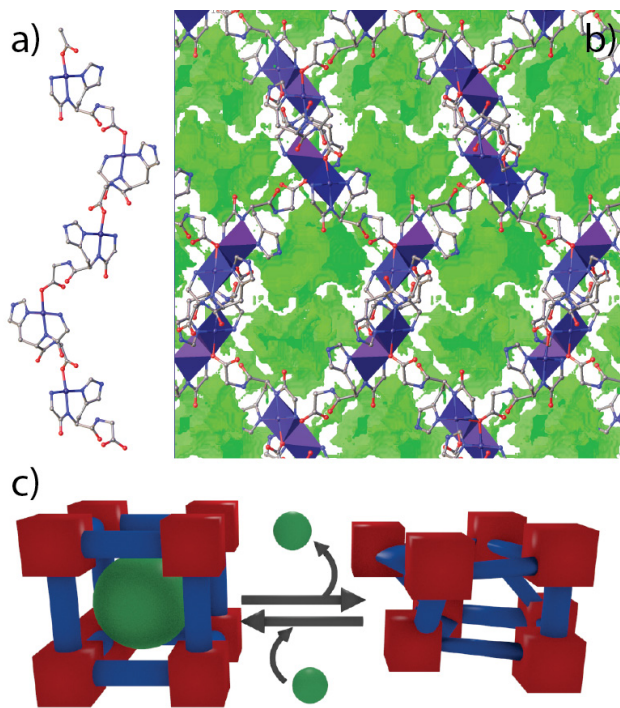


Figura 11. (a) Diagrama ternario mostrando los distintos tipos de porosidad frente a la adsorción de  $CO_2$  para la familia de MOFs multipéptido. (b) Incremento en la presión crítica de apertura de poros para la familia GlySer:GlyAla con el porcentaje de GlyAla presente en la red



**Figura 12.** (a) Cadena helicoidal Cu-tripeptido en la familia Cu(GlyHisX). (b) Estos sólidos muestran una estructura 3D porosa con canales interconectados. (c) Comportamiento de tipo esponja: la amorfización de la estructura al eliminar el disolvente se puede revertir en presencia de disolventes polares

patibles con procesos que impliquen la adsorción de moléculas en disolución como demuestra la transformación del grupo  $-NH_2$  terminal de Lys en urea por reacción de Cu(GlyHisLys) con isocianato en cloroformo. Esta transformación postsintética es casi cuantitativa (rendimiento del 80%) y no repercute en la cristalinidad original del sólido. Este tipo de comportamiento abre la puerta al uso de estos materiales como esponjas quirales en disoluciones alcohólicas para separaciones enantioselectivas que discriminen entre enantiómeros en base a las diferencias energéticas derivadas de su interacción con la red en una cavidad asimétrica.

## CONCLUSIONES

A diferencia de la rigidez intrínseca a los ligandos poliromáticos utilizados generalmente en la síntesis de MOFs, el uso de oligopéptidos como ligandos puente para el ensamblado de materiales porosos permite trasladar su flexibilidad conformacional al espacio definido por la red cristalina. La multitud de ángulos de torsión disponibles se traduce en sistemas que pueden adaptar su estructura a la adsorción de moléculas específicas. Este comportamiento es similar al mostrado por las proteínas, para las que respuestas controladas al entorno inducen cambios conformacionales en las cadenas peptídicas que fijan su actividad biológica. Siguiendo con esta analogía, la familia de MOFs peptídicos  $Zn(GlyX)_2$  ( $X=Ala, Ser, Thr$ ) ejemplifica como mutaciones puntuales en los aminoácidos de

la cadena peptídica permiten modificar drásticamente su estructura y función tanto en sistemas basados en un único dipéptido como para disoluciones sólidas a partir de su combinación controlada. Estos principios son trasladables a sistemas con porosidad superior por introducción de tripéptidos. Estos sólidos ofrecen cavidades asimétricas de tamaño suficiente para acomodar moléculas de interés potencial en catálisis asimétrica o separación de analitos quirales. Estas áreas son quizás las que mejor ejemplifican el potencial de estos sistemas biomiméticos. La elección de aminoácidos específicos en base a su reactividad química o capacidad de reconocer sustratos de manera selectiva por interacciones supramoleculares podría permitir, en el futuro, desarrollar nuevos materiales diseñados específicamente para procesos concretos.

## AGRADECIMIENTOS

El autor agradece el apoyo económico del Ministerio de Ciencia e Innovación a través del programa Ramón y Cajal, proyecto MAT-2014-56143-R y Unidad de Excelencia María de Maeztu MDM-2015-0538.

## BIBLIOGRAFÍA

- Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Science* **2013**, *341* (6149), 1230444.
- Batten, S. R.; Champness, N. R.; Chen, X.-M.; Garcia-Martinez, J.; Kitagawa, S.; Öhrström, L.; O'Keeffe, M.; Paik Suh, M.; Reedijk, J. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85* (8), 1715.
- Li, H.; Eddaoudi, M.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Nature* **1999**, *402* (6759), 276.
- Ockwig, N. W.; Delgado-Friedrichs, O.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38* (3), 176.
- Blatov, V. A.; Shevchenko, A. P.; Proserpio, D. M. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14* (7), 3576.
- Furukawa, H.; Ko, N.; Go, Y. B.; Aratani, N.; Choi, S. B.; Choi, E.; Yazaydin, A. O.; Snurr, R. Q.; O'Keeffe, M.; Kim, J.; Yaghi, O. M. *Science* **2010**, *329* (5990), 424.
- Farha, O. K.; Eryazici, I.; Jeong, N. C.; Hauser, B. G.; Wilmer, C. E.; Sarjeant, A. A.; Snurr, R. Q.; Nguyen, S. T.; Yazaydin, A. O.; Hupp, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (36), 15016.
- Sumida, K.; Rogow, D. L.; Mason, J. A.; McDonald, T. M.; Bloch, E. D.; Herm, Z. R.; Bae, T.-H.; Long, J. R. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 724.
- Peng, Y.; Krungleviciute, V.; Eryazici, I.; Hupp, J. T.; Farha, O. K.; Yildirim, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (32), 11887.
- Sculley, J.; Yuan, D.; Zhou, H.-C. *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4* (8), 2721.
- Gascon, J.; Corma, A.; Kapteijn, F.; Llabrés i Xamena, F. X. *ACS Catal.* **2014**, *4* (2), 361.
- Fu, D. W.; Zhang, W.; Cai, H.-L.; Zhang, Y.; Ge, J.-Z.; Xiong, R.-G.; Huang, S. D.; Nakamura, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (50), 11947.
- Liu, D.; Lu, K.; Poon, C.; Lin, W. *Inorg. Chem.* **2014**, *53* (4), 1916.



- [14] López Maya, E.; Montoro, C.; Rodríguez Albelo, L. M.; Aznar Cervantes, S. D.; Lozano Pérez, A. A.; Cenís, J. L.; Barea, E.; Navarro, J. A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (23), 6790.
- [15] Cai, W.; Chu, C. C.; Liu, G.; Wáng, Y. X. J. *Small* **2015**, *11* (37), 4806.
- [16] Service, R. F. *Science* **2014**, *346* (6209), 538.
- [17] Ramachandran, G. N.; Ramakrishnan, C.; Sasisekharan, V. *J Mol Biol* **1963**, *7* (1), 95.
- [18] Seo, J.; Whang, D.; Lee, H.; Im Jun, S.; Oh, J.; Jeon, Y.; Kim, K. *Nature* **2000**, *404* (6781), 982.
- [19] Yoon, M.; Srirambalaji, R.; Kim, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 1196.
- [20] Rabone, J.; Yue, Y. F.; Chong, S.; Stylianou, K.; Bacsa, J.; Bradshaw, D.; Darling, G.; Berry, N.; Khimiyak, Y.; Ganin, A. *Science* **2010**, *329* (5995), 1053.
- [21] Ferrari, R.; Bernés, S.; De Barbarín, C. R.; Mendoza-Díaz, G.; Gasque, L. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *339*, 193.
- [22] Lee, H. Y.; Kampf, J. W.; Park, K. S.; Marsh, E. N. G. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8* (1), 296.
- [23] Ueda, E.; Yoshikawa, Y.; Kishimoto, N.; Tadokoro, M.; Sakurai, H.; Kajiura, N.; Kojima, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77* (5), 981.
- [24] Martí-Gastaldo, C.; Warren, J. E.; Stylianou, K. C.; Flack, N. L. O.; Rosseinsky, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (44), 11044.
- [25] Martí-Gastaldo, C.; Antypov, D.; Warren, J. E.; Briggs, M. E.; Chater, P. A.; Wiper, P. V.; Miller, G. J.; Khimiyak, Y. Z.; Darling, G. R.; Berry, N. G.; Rosseinsky, M. J. *Nature Chem.* **2014**, *6* (4), 343.
- [26] Deng, H.; Doonan, C. J.; Furukawa, H.; Ferreira, R. B.; Towne, J.; Knobler, C. B.; Wang, B.; Yaghi, O. M. *Science* **2010**, *327* (5967), 846.
- [27] Fukushima, T.; Horike, S.; Inubushi, Y.; Nakagawa, K.; Kubota, Y.; Takata, M.; Kitagawa, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (28), 4820.
- [28] Henke, S.; Schneemann, A.; Wütscher, A.; Fischer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (22), 9464.
- [29] Katsoulidis, A. P.; Park, K. S.; Antypov, D.; Martí-Gastaldo, C.; Miller, G. J.; Warren, J. E.; Robertson, C. M.; Blanc, F.; Darling, G. R.; Berry, N. G.; Purton, J. A.; Adams, D. J.; Rosseinsky, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (1), 193.
- [30] Martí-Gastaldo, C.; Warren, J. E.; Briggs, M. E.; Armstrong, J. A.; Thomas, K. M.; Rosseinsky, M. J. *Chem-Eur J.* **2015**, *21* (45), 16027.



**Cátedra  
Julio Palacios**

## I Simposio Internacional "Julio Palacios"

**20 - 22 de julio de 2016 - Universidade da Coruña**

**Miércoles, 20 de Julio de 2016, 18:00 h**  
*Conferencia pública (español)*

**"Julio Palacios y su tiempo"**  
**Albino Arenas, UPM**  
**Francisco González de Posada, UPM**




**21 - 22 de julio de 2016**

### I "Julio Palacios" International Symposium

**SPEAKERS**

<p><b>PILAR BAYER</b>, Universidad de Barcelona  <b>ÁNGEL M. CARRACEDO</b>, Instituto de Ciencia Forense (USC)  <b>MARIA PAULA DIOGO</b>, Universidade Nova de Lisboa (Portugal)  <b>JUAN HERMOSO</b>, Instituto de Química-Física "Rocasolano-CSIC, Madrid  <b>FERNANDO MARTÍN</b>, Universidad Autónoma de Madrid  <b>HELEN MAYLES</b>, Clatterbridge Cancer Center (Reino Unido)  <b>WILLIAM SEITZ</b>, Texas A&amp;M University (EEUU)  <b>IGNACIO CIRAC</b>, Instituto Max Planck de Óptica Cuántica (Alemania)</p>	<p><b>DANIEL ROCA-SANJUÁN</b>, Universidad de Valencia  <b>JOSÉ I. BURGOS</b>, Instituto de Ciencias Matemáticas-CSIC, Madrid  <b>DOUGLAS J. KLEIN</b>, Texas A&amp;M University (EEUU)  <b>JAVIER BREY</b>, Universidad de Sevilla  <b>ELUVATHINGAL D. JEMMIS</b>, Instituto de Ciencias de la India, Bangalore (India)  <b>HARALD A. HELFGOTT</b>, Mathematisches Institut, Göttingen (Alemania)                      Centre National de la Recherche Scientifique, París (Francia)</p>
--	---



**Inscripción gratuita hasta completar aforo**  
<http://jpalacios.iqfr.csic.es/>



**Universidade da Coruña**  
 Paraninfo del Rectorado  
 Rúa Maestranza, 9, A Coruña




**Organizadores**





# Control del espacio conformacional: moléculas helicoidales como herramientas de transducción de señal a distancia

Jordi Solà

**Resumen:** La síntesis de compuestos con libertad conformacional limitada es posible mediante la restricción de la rotación de enlaces o estableciendo interacciones atractivas o repulsivas. Este control conformacional permite obtener compuestos que adoptan estructuras secundarias definidas, denominados plegámeros (foldamers en inglés), con geometrías tridimensionales concretas. La regularidad de estas moléculas permite trasladar un efecto local (por ejemplo quiralidad) a la totalidad de la molécula estableciendo una comunicación efectiva de información a través de la molécula. De este modo es posible establecer comunicación a varios nanómetros de distancia y “leer” el efecto mediante técnicas espectroscópicas (RMN, DC) o mediante reacciones químicas.

**Palabras clave:** control de conformación, péptidos, hélices, transmisión de quiralidad.

**Abstract:** The synthesis of molecules with limited conformational freedom is possible using bonds with restricted rotation or by the establishment of intramolecular interactions. Thus, by controlling the conformations available it is possible to synthesise molecules with regular secondary structures called foldamers. Foldamers are molecules with well-defined tri-dimensional shapes that allow the transduction of a local effect, for example chirality, through the whole molecule. As a result it is possible to transfer information at a distance of several nanometres and read the effect by spectroscopic methods (NMR, CD) or using chemical reactions.

**Keywords:** conformational control, chirality transfer, helix, peptide.

## INTRODUCCIÓN

La transducción de una señal a distancia, por ejemplo, a través de una membrana celular, es un proceso clave en los sistemas biológicos. Esta comunicación se establece normalmente a través de cambios conformacionales en los receptores transmembrana que tienen lugar cuando el receptor ha recibido un estímulo (por ejemplo, la unión de una hormona, cofactor, etc.). De este modo es posible que el efecto se transfiera a través de una membrana biológica impermeable a la gran mayoría de compuestos químicos. Por lo tanto, la transmisión de información a varios nanómetros de distancia es un proceso esencial en los procesos biológicos.

La estructura tridimensional de las moléculas es una fuente de información. Por ejemplo, podemos considerar la quiralidad como una expresión de información de forma binaria.<sup>[1]</sup> La quiralidad de un elemento estereogénico (centro, eje, plano o hélice) es una propiedad dual (R/S, levógira/dextrógira). Desde este punto de vista, una reacción estereoselectiva es la transferencia eficaz de

información quiral de una molécula (ligando, auxiliar) a otra (producto de la reacción).

La gran mayoría de reacciones que conocemos precisan de una gran proximidad entre el elemento estereogénico y el centro donde tiene lugar la reacción, normalmente entre 4 y 6 enlaces.<sup>[2]</sup> A distancias superiores la transferencia fiable de quiralidad supone un gran reto, en estos casos se puede hablar de control remoto (o ultraremoto) de la quiralidad. Evidentemente sistemas flexibles, conformacionalmente lábiles, imposibilitan que la influencia asimétrica se transmita de forma eficiente a varios enlaces de distancia.<sup>[3]</sup> Para que un elemento estereogénico pueda transmitir su influencia a lo largo de la molécula es necesaria una estrategia diferente. Una aproximación es la formación de intermedios cíclicos que permiten acercar el elemento quiral al centro reactivo. Sin embargo, esta estrategia está limitada a distancias pequeñas dada la dificultad que supone la formación de anillos de más de diez eslabones (Esquema 1).

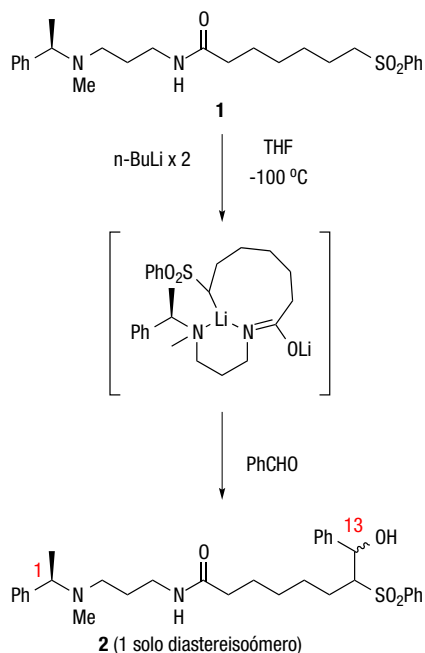
Una alternativa a la formación de intermedios cíclicos es la utilización de compuestos conformacionalmente restringidos. En estos compuestos, debido a la limitación de la libre rotación en enlaces, es posible que un efecto se propague a lo largo de la molécula. Por ejemplo, en moléculas que presentan atropoisomeria. Los atropoisómeros son estereoisómeros que se producen debido a las elevadas barreras energéticas en la rotación de algunos enlaces (por ejemplo en enlaces entre grupos aromáticos impedidos). Si barrera energética de rotación es suficientemente alta es posible aislar estereoisómeros no interconvertibles. La conformación de estos enlaces se puede controlar añadiendo



J. Solà Oller

Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC)  
C/ Jordi Girona 18-26. 08034. Barcelona.  
C-e: jordi.sola@iqac.csic.es

Recibido: 17/12/2015. Aceptado: 18/03/2016.



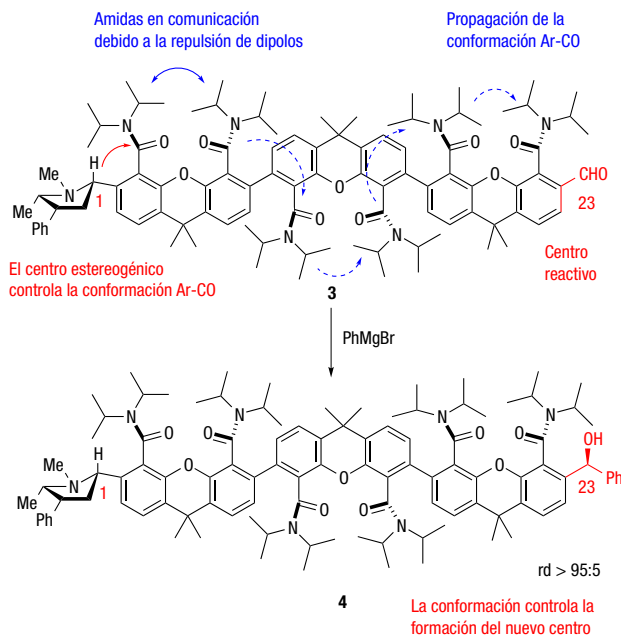
**Esquema 1.** Transferencia de información quiral a distancia mediante la formación de un intermedio cíclico

do un grupo quiral próximo. En el Esquema 2, se muestra como una serie de repulsiones dipolo-dipolo permiten que la configuración de un centro quiral dicte la conformación de cada atropoisómero. Esta propiedad fue usada por Clayden y colaboradores para efectuar reacciones con control ultraremoto.<sup>[4]</sup> En este caso la configuración de un auxiliar quiral impone una conformación determinada a la primera amida, que presenta rotación restringida; esta conformación se propaga a través de los distintos fragmentos de la molécula mediante repulsiones dipolares. Finalmente, la conformación de la última amida con rotación restringida es la que orienta la estereoquímica en la adición de un magnesiano a un aldehído, que se encuentra a 23 enlaces de distancia del centro estereogénico, con excelente selectividad (superior al 90% ed).

La dificultad sintética para obtener moléculas como la mostrada en el Esquema 2, unida a la creciente insolubilidad de los oligómeros mayores, limita la aplicación de esta estrategia para distancias más grandes. Además, es deseable el uso de moléculas compatibles en sistemas biológicos para su uso como herramientas en el campo de la química biológica.

## MOLÉCULAS HELICOIDALES

Una posible alternativa, inspirada en los sistemas biológicos, es el uso de moléculas con estructura secundaria definida, por ejemplo moléculas helicoidales. Las estructuras helicoidales presentan características muy apropiadas para usarlas como “cables” para la transferencia de información. En primer lugar, el sentido de giro de una hélice (levógira o dextrógira, *M/P*) es una propiedad regular y no depende de la posición en la hélice o del punto de observación. Las hélices tienen una gran importancia estructural para la vida

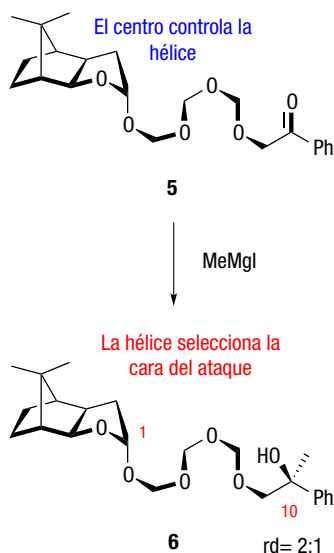


**Esquema 2.** Transferencia de quiralidad usando la comunicación a través de la conformación mediante repulsiones dipolo-dipolo. rd: relación de diastereómeros

y encontramos distintos ejemplos de biomoléculas helicoidales tan importantes como son el ADN o las hélices  $\alpha$  de las proteínas. En ambos casos estas macromoléculas adoptan un sentido de giro definido por la configuración de los monómeros que los componen; así el DNA, compuesto por D-desoxirribosa, es típicamente dextrógiro y también lo son las hélices formadas por aminoácidos L.<sup>[5]</sup> Aunque se han descrito casos de inversión del sentido de giro de algunas de estas moléculas en respuesta a un estímulo (presencia de un catión metálico u otro agente químico, cambio de polaridad del medio o de temperatura),<sup>[6]</sup> en general, como se ha mencionado, la estructura viene dada por la composición de la macromolécula siendo así poco útiles para una transferencia eficaz de información. Sin embargo existe otra posibilidad: que una molécula tenga una preferencia intrínseca a formar estructuras helicoidales a partir de fragmentos que no sean quirales. En este caso nos encontramos con dos posibilidades extremas: si la velocidad de interconversión entre los dos posibles sentidos de giro es rápida, entonces existirá una mezcla de los dos enantiómeros en equilibrio dinámico; por el contrario, si la interconversión es muy lenta se obtendrá una mezcla de hélices estáticas racémica.

En el caso de encontrarnos con hélices dinámicas es posible, en principio, controlar el sentido de giro mediante una influencia quiral, una estrategia conocida como “soldados y sargentos” (sergeants & soldiers).<sup>[7]</sup> Esta aproximación fue empleada por Noe<sup>[8]</sup> para realizar una reacción diastereoselectiva a 10 enlaces del centro estereogénico más próximo usando una cadena de polioximetileno que, en disolución, tiene estructura helicoidal como transductor (Esquema 3).

Como se puede observar en el Esquema 3, el grado de inducción asimétrica es moderado debido a la gran flexibilidad de la cadena de polioximetileno. Para realizar reacciones a mayor distancia son necesarias moléculas con un mayor grado de fidelidad estructural, es decir, más rígidas.



**Esquema 3.** Reacción estereoselectiva a distancia usando una cadena de polioximetileno helicoidal como transductor de la señal

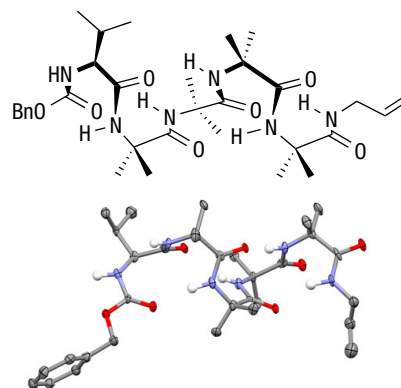
En los últimos años ha surgido un gran interés en desarrollar moléculas poliméricas u oligoméricas (formadas a base de repetir unidades estructurales, monómeros, que formen cadenas) que tengan una similitud estructural con los compuestos helicoidales presentes en biología, con el objetivo de alcanzar los elevados grados de sofisticación funcional que la Naturaleza posee. De este modo se han descrito distintos oligómeros con estructura helicoidal:  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -péptidos, heli-catos y oligoureas o oligoamidas aromáticas.<sup>[9]</sup>

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de péptidos presentarán un sentido de giro que será determinado por la configuración de los aminoácidos que los componen. Sin embargo, una clase interesante por sus propiedades son los péptidos basados en el aminoácido aquiral dimetilglicina (o ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico, Aib). Los oligómeros de este aminoácido forman hélices parecidas a las hélices  $\alpha$ , pero un poco más “estiradas” denominadas hélices  $3_{10}$ . La nomenclatura  $3_{10}$  indica que son necesarios tres aminoácidos para formar una vuelta completa de la hélice mientras que se estabilizan por enlaces de hidrógeno entre el aminoácido  $i$  y el  $i+3$  formando así anillos de 10 eslabones (Figura 1).<sup>[10]</sup> En estas estructuras las dos posibles helicidades se encuentran en equilibrio constante pero la presencia de solo un aminoácido quiral en el péptido (en uno de los extremos o en el centro) es suficiente para favorecer un sentido de giro mediante un efecto dominó.<sup>[11]</sup> Cabe destacar que este tipo de péptidos tiene tendencia a colocarse en las membranas celulares creando canales iónicos. Una clase de antibióticos naturales, denominados peptaiboles, están compuestos, en elevado porcentaje, por Aib.<sup>[12]</sup>

## ESTUDIOS EN OLIGOPÉPTIDOS DE AIB

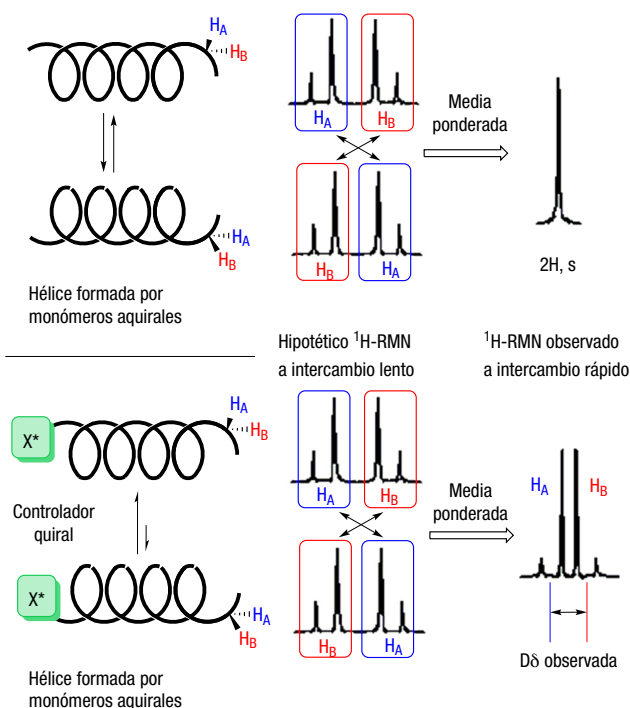
### Determinación de la fidelidad estructural

Por las características mencionadas anteriormente los péptidos basados en repeticiones del aminoácido Aib son



**Figura 1.** Estructura helicoidal de los péptidos basados en Aib; en la figura Cbz-Val-Aib<sub>n</sub>NHAlI (obtenida por difracción de Rayos X)

un buen punto de partida si se pretende usar la helicidad como transductor de señal. Si se quiere transferir la información a través, por ejemplo, de una membrana biológica es necesario conocer el grado de fidelidad con la que esta información se transmite; es decir, a qué distancia una perturbación creada por un centro quiral se puede detectar a lo largo de la molécula. La determinación de la estructura secundaria de las proteínas tradicionalmente se ha llevado a cabo por métodos de difracción circular. La señal de dicroísmo, sin embargo, viene dada por toda la molécula así que es difícil el análisis de entornos locales. Por ello, el grupo de Clayden y colaboradores emplearon una “sonda espectroscópica” capaz de detectar la presencia de un sentido de giro preferente mediante RMN.<sup>[9g]</sup> Esta sonda es un grupo químico que se comporta de forma distinta espectroscópicamente si una helicidad está favorecida. Por ejemplo, en la Figura 2, los dos protones del metileno son



**Figura 2.** Detección mediante <sup>1</sup>H-RMN de una influencia asimétrica remota en sistemas helicoidales compuestos por monómeros aquirales

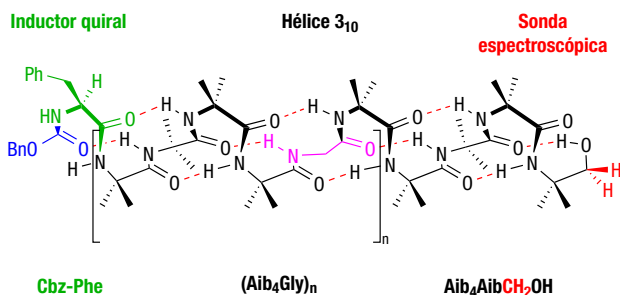


Figura 3. Estructura de los péptidos usados para determinar la persistencia de la helicidad

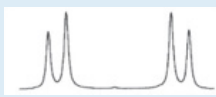
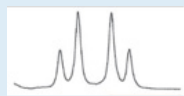
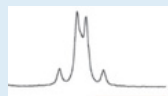
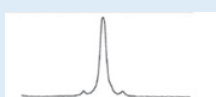
indistinguibles por  $^1\text{H-RMN}$  a menos que se encuentren en un entorno asimétrico. En una hélice constituida enteramente por monómeros aquirales, si esta se interconvierte rápidamente (en la escala de tiempos de la medición por RMN) los dos protones serán isócronos y darán lugar a una señal de tipo singulete. No obstante, en presencia de una influencia quiral si se favorece uno de los dos posibles sentidos de giro entonces se rompe la simetría local y los dos núcleos ahora son diferentes, convirtiéndose en anisócronos, dando lugar a una señal de tipo cuatriplete AB.

La diferencia en desplazamientos químicos del sistema AB es en definitiva una media ponderada de la capacidad de transmisión de quiralidad a través del esqueleto de la molécula. Empleando este método sencillo se compararon una serie de oligopéptidos formados a partir de repeticiones de la secuencia (Figura 3). Estos péptidos constan de un aminoácido quiral en el extremo N-terminal (protegido con el grupo benziloxycarbonilo, Cbz) que favorece un determinado sentido de giro. En este caso un grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  situado al extremo C terminal actúa como sonda espectroscópica y está separado de la influencia asimétrica por unidades del oligómero  $\text{Aib}_4\text{Gly}$  aquiral. El entorno químico del metileno unido al hidroxilo permite obtener la señal en un desplazamiento químico sin interferencias de otras señales del péptido.

Si la influencia del primer aminoácido persiste entonces es posible detectar un sistema AB, que se puede expresar como  $\Delta\delta$  de las dos señales doblete que lo forman (en ppb). Estos resultados se muestran en la Tabla 1.<sup>[13]</sup>

Como se puede observar en la Tabla 1, la diferencia de desplazamiento químico disminuye al aumentar el número de aminoácidos que separan el inductor de la sonda. Este decaimiento en la señal es debido a errores en la transmisión del sentido de giro, inversiones aleatorias de la estructura. Este efecto es en gran medida causado por los aminoácidos de glicina que, aunque permiten una síntesis más fácil al estar menos impedidos estéricamente, son más flexibles. De todas formas el efecto es todavía perceptible a 20 aminoácidos (63 enlaces) de distancia, lo que supone unos 3.9 nm. Cabe destacar que grupos protectores electrónicamente ricos en el grupo amino del aminoácido favorecen una buena inducción.<sup>[11d]</sup> Esto se debe a la capacidad de formar el primer enlace de hidrógeno que marcará la formación de un sentido de giro u otro. De hecho, los aminoácidos L cuaternarios favorecen una hélice dextrógira mientras que los L terciarios forman una hélice levógira.<sup>[14]</sup> Esto viene dado por la conformación que adopta el primer aminoácido que induce el sentido de giro.<sup>[14b]</sup>

Tabla 1. Persistencia de la influencia asimétrica en péptidos helicoidales basados en Aib

Estructura (expansión del espectro de $^1\text{H-RMN}$ )	Núm aa	$\Delta\delta$ (ppb) 500 MHz, $d_4$ -MeOH
 Z-PheAib <sub>4</sub> AibCH <sub>2</sub> OH	5	156
 Z-Phe Aib <sub>4</sub> GlyAib <sub>4</sub> AibCH <sub>2</sub> OH	10	70
 Z-Phe (Aib <sub>4</sub> Gly) <sub>2</sub> Aib <sub>4</sub> AibCH <sub>2</sub> OH	15	38
 Z-Phe (Aib <sub>4</sub> Gly) <sub>3</sub> Aib <sub>4</sub> AibCH <sub>2</sub> OH	20	16

Se pudo determinar la probabilidad de que se produzca un error en la transmisión del sentido de giro para cada aminoácido. Para Aib en metanol es alrededor del 5%, mientras para la glicina es próximo al 18%. Cabe destacar que el uso de metanol como disolvente interfiere en la capacidad de formar enlaces de hidrógeno. Un estudio reciente<sup>[15]</sup> concluyó que en polímeros de Aib en disolventes apolares el sentido de giro puede persistir hasta 200 aminoácidos. En THF la probabilidad de error en los polímeros constituidos únicamente por Aib es inferior al 1% por residuo.

#### Determinación de la posición del controlador

Los péptidos son moléculas direccionales, es decir, siguen una secuencia en una determinada dirección y por lo tanto constan de dos extremos con propiedades distintas. Para establecer en qué punto de la molécula es mejor para colocar el controlador quiral se llevaron a cabo la síntesis de distintos péptidos con un grupo controlador en el extremo N-terminal, en el C-terminal o en ambos. En el último de los casos se probaron las combinaciones L,L y L,D ya que podría haber un efecto cooperativo (*matched*) o contrario (*mismatched*). El efecto contrario se puede producir si los aminoácidos en ambos extremos inducen helicidades opuestas. Para estos experimentos la sonda espectroscópica se incorporó en forma de grupo metileno de un aminoácido de glicina, aislada de la influencia directa de los extremos del péptido por ocho aminoácidos Aib (Figura 4).<sup>[16]</sup> En este caso se demostró que el control es mejor ejercido desde el extremo N-terminal, seguramente por el establecimiento eficaz de un enlace de hidrógeno entre el carbonilo del grupo protector y el NH del tercer aminoácido.



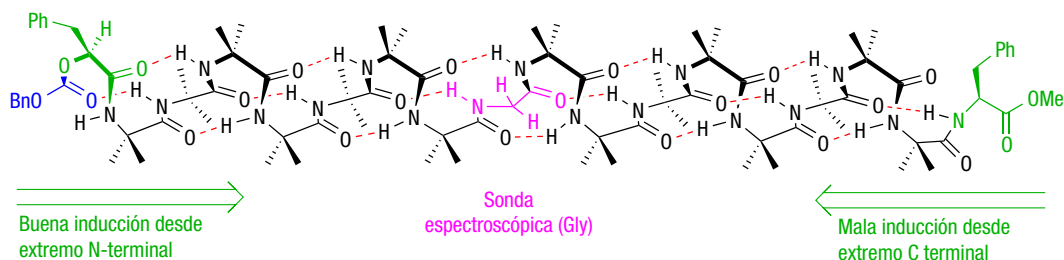


Figura 4. Determinación de la posición del grupo controlador quiral

do. Aunque en amidas terminales se puede dar una situación equivalente, el NH terminal interaccionando con el carbonilo del antepenúltimo aminoácido, este control es menos efectivo.

Incluso en el caso de tener un aminoácido en cada extremo el control es ejercido, principalmente, por el aminoácido en el extremo amino, mientras que el otro aminoácido da lugar a un efecto insignificante. La estructura obtenida por difracción de rayos X de algunas de estas estructuras permite observar claramente la conformación helicoidal del péptido. En la Figura 5 se muestra el derivado Cbz-(L)PheAib<sub>8</sub>GlyAib<sub>8</sub>OtBu que forma una hélice con 5 vueltas de hélice completas.<sup>[17]</sup> En consonancia con los resultados observados por RMN se puede apreciar una ligera distorsión alrededor del aminoácido de glicina el cual posee mayor libertad conformacional.

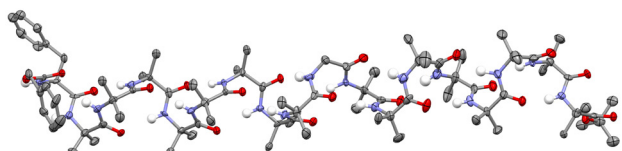
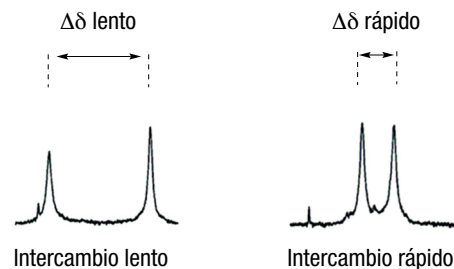
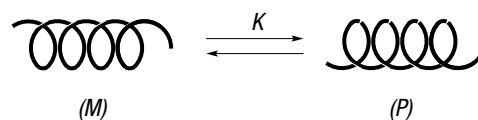
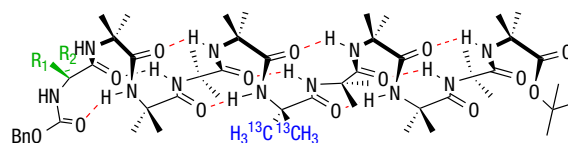


Figura 5. Estructura obtenida por difracción de Rayos X del péptido Cbz-(L)PheAib<sub>8</sub>GlyAib<sub>8</sub>OtBu que muestra 5 vueltas completas de hélice

#### Determinación del grado de control

La detección de asimetría en el entorno de la sonda espectroscópica indica que el inductor quiral favorece un sentido de giro, pero no en qué proporción. La separación obtenida a la temperatura a la que se realizan los espectros de protón (298K) es una medida ponderada de la relación entre los dos sentidos de giro (*vide supra*). Para obtener una relación absoluta es necesario conocer la separación máxima posible. Esto se puede conseguir trabajando a temperaturas bajas (213K) a las que la interconversión ya no se produce. A estas temperaturas es más fácil trabajar con RMN de <sup>13</sup>C en moléculas marcadas isotópicamente puesto que permite el uso de muestras más diluidas y evitar, así, la precipitación del péptido. Las señales obtenidas por <sup>13</sup>C-RMN reflejan de una manera similar, aunque más sencilla, el intercambio que se produce y que se ha comentado para los espectros de <sup>1</sup>H-NMR. De este modo, dos grupos metilo geminales

de un aminoácido Aib darán lugar a dos señales distintas a temperaturas bajas, reflejando la asimetría producida por la hélice. A temperaturas más elevadas, si la interconversión se da rápidamente, estas dos señales pueden llegar a la coalescencia, formando una sola señal. Sin embargo, en presencia de una influencia quiral que favorezca un sentido de giro se obtendrán dos señales. La diferencia de desplazamientos químicos  $\Delta\delta$  entre las dos señales de <sup>13</sup>C refleja el equilibrio establecido de forma ponderada. En sistemas dinámicos  $\delta_{\text{obs}} = f1\delta1 + f2\delta2$  donde  $f1$ ,  $f2$  son las fracciones molares de cada especie (en este caso cada sentido de giro) y  $\delta$  su desplazamiento químico. Por lo tanto la división entre la diferencia de desplazamientos químicos a temperatura alta ( $\Delta\delta$  rápido) y la diferencia de desplazamientos a temperatura baja ( $\Delta\delta$  lento) refleja precisamente el "exceso helicoidal" (por analogía al exceso diastereomérico) como se deduce del equilibrio mostrado en la Figura 6.<sup>[18]</sup>



$$\frac{\Delta\delta \text{ rápido}}{\Delta\delta \text{ lento}} = \frac{(K-1)}{(K+1)} = \text{"Exceso helicoidal"}$$

Figura 6. Determinación del exceso helicoidal mediante RMN a temperatura variable

La relación obtenida al introducir un solo aminoácido quiral oscila de 70:30 para el aminoácido cuaternario Metilvalina (protegido con el grupo Cbz) a 60:40 para el aminoácido Valina con el mismo grupo protector. Esta relación se puede aumentar introduciendo otro aminoácido en el extremo de forma que, con tan solo 2 aminoácidos cuaternarios Cbz-(L)MeVal-(L)MeVal, se obtiene prácticamente solo uno de los dos sentidos de giro. La relación para un sistema con los dos aminoácidos controladores descritos es mayor de 95:5 a temperatura ambiente y de 98.5:1.5 a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  en THF como disolvente.<sup>[19]</sup>

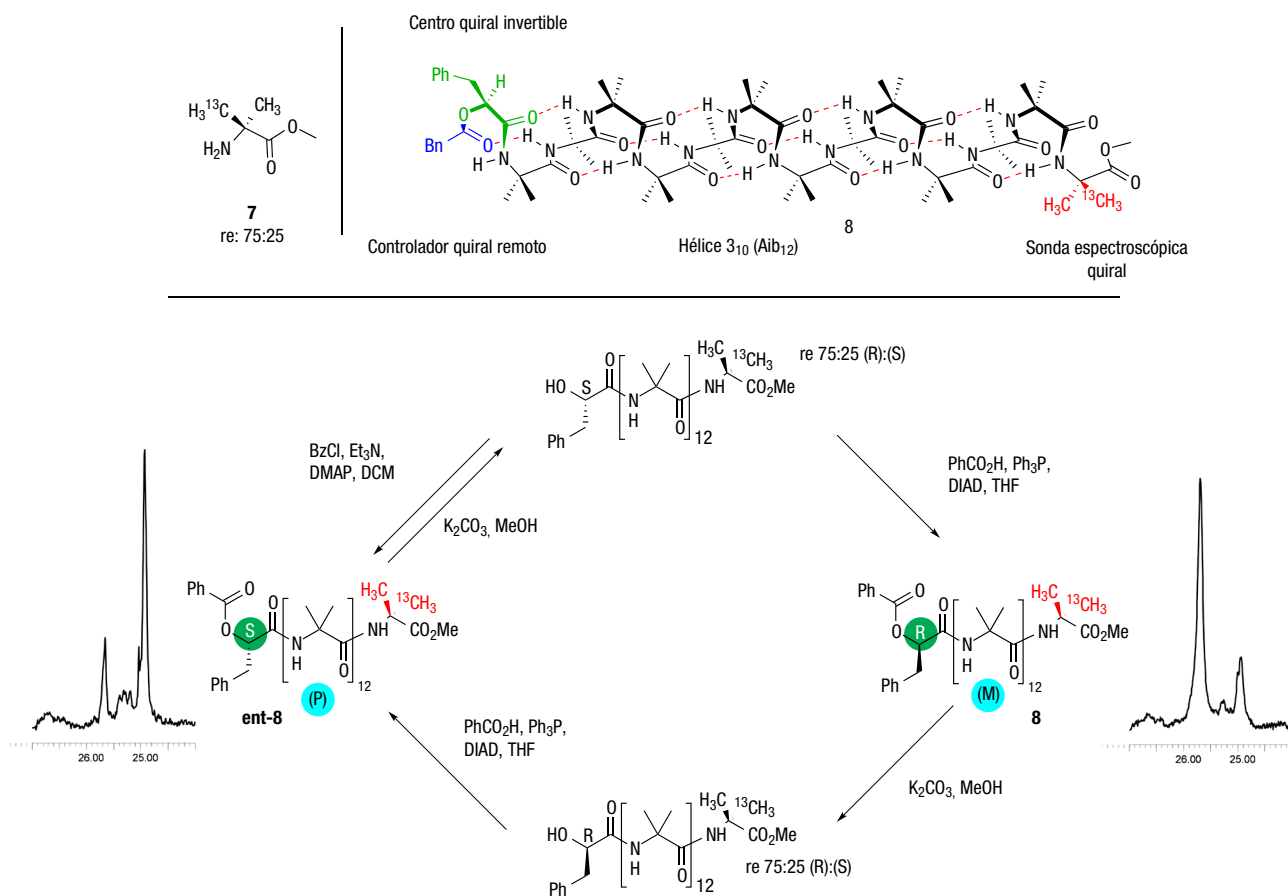
## LA HÉLICE COMO TRANSDUCTOR DE SEÑAL

### Determinación del sentido de giro y transferencia de información

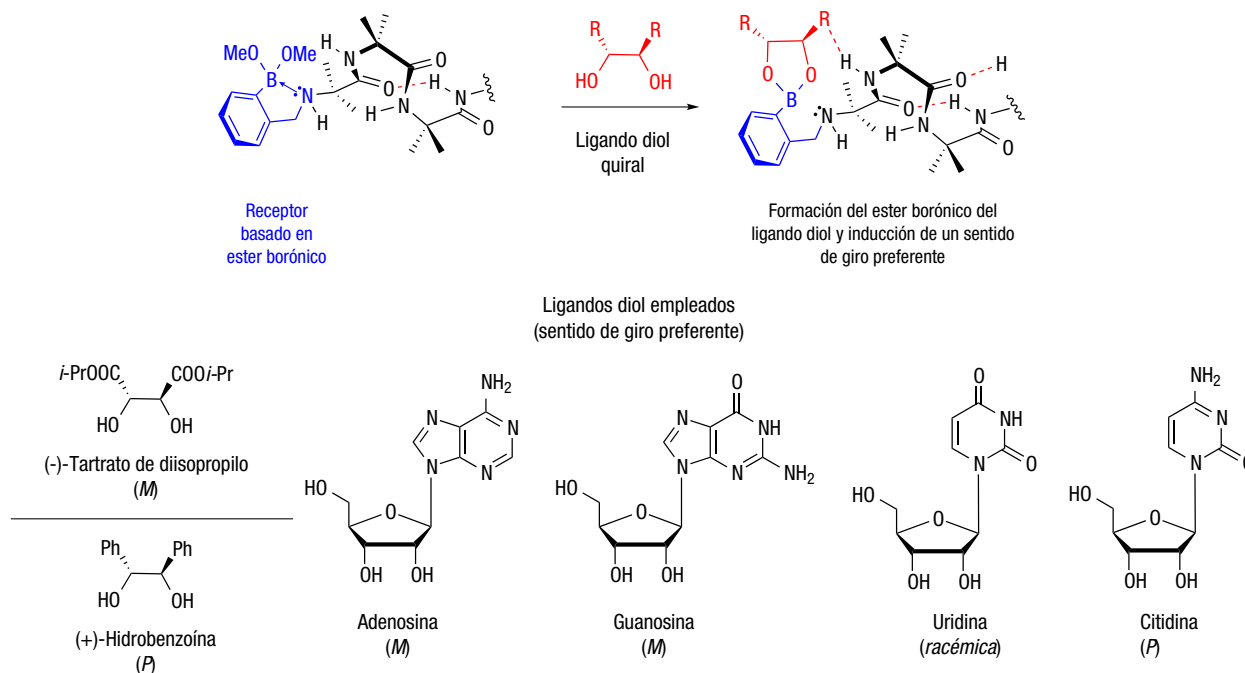
Como se ha comentado con anterioridad, normalmente la determinación del sentido de giro de moléculas helicoidales se realiza por dicroísmo circular. Sin embargo es posible determinar el sentido de giro mediante RMN marcando isotópicamente de forma asimétrica uno de los aminoácidos aquirales que conforman la hélice. La forma más sencilla es incorporar un aminoácido Aib

marcado con  $^{13}\text{C}$  en uno de los metilos geminales. El aminoácido **7** se puede obtener de forma asimétrica en una relación enantiomérica 75:25 (Esquema 4).<sup>[20]</sup> Una vez incorporado en el péptido, la posición de la señal mayoritaria permite identificar el sentido de giro siempre que se pueda comparar con un péptido conocido que sirva de referencia.<sup>[14a]</sup>

Una vez establecida la helicidad del péptido, este aminoácido (que ahora es quiral debido al marcaje isotópico) permite detectar cambios en el sentido de giro: la posición de la señal mayoritaria de  $^{13}\text{C}$  vendrá determinada por el entorno en el cual se encuentre esta nueva sonda espectroscópica. De esta forma es posible leer la comunicación que se establece entre los dos extremos a lo largo de la hélice. En el compuesto **8** el centro quiral (*R*) controla el sentido de giro (*M*) de la molécula. La hidrólisis en medio básico del grupo éster libera el alcohol que puede ser esterificado con inversión de configuración mediante una reacción de tipo Mitsunobu, llegando al producto ent-**8**. En este caso el centro quiral es (*S*) e induce un sentido de giro (*P*); la inversión realizada se puede ver fácilmente en el espectro de  $^{13}\text{C}$  en el cual la posición del carbono marcado mayoritario cambia entre los dos diastereómeros debido al entorno producido por la hélice (Esquema 4).



Esquema 4. Transmisión de la señal a 2.5 nm de distancia mediante un oligómero de Aib y lectura por  $^{13}\text{C}$ -RMN. En los extremos se muestra una ampliación del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $d_4$ -MeOH). re: relación enantiomérica



Esquema 5. Control del sentido de giro mediante el uso de ligandos diol con un receptor basado en éster borónico

Este cambio supone la transferencia de información usando una molécula entre dos centros separados 40 enlaces, lo que supone unos 2.5 nm si tenemos en cuenta la regularidad de la estructura de hélice  $3_{10}$ .<sup>[21]</sup>

Este tipo de comunicación se puede establecer de forma análoga en respuesta a un ligando como en los receptores biológicos. Si partimos de una hélice marcada en la cual incorporamos un grupo que pueda comportarse como receptor la unión con un ligando inducirá un efecto que podrá ser leído a diversos nanómetros de distancia, siendo este caso un ejemplo de alosterismo artificial. Este concepto fue explotado por Clayden y colaboradores usando complejos de borato con dioles. La formación de los correspondientes ésteres borónicos permite trasladar la información estructural del ligando a la conformación de la hélice (Esquema 5). Dado que la formación de los complejos es dinámica y reversible, se puede cambiar el sentido de giro añadiendo un ligando con mayor afinidad (más coordinante). La sensibilidad del método permite detectar pequeños cambios estructurales en el diol que actúa de ligando permitiendo, por ejemplo, diferenciar entre nucleosidos purínicos o pirimidínicos.<sup>[22]</sup> De forma análoga, el uso de un centro de unión básico (una piridina) permite controlar el sentido de giro por mediante la presencia de ácidos carboxílicos o fosfóricos quirales, de forma reversible.<sup>[23]</sup>

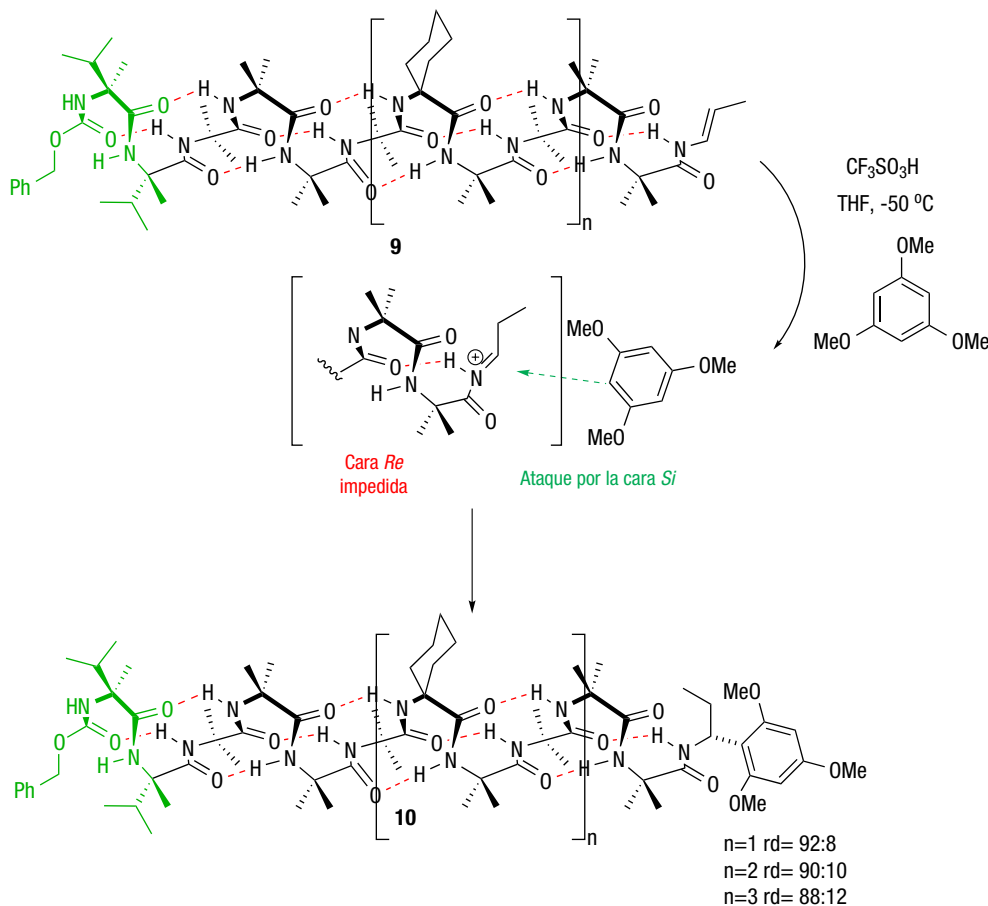
## REACCIONES ESTEREOSELECTIVAS A DISTANCIA

Una vez establecida la posibilidad controlar efectivamente el sentido de giro en las hélices formadas por aminoácidos Aib se investigó la posibilidad de “leer” la información mediante una reacción química. La creación de un entorno asimétrico

a distancia permite realizar reacciones con control ultrarremoto de la quiralidad. Por lo tanto, controlando la hélice con dos aminoácidos quirales en el extremo N-terminal se puede realizar una reacción diastereoselectiva a distancia, por ejemplo la hidrogenación selectiva de un alqueno debido al entorno quiral que produce la hélice. De forma más espectacular se puede inducir la adición de Friedel-Crafts asimétrica de un ión iminio a un anillo aromático situado a 31, 46 o hasta 61 enlaces de distancia del centro estereogénico más próximo como se muestra en el Esquema 6.<sup>[24]</sup> La presencia del aminoácido 1-aminociclohexilcarboxílico ayuda a dar mayor solubilidad a la molécula conservando la estructura  $3_{10}$  y sin añadir otro centro estereogénico.

## CONCLUSIONES

Los oligómeros de ácido aminoisobutírico forman estructuras helicoidales robustas cuyo sentido de giro se puede controlar mediante la presencia de aminoácidos quirales, preferiblemente en el extremo N-terminal. La propagación de la inducción asimétrica a lo largo de la hélice permite la observación del efecto en el otro extremo hasta una distancia superior a los 60 enlaces (unos 4 nm) de distancia. La regularidad de la hélice y su fidelidad estructural permiten “enviar” información de forma eficaz de un extremo al otro de la molécula. La información transmitida se puede “leer” mediante métodos espectroscópicos o mediante una reacción química. Los sistemas sintetizados hasta el momento permiten observar discriminación entre distintos estímulos. Los siguientes retos serán convertir los fenómenos usados en aplicaciones reales por ejemplo en los campos de reconocimiento y catálisis.<sup>[25]</sup>



Esquema 6. Reacción estereoselectiva a distancias de hasta 61 enlaces del centro quiral más próximo. rd: relación de diastereómeros

© 2016 Real Sociedad Española de Química

El control remoto de la reactividad es típico de las enzimas y de los receptores alostéricos; conceptos similares pueden encontrar su utilidad en sistemas biológicos para la construcción de sistemas artificiales transmembrana, por ejemplo como mímicos de proteínas G. La formación o destrucción de poros transmembrana de forma controlable puede dar lugar a nuevas herramientas para el desarrollo de moléculas con actividad biológica regulable (antibióticos, antineoplásicos). De este modo se podría activar o desactivar la actividad de forma local en función de las necesidades terapéuticas. Finalmente la incorporación de plegámeros dinámicos en membranas puede permitir la construcción de sistemas artificiales con distintos compartimentos que pueden ser comunicados remotamente por la acción del investigador, mediante el uso de ligandos o usando otro tipos de estímulos como luz<sup>[26]</sup> o cambios de voltaje. En definitiva, el control remoto de sistemas artificiales permite un paso más en la evolución de la química sintética hacia aplicaciones biológicas artificiales.

#### AGRADECIMIENTOS

El autor quiere expresar su agradecimiento al programa Marie Curie de la Comisión Europea (CIG FP7-PEOPLE-

2012-CIG-321659), al MINECO (Contrato Ramón y Cajal, CTQ2012-38453-C03-03) y al Agaur (2007 BP-A 00009) por el apoyo económico recibido.

#### BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2097-2102. b) Y. Wada, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *7*, 2055-2066. c) K. Szacilowski, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3481-3548.
- [2] a) P. B. Brady, B. J. Albert, M. Akakura, H. Yamamoto, *Chem. Sci.* **2013**, *4* 3223-3231. b) T. den Hartog, S. R. Harutyunyan, D. Font, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *4*, 398-401.
- [3] a) P. Linnane, N. Magnus, P. Magnus, *Nature* **1997**, *385*, 799-801. b) N. Magnus, P. Magnus, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3491-3494.
- [4] J. Clayden, A. Lund, L. Vallverdú, M. Helliwell, *Nature* **2004**, *431*, 966-971.
- [5] a) L. Pauling, R. B. Corey, H. R. Branson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1951**, *37*, 205-211. b) M. F. Perutz, M. G. Rossmann, A. F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A. C. T. North, *Nature* **1960**, *185*, 416-422. c) R. E. Dickerson, H. R. Drew, B. N. Conner, R. N. Wing, A. V. Fratini, M. L. Kopka, *Science* **1982**, *216*, 475-485. d) J. D. Dunitz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4167-4173.



- [6] a) A. Rich, S. Zhang, *Nat. Rev. Genet.* **2003**, *4*, 566-572. b) R. Tashiro, H. A. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 6018-6020. c) R. Tashiro, H. A. Sugiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2094-2097. d) S. Bae, D. Kim, K. K. Kim, Y.-G. Kim, J. Hohng, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 668-671. e) M. Novotny, G. J. Kleywegt, *J. Mol. Biol.* **2005**, *347*, 231-241. f) M. De Zotti, F. Formaggio, M. Crisma, C. Peggion, A. Moretto, C. Toniolo, *J. Pept. Sci.* **2014**, *20*, 1099-1387.
- [7] a) M. M. Green, M. P. Reidy, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6452-6454. b) M. M. Green, N. C. Peterson, T. Sato, A. Teramoto, R. Cook, S. Lifson, *Science* **1995**, *268*, 1860-1866.
- [8] C. R. Noe, M. Knollmuller, P. Ettmayer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1379-1381.
- [9] a) D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071-13072 b) S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180. c) D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, T. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893-4012. d) I. Huc, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 17-29. e) I. Huc, *Foldamers: Structure, Properties and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. f) W. S. Horne, S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1399-1408. g) J. Clayden, L. Lemiègre, G. A. Morris, M. Pickworth, T. J. Snape, L. H. Jones, *J Am Chem Soc.* **2008**, *130*, 15193-151202.
- [10] a) C. Toniolo, E. Benedetti, *Trends Biochem. Sci.* **1991**, *16*, 350-353. b) S. C. Yasui, T.A. Keiderling, F. Formaggio, G. M. Bonora, C. Toniolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4988-4993.
- [11] a) B. Pengo, F. Formaggio, M. Crisma, C. Toniolo, G. M. Bonora, Q. B. Broxterman, J. Kamphuis, M. Saviano, R. Iacovino, F. Rossi, E. Benedetti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1998**, 1651-1657. b) Y. Inai, Y. Kurokawa, T. Hirabayashi, *Biopolymers*, **1999**, *49*, 551-564. c) Y. Inai, N. Ousaka, T. Okabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8151-8162. d) M. De Poli, L. Byrne, R. A. Brown, J. Sola, A. Castellanos, T. Boddaert, R. Wechsel, J. D. Beadle, J. Clayden, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4659-4675.
- [12] a) D. S. Cafiso, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **1994**, *23*, 141-165. b) W. C. Wimley, *ACS Chem. Biol.* **2010**, *5*, 905-917. c) S. Futaki, D. Noshiro, T. Kiwada, K. Asami, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2924-2933.
- [13] J. Clayden, A. Castellanos, J. Solà, G. A. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5962-5965.
- [14] a) R. A. Brown, T. Marcelli, M. De Poli, J. Solà, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 1395-1399. b) M. De Poli, L. Byrne, R. A. Brown, J. Solà, A. Castellanos, T. Boddaert, R. Wechsel, J. D. Beadle, J. Clayden, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4659-4675.
- [15] B. A. F. Le Bailly, L. Byrne, V. Diemer, M. Foroozandeh, G. A. Morris, J. Clayden, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2313-2322.
- [16] J. Solà, M. Helliwell, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4548-4549.
- [17] J. Sola, M. Helliwell, J. Clayden, *Biopolymers* **2011**, *95*, 62-69.
- [18] J. Sola, G. Morris, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3712-3715.
- [19] L. Byrne, J. Sola, T. Boddaert, T. Marcelli, R. W. Adams, G. A. Morris, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 151-155.
- [20] a) M. Branca, S. Pena, R. Guillot, D. Gori, V. Alezra, C. Kouklovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10711-10718. B) S. P. Fletcher, J. Solà, D. Holt, R. A. Brown, J. Clayden, *Belstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1304-1309.
- [21] J. Solà, S. P. Fletcher, A. Castellanos, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6836-6839.
- [22] R. A. Brown, V. Diemer, S. Webb, J. Clayden. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 853-860.
- [23] J. Brioché, S. J. Pike, S. Tshepelevitsh, I. Leito, G. A. Morris, S. J. Webb, J. Clayden, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6680-6691.
- [24] L. Byrne, J. Solà, T. Boddaert, T. Marcelli, R. W. Adams, G. A. Morris, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 151-155.
- [25] a) V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5341-5370. b) B. A. F. Le Bailly, L. Byrne, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* DOI: 10.1002/ange.201510605.
- [26] M. De Poli, W. Zawodny, O. Quinonero, M. Lorch, S. J. Webb, J. Clayden, *Science*. Manuscrito pendiente de publicación.

# XIV Premios Investigación Lilly para alumnos de doctorado

3 premios de 1.500€ para los alumnos de doctorado de las  
Áreas de Química Orgánica, Farmacéutica y Analítica



**8 de Julio de 2016**

Finaliza el plazo para la recepción de candidaturas.

**27-28 de Octubre de 2016**

Entrega de premios en el Euroforum del Escorial (Madrid) en el marco del ciclo de conferencias del "5<sup>th</sup> Lilly Chemistry Symposium".

Bases de los premios y otros datos en <http://www.lilly.es/es/investigacion-y-desarrollo/fomento-de-la-investigacion/index.aspx>

Eli Lilly es una compañía farmacéutica global con centros de investigación en EEUU y Europa, líder en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos. El centro de I+D en Alcobendas, dedicado a Química Médica, Orgánica y Analítica, a través del Comité Europeo para Relaciones Académicas (EUACC), se complace en convocar en España los XIII Premios de Investigación para alumnos de doctorado.

Eli Lilly en Europa:

España: Alcobendas, [www.lilly.es](http://www.lilly.es)

Reino Unido: Windlesham, [www.lilly.co.uk](http://www.lilly.co.uk)

Irlanda: Kinsale, [www.lilly.ie](http://www.lilly.ie)



## Series liotrópicas en la Química Macromolecular

Borja Fernández-d'Arlas

**Resumen:** El estudio de la influencia de la interacción de distintos iones con las macromoléculas puede considerarse en un terreno a medio camino entre la Química Orgánica e Inorgánica. Tal vez por esta razón sea difícil encontrar introducciones a la fenomenología tanto en manuales de la una como de la otra. A más de un siglo después de la publicación por Leweit y Hofmeister del primer estudio sistemático de la acción de distintas sales sobre disoluciones proteicas, aun hoy la fenomenología sigue sin ser completamente comprendida. Este artículo es una introducción a las series liotrópicas, las aproximaciones existentes para su explicación y a algunas de sus implicaciones fundamentales.

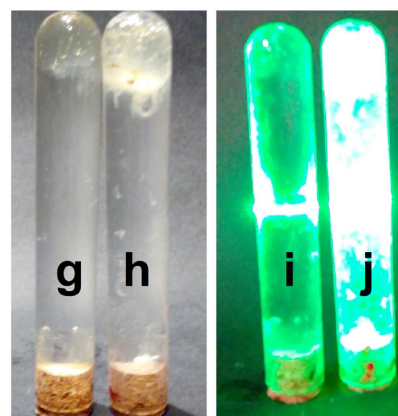
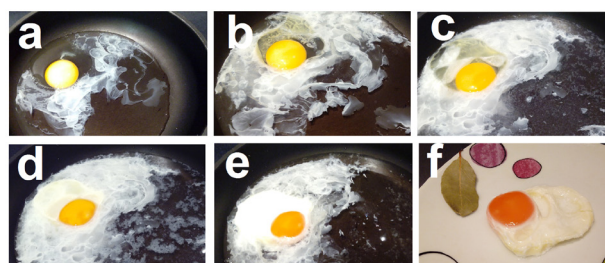
**Palabras clave:** Series de Hofmeister, serie liotrópica, caótopos, cosmótopos, macromoléculas.

**Abstract:** The study of the influence of the interaction between ions and macromolecules could be considered in a halfway from the Organic Chemistry and Inorganic Chemistry. That might be the reason why it is difficult to find introductions to the phenomenology in manuals of either field. After more than a century after the publication by Leweit and Hofmeister of the first systematic study of the influence of different salts on proteins solutions, the phenomenology is still not completely understood. This article is an introduction to the effects of the lyotropic series, the existence approximations to explain them and some of their fundamental implications.

**Keywords:** Hofmeister series, lyotropic series, chaotrope, kosmotrope, macromolecules.

### INTRODUCCIÓN

El efecto de los iones sobre las macromoléculas es de una gran relevancia en un diverso número de disciplinas científicas. La combinación de disoluciones salinas con disoluciones de macromoléculas ha venido siendo empleada tradicionalmente en la separación y cristalización de proteínas.<sup>[1,2]</sup> Sin embargo, este casamiento entre iones y macromoléculas comprende un mucho mayor número de fenómenos y sistemas de gran relevancia práctica, y en principio tan dispares, como la efectividad de un surfactante, la calidad del suelo y crecimiento de las plantas, purificación de proteínas, la estabilidad de un anticuerpo en disolución, el sistema nervioso, la digestibilidad, o el procesado de la seda de araña. En la Figura 1a-f se presenta la desnaturalización de las proteínas del huevo, sin aceite ni temperatura, mediante la adición de una solución concentrada ( $420 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) de sulfato sódico ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La experiencia realizada con  $\text{NaCl}$  da lugar al mismo efecto pero con una cinética mucho más lenta y una coagulación más incompleta. En la Figura 1g-h se muestran dos viales con



**Figura 1.** Efectos de sales sobre las proteínas del huevo. Adición de una solución acuosa de  $420 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sobre un huevo a distintos tiempos a) inmediatamente, b) 1 min, c) 20 min, d) 7h, e) 24h y f) "emplatado". g,h) disoluciones de 1 g de clara y  $250 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  de  $\text{NaCl}$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , respectivamente. i,j) Igual que (g,h) pero con iluminación láser (imágenes del autor)



B. Fernández-d'Arlas

Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros (POLYMAT), Dep. Ciencia y Tecnología de Polímeros, Facultad de Ciencias Químicas de San Sebastián. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), 20018-Donostia-San Sebastián, España.  
C-e: borja.fernandezdarlas@ehu.es

Recibido: 21/08/2015. Aceptado: 01/06/2016.

1 g de clara de huevo y 12 g de disolución de  $\sim 250 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$  de  $\text{NaCl}$  y  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , respectivamente. Se observa que el  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  es mucho más efectivo en expulsar la proteína de la disolución, la cual se acumula como un sobrenadante. Asimismo

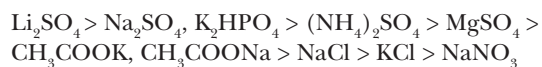
en las Figuras 1i-j se aprecia como la disolución con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  es capaz de dispersar más la luz de un puntero láser que la disolución con  $\text{NaCl}$ , la cual genera una dispersión menor. La mayor dispersión de la disolución con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  se puede asociar con la generación de asociados proteicos más ordenados entre sí capaces de dispersar la luz incidente.

El efecto de los distintos iones sobre el orden o estructura de las macromoléculas ha dado lugar a su ordenamiento según distintas series liotrópicas (del latín “*lyo*”, significando desleír o disolver y “*tropos*”, *τρόπος*, del griego, significando tendencia).<sup>[3,4]</sup>

Aunque las propiedades, tales como la viscosidad, de las disoluciones acuosas de distintas sales ya habían sido analizada por Poiseuille,<sup>[5]</sup> y el efecto de las sales, álcalis y ácidos sobre la coagulación de la albúmina<sup>[6,7]</sup> o gelatina<sup>[8]</sup> y otras proteínas<sup>[9]</sup> se conocía de anterioridad,<sup>[10]</sup> se considera a S. Lewit (alumno) y Franz Hofmeister (profesor) como los primeros en publicar un estudio sistemático sobre la acción de distintas familias de sales sobre disoluciones de proteínas.<sup>[11]</sup>

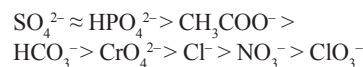
### SERIES LIOTRÓPICAS DE HOFMEISTER

El estudio del comportamiento físico-químico de distintas proteínas en medio acuoso en presencia de distintas sales, hizo al químico fisiológico checo Franz Hofmeister establecer relaciones entre su carácter precipitante-disolvente, su asociación con el agua, la presión osmótica y otros fenómenos físico-químicos.<sup>[12,13,14,15]</sup> Para clasificar las sales en función de su carácter precipitante de la clara de huevo, Hofmeister y sus colaboradores realizaron distintas adaptaciones de dos metodologías: en la primera la concentración de la proteína se mantenía constante y se añadía sal hasta observar precipitación proteica (Tabla 1). El segundo método consistía en mantener la concentración de sal constante e incrementar la concentración de la proteína hasta dar lugar a su precipitación. Mediante la primera metodología Hofmeister observó que el carácter precipitante de distintas sales seguía la siguiente tendencia:

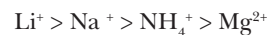


La relación anterior clasifica el efecto de la sal, pero no de los iones independientes. Para determinar la influencia de la naturaleza del catión es necesario realizar experimentos con sales que compartan el mismo anión como  $\text{Li}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ , o  $\text{MgSO}_4$ . De esta manera Hofmeister ordenó las sales según el ión que compartían y los clasificó según su carácter precipitante tal y como se muestra en la Tabla 1.<sup>[12,16]</sup> De la misma manera la comparación de sales con el mismo catión como por ejemplo  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaNO}_3$  o  $\text{NaClO}_3$ , debería permitir evaluar la acción relativa de los distintos aniones sobre la capacidad coagulante o solubilizante. De esta manera Hofmeister clasificó los aniones de distintas sales sódicas según su capacidad

precipitante de las proteínas de la clara de huevo, de la siguiente manera:



De manera análoga a los aniones, mediante la comparación de distintas sales de sulfatos Hofmeister también ordenó los cationes (Tabla 1) según su poder coagulante:



Otras series de afinidad iónica, pero que no tienen que ver con la coagulación o solubilización macromolecular, comprenden las obtenidas por Zarinski<sup>[17]</sup> para ciertos oxianiones en cuanto a la capacidad de la eliminación de oxígeno en presencia de sales carboxílicas de tioureas, a lo largo de medidas ionométricas-potenciométricas:

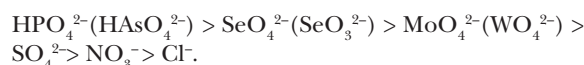


Tabla 1. Cantidad necesaria de distintas sales (g en 100 mL) para la precipitación de la clara de huevo, según Hofmeister.<sup>[12,16]</sup>

	Litio Li <sup>+</sup>	Sodio Na <sup>+</sup>	Potasio K <sup>+</sup>	Amonio NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Magnesio Mg <sup>2+</sup>
<b>Sulfatos</b> SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	8,61	11,39	x	13,39	15,93
<b>Fosfatos</b> PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup>	–	11,69	13,99	16,57	–
<b>Acetatos</b> CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	–	13,83	16,38	x	x
<b>Citratos</b> C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> O(COO) <sub>3</sub> <sup>3-</sup>	–	14,42	17,07	21,99	–
<b>Tartratos</b> C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (COO) <sub>2</sub> <sup>2-</sup>	–	15,11	17,08	25,05	–
<b>Bicarbonatos</b> HCO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	–	x	25,37	–	–
<b>Cromatos</b> CrO <sub>4</sub> <sup>2+</sup>	–	21,22	25,59	x	–
<b>Cloruros</b> Cl <sup>-</sup>	ψ	21,21	26,28	x	x
<b>Nitratos</b> NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	ψ	46,10	x	x	x
<b>Cloratos</b> ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	–	–	x	–	–

x: No precipita; ψ: Altera la proteína (según Hofmeister).

### Series inversas

Cabe mencionar que experimentos llevados a cabo por Klobusitzky<sup>[18]</sup> pusieron de manifiesto que el orden de la capacidad precipitante de los aniones puede alterarse en función del contra catión de la sal. Así por ejemplo estudiando la velocidad de precipitación de corpúsculos de sangre canina, observo que la fuerza precipitante seguía



el orden  $\text{SO}_4^- > \text{Cl}^- > \text{NO}_3^-$  cuando se empleaban sales potásicas, mientras que cuando se empleaban sales sódicas el orden era  $\text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{SO}_4^-$ . Han sido numerosas las investigaciones que han mostrado distintos comportamientos de los cationes y aniones sobre distintas proteínas en diversas condiciones.<sup>[19,20]</sup>

Asimismo algunos estudios han determinado que el orden de la serie de Hofmeister en referencia con la capacidad coagulante, puede invertirse cuando el pH es inferior al punto isoeléctrico, pI, de la proteína en cuestión,<sup>[21,22]</sup> es decir cuando la carga neta de la proteína es positiva. Experimentos que confirman la tendencia inversa han sido llevados a cabo con lisozima (pI = 10-11).<sup>[23,24,25]</sup> En este punto hay que recordar que Hofmeister empleó la clara de huevo para estudiar la precipitación de la ovoalbúmina, con pI = 4,5-5,1, por debajo del pH del agua destilada común, es decir que seguramente en sus experimentos se cumplía que  $\text{pH} > \text{pI}$ . Hay que recordar que en la época en la que Lewit y Hofmeister presentaron sus resultados (1887), el concepto de pH no estaba aún introducido por Sørensen (1909).<sup>[26]</sup>

Otro ejemplo de la inversión de la serie de Hofmeister es el investigado por Medda y col. en el que investigaron la agregación de la hemoglobina (pI = 7,1 ± 0,3) y observaron una capacidad de coagulación de los aniones que seguía la serie inversa de Hofmeister a  $\text{pH} < 9$ , según  $\text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ , para los aniones (sales sódicas) y de  $\text{Rb}^+ > \text{K}^+ \sim \text{Na}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Li}^+$  para los cationes (cloruros).<sup>[27]</sup> Asimismo L. Zhang y col. investigando el efecto de la solubilidad de un anticuerpo proteico han determinado una notable dependencia del orden de la serie iónica en función de la proximidad al pI de anticuerpo.<sup>[28]</sup>

Según algunos experimentos otro factor que parece influir en el orden de la serie es la concentración de la sal. Y. Zhang y col., estudiando la lisozima determinaron que a bajas concentraciones de sal ( $\leq 0,3$  M) se seguía una serie tipo inversa ( $\text{ClO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ ) en cuanto a la temperatura de nube y a altas concentraciones ( $\geq 0,3$  M) una serie de tipo Hofmeister ( $\text{Cl}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{ClO}_4^- > \text{I}^- > \text{SCN}^-$ ).<sup>[29]</sup> Sin embargo, no únicamente los efectos ión-contra ión parecen condicionar el orden de la serie sino también el carácter hidrófobo-hidrófilo de la superficie del soluto.<sup>[30]</sup>

## MODELO DE ORDEN Y DESORDEN DEL AGUA

Los fenómenos de estabilización o desestabilización de las proteínas en medio acuoso en presencia de distintos electrolitos han sido descritos tradicionalmente mediante la capacidad de los mismos para interactuar con el agua alterando su estructura.<sup>[19,31]</sup> Según este modelo, a los iones cuya interacción con el agua es mayor que la del agua entre sí se les denomina iones *cosmotrópicos* (del griego “kosmos”, *κόσμος*, significando armonía; y “tropos”, *τρόπος*, significando tendencia), o estructurantes ya que favorecen la red de enlaces de hidrógeno en el agua y que normalmente estabilizan las proteínas o las hacen coagu-

lar si están en disolución. A los iones que interaccionan desfavorablemente con el agua se les denomina iones *caotrópicos* (del griego “caos”, *χαος*, significando desorden) ya que inducen desorden en la estructura tridimensional del agua cercana a los iones y tienden a disolver o desnaturar las proteínas u otros solutos.<sup>[32]</sup> Una forma de clasificar a los iones y cuantificar su carácter caotrópico/cosmotrópico es mediante su coeficiente *B* de la ecuación de Jones-Dole<sup>[33]</sup> para la viscosidad:

$$\eta/\eta_0 = 1 + A \cdot c^{1/2} + B \cdot c \quad (1)$$

donde  $\eta$  es la viscosidad de la disolución diluida de concentración *c*, y  $\eta_0$  es la viscosidad del agua pura; *A* es un coeficiente electrostático que define la interacción soluto-soluto, cercano a 1 para disoluciones diluidas, y *B* es un coeficiente que depende de la interacción agua-soluto. Experimentalmente se observa que la adición de pequeñas fracciones de algunos solutos al agua desemboca en un aumento de la viscosidad ( $\eta > \eta_0$ ) mientras la adición de otros da lugar a una disminución de esta propiedad ( $\eta < \eta_0$ ). El hecho que un soluto de lugar a una disminución de la viscosidad, y por ende posea un  $B < 0$ , supone que bien el catión o el anión, o ambos, proporcionan un entorno químico que da lugar a un fluidificación. Tal como expresaron Cox y Wolfenden en 1934, esto podría explicarse si en estos casos es el agua desarrollara una “despolimerización”.<sup>[34]</sup> Debido a las diferencias observadas entre sales que compartían bien el anión o el catión se convirtió en un reto el conocer la contribución de cada ión.

La obtención de los coeficientes *B* para cada especie iónica (Tabla 2) supuso, de hecho, un controvertido reto intelectual. Una solución vino del estudio del soluto KCl, con  $B \approx 0$  (-0,0140). Existían dos posibilidades para asignar la contribución de cada ión: que la contribución de uno anulara a la del otro, o que la contribución de cada catión fuese también cercana a cero. A partir de datos de movilidad electroforética se determinó que efectivamente ambos iones tienen un comportamiento semejante, por lo que en realidad la contribución de cada ión a la viscosidad es muy pequeña y cercana a cero.<sup>[35]</sup> La contribución tanto de  $\text{K}^+$  como  $\text{Cl}^-$  sería muy parecida y por lo tanto la mitad de la sal KCl, es decir de -0,007 por cada ión. A partir de este valor la deducción de la contribución del resto de iones es inmediata.

Coefficientes  $B > 0$  son característicos de iones cosmotrópicos que interactúan fuertemente con el agua, desarrollando una esfera de hidratación y, según este modelo, reforzando los enlaces de hidrógeno entre el agua, lo cual da lugar a un aumento de la viscosidad. Por el contrario los iones con  $B < 0$ , interaccionan débilmente con el agua, y según este modelo tienen carácter caotrópico, favoreciendo el desorden de la red tridimensional de enlaces de hidrógeno del agua y disminuyendo la viscosidad.<sup>[36,37]</sup> Coeficientes cercanos a cero sugieren un comportamiento ideal en el que no existen interacciones preferenciales entre iones o de estos con el agua.<sup>[19,37]</sup> En la Figura 2a se representa la

**Tabla 2.** Coeficientes  $B$  ( $\text{dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ ) de viscosidad Jones-Dole.<sup>[41,42]</sup> y su carácter cosmo-caotrópico en función de su interacción con el agua.

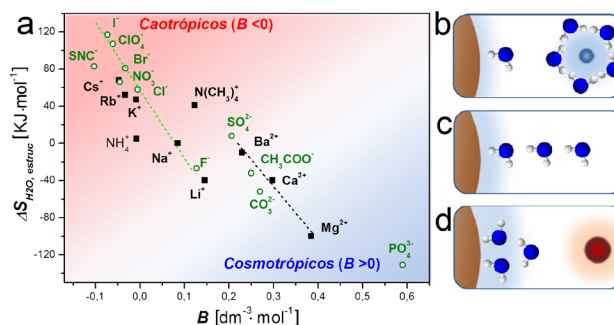
Carácter	Cationes	B	Aniones	B
<b>Cosmotrópico</b>	$\text{Mg}^{2+}$	0,385	$\text{PO}_4^{3-}$	0,59
	$\text{Ca}^{2+}$	0,285	$\text{CH}_3\text{COO}^-$	0,25
	$\text{Ba}^{2+}$	0,22	$\text{SO}_4^{2-}$	0,208
	$\text{Li}^+$	0,150	$\text{F}^-$	0,10
	$\text{Na}^+$	0,086	$\text{HCOO}^-$	0,052
<b>Iones hidratados</b>	$B = 0$			
	$\text{K}^+$	-0,007	$\text{Cl}^-$	-0,007
	$\text{NH}_4^+$	-0,007	$\text{Br}^-$	-0,032
	$\text{Rb}^+$	-0,030	$\text{NO}_3^-$	-0,046
	$\text{Cs}^+$	-0,045	$\text{ClO}_4^-$	-0,061
<b>Iones poco hidratados</b>			$\text{I}^-$	-0,068
			$\text{SCN}^-$	-0,103
<b>Caotrópico</b>				

entropía de hidratación, relacionada con el agua estructural de las capas externas, según el modelo de Marcus,<sup>[38,39]</sup> de distintos iones en función de  $B$ .<sup>[40]</sup>

Se observa una relación lineal para distintas familias de iones. En el caso de los cationes, los más cosmotrópicos son aquellos que más arriba se encuentran en el grupo químico.

Existen diversas propuestas para explicar el mecanismo estabilizante o desnaturalizante de los iones sobre sistemas agua-proteína, en base a su carácter cosmotrópico o caotrópico. La más habitual es la que considera el efecto de la inclusión de iones en la tercera capa de hidratación, lo cual modula la interacción de la segunda capa de agua de hidratación sobre la primera. La Figura 2b representa el caso en el que un cosmotropo genera "orden" en el agua, prevaleciendo las interacciones cosmotropo-agua y por lo tanto minimizando la hidratación de la proteína, aquí representada en marrón, y evitando su disolución o *estabilizándola*. La Figura 2c representa el caso normal en el que en ausencia de iones el agua interactúa con el soluto. La Figura 2d ilustra el caso en el que un caotropo interactúa pobremente con el agua y favorece que ésta interaccione con la proteína favoreciendo su hidratación y por lo tanto su desestabilización o *desnaturalización*.<sup>[37]</sup>

Actualmente, tras varias evidencias experimentales, se considera que la influencia de los iones sobre la estructura del agua no va más allá de las primeras capas de hidratación, teniendo un impacto mínimo sobre la estructura en el seno.<sup>[43,44]</sup> Además, pese a que el parámetro  $B$ , pareciera coincidir límpidamente con las series de Hofmeister, en algunos casos como se ha comentado arriba en la sección "Series inversas", el comportamiento de ciertas macromoléculas en ciertas condiciones puede ser opuesto al predicho según el valor de  $B$ . Es por ello que a pesar de ser útil para cuantificar en cierto grado la interacción ión-agua, no es totalmente adecuado para predecir el comportamiento de ciertas proteínas bajo ciertas condiciones de pH, temperatura, etc.



**Figura 2.** Caotricidad de los iones en función de su grado de hidratación. a) Entropía de hidratación (según Marcus) en función del parámetro  $B$ .<sup>[38,39,40]</sup> b) Efecto de un ión cosmotropo sobre la hidratación de un soluto. c) Hidratación normal condicionada por la "estructuración del agua". d) Efecto de un ión caotropo sobre la hidratación de un soluto.<sup>[37]</sup>

### Interacciones ión-soluto

El modelo de la modificación de la estructura del agua por los iones no considera las interacciones ión-soluto.

Sin embargo, estudios realizados con proteínas en disoluciones a distintos pH (por encima y por debajo de su punto isoelectrico) sugieren que las interacciones ión-soluto son de gran importancia. Esto es así debido a la presencia de grupos con carácter ácido-base en algunos aminoácidos que se cargan positivamente (Lisina, Histidina, Arginina) y otros negativamente (Asparagina, y Glutamina) así como a interacciones de tipo hidrofóbico, promovidas por la naturaleza del ión (polarizabilidad, densidad de carga, etc.) o del soluto.<sup>[30]</sup> Algunas consecuencias pueden ser, como se ha mencionado más arriba, la inversión de la serie de Hofmeister en la capacidad coagulante de una proteína en disolución. Estudios realizados mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y simulaciones de interacciones iónicas con péptidos modelo con distintas terminaciones (N terminal,  $-\text{NH}_3^+$ , o C terminal,  $-\text{COO}^-$ ), han concluido que la naturaleza del péptido influye notablemente en el ordenamiento de la serie, y que por lo tanto la solubilidad o estabilidad de una proteína no depende únicamente del "orden" o "desorden" del agua generado por los iones.<sup>[45]</sup> Asimismo Katime y col.<sup>[46]</sup> han estudiado las interacciones entre la lisozima e iones de cobre ( $\text{Cu}^{2+}$ ). Observaron que al añadir concentraciones crecientes de iones de  $\text{Cu}^{2+}$  a la disolución con lisozima el volumen total de la disolución aumentaba, mientras que al añadir cobre al agua el volumen disminuía. Estos fenómenos podrían explicarse por una fuerte interacción entre el  $\text{Cu}^{2+}$  y las proteínas, la cual cambiaba la conformación de esta y desplazaba el agua de hidratación hacia el seno del disolvente.

### APROXIMACIONES SEMIEMPÍRICAS

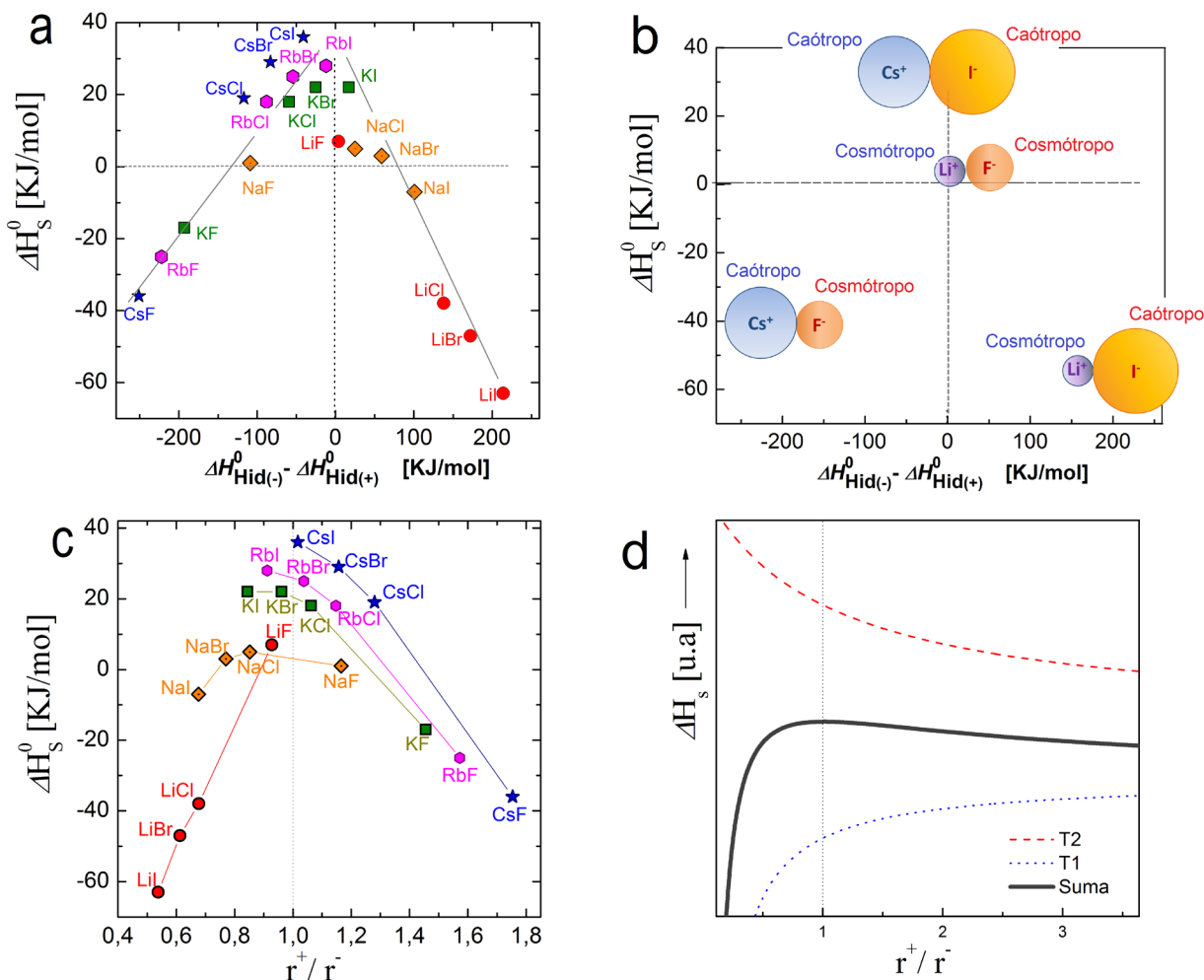
Algunas aproximaciones teóricas para la explicación del efecto de la naturaleza del ión sobre la estructura del agua y de ésta sobre las proteínas se basan en el estudio de los pares de iones que conforman las distintas sales. Así, por

ejemplo, Collins<sup>[37]</sup> se ha fijado en la relación entre el carácter caotrópico/cosmotrópico de distintos iones en base a la diferencia de entalpías de solución cuando ciertos iones son combinados con distintos contraiones. De esta manera se dio cuenta que la disolución de las sales formadas con iones con similar carácter cao/cosmotrópico requería calor (proceso endotérmico) mientras que las sales formadas por iones con carácter distinto (ej.: anión cosmotrópico-catión caotrópico) liberaban calor tras su disolución (proceso exotérmico).

Para clasificar las sales Collins las ordenó según su capacidad de hidratarse, en base a los trabajos de Morris<sup>[47,48]</sup> y Fajans,<sup>[49,50]</sup> de acuerdo con la diferencia de entalpías de hidratación de los iones constituyentes, tal y como se presenta en la Figura 3a. De esta manera observó que la diferencia entre las entalpías de hidratación de aniones y cationes caotrópicos son mucho menores que las de cualquier otra combinación (caótropo-cosmotrópico, cosmotrópico-cosmotrópico o cosmotrópico-caótropo). Ello ha dado

lugar al denominado modelo de *Afinidades al Agua Equivalentes* (AAE). Este modelo predice que las interacciones interiónicas se darán preferentemente entre iones de radio similar, y por lo tanto que la mayor solvatación del agua se dará con sales cuyos iones tengan la mayor diferencia del radio iónico (o densidad de carga), es decir generalmente aquellos cuyos cationes son cosmotrópicos y cuyos aniones son caótropos (Figura 3b). La observación de Collins sobre la relación entre las entalpías de solución e hidratación de los iones y su carácter cosmo-caotrópico tiene cierta consistencia teórica por ser soportada por el modelo de Born-Landé-Ephraim-Fajans,<sup>[51,52]</sup> que relaciona la entalpía de solubilización,  $\Delta H_s^0$ , con los radios de los iones:

$$\Delta H_s^0 = -N \left( \frac{eZ_+^2}{2r_+} + \frac{eZ_-^2}{2r_-} \right) \left( 1 - \frac{1}{D} \right) + \frac{NAe^2 Z_+ Z_-}{r_+ + r_-} \left( 1 - \frac{1}{n} \right) \quad (2)$$



**Figura 3.** Modelo de afinidades al agua equivalentes (AAE). a) Entalpía de solubilización de distintas sales en función de la diferencia de entalpías de hidratación de sus aniones.<sup>[47-51]</sup> b) Modelo de esferas según Collins en el que los iones son agrupados ordenados según su carácter cao-cosmotrópico.<sup>[19,37]</sup> c) Entalpías de disolución de distintas sales en función del ratio entre el radio catiónico y aniónico de sus iones. d) Representación del modelo Born-Landé-Ephraim-Fajans (ec. 2) en la que se indica la contribución del primer término (puntos) relacionado con la entalpía de disolución de los iones y del segundo (rayas), relacionado con la energía reticular, a la entalpía de disolución en función del ratio entre el radio catiónico y aniónico<sup>[51]</sup>

siendo  $N$  es en número de Avogadro,  $e$  la carga del electrón,  $Z_+$  y  $Z_-$  las cargas del catión y anión, respectivamente,  $r_+$  y  $r_-$  los radios iónicos del catión y anión, respectivamente,  $D$  la constante dieléctrica del medio,  $A$  la constante estructural de Madelung, y  $n$  el coeficiente de Born. Esta ecuación resulta de la suma de dos términos, uno correspondiente a las entalpías de solvatación del catión y del anión, y otro a la entalpía de formación de la red cristalina o energía reticular, según Born-Landé. Para ver una deducción de la ecuación (2) se remite a la ref. [51]. En la Figura 3c se representan los valores de  $\Delta H_s^0$  de distintas sales en función del ratio entre el radio del catión y del anión, según los valores efectivos de Born. [51-54] Como puede observarse la entalpía de disolución crece cuanto más parecidos son los radios iónicos, es decir cuando  $r_+/r_- \approx 1$ . Es fácil comprobar que la ecuación (2) tienen también un máximo cuando  $r_+/r_- = 1$ . En la Figura 3d se ha representado esta función normalizada respecto a  $eN$ , considerando  $A = 2$ , [55] y que los factores  $(1-1/D)$  y  $(1-1/n)$  son equivalentes a 1. [56] En la Figura 3d además, se han dibujado las curvas correspondientes al primer término (puntos) y al segundo término (rayas). Mientras que las entalpías de solvatación crecen asintóticamente con  $r_+/r_-$  la energía reticular decrece de la misma manera sumando ambas curvas un resultante con un máximo en  $r_+/r_- = 1$ . Aunque esta ecuación no proporciona valores teóricos que concuerdan con los experimentales, si ayuda a comprender la influencia de los ratios relativos entre radios iónicos.

La explicación de Collins a los fenómenos cao-cosmótrópicos introduce también el concepto de interacción ión-soluto, puesto que los solutos tales como proteínas pueden considerarse moléculas con segmentos polares parcialmente cargados ( $-\text{COO}^-$  o  $\text{R}_4\text{N}^+$ ), alternados con segmentos no-polares, que pueden considerarse como iones con una bajísima densidad de carga. Teniendo en cuenta que los caótrópicos tienden asociarse con los caótrópicos y los cosmótrópicos con los cosmótrópicos, la regla AAE explica el comportamiento de muchas proteínas en solución. Atribuyendo a los aminoácidos que se cargan positivamente (Lis, His, Arg) un carácter análogo al grupo amonio  $\text{NH}_4^+$  ( $B = -0,007$ ), es decir relativamente caótrópico, estos grupos interactuarán mejor con iones caótrópicos, según  $\text{SCN}^- > \text{I}^- > \text{NO}_3^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^-$ . Los grupos cargados negativamente (Asp y Glu) se pueden considerar cosmótrópicos al compararlos con el  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  ( $B = 0,236$ ), por lo que a estos grupos se asociarán cationes cosmótrópicos según  $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$ , [57] es decir, mejor interacción con los cationes fuertemente hidratados. Comparando acetatos de litios, sodio y potasio, mediante espectroscopía de estructura fina de absorción de rayos-X, Uejio y col. [58] han comprobado la afinidad de unión de estos cationes a los carboxilatos predicha por la AAE. También Kherb y col. [59] han obtenido evidencias de que efectivamente, los cationes más hidratados se unen fuertemente a los carboxilatos.

### En-salado y ex-salado

Al igual que el efecto solvente-precipitante ejercido por ciertos solutos iónicos sobre otros co-solutos polares u iónicos, experimentalmente se obtiene el mismo efecto sobre la solubilidad de algunas macromoléculas (fundamentalmente estudiado con proteínas) [7,60,61] al variar la concentración de la sal iónica. A bajas concentraciones de sal se puede observar que la adición de la sal favorece la solubilidad de la proteína, lo cual puede denominarse efecto “en-salado” (ing.: *salting-in*), haciendo referencia a que la proteína “entra” en la solución. Por el contrario, a altas concentraciones salinas se obtienen un efecto de “expulsión” de la proteína de la solución o de “ex-salado” (ing.: *salting-out*; fr. *Relargage*; pt.: *Relargagem*;) (Figura 4).

Se le atribuye a Setschenow [62] (1892) el primer intento de describir de manera semiempírica la variación de la solubilidad de los gases en disoluciones con salinidad creciente de la siguiente manera:

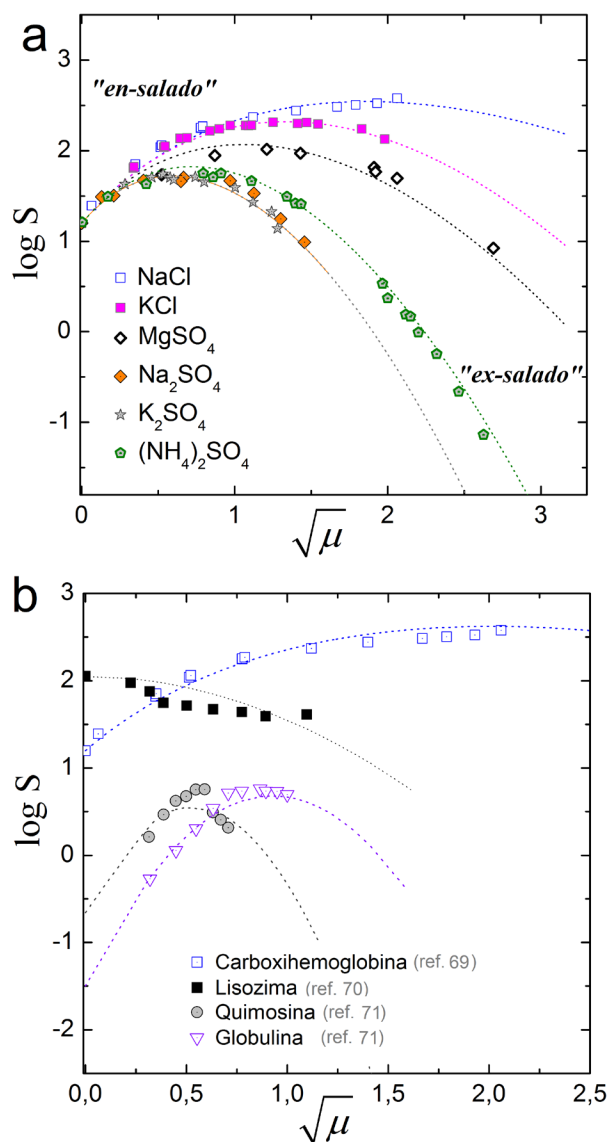
$$\ln S = \ln S_0 + kC \quad (3)$$

donde  $S_0$  representa la solubilidad del en agua,  $S$  la solubilidad en presencia del electrolito,  $C$  la concentración del electrolito y  $k$  un constante dependiente de la naturaleza del electrolito y del gas, que si  $k < 0$  disminuye la solubilidad del gas y si  $k > 0$ , aumenta. De las misma manera Cohn y col. utilizaron una relación similar para describir la solubilización de proteínas y aminoácidos en un soluciones de baja concentración salina. [63-66] Debye [67] estudio la actividad (léase concentración) de un no-electrolito (azúcar) en presencia de bajas concentraciones de electrolito (sal) y comprobó que también era proporcional a la concentración de la sal. Más tarde Hückel [68] incluyó en el modelo de Debye un término para describir el ex-salado de ciertos electrolitos en presencia de otros. La forma simplificada del modelo Debye-Hückel (DH) incluyendo el término de “ex-salado” es:

$$\log S = \log S_0 + \frac{0,5Z_+Z_-\sqrt{\mu}}{1+A\sqrt{\mu}} - K_{\text{ex}}\mu \quad (4)$$

donde  $Z_+$  y  $Z_-$  son el tipo de valencia iónica,  $A$  una constante dependiente de los radios iónicos,  $\mu$  la fuerza iónica y  $K_{\text{ex}}$  la constante de ex-salado. Cuando la concentración de iones es muy baja, su radio es depreciable respecto a la distancia entre ellos, y la ecuación (4) se reduce a  $\log S = \log S_0 + 0,5Z_+Z_-\sqrt{\mu}$  que comprende la *ley-límite de DH*. Green ajustó a la ecuación (4) sus datos de solubilidad de la carboxi-hemoglobina en presencia de distintas sales (Figura 4a). [69] Para ello el primer paso fue determinar el coeficiente  $Z_+Z_-$ , o “valencia aparente de la proteína”, partiendo de un sistema salino con  $A$  conocida, y con poca actividad precipitante de la proteína, como el KCl. En su caso obtuvo un valor de  $Z_+Z_- \approx 4$ , que usó posteriormente en todos sus ajuste con todas las sales.





**Figura 4.** Acción de las sales sobre la solubilidad de las proteínas. a) Solubilidad de la carboxihemoglobina de caballo en distintas soluciones acuosas salinas con distinta concentración. Datos de Green.<sup>[69]</sup> b) Solubilidad de distintas proteínas en soluciones acuosas de distinta concentración de NaCl. Puntos: datos experimentales.<sup>[69,70,71]</sup> Líneas: Ajustes a la ec. 4. Los datos han sido obtenidos a pH cercanos al pI de cada proteína

Comparó este valor con el de Osborne y col.<sup>[61]</sup> para la Edestina (una proteína globular vegetal), que estimo mucho mayor,  $Z+Z- \approx 25$ . Posteriormente determinó  $K_{ex}$  y una vez con este volvió a re-arreglar la ec. (4) para estimar  $A$  para cada sistema. Las curvas de puntos de la Figura 4a representan el ajuste a la ec. (4) con los datos de  $K_{ex}$  y  $A$  así obtenidos. Green también propuso una ecuación empírica que omitía el término dimensional  $A$ , reagrupando el primer término dependiente de la concentración y redujo la expresión (4) a:

$$\log S = \log S_o + K_{en} \sqrt{C} K_{ex} C \quad (5)$$

donde  $K_{en}$  es la constante de “en-salado”. Mediante esta ecuación se puede parametrizar el comportamiento a muy bajas concentraciones ( $C < 10^{-3}$  M; entonces  $\sqrt{C} > C$ ) y determinar  $K_{en}$ , ajustando los datos a  $\log S \approx \log S_o + K_{en} \sqrt{C}$ , para posteriormente ajustar los de altas concentraciones para obtener  $K_{ex}$ . Sin embargo esta ecuación puede dar errores significativos para altas fuerzas iónicas (altas concentraciones, iones multivalentes u ambas) al omitir la dependencia de  $K_{en}$  con la fuerza iónica. Lo que tienen de interesante la ecuación (5) es su carácter didáctico,<sup>[23]</sup> al tratar de parametrizar el fenómeno de en-salado y ex-salado mediante constantes. En la ecuación (4) el primer término tiene que ver con la capacidad de la sal de solubilizar la proteína en cuestión, mientras que el segundo tiene que ver con la capacidad contraria.

En la Figura 4b se muestra la solubilidad de cuatro proteínas en diferentes medios acuosos, a pH  $\approx$  pI, con distinta proporción de NaCl, representadas en función de  $\sqrt{\mu}$ . Puede observarse que la lisozima<sup>[70]</sup> no presenta fenómeno de en-salado por lo cual su comportamiento se ha ajustado a un modelo de Cohn. Sin embargo tanto la quimosina como la globulina de semilla de calabaza (datos de ref.<sup>[71]</sup>), al igual que la carboxihemoglobina, presentan un marcado comportamiento de en-salado y posteriormente de ex-salado. El comportamiento de estas proteínas se ha ajustado a la ec. (4).<sup>[72]</sup> La Figura 4b ilustra el hecho de que en un mismo medio proteínas diferentes pueden exhibir comportamientos muy diferentes. Es de esperar que dependiendo de la proporción y naturaleza de los aminoácidos en la secuencia peptídica, los efectos específicos de los iones sean muy diferentes.<sup>[73-75]</sup>

Nuevos ensayos experimentales sobre la solubilidad y precipitación de proteínas han sido reportados más recientemente para proteínas globulares,<sup>[71]</sup> amiloides,<sup>[76]</sup> inmunoglobulina,<sup>[77]</sup> o la caseína.<sup>[78]</sup>

El estudio sistemático de la ecuación (4) aplicada a macromoléculas representativas de estructura química conocida y la combinación de este modelo con otros modelos como el de Born-Landé-Ephraim-Fajans (ec. 2) y consideraciones termodinámicas como las propuestas por Record y col.,<sup>[79]</sup> puede que nos ofrezca de un mayor significado físico de cada uno de los parámetros y ayudar a entender la fenomenología de las series liotrópicas.

#### Interacciones iones- cabezas de surfactantes e iones-polímeros cargados

Las combinaciones de sales con agentes surfactivos,<sup>[80,81]</sup> y el estudio de las interfaces<sup>[82,83]</sup> son aproximaciones interesantes por su nivel práctico y porque ayudan a comprender la fenomenología de efectos específicos de iones,<sup>[84,85]</sup> debido a la mayor simplicidad de estas macromoléculas en comparación con las proteínas naturales. La Figura 5 muestra los radios hidrodinámicos,  $R_{H1}$ , de los agregados de dos sistemas surfactivos con presencia

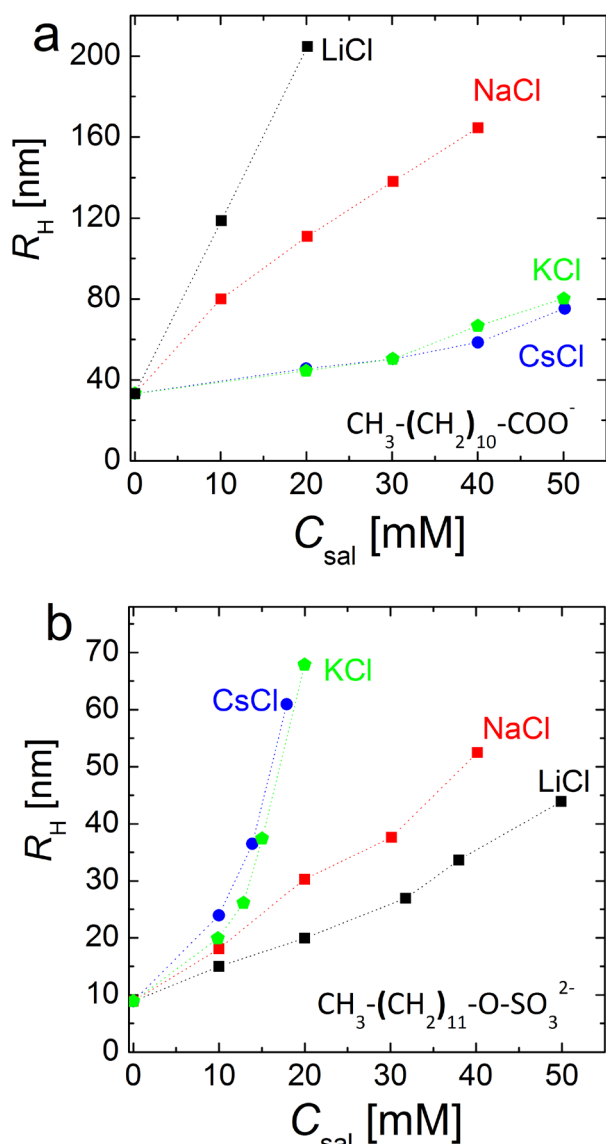


Figura 5. Influencia de la naturaleza del catión en el radio hidrodinámico de los agregados de sistemas con distintos surfactantes aniónicos. a) dodecanoato y b) dodecil sulfato<sup>[87]</sup>

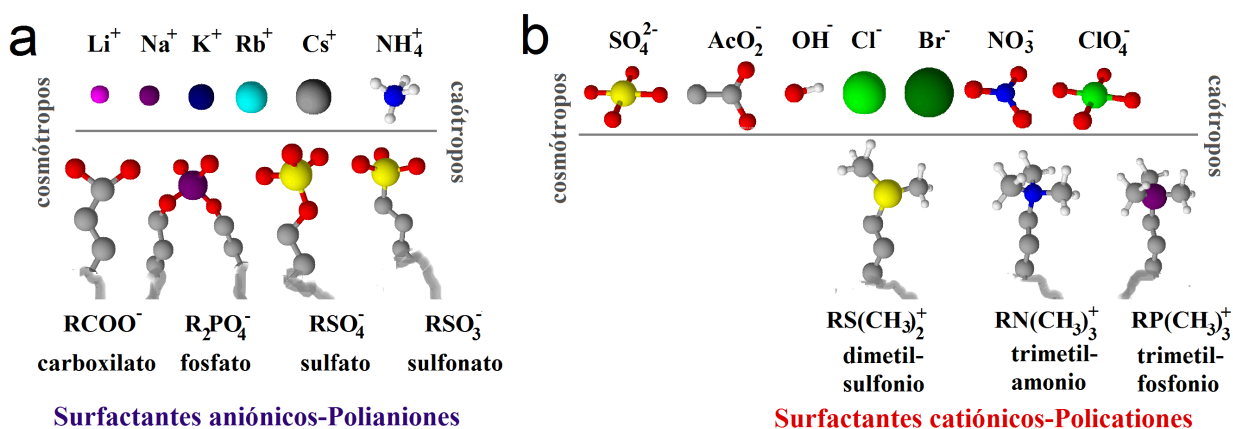
de distintas cabezas aniónicas, carboxilato (Figura 5a) y sulfato (Figura 5b), en función de la concentración de distintas sales. Puede observarse que la influencia de las sales  $R_H$  es inversa. Vlachy y col.<sup>[80]</sup> han argumentado que los carboxilatos actúan como cosmótrofos y tienden a asociarse con los cosmótrofos como el  $Li^+$ . Por el contrario el sulfato, con mayor carácter caótrofo, formaría pares iónicos más estables con los caótrofos como el  $Cs^+$ . La formación de pares iónicos estables daría lugar a un mayor apantallamiento de la carga y a la formación de agregados micelares de mayor tamaño. De esta manera tras la observación de varios fenómenos específicos sobre distintos surfactantes, realización de simulaciones moleculares y medidas de radios de agregados micelares, Kunz y col.<sup>[80,86]</sup> han deducido que la formación de pares iónicos

de acuerdo con la regla de Collins, AAE, es capaz de explicar las observaciones experimentales. La Figura 6 ilustra la ordenación de las cabezas iónicas de los surfactantes y sus contraiones en función de su naturaleza cosmo-caótrópica.<sup>[87]</sup> La formación de pares iónicos es más probable entre contraiones colocados en los extremos de las series, con similar carácter cao-cosmotrópico.

Este orden de afinidades explica numerosos resultados como por ejemplo el hecho de que la concentración crítica micelar aumente en los surfactantes de trialquilamonio ( $R^1R^2_3N^+$ ) cuando el bromuro ( $Br^-$ ) es remplazado por el acetato ( $CH_3COO^-$ ) como contraión. El alquilamonio (caótrofo) se une menos fuertemente al acetato (cosmótrofo) que al bromuro (caótrofo), por lo tanto la carga efectiva del alquilamonio en presencia del acetato es mayor, y mayor su dificultad en empaquetarse en micelas.<sup>[86]</sup>

De esta misma manera es de esperar que en las proteínas, con grupos  $RCOO^-$  (cosmótrofos) y  $R^1R^2_3N^+$  (caótrofos), interactúen más favorablemente con cationes cosmótrofos y aniones caótrofos que con cationes caótrofos y aniones cosmótrofos. De esta manera también la AAE explicaría la mayor especificidad y efecto de los aniones sobre la estabilidad o solubilidad de las proteínas ya que esta predice que los aniones caótrofos, menos hidratados, interactuarán mejor con las proteínas, que los cationes cosmótrofos, fuertemente hidratados.<sup>[88,89]</sup> Para profundizar sobre fenómenos específicos de iones individuales sobre la función celular y diversas biomacromoléculas tales como proteínas, ADN o ARN y fosfolípidos se remite a los lectores a la revisión realizada por Collins (ref.<sup>[90]</sup>).

López-León y col. determinaron las concentraciones críticas de distintas sales sódicas para la coagulación de partículas de látex modelo, cargadas positivamente con grupos amidina,  $R_1C(=NHR)NR_2^+$  y negativamente con grupos sulfato,  $RSO_4^-$ , y observaron que las tendencias seguían las series de Hofmeister inversa y directa, respectivamente. Para los látex cargados positivamente inversa en cuanto a carácter caótrópico. Sin embargo con los látex cargados negativamente observaron una estabilidad con el orden  $SCN^- > NO_3^- > Cl^-$ , es decir una serie directa.<sup>[91]</sup> Nuevamente estos resultados están de acuerdo con los observados con proteínas, ya que éstas a  $pH < pI$  presentan cargas predominantemente positivas y en paralelo a los látex positivos, presentan series inversas.<sup>[23,24,25]</sup> Aunque López-León y col. no interpretaron sus resultados en función de la regla AAE, ésta predice en parte sus observaciones. Por ejemplo, el grupo amidina podría clasificarse como un grupo caótrópico (a la derecha de la Figura 5b), en paralelo al grupo alquilamonio. Según la AAE este grupo formará pares iónicos más estables con aniones caótrópicos, es decir, formará pares más estables con el  $NO_3^-$  que con el  $Cl^-$ . Al tener mayor carga neta en presencia del  $Cl^-$  que en presencia del  $NO_3^-$ , en presencia de  $Cl^-$  tenderá menos a coalescer. Por la misma razón, la formación de pares iónicos estables del grupo amidina con el  $SCN^-$  sería la causa de la mayor inestabilidad observada para el látex.



**Figura 6.** Pares iónicos entre cabezas surfactivas y distintos iones. a) surfactantes aniónicos y contraiones catiónicos y b) surfactantes catiónicos y contraiones aniónicos. Los grupos más cosmótrópicos a la izquierda y los más caotrópicos a la derecha. Las interacciones más fuertes se darán entre pares cosmótropro-cosmótropro o caotrópro-caotrópro (según ref. [86,87])

López-León y col. también observaron cambios en la especificidad al cambiar el balance hidrófilo/hidrófobo de los látex. [92,93,94]

De manera análoga a los resultados de López-León y col. con látex cargados positivamente con grupos amidina, se han encontrado [95] tendencias similares en la precipitación de un poliuretano (PU) catiónico, con grupos amonio cuaternario ( $\text{NR}_3\text{H}^+$ ) que por su alta densidad de uretano puede considerarse un modelo sintético para explicar el comportamiento de algunas proteínas a  $\text{pH} < \text{pI}$ . La estructura del PU y de la intensidad de luz dispersada por sus disoluciones al adicionar distintas sales sódicas se muestran en la Figura 7. La turbidez

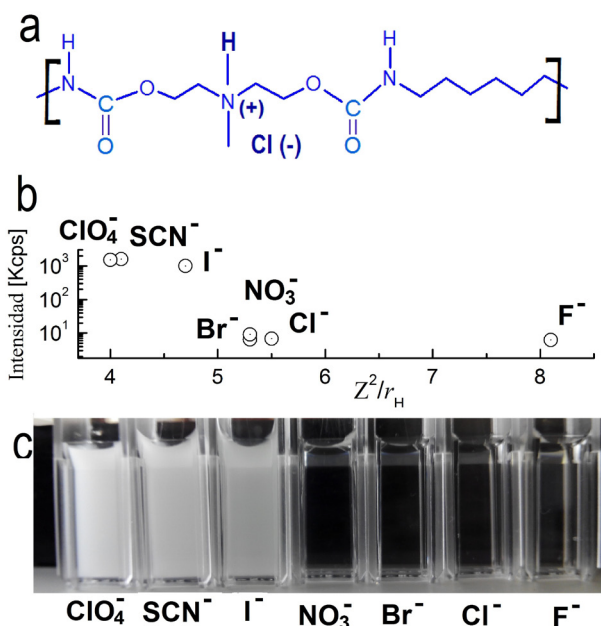
encontrada con sales con menor densidad de carga (i.e., más caotrópicas) se relaciona con su capacidad, según la regla AAE de formar pares iónicos más cercanos con el grupo  $\text{NR}_3\text{H}^+$  (Figura 6).

#### Interacciones iones-polímeros sin carga

Los efectos específicos de iones o de Hofmeister parecen no ser exclusivos entre sistemas ión-contracción ya que distintos experimentos han observado especificidades análogas sobre propiedades de disoluciones de macromoléculas no cargadas. disoluciones poliméricas. Zhang y col. [96] han estudiado la influencia de distintos aniones sobre la temperatura inferior crítica de solubilidad de la poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM), como polímero modelo para proteínas, y han observado que la especificidad de los aniones para su mayor solubilidad sigue una serie de Hofmeister directa ( $\text{ClO}_4^- > \text{SCN}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^- > \text{Cl}^-$ ) y que la solubilidad de estas macromoléculas se puede explicar mediante la modificación de la tensión superficial de los caotrópos y su interacción directa con los grupos amida.

Pattel y col. [97] han estudiado la micelización de surfactantes no-iónicos tipo POE/POP/POE (polióxido de etileno, polióxido de polipropileno, polióxido de etileno) en presencia de sales sódicas, y han determinado que su capacidad de disminución del punto de nube sigue el orden  $\text{PO}_4^{3-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^-$ , es decir, que los aniones más hidratados (cosmotrópos, en el sentido de ordenamiento del agua) generan una mayor agregación del polímero.

Thormann [98] también ha estudiado el efecto de distintos aniones (sales potásicas) sobre la separación de fases inducida por el incremento de la temperatura sobre disoluciones acuosas del homopolímero POP (Figura 8). Con una concentración de sales de 1 M ha observado que mientras el  $\text{SCN}^-$  aumenta la temperatura de separación de fases,  $T_{\text{sf}}$ , los demás aniones la disminuyen en el siguiente orden  $\text{I}^- < \text{Br}^- < \text{Cl}^- < \text{F}^-$ , siendo el  $\text{F}^-$  el que más disminuía la



**Figura 7.** Fenómenos liotrópicos en un PU catiónico. [95] a) Estructura del poliuretano. b) Intensidad de luz dispersada a  $90^\circ$  en función un parámetro proporcional a la densidad de carga del anión. c) apariencia de las disoluciones acuosas del PU con distintas sales sódicas

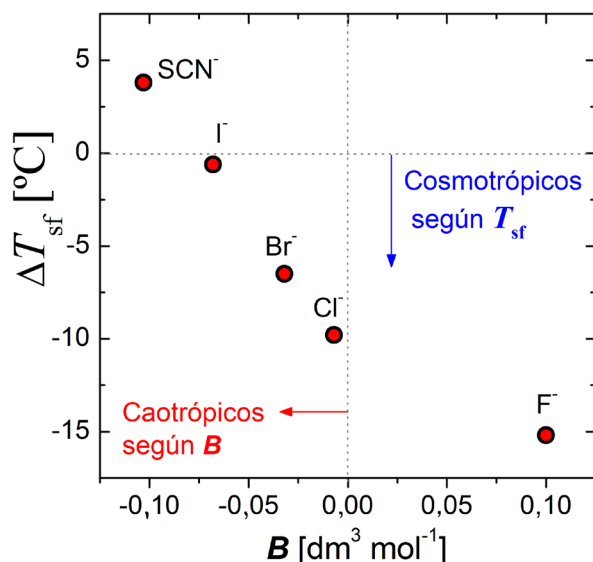


Figura 8. Variación de la temperatura de separación de fases del POE/POP/POE en medio acuoso en función del anión de la sal sódica. Disparidad entre la variación observada y la predicción según  $B$  de cada anión (Datos de  $T_{sf}$  de ref. [98])

$T_{sf}$ . Pese a que el orden de la serie se corresponde con una serie directa, esto es, los iones menos hidratados (menor coeficiente  $B$ ) actúan en proporcionalmente en base a  $B$ , a la hora de modificar la  $T_{sf}$ , es interesante estudiar la magnitud de estos efectos. De entre los aniones halogenados el  $I^-$ , clasificado como fuerte caótropro, según  $B$ , produce un efecto leve sobre  $T_{sf}$ , mientras que el  $Br^-$  (también caótropro según  $B$ ) tienen un efecto cosmótropro sobre el polímero descendiendo  $T_{sf}$  (Figura 7). Estas observaciones hacen reconsiderar que el modelo simple de orden-desorden del agua no es tampoco adecuado para explicar el comportamiento de macromoléculas sin carga, y es necesario considerar también las interacciones ión-polímero.

Wilkes y col. han estudiado el efecto de sales tales como el  $LiCl$  o el  $LiBr$  sobre poliuretanos (PU) u poliureas sintéticas, que al igual que las poliamidas y proteínas, tienen un grupo carbonilo ( $C=O$ ) en su unidad repetitiva, el grupo uretano ( $-O-CO-NH-$ ) o urea ( $-NH-CO-NH-$ ). Han encontrado que la adición de  $LiCl$  modifica la interacción entre puentes de hidrógeno de estos polímeros disminuyendo las interacciones inter-macromoleculares. [99,100] Estos autores han explicado la interacción entre el  $LiCl$  y el grupo uretano mediante la interacción directa del  $Li^+$  con el oxígeno del carbonilo ( $C=O$ , polarizado negativamente) y del  $Cl^-$  con el hidrógeno ( $N-H$ , polarizado positivamente).

#### Interacción de iones con el enlace peptídico

Para el caso de las proteínas, Collins [101] siguiendo la línea del modelo de AAE, ha sugerido en base a la observación de von Hippel, en los que en una columna de poli-acrilamida (con grupos amida, análogos a los grupos amida de las proteínas) los iones caotrópicos pero no los

cosmotrópicos como el  $F^-$  son retardados, [102] y en base a que la solubilidad de la formamida aumenta con la presencia de aniones caotrópicos pero no cosmótropicos, [103] que el grupo amida podría tener cierto carácter de zwitterión, donde el nitrógeno amídico, cargado positivamente, actuaría como un caótropro. Debido a la favorable interacción caótropro-caótropro, ello explicaría el retardo de los caótropos en las columnas de acrilamida. Por otro lado la solubilidad de las proteínas podría relacionarse con la estabilización de la estructura zwitteriónica, debido a la formación de pares iónicos más estables de tipo caótropro-caótropro. Aunque probablemente esta no sea la única interacción que condiciona la solubilidad de las proteínas, tal y como apunta Collins. Una revisión interesante sobre el efecto de distintas sales sobre péptidos se puede leer en la referencia [74].

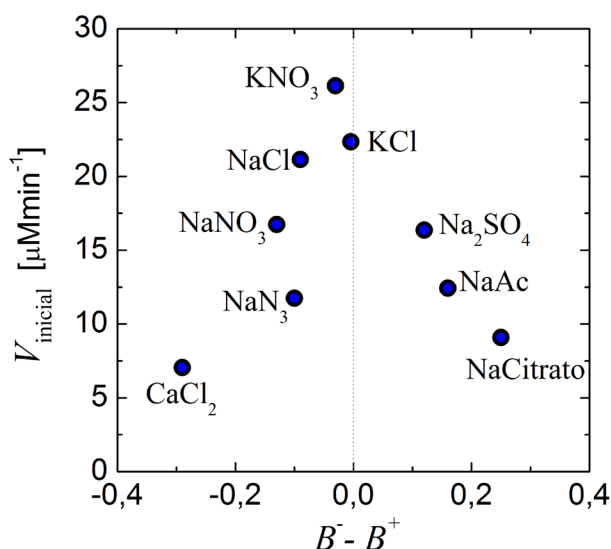
#### AGENTES COSMO-CAOTRÓPICOS NO IÓNICOS

Es bien conocido que la urea es un agente desnaturalizante de las proteínas, en el sentido que favorece su disolución, cuando estas se encuentran en estado sólido. [104,105] La urea parece interactuar tanto con el agua como con las proteínas, minimizando las interacciones hidrofóbicas entre las moléculas de agregados macromoleculares, según simulaciones de dinámica molecular [106] y la explicación más extendida para el caso de las proteínas es que interactúa fuertemente con el grupo carbonilo ( $C=O$ ) y con el grupo  $N-H$ , disociando los puentes de hidrógeno intermoleculares. De nuevo en este caso, al igual que con los iones, existe una controversia sobre qué efecto prevalece, el de la modificación de la estructura del agua debido a las interacciones caótropro-agua o a las debidas a las interacciones directas entre caótropro-proteína. [107] Otras moléculas no cargadas capaces de actuar como caótropos incluyen típicos disolventes orgánicos polares tales como el etanol, formamidas o el fenol debido a su capacidad de disminuir la actividad enzimática y crecimiento de bacterias. [108] Existen otras sustancias como la trehalosa que pueden actuar como cosmótropos, estabilizando la actividad enzimática, [109] o como caótropos, facilitando la fusión de ADN. [110]

#### IONES Y LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

Desde los trabajos pioneros de Roughton, [111] Walaas, [112] Curzon, [113] Warren y col. [114,115] diversos autores [116,117,118] han determinado la influencia de la naturaleza de los aniones y cationes sobre la actividad de distintas enzimas. Estudiando la actividad de enzimas como la  $\alpha$ -quimotripsina, renil acilasa, lipasa del germen de trigo, estradiol-17 $\beta$  dehidrogenasa,  $b$ -amilasa y  $b$ -galactosidasa, Warren y col. determinaron que la capacidad inhibitoria de su actividad por parte de los aniones de sales sódicas era  $CH_3COO^- < Cl^- < Br^- \approx NO_3^- < I^- < ClO_4^- \approx SCN^-$ . Para los cationes (cloruros) la tendencia era  $(CH_3)_4N^+ < Cs^+ < K^+ < Na^+ < Li^+$ . [114,115] Estas tendencias eran similares a las obtenidas anteriormente





**Figura 9.** Variación de la velocidad de la reacción catalizada por la enzima fosfatasa, en presencia de distintas sales, e función de la diferencia de los coeficientes  $B$  de sus iones<sup>[120]</sup>

por otros autores<sup>[119]</sup> en cuanto a la capacidad disruptiva de la estructura macromolecular terciaria, por lo cual la pérdida de la actividad enzimática podía relacionarse con la modificación de su estructura.

Yang y col. han estudiado la influencia de distintas sales sobre la actividad catalítica de la enzima fosfatasa.<sup>[120]</sup> La Figura 9 muestra los resultados de la velocidad inicial de la reacción catalizada por la fosfatasa, en función de la diferencia de los parámetros de Jones-Doyle,  $B$ , del anión y del catión. Como puede observarse pareciera que las máximas velocidades se obtuvieran cuando la diferencia  $B^- - B^+$  fuese menor, es decir cuando los iones tuviesen la misma caotropicidad (o cosmotropicidad). Este fenómeno también podría estar explicado por la regla de AAE: interactuando los iones entre ellos en lugar de con la enzima, menos modificarán su actividad.

Otros estudios han encontrado que enzimas con actividad catalítica sobre dos reacciones distintas, presentan comportamientos opuestos frente a la concentración creciente de sal, acelerando una reacción y decelerando la otra.<sup>[121]</sup>

## IMPACTO EN EL SUELO Y PLANTAS

De la misma manera que las series liotrópicas (o de Hofmeister) se traducen en una mayor o menor interacción de ciertos iones con los solutos, la presencia o ausencia de ciertos iones (inclusive los protones  $H^+$ ) en el suelo puede condicionar la disponibilidad de otros iones. Este fenómeno se ve a su vez condicionado por la naturaleza de los suelos<sup>[122,123]</sup> y la presencia de arcillas con distinta capacidad de intercambio catiónico.<sup>[124,125,126]</sup>

También, siendo las sales inorgánicas una fuente habitual de nutrientes para la fertilización de suelos, es intere-

sante considerar el impacto de la naturaleza de las mismas sobre las plantas y materia orgánica del suelo. Por ejemplo, Lorenzo-Andreu<sup>[127]</sup> estudió el efecto de la naturaleza de los cationes y aniones sobre los cromosomas de las células de las raíces de la cebolla (*Allium Cepa*). La actividad de los cationes sobre la modificación cromática y la alteración de la división celular seguía el orden  $Li^+ > Na^+ > K^+ \approx NH_4^+$ , de acuerdo con las series de Hofmeister. Resultados paralelos fueron obtenidos posteriormente por Meletti.<sup>[128]</sup>

## IONES Y ALIMENTOS

La especificidad de las interacciones de los iones no es exclusiva a las proteínas y sus fenómenos se extienden a los lípidos,<sup>[129]</sup> o polisacáridos como el almidón.<sup>[130,131]</sup> Un trabajo que revisa los fenómenos Hofmeister enfocados en la carne y otros tejidos proteicos relacionados ha sido recientemente publicado por Puolanne y col.<sup>[32]</sup> Algunas investigaciones sobre proteínas de relevancia alimentaria incluyen el gluten,<sup>[132]</sup> sueros de leche,<sup>[133]</sup> o colágeno.<sup>[134]</sup>

En el caso de los lípidos García-Celma y col. observaron una tendencia que podía ser explicada según las reglas de Collins o AAE para los lípidos con grupos cargados (e.j. cosmótopo:  $PO_4^-$  o caótopo:  $N(CH_3)_3^+$ ). Sin embargo, para los lípidos sin grupos cargados la tendencia observada no era explicable según la AAE.<sup>[129]</sup> Trabajando con disoluciones acuosas de almidón y distintas sales Ahmad y col. encontraron que los aniones seguían la relación de Hofmeister ( $SO_4^{2-} > Cl^- > Br^- > NO_3^- > I^- > SCN^-$ ) en cuanto al módulo de cizalla reológico y a la temperatura de gelatinización de sus disoluciones. En el caso del almidón, al no presentar cargas, los autores argumentaron que los fenómenos respondían a la explicación clásica de la modificación de las propiedades del agua como capacidad solvante o de viscosidad.<sup>[130,135]</sup>

Carmona y col. estudiando la reología y la gelificación térmica de la yema de huevo en presencia de iones  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  observaron que el  $Ca^{2+}$  desarrollaba geles con mayor viscosidad y que gelificaban a tiempos menores que con presencia de  $Na^+$ , de manera paralela a la predicha según su carácter cosmo-caotrópico sobre el agua (Figura 2a).<sup>[136]</sup>

Aunque no estrictamente relacionado con la alimentación cabe mencionar que un fenómeno cosmotrópico análogo conocido desde hace tiempo es la capacidad de los taninos de precipitar la gelatina, lo cual constituye el principio del curtido de las pieles.<sup>[8]</sup>

Cabe destacar que los fenómenos cosmo-caotrópicos sobre ciertas macromoléculas, difieren, en principio, de los fenómenos de coagulación de algunas biomoléculas de relevancia alimentaria, tales como el empleo de los alginos en esferificaciones,<sup>[137]</sup> los cuales se explican mediante la coordinación de los grupos carboxilatos ( $COO^-$ ) de distintas cadenas macromoleculares con cationes divalentes, tales como el  $Ba^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$  o el  $Zn^{+2}$ , mediante el modelo de caja de huevos.<sup>[138,139]</sup>

Debido a los marcados efectos de especificidad iónicas sobre las macromoléculas es de esperar que futuras investi-

gaciones proporcionen mayor información sobre el efecto de los iones sobre las distintas rutas metabólicas así como su influencia en distintos procesos como los sinápticos, osteogénesis, digestión o asimilación de fármacos, por citar algunos relevantes.

## VEHICULIZACIÓN DE FÁRMACOS

Los fenómenos cosmotrópicos de algunas sales pueden emplearse para el desarrollo de nanopartículas proteicas con estructura bien definida (Figura 10a).<sup>[140]</sup>

Posteriormente estas partículas se pueden impregnar con fármacos y ser empeladas para una liberación controlada. También se ha visto que se pueden obtener vesículas cargadas de fármacos modelo cuando una disolución polimérica en presencia del fármaco determinado se somete a una alta fuerza iónica (régimen ex-salado del polímero en cuestión). Con este procedimiento el polímero es expulsado de la disolución formando vesículas micrométricas a la vez de arrastra parte del fármaco en su seno (Figura 10b-g).<sup>[141,142]</sup>

## BIOMÍMESIS Y PROCESADO DE LA SEDA

La seda, además de por sus excelentes propiedades mecánicas,<sup>[143-147]</sup> es un material interesante desde el punto de vista biomédico debido a su composición proteica y su carácter generalmente biocompatible y biodegradable, y por ello ha suscitado un renovado interés.<sup>[148,149]</sup> Sin embargo, debido a su alta densidad de puentes de hidrógeno es un material difícilmente procesable con solventes convencionales. Entre uno de los trabajos realizados por Vollrath y col.<sup>[150]</sup> en relación con la seda de araña, cabe citar en el contexto de esta revisión,

su investigación en la que observaron un gradiente en la concentración de ciertos iones y pH a lo largo del conducto de hilado de la seda, previo a su secreción.<sup>[151]</sup> El enriquecimiento en aniones y cationes cosmotrópicos tales como el  $\text{PO}_4^{3-}$  y el  $\text{H}^+$  a lo largo del conducto, en detrimento de otros más caotrópicos como el  $\text{Cl}^-$  y el  $\text{Na}^+$ , puede ofrecer un modelo para explicar la coagulación de la seda según es secretada (Figura 11a). La comprensión del mecanismo no es únicamente de interés académico sino que puede explotarse en el desarrollo de hilos y materiales derivados de la seda artificial<sup>[152]</sup> o natural.<sup>[149,153]</sup> Scheibel y col. han estudiado el efecto de distintas sales sobre la capacidad disolvente o coagulante de la seda de araña con el fin de biomimetizar la síntesis y procesado de sus fibras.<sup>[154,155]</sup>

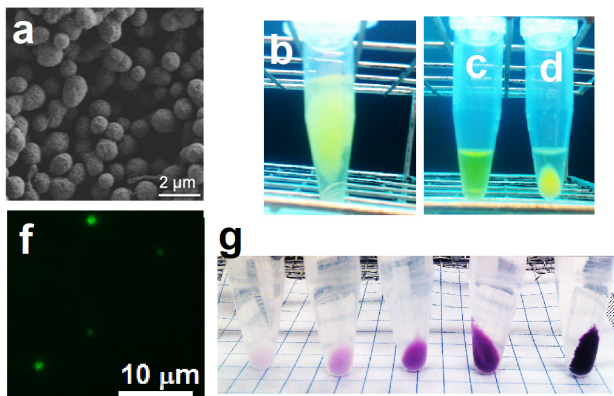
Varios autores han desarrollado protocolos de hilado de la seda, que en su conjunto biomimetizan el proceso de la seda, esto es, conseguir una disolución de proteína mediante sales solubilizantes (típicamente bromuro de litio,  $\text{LiBr}$ ), y posteriormente tras proceder al hilado por coagulación en un baño con sales coagulantes (típicamente sulfato de amonio,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ).<sup>[156]</sup> El típico proceso de lavado y disolución de la fibroína de la seda de gusano (*Bombyx-mori*) se muestra en la Figura 11b-f, y un esquema de un proceso experimental para el hilado de la seda se muestra en la Figura 11g.

Algunas otras sales con carácter solubilizante empleadas en la disolución de la seda incluyen  $\text{LiCl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{Ca}(\text{SNC})_2$ ,  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ,  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ , o  $\text{NH}_4\text{SCN}$ .<sup>[150,157,158]</sup>

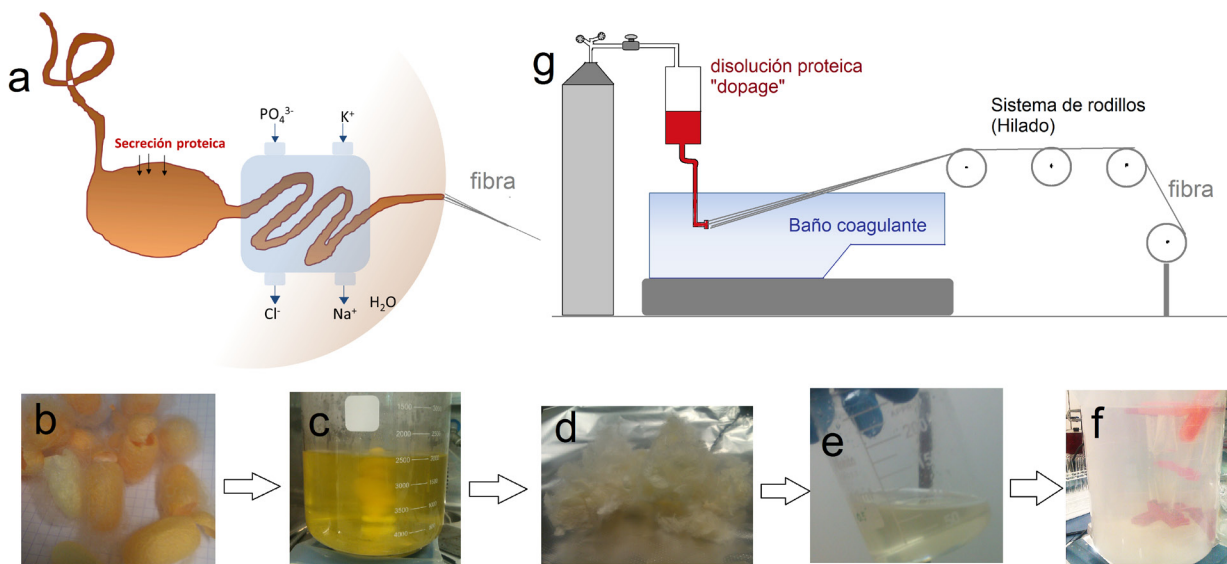
Es interesante resaltar que mientras que disoluciones concentradas de sales desestabilizantes como el  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  son capaces de disolver fibroínas como las de las sedas, no son capaces de disolver queratinas como las de las lanas.<sup>[159]</sup> Esto se atribuye a la gran abundancia de grupos cistina ( $R_1\text{-S-S-}R_2$ ) en las queratinas, que actúan como agentes entrecruzantes. Para la disolución de queratinas es necesario el uso de tioalcoholes o tioglicolatos, con el fin de romper los entrecruzamientos.<sup>[160,161]</sup>

Como agentes coagulantes en la regeneración de la seda además del sulfato de amonio cabe destacar que también se han usado alcoholes como el metanol, etanol o isopropanol.<sup>[157,162]</sup> Cabe mencionar la contradicción, al menos en la terminología, respecto a los trabajos discutidos en el apartado de agentes cosmo-caotrópicos no iónicos, en los que se dotaba a los alcoholes de un carácter caotrópico debido a su capacidad de inhibir la actividad enzimática.<sup>[108]</sup>

El avance en la comprensión sobre los efectos de los iones sobre proteínas como las sedas podría ayudar a desarrollar procesos de preparación de fibras proteicas o biomiméticas en medios acuosos, mucho menos agresivos que los empleados en la preparación de materiales como el Kevlar u otras fibras sintéticas. Ello, también podría expandir el uso tradicional en la medicina española<sup>[164]</sup> de materiales como la seda de araña mediante el desarrollo de ungüentos, sistemas vesiculares de liberación controlada<sup>[140]</sup> o soportes celulares proteicos.<sup>[148,149]</sup>



**Figura 10.** Micelación mediante agentes cosmotrópicos. a) formación de partículas de seda de gusano mediante su ex-salado en presencia alta concentración de aniones  $\text{HPO}_3^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$ .<sup>[140]</sup> b) Ex-salado de un poliuretano catiónico en presencia de fluoresceína con  $\text{NaCl}$  2M. c) vial con  $\text{NaCl}$  y F pero sin PU d) con PU, F y  $\text{NaCl}$  tras su centrifugación. f) Micropartículas de PU con fluoresceína encapsulada mediante ex-salado.<sup>[141]</sup> g) Viales con partículas de poliuretano ex-salado con distinta proporción de azul de hidroxinaftol.<sup>[142]</sup>



**Figura 11.** Fenómenos cao-cosmotrópicos sobre la seda. a) Bio-procesado de la seda de araña indicándose el cambio de iones caotrópicos por cosmotrópicos antes de su secreción. b) capullos de seda *Bombyx mori*, c) extracción de la sericina, d) fibroína lavada, e) disolución de seda en  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$  concentrado ( $\sim 10\text{M}$ ), f) diálisis para la obtención de una dispersión de seda en agua.<sup>[163]</sup> g) Montaje para el hilado por coagulación de soluciones concentradas de proteínas de seda, con baños de sales *estabilizantes* (coagulantes) como  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ .<sup>[156]</sup>

## EL PRINCIPIO ANTRÓPICO, LA EVOLUCIÓN Y LA SERIE LIOTRÓPICA

El principio antrópico sugiere que unas condiciones físicas muy específicas han tenido que venir desarrollándose para que seres con capacidad suficiente como para preguntarse por ellas puedan haber existido.<sup>[165-166]</sup> De esta manera los efectos específicos de los iones sobre macromoléculas esenciales para la vida tales como los ácidos nucleicos o las proteínas nos ayudará a entender mejor los procesos evolutivos que han tenido lugar en el desarrollo de la vida. Recíprocamente el estudio de la evolución de distintos organismos en distintos ambientes salinos nos ayudará a comprender mejor los efectos específicos de iones sobre macromoléculas. Millet y col.<sup>[169]</sup> han venido estudiando procesos haloadaptativos<sup>[170]</sup> de diversas cepas de bacterias halófilas en base a la especificidad iónica para la estabilidad de ciertas enzimas. Han observado que la introducción de ciertas mutaciones sobre enzimas base pueden favorecer su estabilidad frente a agentes altamente caotrópicos o cosmotrópicos.<sup>[171]</sup>

Algunos trabajos recientes también han observado que la unión entre el ADN y ciertas proteínas está condicionada por la presencia de sales con distinto carácter cao-cosmotrópico.<sup>[172]</sup> Estos trabajos, además de tener relevancia por el estudio estructural de estas interacciones, podrían también explicar las condiciones de salinidad necesarias para desarrollar la replicación del ARN o ADN o la teogénesis.

Las implicaciones de este tipo de investigaciones exceden sobre el entendimiento cosmogónico y adaptativo de la evolución de la vida ya que podrían ayudar a diseñar enzimas resistentes que catalizaran reacciones de formación de productos de interés humano,<sup>[169]</sup> o nos ayudarían a diseñar plantas cuyas raíces pudieran soportar suelos de salinidad extrema ayudándonos tanto a repoblar zonas desertizadas como, tal vez, colonizar nuevos planetas.

## CONCLUSIONES

Los efectos específicos de iones sobre macromoléculas comprenden una gran variedad de fenomenologías como la coagulación de proteínas en disolución, la disolución de proteínas sólidas, la actividad enzimática, el autoensamblado de los agregados de surfactantes o la coagulación de la seda de araña. En esta revisión se han abordado algunas de las aproximaciones barajadas para la explicación de los fenómenos tales como la regla de Afinidades al Agua Equivalentes (AAE) o el modelo ampliado de la Ley de Debye-Hückel. Se ha puesto sobre el tablero la ecuación de Born-Landé-Ephraim-Fajans para la entalpía de disolución de una sal, comúnmente olvidada en las revisiones actuales.

También se ha tratado los efectos específicos de iones sobre macromoléculas sin carga así como los efectos cosmo-caotrópicos sobre macromoléculas de sustancias no iónicas tales como la urea.

Finalmente se han discutido algunas implicaciones de los efectos específicos de los iones en campos como la agricultura, el sector alimentario, la vesiculización y vehiculización de fármacos o la mimesis del hilado de la seda.

## AGRADECIMIENTOS

El autor querría agradecer a todas las fuentes de financiación durante mi etapa posdoctoral: Universidad del País Vasco (UPV/EHU) y Ministerio de Economía y Competitividad. También quisiera agradecer a la Dra. Arantxa Eceiza por su apoyo en esta etapa. El autor también quisiera agradecer al Ministerio de Empleo y Seguridad Social, por "financiarme" durante el comienzo de la redacción de este trabajo, a lo largo del desempleo, por no existir suficientes medios para la incorporación de docto-

res tras un posdoctorado en España aun contando con experiencia internacional. Espera el autor esta reflexión en este epígrafe más que un aliento a esta "vía" de financiación de la Ciencia sea más bien recibida como una crítica social. Quisiera también agradecer al Profesor Alejandro Müller por su confianza para mi nuevo puesto de trabajo. El autor quisiera agradecer a CYS-Lab de San Sebastián por el patrocinio de este trabajo mediante la aportación del sulfato de sodio empleado en los experimentos introductorios.

## REFERENCIAS Y NOTAS

- [1] C. Bernard en *Traité de chimie anatomique*, Ed. C. Robin, F. Verdeil, 299, París, **1853**.
- [2] A. A. Green, *J. Biol. Chem.* **1931**, 93, 495-516.
- [3] R. C. Pasquali, C. Bregni, R. Serrao R, *Acta Farm. Bonaerense* **2005**, 24(3), 453-7.
- [4] RAE. Alotropía. Del griego αλλος (allos), y τρόπος (tropos), significando "otro" y "orden o tendencia", respectivamente.
- [5] J. L. Poiseuille, *Ann. Chim. Phys.* **1847**, 21, 76-110.
- [6] J. Liebig J en *Nuevas cartas sobre la química*. Ed. R. Torres-Muñoz. Impr. A. Espinosa y Cía., Madrid, **1853**, pp.
- [7] P. S. Denis. *Acad. Sci. Ed. Baillièrre*, París, **1858**, pp.
- [8] R. Torres-Muñoz, en *La Química en sus principales aplicaciones a la Agricultura*. Impr. D. Félix-Bona, Madrid, **1856**, *Tanino*: pp. 39-40.
- [9] C. Bernard, en *Traité de chimie anatomique*, Ed. Robin C y Verdeil F, París, **1853**, pp. 299.
- [10] S. Bonilla-Mirat. *Tratado Elemental de Química General*. Impr. Hijos de Rodríguez, Valladolid, **1881**.
- [11] S. Lewith, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* **1887**, 24, 1-6.
- [12] F. Hofmeister, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* **1887**, 24, 247-260.
- [13] F. Hofmeister, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, **1888**, 25, 1-30.
- [14] F. Hofmeister, *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* **1891**, 28, 210-238.
- [15] J. L. Abernethy, *Proc. California Ass. Chem. Tech.* **1967**, 44, 177.
- [16] W. Kunz, J. Henle, B. W. Ninham, *Curren. Op. Coll. Interf. Sci.* **2004**, 9, 19-37.
- [17] В.А. Заринский, Л.К. Шпигун, В.М. Шкинев, Б.Я. Спиваков, Ю.А. Золотов, *Ж. аналит. химии*, **1980**, 35(11), 2143.
- [18] V. Klobusitzky, *Biochem. Z.* **1925**, 157, 229.
- [19] K. D. Collins, M. W. Washabaugh, *Q. Rev. Biophys.* **1985**, 18(4), 323-422.
- [20] C. A. Cassou, E. R. Williams, *Anal Chem.* **2014**, 86(3): 1640-1647.
- [21] T. B. Robertson, *J. Biol. Chem.* **1911**, 9, 303-326.
- [22] M. Lund, P. Jungwirth, *J. Phys. Condens. Matter* **2008**, 20, 494218.
- [23] M. M. Ries-Kautt, A. F. Ducruix AF, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264(2): 745-8.
- [24] R. Piazza, M. Pierno, *J. Phys.: Condens. Matter* **2000**, 12A, 443-A449.
- [25] P. Lo-Nostro, N. Peruzzi, M. Severi, B. W. Niham, P. Baglioni, *J. Am. Chem Soc.* **2010**, 132(18): 6571-7.
- [26] S. P. L. Sørensen, *Compt. rend. du Lab. de Carlsberg*, **1909**, 8, 1-168.
- [27] L. Medda, C. Carucci, D. F. Parsons, B. W. Ninham, M. Monduzzi, A. Salis, *Langmuir* **2013**, 29, 15350-15358.
- [28] L. Zhang, H. Tan, R. M. Fesinmeyer, C. Li, D. Catrone, D. Le, R. L. Remmele, J. Zhang, *J. Pharm. Sci.* **2012**, 101, 965-977.
- [29] Y. Zhang, P. Cremer, *PNAS*, **2009**, 106(36), 15249-15253.
- [30] J. M. Peula-García, J. L. Ortega-Vinuesa, D. Bastos-González. *J. Phys. Chem. C* **2010**, 114, 11133-11139.
- [31] J. Lyklema, *Molecul. Phys.* **2002**, 19, 3177.
- [32] E. Puolanne, M. Halonen, *Meat Sci.* **2010**, 86, 151-161.
- [33] G. Jones, M. Dole, *J. Amer. Chem. Soc.* **1929**, 11, 2950 .
- [34] W. M. Cox and J. H. Wolfenden, *Proc. Roy. Soc.* **1934**, 146A, 486.
- [35] R. W. Gurney. *Ionic Processes in Solution*. McGrawHill, Nueva York, **1953**.
- [36] C. Franco, J. M. Costa, *Real Soc. Esp. Fis. Quím. XVIII Reunión Bienal*, 29 Sept-3 Oct, Burgos (España), **1980**.
- [37] K. D. Collins, *Methods* **2004**, 34, 300.
- [38] Y. Marcus Y. (1987). *Pure & Appl. Chem.*, 59, 1093.
- [39] Y. Marcus Ions in Water and Biophysical Implications. Springer, Dordrech. **2012**.
- [40] J. R. Grigera. *Temas de Biofísica estructural*. Eudeba, Universidad de Buenos Aires, **2011**.
- [41] J. B. Robinson, J. M. Strottmann, E. Stellwagen, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1981**, 78, 2287.
- [42] G. A. Krestoy. *Thermodynamics of Solvation: Solution and dissolution, ions and Solvents, Structure an Energetics*. Hoorwood, Nueva York, **1991**.
- [43] A. W. Omta, M. F. Kropman, S. Woutersen, H. J. Bakker. *Science* **2003**, 5631, 347-9.
- [44] W. Wachter, W. Kunz, R. Buchner, G. Hefter. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 8675-8683.
- [45] J. Peterova, K. B. Rembert, J. Heyda, Y. Kurra, H. I. Okur, W. R. Liu, C. Hilty, P. S. Cremer, P. Jungwirth, *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 8150-8158.
- [46] I. A. Katime, C. Abad, A. Campos, *Afnidad* **1983**, 40(385), 257-261.
- [47] D. F. C. Morris, *Struct. Bond.* **1968**, 4, 63-82.
- [48] D. F. C. Morris, *Struct. Bond.* **1969**, 6, 157-159.
- [49] K. Fajans, *Naturwissenschaften* **1921**, 9, 729-738.
- [50] K. Fajans, *Rev. Soc. Quím. Méx.* **1963**, 7(1), 3-28.
- [51] E. Gutiérrez-Ríos. *Química Inorgánica*. Cap. 4. Reacciones en Medio Acuoso. Ed. Reverté, Barcelona (España) **1994**.
- [52] M. Born, A. Landé, *Preuss. Akad. Wiss. Berlin* **1918**, 76, 1048-1068.
- [53] L. Pauling, *General Chemistry*. Cap. 13. The properties of ionic solutions. Dover Publications, San Francisco (EE. UU.), **1970**.
- [54] M. Born, *Zeitschrift für Physik* **1920**, 1, 45-48.
- [55] La constante de Madelung es distinta para cada par de iones. La tendencia es a aumentar según aumenta el ratio r+/r-. (ver ref. 51), por lo que estrictamente no sería un constante en la ecuación (2); se ha considerado aproximadamente igual a 2 al ser este un valor medio dentro de su rango.
- [56] La constante dieléctrica del agua es  $D \approx 81$  y  $n = 9$  (ver ref. 51).
- [57] A. Salis, B. W. Ninham, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 7358-7377.
- [58] J. S. Uejio, C. P. Schwarts, A. M. Duffin, W. S. Drisdell, R. C. Cohen, R. J. Saykally, *PNAS* **2008**, 105(19), 6809-6812.
- [59] J. Kherb, S. C. Flores, P. S. Cremer. *J. Phys. Chem. B.* **2012**, 116, 7389-7397.



- [60] W. B. Hardy, *J. Phys.* **1905**, 33(4-5), 251-337.
- [61] T. B. Osborne, I. F. Harris, *Am. J. Physiol.* **1905**, 14, 151-171.
- [62] M. Setschenow, *Ann. Chim. et Phys.* **1892**, 6, 25, 226-234.
- [63] E. J. Cohn, *J. Gen. Physiol.* **1922**, 20, 4(6), 697-722.
- [64] E. J. Cohn, *Physiol. Rev.* **1925**, 5, 349-437.
- [65] E. J. Cohn, A. M. Prentiss, *J. Gen. Physiol.* **1926**, 697-722.
- [66] J. T. Edsall. En "Edwin Joseph Cohn". Biografía. *Nat. Acad. Sci.* **1961**, Washington DC, EE.UU.
- [67] P. Debye, J. MacAuley, *Physik. Z.* **1925**, 26, 22.
- [68] E. Hückel, *Physik. Z.* **1925**, 26, 93-147.
- [69] A. A. Green, *J. Biol. Chem.* **1932**, 95, 47-66.
- [70] P. Retaillieu, M. Riés-Kautt, A. Ducruix, *Biophys. J.* **1997**, 73, 2156-2163.
- [71] R. W. Maurer, S. I. Sandler, A. M. Lenhoff, *Biophys. Biochem.* **2011**, 156, 72-78.
- [72] Procedimiento de ajuste. 1°. Estimación de la "Valencia efectiva",  $Z_+Z_-$ , y  $\log S_0$ , mediante una representación de  $\log S$  vs  $\sqrt{\mu}$ . 2°. Determinación de  $k_{ex}$  mediante una representación de  $\log S - \log S_0 - (0.5Z_+Z_- \sqrt{\mu} / (1+A \sqrt{\mu}))$  vs  $\mu$ , con  $A = 0.775$  (ver ref 64) 3°. Recálculo de A mediante una representación de  $0.5Z_+Z_- \sqrt{\mu} / (\log S - \log S_0 + k_{ex}\mu)$  vs  $\sqrt{\mu}$ . 4°. Reafinamiento de  $Z_+Z_-$  y  $\log S_0$  mediante una representación de  $\log S + k_{ex}\mu$  vs  $\sqrt{\mu} / (1+A \sqrt{\mu})$ . 5°. Iteración a través de los pasos 2-4.
- [73] E. J. Cohn, J. T. Edsall, *Proteins, Amino Acids and Peptides*. Reinhold Publishing, Nueva York, **1943**.
- [74] R. L. Baldwin, *Biophys. J.* **1996**, 71, 2056-2063.
- [75] M. Sodupe, A. Rimola, P. Ugliengo, *Anal. Quím.* **2011**, 107(2), 137-143.
- [76] V. Yeh, J. M. Broering, A. Romanyuk, B. Chen, Y. O. Chernoff, A. S. Bommarius, *Protein Sci.* **2010**, 19, 47-56.
- [77] F. P. Piován, C. M. Marinho, E. O. Watanabe, *Blucher Chem. Engin. Proceed.* **2014**, 1(1), 266-271.
- [78] C. R. Vieira, E. A. B. Biasutti, M. Capobianco, W. O. Afonso, M. P. C. Silvestre, *Ars. Pharm.* **2006**, 47(3), 281-292.
- [79] L. M. Pegram, M. Thomas-Record, *J. Phys. Chem B*, **2008**, 112, 9428-9436.
- [80] N. Vlachy, M. Drechsler, J. M. Verbavatz, D. Touraud, W. Kunz, *J. Coll. Interf. Sci.* **2008**, 319, 542-548.
- [81] C. C. Díaz-Ramírez, L. Villafuerte-Robbles, *Rev. Mex. Cienc. Fram.* **2011**, 43(2), 31-45.
- [82] N. L. Jarvis, M. A. Scheiman, *J. Phys. Chem.* **1968**, 72, 74-78.
- [83] V. S. J. Craig, *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.* **2004**, 9, 178-184.
- [84] P. Lo Nostro, B. W. Ninham, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2286-2322.
- [85] S. Murgia, M. Monduzzi, B. W. Ninham, *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.* **2004**, 9, 102-106.
- [86] W. Kunz, *Curr. Opin. Coll. Interf. Sci.* **2010**, 15, 34-39.
- [87] N. Vlachy, B. Jagoda-Cwiklik, R. Vácha, D. Touraud, P. Jungwirth, W. Kunz, *Adv. Coll. Interf. Sci.* **2009**, 146, 42-47.
- [88] Y. R. Gokarn, R. M. Fesinmeyer, A. Saluja, V. Razinkov, S. F. Chase, T. M. Laue, D. N. Brems, *Protein Sci.* **2011**, 20, 580-587.
- [89] M. Lund, L. Vrbka, P. Jungwirth, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11582-11583.
- [90] K. D. Collins, *Biophys. Chem.* **2006**, 119, 271-281.
- [91] T. López-León. *Efectos Hofmeister en sistemas coloidales*. Paper VI, Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 2004.
- [92] T. López-León, A. B. Jódar-Reyes, D. Bastos-González, J. L. Ortega-Vinuesa, *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 5696-5708.
- [93] T. López-León, J. L. Ortega-Vinuesa, D. Bastos-González, A. Elaissari, *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 4629-4636.
- [94] T. López-León, M. J. Santander-Ortega, J. L. Ortega-Vinuesa, D. Bastos-González, *J. Phys. Chem. C* **2008**, 112(41), 16060-16069.
- [95] B. Fernández-d'Arlas, A. J. Müller. *Rev. Iber. Polím.*, **2016** (en revisión)
- [96] Y. Zhang, S. Furryk, D. E. Bergbreiter, P. S. Cremer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14505-14510.
- [97] K. Patel, B. Bharatiya, Y. Kadam, P. Bahadur, J. Surf. Deter. **2010**, 13(1), 89-95.
- [98] E. Thormann E, *RSC Advances* **2012**, 2, 8297-8305.
- [99] A. Anja, G. L. Wilkes, I. Yilgor, E. Yilgor, E. Yurtsever, J. Macromol. *Sci. Part B Phys.* **2003**, 42(6), 1125-1139.
- [100] J. P. Sheth, A. Aneja, G. L. Wilkes, *Polymer* **2004**, 45, 5979-5984.
- [101] K. D. Collins, *Biophys. J.* **1997**, 2, 65-76.
- [102] P. H. von Hippel, V. Peticolas, L. Shack, L. Karlson, *Biochemistry* **1973**, 12, 1256-1264.
- [103] P. K. Nandi, D. R. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1299-1308.
- [104] X. Fuentes-Arderiu, M. J. Castiñeiras-Lacambra, *Bioquímica clínica y Patología molecular*. Ed. Reverté, Barcelona (España), **1998**.
- [105] M. Francisco-Márquez, *Desnaturalización de proteínas inducida por temperatura y desestabilizantes químicos*. Universidad metropolitana Iztapalapa, División CBI (México), **1999**.
- [106] C. Gastón-Ferrara, *J. Cienc. Ingen.* **2014**, 6(1) 23-27.
- [107] S. Shimizu, *Chem. Phys. Lett.* **2011**, 517(1-3), 76-79.
- [108] P. Bhaganna, R. J. M. Volkers, A. N. W. Bell, K. Kluge, D. J. Timson, J. W. McGrath, H. J. Ruijsenaars, J. E. Hallworth, *Microbi. Biotech.* **2010**, 3(6), 701-716.
- [109] D. Barreca, E. Bellocco, G. Lagana, U. Leuzi, S. Magazù, F. Migliardo, A. Galtieri, *Food Chem.* **2008**, 106, 1438-1442.
- [110] S. Bezrukvnikov, A. Mashaghi, R. J. van Wijk, C. Gu, L. J. Yang, Y. Q. Gao, S. J. Tans, *Soft Matt.* **2014**, 10, 7269-7277.
- [111] F. J. W. Roughton, V. H. Booth, *Biochem J.* **1945**, 40, 309-319.
- [112] E. Walaas, O. Walaas, *Acta. Chem. Scand.* **1956**, 10, 122-133.
- [113] G. Curzon, *Biochemistry* **1960**, 77, 66-73.
- [114] J. C. Warren, S. G. Cheatum, *Biochemistry* **1966**, 5, 1702-1707.
- [115] J. C. Warren JC, L. Stowring, M. F. Morales, *J. Biolog. Chem.* **1965**, 241(2), 309-316.
- [116] C. H. Ramos, R. L. Baldwin, *Prot. Sci.* **2002**, 11(7) 1771-1778.
- [117] P. Baudin, A. Renoncourt, D. Touraud, W. Kunz, B. W. Ninham, *BW, Curre. Op. Coll. Interf. Sci.* **2004**, 9, 43-47.
- [118] M. A. Pinna, A. Salis, M. Monduzzi, B. W. Ninham *J. Phys. Chem. B. Lett.* **2005**, 109, 5406-5408.
- [119] P. H. von Hippel, K. Y. Wong, *Science*, **1964**, 145, 577-580.
- [120] Z. Yang, X. J. Ziu, C. Chen, P. J. Halling, *Biochim Biophys. Acta* **2010**, 1804(4), 821-8.
- [121] N. J. Brown-Peterson, M. L. Salin, *J. Bacteriol.* **1993**, 175(13), 4197-202.
- [122] S. Sadeghian-Khalajabadi, R. D. Zapata-Hernández, *Cenicafé* **2012**, 63(2), 79-89.
- [123] L. Pérez-García, C. Sam-Palanco, A. Rodríguez-Ferrer, L. R. Garcell-Puyáns, *Tecnol. Quím.* **2007**, 27(3), 30-38.
- [124] D. D. Eberl, *Clay. Clay Miner.* **1980**, 28(3), 161-172.
- [125] R. Bugarín-Montoya, A. Galvis-Spinola, T. M. Hernández-Mendoza, D. García-Paredes, *Agricul. Tècn. Méx.* **2007**, 33(1), 73-81.

- [126] J. L. Havlin, S. L. Tisdale, J. D. Beaton, W. L. Nelson, *Soil Fertility and Fertilizers*. 7.<sup>a</sup> Ed. Nueva Delhi, **2010**.
- [127] L. Lorenzo-Andreu, *An. Estac. Exp. Aula Dei* **1951**, 2(2): 174-186.
- [128] P. Meletti, *Caryologia* **1957**, 10(2), 161-180.
- [129] J. J. García-Celma, L. Hatahet, W. Kunz, K. Fendler, *Langmuir* **2007**, 23, 10074-10080.
- [130] F. B. Ahmad, P. A. Williams, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 3359-3366.
- [131] O. Paredes-López, D. Hernández-López, *Starch* **1991**, 43(2), 57-61.
- [132] H. Larsson, U. Hedlund, *Publ. R. Soc. Chem.* **2004**, 295, 247-50.
- [133] E. L. Bowland, E. A. Foegeding, D. D. Hamann, *Food Hydrocoll.* **1995**, 9(1), 57-64.
- [134] R. Komsa-penkova, R. Koynova, G. Kostov, B. Tenchov, *Biophys. Act.* **1996**, 1297, 171-181.
- [135] J. L. Jane, *Starch* **1993**, 45, 161-166.
- [136] J. A. Carmona, F. Cordobés, A. Guerrero, I. Martínez, P. Partal, *Gras. Aceit.* **2007**, 58(3), 289-296.
- [137] C. Mans, P. Castells, *Investig. Cienc.* **2011**, 421, 56-63
- [138] A. Haug, O. Smidrød, *Acta Chem. Scand.* **1965**, 19(2), 341-351.
- [139] B. Fernández-d'Arlas, C. Castro, A. Eceiza, *Rev. Latin. Am. Metal. Mat.* **2015**, 35(2), 189-200.
- [140] A. S. Lammel, X. Hu, S. H. Park, D. L. Kaplan, T. R. Scheibel, *Biomaterials* **2010**, 31, 4583-4591.
- [141] B. Fernández-d'Arlas, M. A. Corcuera, A. Eceiza, *Avan. Quím.* **2014**, 9(3), 115-123.
- [142] B. Fernández-d'Arlas, A. Eceiza, *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, 216, 1914-1924.
- [143] F. Vollrath, D. P. Knight, *Nature* **2001**, 410, 541-548.
- [144] G. R. Plaza, A. Musa, J. Pérez-Rigueiro, A. Pons, G. B. Perea, M. Elices, G. V. Guinea, *Anal. Mecá. Fract.* **2008**, 25(1), 41-46.
- [145] T. A. Blackledge, C. Y. Hayashi, *J. Exp. Biol.* **2006**, 209, 3131-3140.
- [146] V. Jauzien, *Etude de la microstructure et du comportement mécanique de la fibre de soie*. Materials. Ecole Nationale Supérieure des Mines de Paris, **2010**.
- [147] I. Agnarsson, M. Kuntner, T. A. Blackledge, *PlosONE* **2010**, 5(9), e11234.
- [148] G. H. D. Altman, F. Díaz, C. Jakuba, T. Calabro, R. L. Horan, J. Chen, H. Lu, J. Richmond, D. L. Kaplan, *Biomaterials* **2003**, 24, 401-416.
- [149] J. L. Cenis, *Eubacteria*, **2008**, 20, 19-22.
- [150] F. Vollrath, D. Porter, C. Holland, *Soft Matt.* **2011**, 7, 9595-9600.
- [151] D. P. Knight, F. Vollrath, *Naturwissenschaften* **2001**, 88, 179-182.
- [152] L. Römer, T. Scheibel, *Prion* **2008**, 2(4), 154-161.
- [153] D. N. Rockwood, R. C. Preda, T. Yücel, X. Wang, M. L. Lovett, D. L. Kaplan, *Nature Prot.* **2011**, 6(10), 1612-1631.
- [154] L. Eisoldt, J. G. Hardy, M. Heim, T. Scheibel, *J. Struct. Biol.* **2010**, 170, 413-419.
- [155] J. G. Hardy JG, Römer LM, Scheibel TR. *Polymer*, **2008**, 49, 4309-4327.
- [156] J. Y. Yan, G. Zhou, D. P. Knight, Z. Shao, X. Chen, *Biomacromolecules* **2010**, 11, 1-5.
- [157] H. Liu, W. Xu, X. Liu, J. Xu, W. Li, X. Liu, *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, 114, 3428-3433.
- [158] K. T. Addis, S. K. Raina, *Pakis. J. Biolog. Sci.* **2013**, 16(20), 1199-1203.
- [159] Fernández-d'Arlas, C. Peña, A. Eceiza. *Rev. Iber. Polím.* **2016**, 17, 110-121.
- [160] D. R. Goddard, L. Michaelis, *J. Biol. Chem.* **1934**, 106, 605-614.
- [161] M. V. Salazar-Cedillo. *Determinación del método para la obtención de queratina cosmética a partir de plumas gallináceas*. Trabajo fin de Carrera, Universidad Central de Ecuador, Quito, **2013**.
- [162] G. R. Plaza, P. Corsini, J. Pérez-Rigueiro, M. Elices, E. Marsano, G. V. Guinea, *Anal. Mecán. Fract.* **2007**, 1, 315-320.
- [163] Resultados obtenidos a lo largo de la investigación de la referencia 159.
- [164] J. A. González, J. R. Vallejo, *Rev. Iber. Aracnol.* **2012**, 21, 169-174.
- [165] H. Velázquez-Fernández, *Finalidad y Principio Antrópico. Entre la Filosofía y la Ciencia*. Facultad de Filosofía, Universidad Panamericana, México, **2005**.
- [166] P. J. Hernández, *El escléptico* **2000**, 9, 9-16.
- [167] P. Davies, *El Universo Accidental*. Salvat Ed., 59, Barcelona (España), **1989**.
- [168] J. D. Barrow, F. J. Tipler. *The anthropic cosmological principle*. Oxford University Press, Oxford (Inglaterra), **1986**.
- [169] O. Millet, *Anal. Quím.* **2011**, 107(4), 304-309.
- [170] Haloadaptación. Sufijo proveniente del griego "Halos": sal. Proceso evolutivo de adaptación a ambientes salinos.
- [171] X. Tadeo, B. López-Méndez, D. Castaño, T. Trigueros, O. Millet, *Biophys. J.* **2009**, 97, 2595-2603.
- [172] A. Falero-Morejón, S. Trigueros-Soler, R. Fando-Calzada, *Rev. CENIC Cien. Biol.* **2012**, 43(1), 41-44.

# Simulación del establecimiento del equilibrio químico utilizando una hoja de cálculo

Antonio Tomás Serrano

**Resumen:** Existen muchas simulaciones acerca de cómo una reacción química, en las condiciones establecidas, puede alcanzar una situación de equilibrio dinámico. En el trabajo que se presenta a continuación, partiendo de una de estas simulaciones, diseñamos una hoja de cálculo que muestra cómo varían las concentraciones de los componentes del sistema, desde una situación inicial de no equilibrio hasta otra final de equilibrio.

**Palabras clave:** equilibrio químico, simulación, perturbación del equilibrio, hoja de cálculo.

**Abstract:** There are many simulations about how a chemical reaction, provided the established conditions, can reach a situation of dynamic equilibrium. In the present study we will show how, taking as a basis one of these simulations, we design a spreadsheet that shows how the concentrations of the components of a system change, from an initial situation of non-equilibrium, to a final one of equilibrium

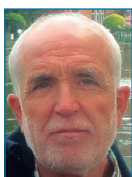
**Keywords:** chemical equilibrium, simulation, disturbance of equilibrium, spreadsheet.

## INTRODUCCIÓN

Cuando ocurre una reacción reversible en un recipiente cerrado, en el que se mantiene constante la temperatura, llega un momento en el que las velocidades de los procesos directo e inverso se igualan. Se llega así a una situación de equilibrio dinámico, en la que las concentraciones de las especies que intervienen permanecen constantes, a pesar de que los procesos directo e inverso no se detienen en ningún momento.

Esta condición de equilibrio se alcanza sea cual sea la composición inicial de la mezcla de reacción y aunque la composición de la mezcla final dependerá de las condiciones iniciales de partida, hay una determinada relación entre las concentraciones de los componentes, llamada *constante de equilibrio*, que permanece invariable mientras no se modifique la temperatura del sistema.<sup>[1]</sup>

Otra característica del equilibrio dinámico es que cuando sufre una perturbación, tal como una alteración de la concentración de algún componente, el equilibrio vuelve a restablecerse transcurrido un cierto tiempo, esto es, a pesar de que varían las concentraciones de todos los componentes, sigue existiendo una relación constante entre ellas.



A. Tomás Serrano

I.E.S. Vega del Táder  
Avda. Gutiérrez Mellado,  
Molina de Segura, 30500,  
Murcia, España.  
C-e: atserrano@gmail.com

Recibido: 07/03/2016. Aceptado: 26/05/2016.

## EVOLUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS COMPONENTES DEL EQUILIBRIO

Con la finalidad de analizar la forma en que evolucionan las concentraciones de los reactivos y productos de una reacción que tiende al estado de equilibrio, centraremos nuestro estudio en un sistema reversible muy simple, de estequiometría 1 : 1, que representaremos como  $A \rightleftharpoons B$ . La elección de este sistema nos facilitará su análisis y la extrapolación de las conclusiones obtenidas a situaciones más complejas.

Llamaremos  $a$  y  $b$  a las respectivas concentraciones iniciales de los componentes A y B,  $x$  al cambio que experimentan las concentraciones de cada componente en un intervalo de tiempo  $t$  dado, y  $x_e$  al valor final de  $x$  cuando se alcanza el equilibrio.

Si además suponemos que tanto el proceso directo ( $A \rightarrow B$ ), como el inverso ( $B \rightarrow A$ ), transcurren en una sola etapa elemental, la velocidad de reacción  $v_i$  de cada uno de estos procesos será directamente proporcional a las respectivas concentraciones de A y B:<sup>[2]</sup>

Proceso	Velocidad
$A \rightarrow B$	$v_1 = k_1 \cdot [A] = k_1 \cdot (a - x)$
$B \rightarrow A$	$v_2 = k_2 \cdot [B] = k_2 \cdot (b + x)$

siendo  $k_1$  y  $k_2$  las correspondientes constantes de velocidad de los procesos directo e inverso, y  $[A]$  y  $[B]$  las concentraciones de reactivos (A) y productos (B) que hay en cada instante.

De acuerdo con esto, la velocidad neta de reacción  $v$  vendrá dada por la ecuación

$$v = \frac{d[B]}{dt} = \frac{dx}{dt} = k_1 \cdot (a - x) - k_2 \cdot (b + x),$$

y como en el equilibrio se cumple que la velocidad neta es nula, se deduce que la relación entre la constante de

equilibrio  $K_c$  y las constantes de velocidad de los procesos directo e inverso viene dada por:

$$\frac{b + x_e}{a - x_e} = \frac{[B]_{eq.}}{[A]_{eq.}} \equiv K_c = \frac{k_1}{k_2}$$

Finalmente, la resolución de la ecuación de la velocidad conduce a:<sup>[3]</sup>

$$x = x_e \cdot \left[ 1 - \frac{1}{e^{(k_1+k_2) \cdot t}} \right]; [A] = a - x; [B] = b + x$$

### ANALOGÍA UTILIZANDO CARTAS

Aunque las ecuaciones anteriores nos dan una descripción cuantitativa de la evolución de un sistema reversible desde un estado inicial de no equilibrio, hasta otro estado final de equilibrio, las dificultades conceptuales y matemáticas que lleva aparejadas este estudio, hacen aconsejable un tratamiento inicial cualitativo, sobre todo, en los niveles no universitarios.<sup>[4,5]</sup>

Por este motivo son numerosos los autores<sup>[6-10]</sup> que han defendido el uso de analogías para facilitar a los estudiantes la comprensión del carácter dinámico del equilibrio químico. En todas ellas se presenta un fenómeno reversible, tal como la transferencia de un fluido (o de cualquier otro material) dentro del sistema que estamos estudiando, de modo que se llega naturalmente a una situación de equilibrio dinámico.

En este artículo tomaremos como punto de partida la simulación propuesta por Bartholow<sup>[11]</sup> que, a su vez, se basa en otras propuestas anteriores similares.<sup>[12]</sup> Se trata de un juego muy simple entre dos jugadores que intercambian monedas o cartas (de una baraja, por ejemplo). Veamos brevemente la forma en que se desarrolla esta simulación.

El juego funciona mejor cuanto mayor sea el número de cartas, por lo que supondremos que se utilizan las 48 cartas de una baraja ordinaria. Inicialmente, las cartas pueden estar repartidas de cualquier modo entre los dos jugadores, pero para comprender mejor cómo se redistribuyen a medida que se desarrolla el juego, vamos a suponer que uno de ellos comienza con la totalidad de las cartas y el otro con ninguna. Esto equivale a unas condiciones iniciales en las que sólo hay reactivos y la concentración de productos es nula, situación que representaremos como:

	A	⇌	B
“concentración” inicial	48		0

Si admitimos que este sistema se ajusta a las condiciones fijadas en el apartado anterior, esto es, se trata de una reacción reversible elemental en un recipiente cerrado y a temperatura constante, las velocidades instantáneas de los procesos directo e inverso vendrán dadas, respectivamente, por  $v_1 = k_1 \cdot [A]$  y  $v_2 = k_2 \cdot [B]$ .

Aunque las constantes de velocidad  $k_1$  y  $k_2$  pueden adoptar cualquier valor en una reacción química, está claro que en esta simulación, en la que el número de cartas (moléculas) total no varía en ningún momento, tales coeficientes deben estar comprendidos entre 0 y 1. Así pues,  $k_1$  representa la fracción de moléculas de A que se transforman en B en un intervalo de tiempo dado; análogamente,  $k_2$  representa la fracción de moléculas de B que se transforman en A en ese mismo intervalo.

Estos coeficientes de intercambio ( $k_1$  y  $k_2$ ), que simulan las constantes de velocidad de los procesos directo e inverso, se mantendrán constantes durante todo el juego. Obviamente, si se eligiesen otros valores para  $k_1$  y  $k_2$  ( $0 < k_i < 1$ ), se llegaría a una situación de equilibrio diferente.

Para concretar, vamos a suponer que  $k_1 = 0,50$  y  $k_2 = 0,25$ . Interpretaremos estos resultados diciendo que en cada jugada, el jugador A le pasa la mitad de sus cartas al otro ( $A \rightarrow B$ ) y, simultáneamente, el segundo le pasa la cuarta parte de las suyas al primero ( $B \rightarrow A$ ).

En el resto de jugadas se aplican las mismas reglas; al principio de cada ciclo de juego, ambos jugadores cuentan sus cartas y le pasan al otro el número de cartas que resulte de multiplicar el correspondiente coeficiente  $k_1$  o  $k_2$  por el número de cartas que tiene en ese momento; cuando el número de cartas a intercambiar sea un número fraccionario, se redondea al entero más cercano. Obviamente, el número de cartas con que se inicia un ciclo de juego, coincide con el número de cartas con que se acaba el anterior, tal y como se observa en la Tabla 1 que muestra el desarrollo de varias jugadas consecutivas de esta partida.

Tabla 1. Resultado tras varios ciclos de la simulación.

		A	⇌	B
Ciclo 1.º	Inicial	48		0
	Reaccionan	$0,5 \cdot 48 \rightarrow$	⇌	$\leftarrow 0,25 \cdot 0$
	Final	$48 - 24 + 0 = 24$		$0 + 24 - 0 = 24$
Ciclo 2.º	Inicial	24		24
	Reaccionan	$0,5 \cdot 24 \rightarrow$	⇌	$\leftarrow 0,25 \cdot 25$
	Final	$24 - 12 + 6 = 18$		$24 + 12 - 6 = 30$
Ciclo 3.º	Inicial	18		30
	Reaccionan	$0,5 \cdot 18 \rightarrow$	⇌	$\leftarrow 0,25 \cdot 30$
	Final	$18 - 9 + 8 = 17$		$30 + 9 - 8 = 31$
Ciclo 4.º	Inicial	17		31
	Reaccionan	$0,5 \cdot 17 \rightarrow$	⇌	$\leftarrow 0,25 \cdot 31$
	Final	$17 - 9 + 8 = 16$		$31 + 9 - 8 = 32$
Ciclo 5.º	Inicial	16		32
	Reaccionan	$8 \rightarrow$	⇌	$\leftarrow 8$
	Final	16		32



Estos resultados ponen de manifiesto que, a medida que se completan sucesivos ciclos del juego, el número de cartas de A y de B varía y las velocidades de intercambio se van aproximando entre sí. Transcurrido el suficiente número de ciclos, las velocidades de los procesos directo e inverso se igualarán y las concentraciones de A y B permanecerán constantes, a pesar de que el juego continúa.

Al alcanzarse el equilibrio, el cociente de reacción  $Q$  coincide con el cociente de los coeficientes de intercambio:

$$Q_{\text{equilibrio}} = \frac{[B]_{\text{eq.}}}{[A]_{\text{eq.}}} \equiv K_c \left( = \frac{32}{16} \right) = \frac{k_1}{k_2} \left( = \frac{0,50}{0,25} \right),$$

siendo  $K_c$  la constante de equilibrio expresada en función de concentraciones.

En el ejemplo considerado, se ha partido de unas condiciones en las que el cociente de reacción inicial ( $Q_{\text{inicial}} = 0/48 = 0$ ) es menor que la constante de equilibrio ( $K_c = k_1/k_2 = 2$ ), por lo que la reacción neta ha transcurrido en el sentido en el que  $Q$  aumenta hasta igualarse a  $K_c$ , esto es, la concentración de B ha ido aumentando y la de A disminuyendo. Si la simulación se lleva a cabo en unas condiciones iniciales diferentes, la evolución de las concentraciones es distinta, pero su cociente coincide con  $K_c$  al alcanzarse el estado de equilibrio.

## SIMULACIÓN EMPLEANDO UNA HOJA DE CÁLCULO

Una vez que se ha comprendido la dinámica del juego, resulta evidente que se puede prescindir de las cartas y utilizar una calculadora o, todavía mejor, una hoja de cálculo para llevar a cabo la simulación mediante una serie de aproximaciones sucesivas, similar a la empleada en el juego de las cartas.

Cómo se deduce del análisis anterior, los cálculos a efectuar son muy simples y repetitivos, pero esto es precisamente lo que nos facilita el empleo de una hoja de cálculo,

### 2.- CONDICIONES INICIALES

Introduzca los valores que correspondan en las casillas resaltadas:

Número de moles de la sustancia A:	0,600
Número de moles de la sustancia B:	0,200
Volumen del recipiente (en L):	1,00
Coefficiente $k_1$ ( $0 < k_1 < 1$ ):	0,50
Coefficiente $k_2$ ( $0 < k_2 < 1$ ):	0,25

De acuerdo con los valores de  $k_1$  y  $k_2$ , los valores del cociente de reacción inicial y de la constante de equilibrio serán:

$$Q_{\text{inicial}} = 0,333$$

$$K_c = k_1/k_2 = 2,000$$

**Figura 1.** Al usar una hoja de cálculo podemos establecer valores cualesquiera para las concentraciones iniciales de los componentes A y B; igualmente, fijaremos los valores de los coeficientes  $k_1$  y  $k_2$ . A partir de estos datos, la hoja calculará el cociente de reacción inicial  $Q_{\text{in}}$  y el valor de la constante de equilibrio  $K_c$

ya que una vez definidas las operaciones a realizar, resulta muy sencillo automatizarlas.

La hoja de cálculo que hemos diseñado permite establecer los valores de los coeficientes  $k_1$  y  $k_2$ , así como las concentraciones iniciales de las sustancias A y B. En la Figura 1 se muestra una captura de pantalla de dicha hoja en la que se aprecian los parámetros que puede modificar el usuario.

Una vez fijadas las condiciones iniciales, el programa calcula automáticamente las velocidades de los procesos directo e inverso y, a partir de ellas, las concentraciones de las sustancias A y B, así como el cociente de reacción en cada una de las etapas sucesivas que integran la simulación (véase la Figura 2). De acuerdo con lo anterior, las concentraciones finales de cada componente en la etapa "n" serán

$$[A]_n = [A]_{n-1} - k_1 \cdot [A]_{n-1} + k_2 \cdot [B]_{n-1}$$

$$[B]_n = [B]_{n-1} + k_1 \cdot [A]_{n-1} - k_2 \cdot [B]_{n-1}$$

siendo  $[A]_{n-1}$  y  $[B]_{n-1}$  las concentraciones finales de los componentes en la etapa anterior.

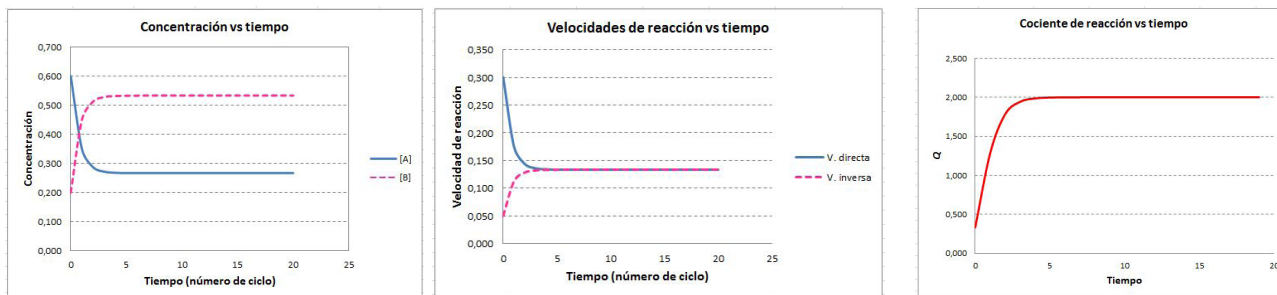
### 3.- ESTABLECIMIENTO DEL EQUILIBRIO

Nº de ciclo	[A]	[B]	$v_1 = k_1 \cdot [A]$	$v_2 = k_2 \cdot [B]$	$Q = [B]/[A]$
0	0,600	0,200	0,300	0,050	0,333
1	0,350	0,450	0,175	0,113	1,286
2	0,288	0,513	0,144	0,128	1,783
3	0,272	0,528	0,136	0,132	1,943
4	0,268	0,532	0,134	0,133	1,985
5	0,267	0,533	0,133	0,133	1,996
6	0,267	0,533	0,133	0,133	1,999
7	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
8	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
9	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
10	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
11	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
12	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
13	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
14	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
15	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
16	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
17	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
18	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
19	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000
20	0,267	0,533	0,133	0,133	2,000

**Figura 2.** Captura de pantalla que muestra los cálculos que realiza el programa, a partir de las condiciones iniciales fijadas por el usuario, para las velocidades de reacción directa  $v_1$  e inversa  $v_2$ , las concentraciones de los componentes y el correspondiente cociente de reacción  $Q$ , a medida que se van completando los sucesivos ciclos de la simulación. Obsérvese que al avanzar ésta, las velocidades directa e inversa se van aproximando entre sí y el cociente de reacción tiende hacia el valor de la constante de equilibrio

### VARIACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES

Si representamos frente al tiempo (en nuestro caso, el avance de la simulación) los valores obtenidos en cada una de las etapas anteriores, tendremos una idea bastante aproximada de la evolución de las concentraciones de reactivos y productos (v. Fig. 3, izqda.), de las velocidades de reacción de los procesos directo e inverso (Fig. 3, centro.) y del cociente de reacción (Fig. 3 dcha.), a medida que transcurre el proceso.



**Figura 3.** Izqda.: Variación de las concentraciones de reactivos (A) y productos (B) para una reacción en la que el cociente de reacción inicial ( $Q_{in} = 0,20/0,60 = 0,33$ ) es menor que la constante de equilibrio ( $K_c = k_1/k_2 = 0,50/0,25 = 2,0$ ). La gráfica muestra cómo disminuye la concentración de reactivos hasta alcanzar un valor constante en el equilibrio. Paralelamente, la concentración de productos aumenta y finalmente se mantiene constante. Centro.: Variación de las velocidades de reacción directa e inversa para las condiciones iniciales correspondientes al caso mostrado en la parte izquierda. Derecha: Variación del cociente de reacción al avanzar la reacción anterior hacia el estado de equilibrio

Una de las principales características de la hoja de cálculo es que basta modificar alguno de los datos iniciales para que el programa rehaga automáticamente todos los cálculos<sup>[13,14]</sup> y las gráficas asociadas,<sup>[15]</sup> resultando muy sencillo analizar cómo afectan los cambios introducidos sobre la posición final del equilibrio.

Así, por ejemplo, se pueden modificar las concentraciones iniciales de los componentes y/o el valor de la constante de equilibrio para obtener los diferentes modos de variación de las concentraciones y del cociente de reacción, dependiendo de la relación entre el cociente de reacción inicial y la constante de equilibrio.

### PERTURBACIONES DEL EQUILIBRIO

Con la hoja de cálculo es muy sencillo observar la evolución del sistema cuando se somete a diferentes perturbaciones, tales como la variación de la concentración de algún componente o la modificación de la temperatura.

Para simular una perturbación por variación de la concentración de reactivos o productos, se varía el número de moles de A y/o B una vez que se ha alcanzado el equilibrio. La Figura 4 muestra la respuesta del sistema para una perturbación consistente en aumentar la

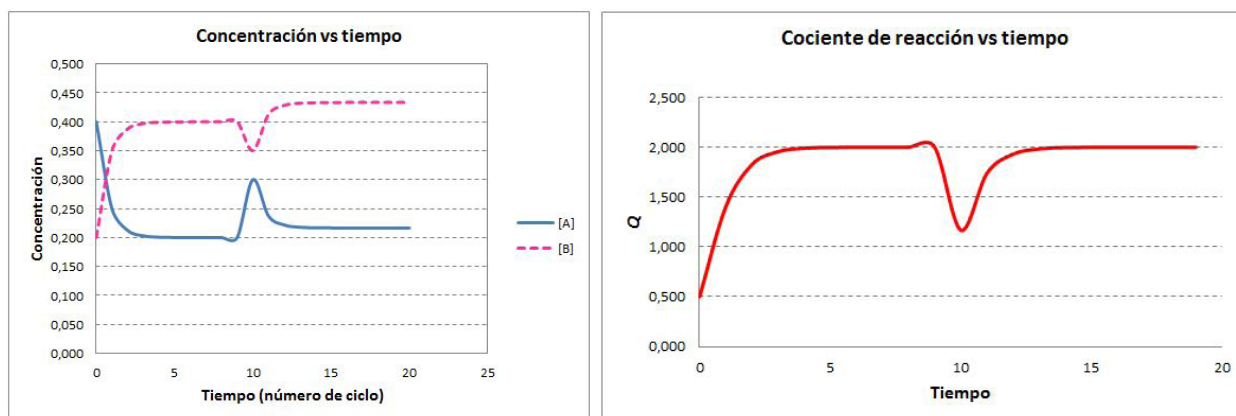
concentración de un componente (A) y disminuir simultáneamente la del otro (B).

Con esta hoja también se puede simular una variación de la temperatura del sistema; una vez que se ha establecido el equilibrio que deseamos perturbar, cuya constante viene dada por  $K_c = k_1/k_2$ , modificamos los valores de los coeficientes iniciales a unos nuevos valores  $k'_1$  y  $k'_2$ , de modo que su cociente corresponda a una constante de equilibrio diferente  $K'_c = k'_1/k'_2$ . En la Figura 5 se observa la variación de las concentraciones y del cociente de reacción cuando se disminuye la constante de equilibrio del sistema.

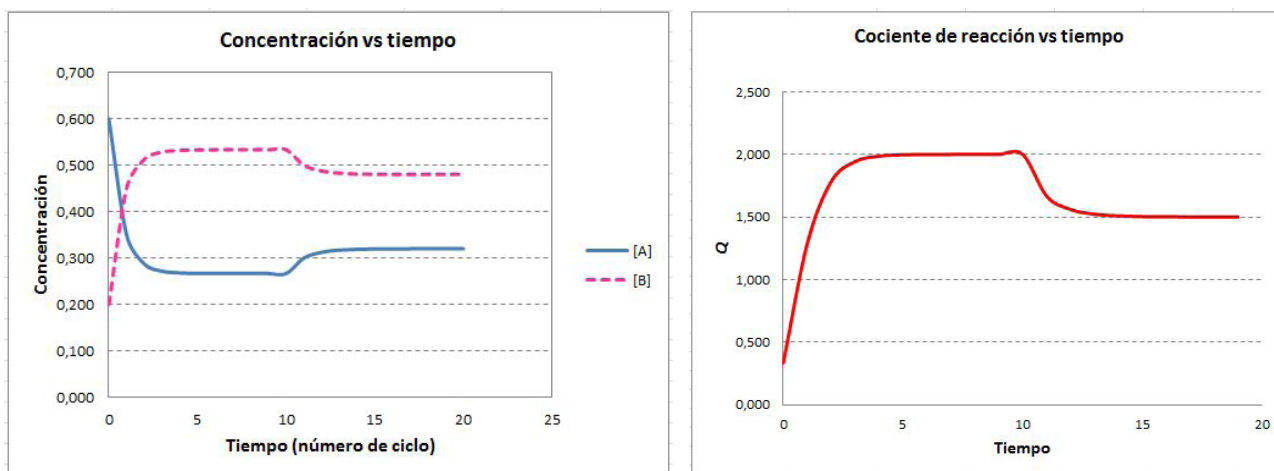
### LIMITACIONES DEL MODELO

Al igual que cualquier otra simulación, nuestra propuesta presenta una serie de limitaciones<sup>[16]</sup> que se pueden resumir en los siguientes puntos.

- El sistema al que se aplica esta simulación, una reacción reversible elemental de estequiometría 1 : 1, corresponde a un caso extremadamente simple, mucho más sencillo que los sistemas ordinarios con los que nos encontramos en el estudio del equili-



**Figura 4.** La gráfica de la izquierda corresponde a una perturbación consistente en disminuir la concentración del componente B y aumentar la del A (en el ciclo número 10); obsérvese que, tras la perturbación, varían las concentraciones hasta alcanzarse una nueva posición de equilibrio. La gráfica de la derecha muestra el efecto de esta perturbación sobre el cociente de reacción y su evolución hasta adquirir el valor que tenía inicialmente, dado que no se ha modificado el valor de la constante de equilibrio



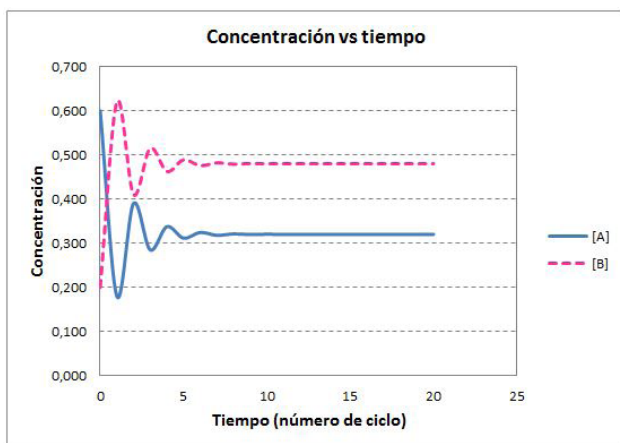
**Figura 5.** Simulación de una perturbación del equilibrio al modificar la temperatura (en el ciclo nº 10, una vez que se ha establecido el equilibrio inicial). La gráfica de la izquierda muestra el efecto de esta perturbación sobre las concentraciones de los componentes; en la gráfica de la derecha se observa la evolución del cociente de reacción desde el valor que presentaba en el equilibrio inicial ( $Q = 2,0$ ) hasta la nueva posición de equilibrio ( $Q = 1,5$ )

brio químico. La relación entre las concentraciones y las constantes de reacción, de las etapas en que se subdivide el mecanismo de reacción, es mucho más compleja en un sistema real.

- Cuánto más pequeños sean los coeficientes  $k_1$  y  $k_2$ , mayor será el número de ciclos necesarios para que se establezca el equilibrio. En la práctica, esto significa que la simulación de la perturbación debe introducirse una vez que el sistema haya alcanzado el equilibrio inicial.
- Tal y como se ha planteado esta simulación, los coeficientes  $k_1$  y  $k_2$  podrían adoptar cualquier valor comprendido entre 0 y 1; no obstante, la aproximación funciona mejor cuando los coeficientes no están muy próximos a 1. Si alguno de los coeficientes estuviese cercano a la unidad, significaría que, en cada ciclo de la simulación, la práctica totalidad de ese componente se transformaría en el otro (situación que no debemos descartar a priori, desde

un punto de vista microscópico). Como muestra la gráfica de la Figura 6, el equilibrio se establece finalmente, pero las concentraciones oscilan, en lugar de variar gradualmente.

- Los valores que empleamos para  $k_1$  y  $k_2$  son totalmente ficticios y carentes de respaldo experimental; simplemente buscamos una pareja de valores de tales coeficientes que estén comprendidos entre 0 y 1 y cuyo cociente determine el valor deseado para la constante de equilibrio. En la práctica es muy difícil conocer los valores reales de  $k_1$  y  $k_2$ , y, todavía más difícil, conocer su dependencia de la temperatura.
- Las gráficas concentración-tiempo, velocidad-tiempo y cociente de reacción-tiempo que proporciona esta simulación hacen uso de una serie de aproximaciones que sustituyen al cálculo diferencial. A pesar de ello, los resultados obtenidos con este método, para los valores de las concentraciones finales de los componentes, coinciden con los obtenidos mediante los cálculos estequiométricos.



**Figura 6.** Si alguno de los coeficientes de intercambio está próximo a 1, las concentraciones oscilan notablemente en los primeros ciclos de la simulación, aunque finalmente se establece el equilibrio

## CONCLUSIONES

Todo lo anterior pone de manifiesto que este modelo de simulación, basado en unas reglas muy simples, no puede reflejar la complejidad que, desde el punto de vista microscópico, presenta un sistema real en equilibrio. Aun así, nos proporciona una descripción cualitativa de la variación de los parámetros macroscópicos que caracterizan el equilibrio químico.

Aunque la simulación planteada se refiere a una estequiometría del tipo  $1 : 1$ , se puede adaptar con relativa facilidad a otras estequiometrías. No obstante, dado que los resultados obtenidos con el supuesto más simple posible ( $1 A \rightleftharpoons 1 B$ ) son extrapolables a casos más complejos,

podemos posponer tales adaptaciones para una fase más avanzada de nuestro estudio.

Con la hoja de cálculo resulta muy sencillo introducir modificaciones en los datos de partida y ver cómo afectan a la posición final del equilibrio. Así, los estudiantes pueden modificar fácilmente los valores de las concentraciones iniciales y/o el valor de la constante de equilibrio para contrastar sus predicciones acerca de la variación de las concentraciones, de las velocidades o del cociente de reacción, con las respuestas que ofrece el programa.

Si estas modificaciones se realizan una vez que ya se ha alcanzado el equilibrio, el programa muestra su repercusión sobre la nueva posición del equilibrio. De este modo, la hoja de cálculo constituye una herramienta muy valiosa para comprender la respuesta de un sistema en equilibrio cuando es sometido a una perturbación.<sup>[17,18]</sup>

Por otra parte, resulta muy instructivo para los estudiantes el que se les proponga diseñar y elaborar su propia hoja de cálculo para llevar a cabo simulaciones similares a ésta, basadas en la idea de que el número de moléculas que reaccionan en cada etapa es directamente proporcional a dicho número. Aunque este proceso puede resultar complejo para los alumnos que no están familiarizados con el empleo de la hoja de cálculo, nuestra experiencia nos muestra que, una vez asimilados los fundamentos básicos de la simulación, no tienen problemas en elaborar su versión de la hoja de cálculo. Y si bien es cierto que sus propuestas no incorporan algunos requisitos formales, cumplen perfectamente el cometido de mostrar la evolución de las concentraciones, de las velocidades de reacción y del cociente de reacción.

Dado que estas herramientas de cálculo se pueden encontrar libremente en Internet, y que no se requieren conocimientos específicos de programación para usarlas, el diseño y elaboración de estas simulaciones está al alcance de los estudiantes del último año de bachillerato.<sup>[19]</sup>

Por todo ello, concluimos que este tipo de simulaciones facilitan el que nuestros alumnos asimilen el concepto de equilibrio químico como un proceso dinámico, sobre todo cuando el sistema es sometido a una perturbación externa y evoluciona espontáneamente hacia una nueva posición de equilibrio.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] R. Petrucci, W. Harwood, *Química general*. Prentice Hall, Madrid, **1999**.
- [2] T. Brow, H. LeMay, B. Bursten, *Química, la ciencia central*. Prentice Hall, México, **1998**.
- [3] I. Levine, *Fisicoquímica*. McGraw Hill, Madrid, **1996**.
- [4] C. Furió, E. Ortiz, *Enseñanza de las Ciencias*, **1983**, 1(1), 15-20.
- [5] J. Quílez, V. San José, *Enseñanza de las Ciencias*, **1995**, 13(1), 72-80.
- [6] *CBA (Sistemas químicos)*. Reverté, Barcelona, **1967**.
- [7] *Chem (Química: una ciencia experimental)*, Reverté, Zaragoza, **1966**.
- [8] Nuffield Foundation, *Química*, Reverté, Barcelona, **1970**.
- [9] J. Quílez, S. Lorente, F. Chorro, E. Enciso, *Química 2º bachillerato*. Ecir, Valencia, **2003**.
- [10] *ACS, Química. Un Proyecto de la American Chemical Society*. Reverté, Barcelona, **2005**.
- [11] M. Bartholow, *Journal of Chemical Education*, **2006**, 83(1), 48A.
- [12] L. Edmonson, L. Lewis, *Journal of Chemical Education*, **1999**, 76(4), 502.
- [13] A. Raviolo, A. Garritz, *Educación Química*, **2007**, 18(1), 16-29.
- [14] A. Raviolo, *Educación Química*, **1999**, 5(3), 20-25.
- [15] A. Raviolo, *Journal of Science Education*, **2003**, 4(1), 44-45.
- [16] A. Raviolo, *Educación Química*, **2006**, 17 (número extraordinario), 300-307.
- [17] A. Raviolo, J. Andrade, *Educación Química*, **1998** 9(1), 40-45.
- [18] J. Quílez, *Educación Química*, **1998**, 9(6), 367-377.
- [19] S. Carson, *School Science Review*, **1997**, 79(287), 69-80.



## ¿Moseleyo, moseleyo o moseleyón? Una excelente oportunidad para honrar a Moseley en el centenario de su muerte

Javier Cepeda Ruiz, Sonia Pérez Yáñez y Pascual Román Polo

**Resumen:** En 2015, año de la conmemoración del primer centenario de la muerte de Moseley, la División de Química Inorgánica de la IUPAC presentó las normas para nombrar los nuevos elementos químicos y la IUPAC anunció la verificación del descubrimiento de cuatro nuevos elementos químicos de números atómicos 113, 115, 117 y 118. Así se completa el periodo séptimo de la tabla periódica. Sus descubridores de Estados Unidos, Japón y Rusia han sido invitados a sugerir los nombres definitivos y sus símbolos. Es una excelente ocasión para que uno o varios de estos grupos perpetúen el nombre de Moseley a través de un elemento químico, a semejanza del mendelevio que inmortaliza a Mendeléiev.

**Palabras clave:** Tabla periódica, Moseley, Mendeléiev, IUPAC, elementos químicos, nombres, símbolos.

**Abstract:** In 2015, the year of the centenary of Moseley's death commemoration, the Inorganic Chemistry Division of the IUPAC presented the rules for naming new chemical elements and the IUPAC announced the official ratification of the discovery of four new chemical elements with atomic numbers 113, 115, 117, and 118. Thus the seventh period of the periodic table is completed. Their discoverers from United States, Japan and Russia have been invited to suggest permanent names and symbols. It is an excellent opportunity for one or more of these groups to perpetuate Moseley's name through a chemical element, as mendelevium immortalizes Mendeleev.

**Keywords:** Periodic table, Moseley, Mendeleev, IUPAC, chemical elements, names, symbols.

### INTRODUCCIÓN

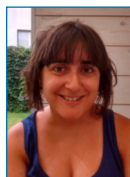
El 30 de diciembre de 2015, la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC en sus siglas inglesas) publicó una nota de prensa en la que anunciaba la ratificación oficial de los descubrimientos de cuatro nuevos elementos: 113 (ununtrio, Uut, Japón), 115 (ununpentio, Uup, Rusia y Estados Unidos), 117 (ununseptio, Uus, Rusia y Estados Unidos) y 118 (ununoctio, Uuo, Rusia y Estados Unidos), que habían sido descubiertos con anterioridad, con lo que se completa el séptimo período de la tabla periódica de los elementos químicos.<sup>[1]</sup> Los descubridores tienen el honor de proponer el nombre y símbolo del nuevo elemento descubierto por ellos. En esta excepcional ocasión, se podría honrar al gran científico británi-

co Henry (Harry) Gwyn Jeffreys Moseley (1887-1915) con ocasión de haberse conmemorado en 2015 el centenario de su muerte,<sup>[2-3]</sup> al igual que se homenajea al gran químico ruso Dimitri Ivánovich Mendeléiev (1834-1907) con el elemento de número atómico 101 (mendelevio, Md). Actualmente, existen cuatro posibles elementos, tres de ellos descubiertos por grupos conjuntos de investigadores norteamericanos y rusos, y uno por investigadores japoneses, con lo que bien podrían pensar en reconocer a Moseley por su impagable aportación científica con el nombre de un elemento que honrara su nombre.

El 3 de diciembre de 2015, dos miembros de la División de Química Inorgánica (DQI) de la IUPAC y otros expertos, concedores de la próxima aprobación del descubrimiento de cuatro nuevos elementos, enviaron para su publicación en la revista *Pure and Applied Chemistry* un artículo titulado "How to name new chemical elements. Provisional recommendations".<sup>[4]</sup> Este trabajo se gestó durante la Asamblea General y el Congreso Mundial de Química de la IUPAC celebrados en Busan (Corea del Sur, 8-9/8/2015) donde se propuso modificar las normas para nombrar nuevos elementos de los grupos 17 y 18. Tras el examen y aceptación por la División de Química Inorgánica, la propuesta sigue el protocolo establecido por la IUPAC y, más tarde, será ratificada por su Consejo. En el manuscrito se propone que, por razones históricas y de consistencia química, la terminación de los nuevos elementos acabe en "io" para los elementos de los grupos 1-16, incluyendo los elementos del bloque f, "o" para los elementos del grupo 17 y "ón" para los elementos del grupo 18.



J. Cepeda Ruiz<sup>1</sup>



S. Pérez Yáñez<sup>2</sup>



P. Román Polo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Química Aplicada, Facultad de Química, Universidad del País Vasco, Avda. Manuel de Lardizabal, 3, 20018 Donostia

<sup>2</sup> Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencia y Tecnología, Universidad del País Vasco, Apartado 664, 48080 Bilbao  
C-e: pascual.roman@ehu.es

Recibido: 14/03/2016. Aceptado: 21/04/2016.

## MENDELÉEV Y MOSELEY Y SU PRESENCIA EN LA TABLA PERIÓDICA

En un reciente artículo, Román<sup>[5]</sup> recordaba que los padres de la tabla periódica moderna de los elementos químicos fueron Mendeléiev y Moseley. La primera versión de la tabla periódica fue propuesta por Mendeléiev el 17 de febrero de 1869 (según el calendario juliano). En aquella fecha Mendeléiev contaba con 34 años. Este borrador fue publicado meses más tarde.

Mendeléiev fue capaz de ordenar los 63 elementos entonces conocidos en orden creciente de su peso atómico. Esta predicción se cumplió pocos años más tarde con el descubrimiento del galio (Lecoq de Boisbaudran, 1875), escandio (Nilson, 1879) y germanio (Winkler, 1886). Estos éxitos hicieron que Mendeléiev obtuviera una gran fama en los ámbitos científicos. A los éxitos iniciales de Mendeléiev, siguió el descubrimiento de nuevos elementos, entre ellos, las tierras raras, que no tenían cabida en su tabla, y los gases nobles para los que hubo que habilitar un nuevo grupo, el grupo 0, sugerido por William Ramsay (1852-1916), quien descubrió cinco de ellos. Los descubrimientos de los rayos X (Roentgen, 1895), la radiactividad natural (Becquerel, 1896) y el electrón (Thomson, 1897) hacían pensar que la naturaleza y estructura de los átomos era más compleja que lo que pensaba Mendeléiev. El químico ruso tuvo que alterar el orden de algunas parejas para acomodarlas en su tabla: Ar-K, Co-Ni y Te-I, de modo que coincidieran con los elementos de su grupo, los que exhibían propiedades físicas y químicas semejantes. Inicialmente, sus predicciones de nuevos elementos fueron un completo éxito, a lo largo de su vida completó su tabla periódica y predijo la existencia de 16 nuevos elementos de los que acertó 8 (eka-boro, escandio), (eka-aluminio, galio), (eka-silicio, germanio), (eka-manganeso, tecnecio), (tri-manganeso, renio), (dvi-teluro, polonio), (dvi-cesio, francio) y (eka-tántalo, protactinio) y erró en otros 8 que no fueron hallados (coronio, éter, eka-erio, eka-molibdeno, eka-niobio, eka-cadmio, eka-yodo y eka-cesio).<sup>[6]</sup>

En la Figura 1, se muestra la evolución de los elementos descubiertos entre 1850 y 1925. Uno de los períodos de mayor productividad en el descubrimiento de nuevos elementos se alcanzó entre 1869 y 1907 (año de la muerte de Mendeléiev) como se aprecia en la gráfica. Estos descubrimientos fueron posibles gracias a la ley periódica de Mendeléiev y las técnicas científicas descubiertas, como la espectroscopía, los rayos X y la radiactividad, entre otras.

La tabla periódica de Mendeléiev basada en los pesos atómicos no podía resistir los nuevos descubrimientos ni la ubicación de algunos de los elementos químicos encontrados. Fue el joven físico británico, Henry Moseley (Figura 2), quien, con tan solo 26 años, resolvió los problemas del ordenamiento de los elementos químicos que le habían surgido a la ley periódica de Mendeléiev. A finales de 1913 y en los primeros meses de 1914 publicó en *dos partes* el trabajo *The High Frequency Spectra of the Elements*.<sup>[7-8]</sup> En menos de diez meses, trabajando en solitario, y a pesar de su juventud, estableció la ley que lleva su

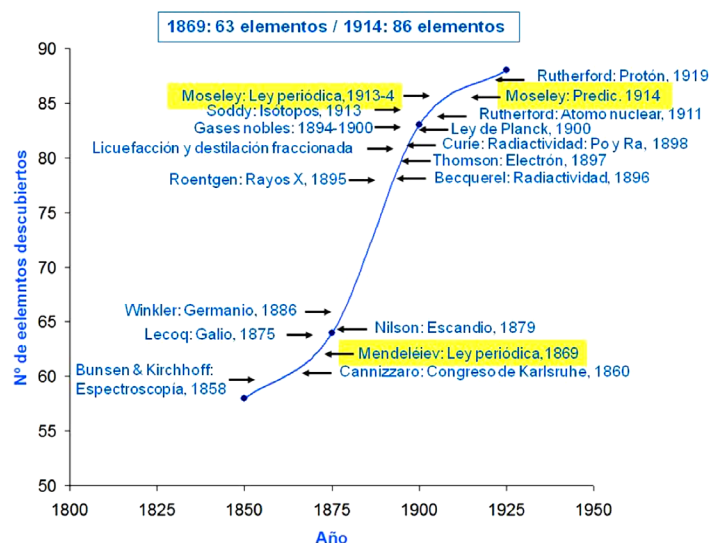


Figura 1. Evolución del descubrimiento de los elementos químicos entre 1850 y 1925

nombre,  $v = A(Z - b)^2$ , donde  $v$  es la frecuencia de las líneas del espectro de rayos X,  $Z$  es el número atómico y  $A$  y  $b$  son constantes que dependen del tipo de línea espectral. Esta ley permite actualmente clasificar a los elementos químicos en orden creciente de su número atómico y dar sentido físico-matemático a la tabla periódica sin ningún tipo de excepción, lo que no ocurría en la tabla periódica de Mendeléiev, donde las parejas Ar-K, Co-Ni y Te-I tenían sus pesos atómicos invertidos, pero ocupaban el puesto que les correspondía según la ley de Moseley. También, resolvió otros problemas como la predicción rigurosa y exacta de cuatro nuevos elementos que no habían sido descubiertos entre el aluminio ( $Z = 13$ ) y el oro ( $Z = 79$ ) y predijo que tendrían los números atómicos 43 (tecnecio, Tc, descubierto en 1937), 61 (prometio, Pm, hallado en 1945), 72 (hafnio, Hf, aislado en 1923), y 75 (renio, Re, descubierto en 1925).

En 1915, año de la muerte de Moseley, se conocían 86 elementos químicos. La tabla periódica en estos cien años se ha enriquecido con 32 nuevos elementos. En la actualidad, se ha comprobado que la ley de Moseley es una ley universal que se ha cumplido para los 118 elementos conocidos hasta hoy. Es de esperar que esta ley se seguirá cumpliendo y será la guía para llevar a cabo investigaciones que conducirán al descubrimiento de nuevos elementos a partir del número atómico 119. La tabla periódica no se ha concluido, sino que todavía faltan nuevos elementos por descubrir. Desde el uranio ( $Z = 92$ , U) ya no es posible aislar los elementos químicos, ya que no se encuentran en la naturaleza sino que hay que sintetizarlos en el laboratorio. Para ello, se utilizan las técnicas de fusión empleando distintos proyectiles como  $^{48}_{20}\text{Ca}$ ,  $^{70}_{30}\text{Zn}$  o  $^{86}_{36}\text{Kr}$  en el caso de los elementos recientemente admitidos por la IUPAC. Sin embargo, como ya ocurrió con las técnicas de aislamiento, habrá que pensar en otros procedimientos capaces de obtener los elementos más allá del elemento 118.



Figura 2. Henry Moseley en el laboratorio Balliol-Trinity de la Universidad de Oxford en 1910

Mendeléiev fue reconocido por sus aportaciones con el elemento de número atómico 101 (mendelevio, Md) gracias a la generosidad del gran científico norteamericano Glenn Theodore Seaborg (1912-1999), quien hizo la propuesta de recordar al químico ruso con un elemento descubierto por su grupo de investigación, que lideraba Stanley Gerald Thompson (1912-1976) en 1955 en plena Guerra Fría. Es digno de resaltar que no fueron los soviéticos a quienes se les ocurrió la idea de honrar a Mendeléiev con un nuevo elemento químico. Según la propuesta de la IUPAC, los posibles nombres para honrar a Moseley con un nuevo elemento podrían ser moseleyio (113 y 115), moseleyo (117) o moseleyón (118) y en todos los casos el símbolo sugerido podría ser Ms.

Es necesario recordar que existe una norma de la IUPAC que prohíbe utilizar el nombre de un elemento que hubiera sido propuesto con anterioridad, aunque no fuera aceptado en su momento, tal es el caso del moseleyio. En 1924, uno de los nombres propuestos para denominar al elemento de número atómico 43, que se descubriría finalmente en 1937 y recibiría el nombre de tecnecio (Carlo Perrier y Emilio Sègre, Universidad de Palermo, Italia), fue moseleyio. Sin embargo, los químicos Bosanquet y Keeley, tras un largo proceso de búsqueda del elemento de número atómico 43 a partir de minerales de manganeso no obtuvieron este elemento. Otra reivindicación para utilizar el nombre de moseleyio fue realizada por el profesor Hamer de la Universidad de Pittsburg en la revista *Science Magazine* y en una carta aparecida en la revista *Nature*.<sup>[9]</sup> Al haber utilizado el nombre de moseleyio en propuestas anteriores, la IUPAC no permite su uso en la actualidad. No obstante, la IUPAC podría hacer una excepción por la importancia de las aportaciones científicas de Moseley al avance y confirmación en el descubrimiento de nuevos elementos químicos.

Recientemente, voces autorizadas de grandes científicos expertos en la tabla periódica, liderados por Scerri, entre los que se encuentra un premio Nobel de Química, se

han manifestado en el periódico *The Times*, reivindicando que alguno de los nuevos elementos incorporados a la tabla periódica lleve el nombre de Moseley.<sup>[10]</sup> Además, aparece el comentario del editor científico de *The Times* “War hero unlocked science’s great secret” apoyando esta iniciativa. En dicha carta estos científicos argumentan que pocos nombres podrían ser más apropiados que el de Moseley.

## LOS NUEVOS ELEMENTOS 113, 115, 117 Y 118

En 2002, aparecieron publicadas las recomendaciones de la IUPAC para nombrar los nuevos elementos químicos en el artículo “Naming of new elements (IUPAC Recommendations 2002)”.<sup>[11]</sup> Ante la inminente ratificación oficial del descubrimiento de los cuatro elementos que faltaban para completar el período séptimo de la tabla periódica, destacados miembros de la División de Química Inorgánica de la IUPAC y otros expertos han publicado un artículo en la revista *Pure and Applied Chemistry* (todavía se halla en fase de revisión pública) titulado “Cómo nombrar los nuevos elementos químicos. Recomendaciones provisionales”.<sup>[4]</sup> Este artículo es una revisión y actualización del publicado por Koppenol en 2002. En este trabajo, tras una breve introducción, se recuerdan las recomendaciones existentes para nombrar nuevos elementos, se indican los tipos de nombres, que son:

1. un concepto o carácter mitológico (incluyendo un objeto astronómico);
2. un mineral o una sustancia similar;
3. un lugar, o una región geográfica;
4. una propiedad del elemento; o
5. un científico.

Se recomienda que los nombres de los nuevos elementos tengan una terminación que refleje y mantenga la consistencia histórica y química. La terminación de los nuevos elementos acabará en: “-io” (“-ium” en inglés), para los elementos de los grupos 1-16, incluyendo los elementos del bloque f, “-o” (“-ine” en inglés) para los elementos del grupo 17 y “-ón” (“-on” en inglés) para los elementos del grupo 18.

Por último, se establece el procedimiento para nombrar un nuevo elemento: *a)* la propuesta formal de un nombre (le corresponde a sus descubridores); *b)* examen por la División de Química Inorgánica de la IUPAC y revisión pública; *c)* nombramiento formal del elemento (una vez que se completa el proceso, el Presidente de la DQI envía la recomendación final al Consejo de la IUPAC para la aprobación formal por la IUPAC y su publicación en *Pure and Applied Chemistry*; *d)* antes y durante este proceso, el elemento puede ser nombrado por su número atómico, por ejemplo como “elemento 117” o por su nombre provisional “ununseptio”.<sup>[4]</sup>

Tras el anuncio de la IUPAC de la verificación del descubrimiento de los elementos que completan el séptimo período, los nuevos elementos y la asignación de las prioridades del descubrimiento se muestran en la Tabla 1. El



**Tabla 1.** Descubrimiento, ratificación (2015) y asignación de prioridades de cuatro elementos otorgada por la IUPAC.<sup>[1]</sup>

Elemento / Símbolo	Nombre temporal	Laboratorios, países* y año del descubrimiento
113 / Uut	Ununtrio	RIKEN, Japón (2004, 2012) <sup>[12, 20]</sup>
115 / Uup	Ununpentio	JINRD, Rusia; LLNL, EE. UU.; ORNL, EE. UU. (2009, 2010) <sup>[21]</sup>
117 / Uus	Ununseptio	JINRD, Rusia; LLNL, EE. UU.; ORNL, EE. UU. (2010, 2013) <sup>[22-23]</sup>
118 / Uuo	Ununoctio	JINRD, Rusia; LLNL, EE. UU. (2002, 2006) <sup>[24]</sup>

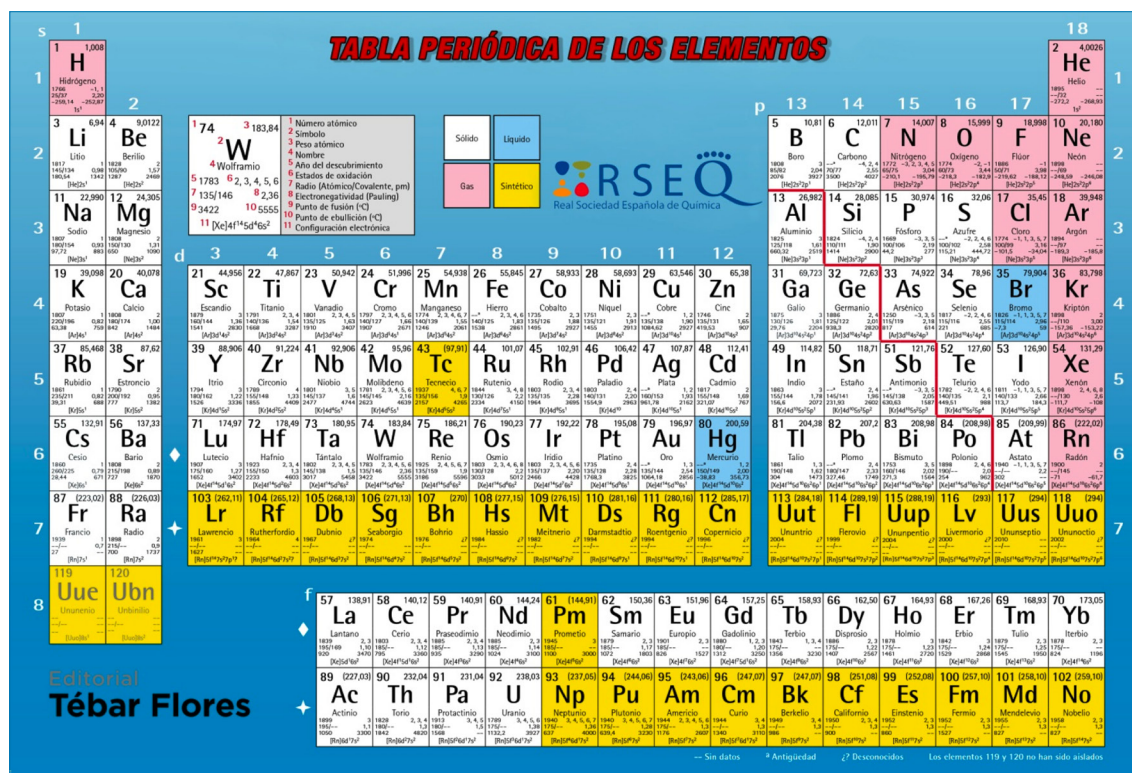
\* RIKEN: Rikagaku Kenkyujo, The Institute of Physical and Chemical Research, Japón.  
 JINRD: Joint Institute for Nuclear Research in Dubna, Rusia.  
 LLNL: Lawrence Livermore National Laboratory, EE. UU.  
 ORNL: Oak Ridge National Laboratory, EE. UU.

descubrimiento de los elementos 113, 115, 117 y 118 fue anunciado hace ya más de trece años en algún caso, aunque faltaba la ratificación del descubrimiento que sólo pueden llevar a cabo unos pocos laboratorios en todo el mundo. Una vez realizada esta verificación se ha producido un gran revuelo en las noticias de los principales medios de difusión de todo el mundo al anunciar que se habían descubierto cuatro nuevos elementos.<sup>[12-17]</sup> Pocos han sido los medios que han dado la noticia con rigor. De entre todos ellos, es necesario destacar el excelente artículo publicado por Ball en la BBC Earth.<sup>[18]</sup> Incluso alguna agencia de prensa ha cometido un error que se ha mantenido en

algunos periódicos. Es el caso del ununtrio (Z = 113), que ha recibido una mayor atención por ser el primer elemento descubierto en Asia, concretamente en Japón, algunos medios han alterado su nombre provisional de “ununtrio” por el de “uruntrio”.<sup>[19]</sup> Incluso se han adelantado posibles nombres para el elemento de número atómico 113: japonio, rikenio o nishinanio.<sup>[20]</sup> Sólo un reducido número de átomos de estos cuatro elementos inestables han sido creados. Además, su inestabilidad les conduce a producir nuevos elementos que son, a su vez, inestables con una vida media de unos pocos segundos, lo que produce una desintegración en cadena de estos elementos. Estudios teóricos sugieren que se está cerca de la isla de estabilidad, donde se espera que los nuevos elementos que la ocupan puedan existir durante horas o incluso días.<sup>[14]</sup>

Por encargo de la Real Sociedad Española de Química, en 2016, la Editorial Tébar Flores ha publicado, con el asesoramiento de Román, una versión actualizada de la tabla periódica en la que se han incorporado los elementos 113, 115, 117 y 118 (Figura 3). En la Figura 4 se muestra un detalle de la tabla periódica anterior en la que se destacan los elementos del bloque p donde se distinguen los elementos de número atómico 113, 115, 117 y 118 que completan el período séptimo junto con el flerovio (Fl, Z = 114) y el livermorio (Lv, Z = 116). Es preciso recalcar que no se ha completado la tabla periódica como algunos autores han indicado. Nuevos y audaces experimentos conducirán al hallazgo de elementos químicos más allá de la isla de estabilidad (posiblemente con Z = 122), o el límite superior de la teoría del tamaño (Z = 137), e incluso se podrá alcanzar el límite de los elementos más pesados predichos teóricamente (Z = 173).<sup>[18]</sup>

© 2016 Real Sociedad Española de Química



**Figura 3.** Nueva versión actualizada de la tabla periódica publicada por Editorial Tébar Flores y Román (2016)



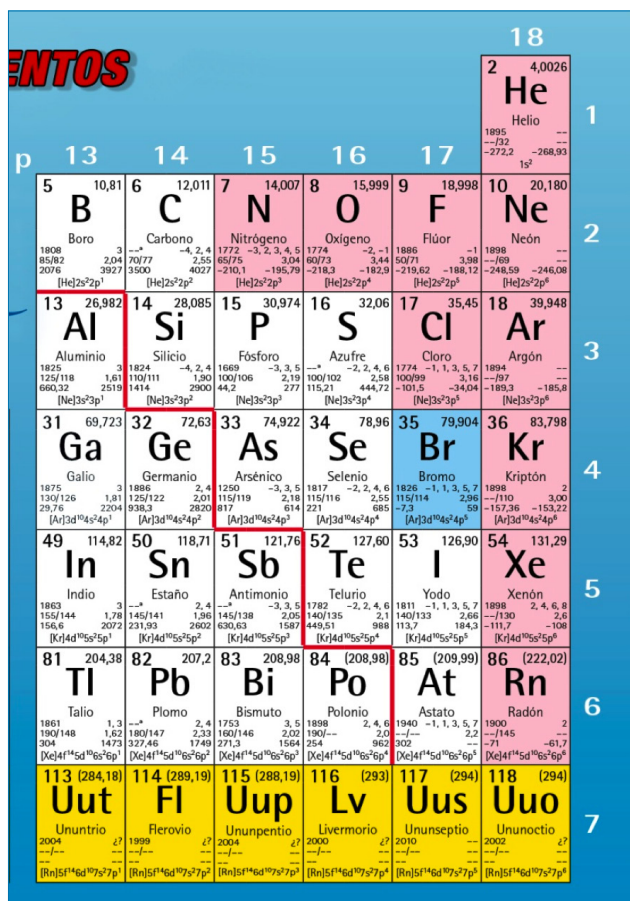


Figure 4 shows a detailed periodic table with elements 113, 115, 117, and 118 highlighted in yellow. The table includes atomic numbers, symbols, names, and electron configurations for various elements.

Figura 4. Detalle de la tabla periódica donde se destacan los nuevos elementos ratificados por la IUPAC 113, 115, 117 y 118

Recientemente, Scerri, basándose en la forma de la tabla periódica en escalera de izquierda a derecha, propuesta por el francés Charles Janet en la década de 1930, donde los elementos se ordenan de izquierda a derecha siguiendo la disposición de los bloques f, d, p y s, dice que para completar el último período faltan los elementos 119 y 120 (Figura 5).<sup>[25]</sup>

## CONCLUSIONES

La reciente ratificación oficial del descubrimiento de los elementos químicos de número atómico 113, 115, 117 y 118 por la IUPAC a finales de 2015 y la asignación de las prioridades a sus descubridores es una excelente ocasión para honrar la memoria de Moseley en el centenario de su muerte. Entre los científicos con méritos propios para que su nombre figure en la tabla periódica se hallan Mendeléiev y Moseley: los padres de la tabla periódica moderna. Mendeléiev tiene reconocida su aportación al icono de la cultura universal, con un elemento químico, gracias a que los norteamericanos se dignaron en honrarle con el mendelevio ( $Z = 101$ , Md), elemento descubierto en la Universidad de California, Berkeley, por Albert Ghiorso,

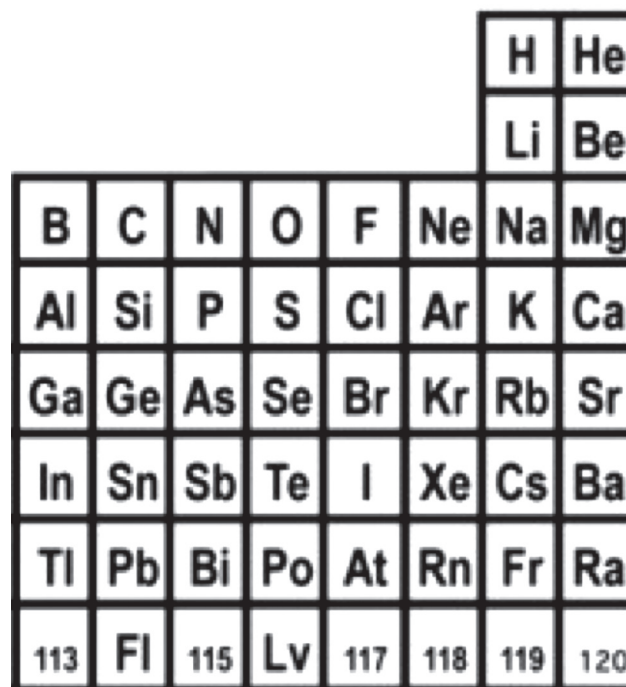


Figure 5 shows a staircase periodic table with elements 119 and 120 missing from the bottom row. The elements shown are H, He, Li, Be, B, C, N, O, F, Ne, Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, Ar, K, Ca, Ga, Ge, As, Se, Br, Kr, Rb, Sr, In, Sn, Sb, Te, I, Xe, Cs, Ba, Tl, Pb, Bi, Po, At, Rn, Fr, Ra, and the bottom row contains 113, Fl, 115, Lv, 117, 118, 119, 120.

Figura 5. Detalle de la tabla periódica en forma de escalera de izquierda a derecha donde faltan los elementos 119 y 120 para completar el último período

Bernard G. Harvey, Gregory R. Choppin, Stanley G. Thompson y Glenn T. Seaborg en 1955.<sup>[26]</sup>

Moseley, quien dio sentido físico-matemático a la ordenación de los elementos químicos en la tabla periódica al clasificarlos en orden creciente de su número atómico, no tiene un elemento con su nombre que honre su memoria. Nos legó su famosa ley, que lleva su nombre, que permite predecir y sugerir reacciones nucleares que produzcan nuevos elementos una vez que se ha completado el período séptimo. El siguiente elemento que se descubra deberá inaugurar el período octavo si se utiliza la forma clásica (media o larga) de la tabla periódica. Sin embargo, falta inscribir el nombre de Moseley en la tabla periódica. Esta es una excelente ocasión para que alguno de los cuatro elementos que falta por asignar sea designado con su nombre. La IUPAC puede argumentar que ya se utilizó el nombre de Moseley en el primer tercio del siglo xx por algunos científicos al creer erróneamente que habían descubierto el elemento de número atómico 43. No obstante, las normas están para ser consideradas y cumplidas, pero si son inadecuadas se pueden modificar convenientemente.

Poliakoff presente que el elemento 113 se podría llamar japonico y el 115, moscovio.<sup>[27]</sup> De ser cierto, el número de posibilidades se va reduciendo para honrar la memoria de Moseley con alguno de los cuatro elementos que acaba de ratificar oficialmente la IUPAC. Esto permite pensar que existe alguna posibilidad para que uno de los dos elementos restantes de números atómicos 117 y 118 pueda llevar el nombre de Moseley con alguna de las terminaciones citadas “-o”, para el 117, u “-ón” para el 118.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Discovery and Assignment of Elements with Atomic Numbers 113, 115, 117 and 118, *Nota de prensa de la IUPAC*, 30/12/2015, [bit.ly/22vGxpP](http://bit.ly/22vGxpP), visitada el 10/03/2016.
- [2] P. Román Polo, *Mendeléiev: El profeta del orden químico*, 2ª edición, Nivola, Tres Cantos (Madrid), **2008**.
- [3] E. J. Fernández, J. Fernández, *An. Quím.*, **2012**, *108* (3), 314-321.
- [4] W. H. Koppenol, J. Corish, J. Garcia-Martinez, J. Meija, J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.* en prensa, DOI 10.1515/pac-2015-0802, [bit.ly/1VUtEVN](http://bit.ly/1VUtEVN), visitada el 10/03/2016.
- [5] P. Román Polo, *An. Quím.*, **2015**, *111* (4), 247-253.
- [6] E. Scerri, *The Periodic Table: Its Story and Its Significance*, Oxford University Press, Oxford, **2007**, p. 148.
- [7] H. G. J. Moseley, *Philos. Mag.*, **1913**, *26* (156), 1024-1034.
- [8] H. G. J. Moseley, *Philos. Mag.*, **1914**, *27* (157-62), 703-713.
- [9] E. Scerri, *A tale of seven elements*, Oxford University Press, Oxford, **2002**, p. 123.
- [10] E. Scerri, R. G. Egdell, R. Hoffmann, F. Hensel, J. M. Thomas, P. P. Edwards, Element of truth, Letters to the Editor, *The Times*, 27/02/2016, [thetimes.es/1Tq2h5d](http://thetimes.es/1Tq2h5d), visitada el 10/03/2016.
- [11] W. H. Koppenol, *Pure Appl. Chem.*, **2002**, *74*, 787-791.
- [12] It's official! element 113 was discovered at RIKEN, *RIKEN News & Media, Press Release*, 31/12/2015, [bit.ly/1S5C5f8](http://bit.ly/1S5C5f8), visitada el 10/03/2016 y referencias allí citadas.
- [13] A. Grant, Four elements earn permanent seats on the periodic table, *Science News*, 31/12/2015, [bit.ly/1RUO9zI](http://bit.ly/1RUO9zI), visitada el 10/03/2016.
- [14] The Periodic Table's Four New Elements, *Compound Interest*, 06/01/2016, [bit.ly/1OodRpk](http://bit.ly/1OodRpk), visitada el 10/03/2016.
- [15] S. Wong, Four new elements complete the seventh row of the periodic table, *New Scientist* 04/01/2016, [bit.ly/1MPGIY6](http://bit.ly/1MPGIY6), visitada el 10/03/2016.
- [16] I. Sample, Four new elements find a place on periodic table, *The Guardian*, 04/01/2016, [bit.ly/1ZKBC3s](http://bit.ly/1ZKBC3s), visitada el 10/03/2016.
- [17] J. Ouellette, Japanese Physicists Win Naming Rights For Element 113, *Gizmodo*, 04/01/2016, [bit.ly/1n5Djdz](http://bit.ly/1n5Djdz), visitada el 10/03/2016.
- [18] P. Ball, How many more chemical elements are there for us to find?, *BBC Earth*, 15/01/2016, [bbc.in/1T0I6sZ](http://bbc.in/1T0I6sZ), visitada el 10/03/2016.
- [19] Japón confirma el hallazgo del elemento número 113 de la tabla periódica, llamado ununtrio, *EFE, El Mundo*, 31/12/2015, [bit.ly/1mTl5fr](http://bit.ly/1mTl5fr), visitada el 10/03/2016.
- [20] Ununtrium, *Wikipedia*, [bit.ly/1ZYhgnd](http://bit.ly/1ZYhgnd), visitada el 10/03/2016 y referencias allí citadas.
- [21] Ununpentium, *Wikipedia*, [bit.ly/1KbfTZp](http://bit.ly/1KbfTZp), visitada el 19/01/2016 y referencias allí citadas.
- [22] Y. Ts. Oganessian, F. Sh. Abdullin, P. D. Bailey, D. E. Benker, M. E. Bennett, S. N. Dmitriev, J. G. Ezold, J. H. Hamilton, R. A. Henderson, M. G. Itkis, Yu. V. Lobanov, A. N. Mezentsev, K. J. Moody, S. L. Nelson, A. N. Polyakov, C. E. Porter, A. V. Ramayya, F. D. Riley, J. B. Roberto, M. A. Ryabinin, K. P. Rykaczewski, R. N. Sagaidak, D. A. Shaughnessy, I. V. Shirokovsky, M. A. Stoyer, V. G. Subbotin, R. Sudowe, A. M. Sukhov, Yu. S. Tsyganov, V. K. Utyonkov, A. A. Voinov, G. K. Vostokin, P. A. Wilk, *Phys. Rev. Lett.* **2010**, *104*, 142502 (1-4).
- [23] Ununseptium, *Wikipedia*, [bit.ly/1PUouEa](http://bit.ly/1PUouEa), visitada el 10/03/2016 y referencias allí citadas.
- [24] Ununoctium, *Wikipedia*, [bit.ly/1nfoZzg](http://bit.ly/1nfoZzg), visitada el 10/03/2016 y referencias allí citadas.
- [25] E. Scerri, Those four new elements, *OUPblog*, Oxford University Press, 07/01/2016, [bit.ly/1OhvLh](http://bit.ly/1OhvLh), visitada el 10/03/2016.
- [26] Mendeleevium, *Wikipedia*, [bit.ly/1Zqh8QJ](http://bit.ly/1Zqh8QJ), visitada el 10/03/2016 y referencias allí citadas.
- [27] M. Poliakov, Four new elements (inc Japonium and Moscovium?), *Periodic Videos*, 06/01/2016, [bit.ly/1TsoXmy](http://bit.ly/1TsoXmy), visitada el 10/03/2016.



## El profesor Pedro J. Pérez recibe la Medalla de Oro de la RSEQ 2016

La Real Sociedad Española de Química ha concedido la Medalla de Oro 2016 al profesor Pedro J. Pérez, catedrático de Química Inorgánica de la Universidad de Huelva “en reconocimiento a la singularidad, relevancia y visibilidad de sus logros en el ámbito de la catálisis homogénea y a su incidencia en la química de activación de enlaces C-H no activados de hidrocarburos, conformando una trayectoria de excelencia en un ámbito complejo y extremadamente competitivo”.

Pedro José Pérez nació en Aroche (Huelva) en 1965. Tras doctorarse en Química por la Universidad de Sevilla en 1991, marchó por dos años a la Universidad de Carolina del Norte (EE. UU.) para realizar una estancia posdoctoral, de donde regresó a España para incorporarse a la Universidad de Huelva en 1993. Desde entonces ha desarrollado su carrera independiente como investigador en el área de la catálisis homogénea, dirigiendo quince tesis doctorales y una docena de proyectos de investigación, con una financiación obtenida en convocatorias públicas competitivas mediante evaluación curricular que alcanza los tres millones de euros en total. Desde su inicio como investigador independiente y director de grupo de investigación en la universidad onubense (1995) ha publicado unos 125 artículos en revistas científicas internacionales y ha sido editor de varios libros. Su presencia en los principales congresos internacionales del área de la catálisis homogénea es continua, habiendo impartido un centenar de conferencias.

La trayectoria científica e investigadora del catedrático de la Onubense ya fue reconocida por la Real Sociedad Española de Química en 2007 con el Premio de Química Inorgánica. Más recientemente, ha obtenido el Homogeneous Catalysis Award de la Royal Society of Chemistry (2015) y el nombramiento de miembro correspondiente de la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de España (2014).



El profesor Pedro J. Pérez

El principal objetivo de la investigación desarrollada durante su carrera independiente se centra en la funcionalización catalítica de sustratos orgánicos, saturados o insaturados mediante el diseño de complejos de metales de transición que actúan como catalizadores.



## Premios a la Excelencia Investigadora de la RSEQ 2016

### DOCTOR HENDRIK BOLINK

Hendrik Bolink desarrolla su actividad científica en el Instituto de Ciencia Molecular (ICMol) de la Universidad de Valencia desde hace trece años. Realizó su tesis doctoral sobre polímeros fotorefractivos en la Universidad de Groningen, en Holanda, bajo la dirección del profesor Hadziioannou en el año 1997. Posteriormente, se incorporó a la empresa multinacional de química DSM como investigador y líder de proyectos I+D. Tras tres años, Bolink ocupó el puesto de Director de Desarrollo de Materiales en la unidad PolyLED de la empresa multinacional Philips. En el año 2003 se incorporó al ICMol con un contrato Ramón y Cajal con el fin de desarrollar una línea de investigación sobre dispositivos opto-electrónicos moleculares. Al finalizar este contrato continuó en el ICMol como investigador contratado de la Fundación General de la Universidad de Valencia. Desde diciembre 2015 es Investigador Contratado Doctor de la Universidad de Valencia.

Hendrik Bolink ha contribuido significativamente al avance del campo de los dispositivos electroluminiscentes moleculares y, en particular, a los basados en complejos fosforescentes iónicos. Ha dilucidado su peculiar mecanismo de funcionamiento y, usando un método de corriente pulsada, ha conseguido dispositivos emisores de luz muy sencillos con tiempos de vida por encima de las diez mil horas, que son suficientes para primeras aplicaciones. En 2013 empezó una nueva línea de investiga-



Doctor Hendrik Bolink

ción sobre perovskitas híbridas de haluros de plomo y cationes orgánicos para células solares y diodos emisores de luz. En esta nueva área ha desarrollado células solares con eficiencias de conversión de energía solar de un 20% utilizando una arquitectura similar a la usada en diodos emisores de luz orgánicos (OLEDs).

Hasta el momento, Hendrik Bolink ha publicado 178 artículos científicos en revistas internacionales que han sido citados 5.400 veces y tiene un índice h de 41. Ha sido investigador principal en once proyectos financiados por el Programa Marco de la Unión Europea, tres de los cuales se encuentran en activo actualmente.

### PROFESOR SERGIO CASTILLÓN MIRANDA

Sergio Castellón nació en Conchel-Monzón (Huesca) en 1952 y realizó los estudios de Licenciado en Química y Doctorado en la Universidad de Zaragoza, obteniendo el título de doctor en el año 1981 bajo la dirección de los profesores Enrique Meléndez y Jaume Vilarrasa. En el año 1982 se trasladó al Institut de Chimie des substances Naturelles (CNRS) en Gif-sur-Yvette, donde realizó una estancia post-



Profesor Sergio Castellón Miranda

doctoral por un período de veinticuatro meses, trabajando en temas de RMN y química de carbohidratos, bajo la supervisión del doctor Gabor Lukacs.

En 1984 se incorporó a la Facultad de Química de Tarragona como Profesor Asociado, y en 1987 obtuvo la plaza de Profesor Titular de Universidad y comenzó el embrión de lo que en la actualidad es el grupo de "Síntesis Orgánica y Química de Carbohidratos". El grupo de investigación se consolidó ya definitivamente en los 90 con la incorporación de las profesoras M. Isabel Matheu y Yolanda Díaz. Dicho grupo ha merecido la calificación de Grupo Consolidado en las sucesivas evaluaciones de la Generalitat de Catalunya y ha recibido financiación competitiva por parte de los diferentes Ministerios de forma ininterrumpida desde su creación en 1990. Ha dirigido 35 tesis doctorales, y publicado más de 180 artículos científicos.

Su actividad investigadora se centró inicialmente en la química de carbohidratos y nucleósidos, y particularmente el estudio de la reacción de glicosilación. En la actualidad su actividad se centra en el desarrollo de nuevos métodos de síntesis enantioselectiva de esfingolípidos y glicoesfingolípidos. En colaboración con el grupo de



organometálicos de su facultad, desarrolló el uso de carbohidratos como esqueletos quirales para la preparación de ligandos quirales para su aplicación en catálisis asimétrica.

Ha organizado las “Jornadas de Carbohidratos” (2004) y la “Bienal de Química Orgánica” (2008).

Ha sido miembro de la comisión gestora de la Universidad (1991), director del departamento de Química

(1995-1998), Secretario de la comisión de programa del programa nacional de Química Fina (1989-1995), y en la actualidad es presidente de la comisión de ciencias de la AQU Catalunya y coordinador del Master “Synthesis, catalysis and molecular design” que se desarrolla en colaboración entre nuestras universidades y el ICIQ. En el año 2008 fue nombrado profesor distinguido de la URV.

### PROFESOR RAMÓN MARTÍNEZ MÁÑEZ

Ramón Martínez Máñez nacido en Valencia en 1963, se licenció en Ciencias Químicas en la Universidad de Valencia en 1986 y es Doctor en Químicas por esta misma Universidad en el año 1990. Realizó una estancia posdoctoral en Cambridge (UK) en los años 1993-1994 y en la actualidad es Catedrático de Química Inorgánica en el Departamento de Química de la Universidad Politécnica de Valencia. Es coautor de más de 320 publicaciones científicas en revistas internacionales (más de 60 en revistas de química interdisciplinarias tales como *J. Am. Chem. Soc.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *Chem. Eur. J.* y *Chem. Commun.*). Ha participado en más de 50 proyectos competitivos nacionales e internacionales como investigador principal y tiene un total de 18 patentes. Es coeditor de un libro publicado por Wiley en 2010 y es coautor en 11 capítulos de libro. Sus trabajos científicos han sido citados en más de 13.000 ocasiones con una media de más de 40 citas por trabajo. Actualmente tiene un índice h de 56. Es Director del Instituto Interuniversitario de Investigación de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico (IDM) que es una Unidad Mixta de Investigación entre la Universidad Politécnica de Valencia y la Universitat de València y Director Científico del Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina



Profesor Ramón Martínez Máñez

(CIBER-BBN), donde dirige también un grupo de investigación. Además, es investigador principal de un proyecto PROMETEO para grupos de excelencia en la Comunidad Valenciana. Es Co-Chairman de la revista *ChemistryOpen*, y miembro del Consejo Asesor Internacional de las revistas *Chem. Asian. J.* y *ChemPlusChem* publicadas por Wiley-VCH. También es coordinador del programa de Doctorado en Química en la Universidad Politécnica de Valencia.



Doctor Paolo Melchiorre

### DOCTOR PAOLO MELCHIORRE

Paolo Melchiorre (1973, Camerino, Italia) estudió en la Universidad de Bolonia, Alma Mater Studiorum (Italia), donde finalizó su tesis doctoral en Química en 2003, trabajando en el área de catálisis asimétrica. Durante sus estudios de doctorado, realizó una estancia en el “Center for Catalysis” de la Universidad de Århus (Dinamarca), trabajando con el profesor Karl Anker Jørgensen en el ámbito de la organocatálisis enantioselectiva. En 2003, Paolo trabajó como investigador postdoctoral asociado en la Facultad de Química Industrial de la Universidad de Bolonia. En octubre de 2007, fue nombrado Profesor Asistente en la Universidad de Bolonia, y comenzó su carrera investigadora de forma independiente. En septiembre de 2009, Paolo se incorporó al Instituto

Catalán de Investigación Química (ICIQ) en Tarragona, como Group Leader y fue nombrado Profesor de Investigación ICREA.

Paolo recibió la medalla “G. Ciamician” en 2007, otorgada por la Sociedad Química Italiana, el premio “Thieme Journal” en 2009, y una beca JSPS (Japan Society for the Promotion of Science) durante el Programa de Investigación de Japón-FY2013. Ha sido también nombrado “Liebig Lecturer 2008” por la División Orgánica de la Sociedad Química Alemana. En 2011, Paolo obtuvo una “ERC-Starting Grant”, para llevar a cabo el proyecto: “ORGA-NAUT: Exploring Chemical Reactivity with Organocatalysis”, mientras que en 2016, ha obtenido una “ERC-Consolidator Grant”, para desarrollar el proyecto

de 5 años: “CATA-LUX: Light-Driven Asymmetric Organocatalysis”.

El interés principal de su investigación es el descubrimiento y la elucidación mecanística de nuevos procesos organocatalíticos enantioselectivos y fotoquímicos. El objetivo final de sus investigaciones es el desarrollo de estrategias sintéticas catalíticas, sin-metal, y promovidas por luz, que permitan el acceso a moléculas quirales valiosas que no pueden obtenerse usando métodos sintéticos tradicionales. Su enfoque se basa en la combinación de dos poderosos campos de activación de moléculas: fotocatalisis con luz visible y organocatálisis, para realizar transformaciones sintéticas fundamentales de una manera respetuosa con el medio ambiente.

#### PROFESOR JUAN JOSÉ NOVOA VIDE

Juan J. Novoa nació el 20 de septiembre de 1955 en San Cibrao das Viñas (Ourense), aunque desde los tres años ha vivido en Barcelona, ciudad que le parece una de las más bellas del mundo. Su formación científica básica la adquirió en la Universidad de Barcelona, donde en 1977 consiguió el título de Licenciado en Química (Promoción 1972-1977) y en 1981 consiguió el de Doctor en Ciencias (Químicas). Además, tiene el diploma de Programador de Aplicaciones Científicas (1978) y el de Analista de Aplicaciones Científicas (1986) de la Universidad de Barcelona.

Su formación postdoctoral se inició con un primer postdoc de dos años en el Institut Químic de Sarriá (IQS) bajo la dirección del profesor Ramón Carbó, completándose, en 1983, con otra estancia de un año en el Queen Elizabeth de la Universidad de Londres bajo la dirección del profesor Michael A. Robb, gracias a una beca de “La Caixa”, entonces Caixa de Barcelona. Dicha estancia fue complementada entre los años 1983 y con varias estancias de uno o dos meses en el King’s College London entre los años 1983 y 1988. Completó su formación postdoctoral con una estancia de dos cursos (1989-1990 y 1990-1991) como “Visiting Associate Professor” en la “North Carolina State University”, bajo la supervisión del profesor M.-H. Whangbo.

En 1986 ganó una plaza de Profesor Titular en la Universidad de Barcelona, y en 1997 una plaza de Catedrático en la misma universidad, destino en el que continúa en la actualidad. Es miembro honorario del Insti-



Profesor Juan J. Novoa Vide

tuto de Química Teórica de la Universidad de Barcelona (IQTUB). Ha sido Profesor Invitado en la Clark University (Massachusetts, USA) y Univ. de Utah en Salt Lake City (Utah, USA) y la Osaka Prefecture University (Japón). Ha sido Investigador Asociado en Cray Research Inc. (Minnesota, USA) e IBM-Zurich Research Laboratory. Ha publicado 256 artículos de investigación, teniendo un índice h de 43, Ha publicado dos libros de texto para alumnos de Grado y editado varios libros de investigación.

## Premios Jóvenes Investigadores de la RSEQ 2016

### RUBÉN D. COSTA RIQUELME

Rubén D. Costa se licenció en químicas por la Universidad de Valencia en 2006 y obtuvo su título de doctor en Química en 2010 por su trabajo centrado en el diseño de complejos de coordinación para dispositivos luminiscentes de capa fina. Desde 2011 a 2013 fue Humboldt postdoc en la Universidad de Erlangen-Nuremberg (FAU) donde trabajó en el desarrollo de células solares basadas en nanomateriales basados en el carbono. Desde 2013, es jefe de grupo independiente en la FAU. Su grupo trabaja en el desarrollo y caracterización de sistemas híbridos (orgánicos/inorgánicos) y en su aplicación en dispositivos de capa fina para iluminación, generación de energía, biodiagnóstico, y bio-reactores. Está considerado como uno de los expertos en el campo de la optoelectrónica orgánica y, más recientemente, en la bio-optoelectrónica. Estos hechos se ven reflejados en sus parámetros de calidad científica: el número de citas (>1850 sin autocitas), el número de contribuciones científicas en revistas internacionales de ciencia e industria (>75 aceptados; >85 incluyendo los enviados; >30 como autor responsable de la investigación



Rubén D. Costa Riquelme

de contacto), patentes (2), libros de autor y editor (2), índices h y m (h=26 y m=2.6), premios y becas (15) y el número de participaciones en conferencias, seminarios y exhibiciones industriales (50).

### MARTÍN FAÑANÁS MASTRAL

Martín Fañanás Mastral se licenció en Química por la Universidad de Oviedo en el año 2002. Realizó su Tesis Doctoral en la misma Universidad, bajo la dirección de los catedráticos José Barluenga y Fernando Aznar, trabajando en el desarrollo de reacciones en cascada de carbenos de Fischer y su



Martín Fañanás Mastral

aplicación en síntesis orgánica. Recibió el título de Doctor en el año 2007 (“cum laude”) y su tesis fue galardonada con el Premio Extraordinario de Doctorado.

Realizó una estancia predoctoral en el grupo del Profesor Steven Ley en la Universidad de Cambridge (Reino Unido), donde trabajó en la síntesis total del producto natural Bengazol A.

En el año 2009 se unió al grupo del Profesor Ben Feringa en la Universidad de Groningen (Países Bajos) como investigador postdoctoral. Allí trabajó en el desarrollo de reacciones catalíticas de sustitución alílica enantioselectiva, reacciones de acoplamiento cruzado de compuestos organolíticos y reacciones de oxidación.

En 2014, se incorporó al Centro Singular de Investigación en Química Biológica y Materiales Moleculares (CIQUS) de la Universidad de Santiago de Compostela como investigador Ramón y Cajal. Su investigación se centra en el desarrollo de nuevas metodologías catalizadas por complejos de metales de transición que permitan llevar a cabo transformaciones sostenibles y de alta eficiencia atómica orientadas a la formación enantioselectiva de enlaces C-C, la activación y funcionalización de alcanos, y síntesis de compuestos de fósforo con interés biológico.

Martín Fañanás Mastral ha publicado 48 artículos de investigación, ha co-dirigido dos tesis doctorales y cinco trabajos de Máster. Recientemente, ha sido galardonado con el premio “Thieme Chemistry Journal Award 2015”.



### SILVIA OSUNA OLIVERAS

La doctora Sílvia Osuna nació en Castelló d'Empúries (Girona) en 1983. Obtuvo el grado de doctor en 2010 por la Universitat de Girona (UdG) en el Instituto de Química Computacional (IQC) bajo la supervisión del profesor Miquel Solà y el profesor Marcel Swart, trabajando en el estudio computacional de la reactividad química de fullerenos y derivados de carbono. En octubre de 2010 se trasladó al grupo del profesor Houk en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA) con la beca IOF Marie Curie (2010-2012 UCLA, 2012-2013 UdG). Desde entonces, la doctora Osuna, ha trabajado en el diseño computacional de enzimas de interés médico y farmacéutico. En diciembre de 2013, se reincorporó al Instituto de Química Computacional y Catálisis en la Universidad de Girona con un contrato postdoctoral Juan de la Cierva. Recientemente ha obtenido un contrato Ramón y Cajal, un proyecto europeo de Career Integration Grant, así como también un proyecto ERC Starting Grant (ERC-2015-StG-679001, NetMoDEzyme) estableciendo así su propio grupo en el Instituto (<http://stark.udg.edu/wordpress/portfolio/silvia-osuna/>). Actualmente, sus líneas de investigación se focalizan en el estudio de procesos bioquími-



Silvia Osuna Oliveras

cos relacionados con la catálisis enzimática, así como en el desarrollo de un protocolo computacional para el diseño de nuevas enzimas de interés farmacéutico. Además, también investiga la reactividad química y las propiedades de los fullerenos, y materiales de carbono relacionados, desde un punto de vista computacional.

## Premio a tareas educativas y divulgativas a profesores de enseñanzas preuniversitarias 2016



Mario Redondo Ciércoles

**M**ario Redondo Ciércoles es doctor en Ciencias Químicas por la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid (Química-Física).

Profesor de Enseñanza Secundaria, desde 1985, fue profesor en la UNED durante más de cinco años. Inspector de Educación, desde 2008 en Madrid.

Ha participado en varios proyectos de investigación en Termodinámica en la Facultad de Ciencias Químicas (UCM). También ha desarrollado proyectos de innovación en Nuevas Tecnologías en centros de secundaria, relacionados con el aprendizaje de Física y Química, por ellos, obtuvo el Premio Nacional a la experimentación en las Nuevas Tecnologías otorgado por el Ministerio de Educación y Ciencia.

Ha participado en proyectos de experimentación e investigación didáctica, como el proyecto Salters de Química en Bachillerato, organizado por el Ministerio de Educación, y el programa GLOBE, relacionado con el Medio Ambiente y la experimentación con los alumnos de ESO.

Sus alumnos han sido premiados en la olimpiada química durante varios años (1997 y 2002). Desde 2006 hasta 2014 ha coordinado la fase local de la olimpiada de química de Madrid y preparado a los alumnos para la fase nacional.

Ponente en cursos de formación del profesorado, en mesas redondas relacionadas con la didáctica y la enseñan-



za de la química. Así como conferenciante en varias universidades (Sevilla, Ciudad Real, Barcelona...). También ha coordinado seminarios y cursos de formación, y Director de Jornadas y Encuentros de Docentes de Química a nivel Nacional (2006-2014).

Tiene varias publicaciones, tanto de carácter científico como sobre didáctica y enseñanza de la Química. También tiene publicados libros de carácter experimental (prácticas de electroquímica para alumnos de secundaria) y otros de carácter curricular.

## Bienal Conjunta de los Grupos Especializados de Química Biológica y Carbohidratos

El pasado mes de marzo, entre los días 14 y 16, tuvo lugar la reunión “III Biennial Chemical Biology meeting // XII Biennial Carbohydrate meeting” realizada conjuntamente por los grupos especializados de la Real Sociedad Española de Química, Química Biológica e Hidratos de Carbono. Esta iniciativa de combinar bienales entre grupos especializados, iniciada en el año 2014, está resultando muy positiva y enriquecedora.

La reunión, organizada por la doctora Sonsoles Martín Santamaría, por parte del GEQB, y por el doctor Francisco Javier Cañada Vicinay, por parte del GE-HIC, tuvo lugar en el Centro de Investigaciones Biológicas (CIB-CSIC) y transcurrió con un gran éxito de asistencia, llegando a completarse el aforo disponible en el CIB.

En el programa científico, se contó con 4 conferencias plenarias a cargo de: doctora B. Imperiali (MIT, EE. UU.),

doctor M. Aebi (ETH, Suiza), doctor P. Seeberger (MPIKG, Alemania) y doctor A. Planas (IQS-URL, España). Además, el programa se completó con 19 conferencias invitadas, incluyendo 3 invitados de instituciones internacionales y 16 nacionales. Entre los resúmenes presentados, se eligieron 11 comunicaciones orales, 19 comunicaciones “flash” y 69 carteles de jóvenes investigadores. El programa final, por lo tanto, ofreció una visión amplia de la investigación actual en química biológica e hidratos de carbono, tanto en España, como a nivel internacional.

La información completa se puede consultar en: <http://madrid2016.cib.csic.es/>

FRANCISCO JAVIER CAÑADA VICINAY  
SONSOLES MARTÍN SANTAMARÍA



Grupo Especializado de Química Biológica

## XII Premio a la Mejor Tesis Doctoral Comunidad de Madrid

El día 5 de mayo, tuvo lugar en la Universidad CEU-San Pablo el Acto de entrega de los Accésit y el Primer Premio a la Mejor Tesis Doctoral en Química defendida durante el curso académico 2014-2015 en la Comunidad de Madrid.

En esta XII edición de estos premios, promovidos por la Sección Territorial de Madrid de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ-STM), el Primer Premio se otorgó a la Tesis Doctoral titulada: *Síntesis, propiedades y aplicaciones de derivados de subftalocianina como materiales moleculares* realizada por la doctora **Julia Guillemé Sánchez** y dirigida por el doctor Tomás Torres y el doctor David González Rodríguez, del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma (UAM).

Los dos accésit que contemplaba la convocatoria se otorgaron a la Tesis Doctoral titulada: *Dinámica y Estereodinámica de Colisiones Átomo-Diátomo Reactivas e Inelásticas* realizada por el doctor **Diego Herráez Aguilar** y dirigida por el doctor Francisco Javier Aoiz del Departamento de Química Física I de la Universidad Complutense (UCM) y el doctor Jesús Aldegunde del Departamento de Química Física de la Universidad de Salamanca y a la Tesis Doctoral titulada: *Biosensores electroquímicos, basados en nanomateriales y en materiales magnéticos, para la determinación de analitos de interés bioquímico* realizada por la doctora **Verónica Serafin González-Carrato** y cuyos directores son el doctor José Manuel Pingarrón, la doctora Paloma Yáñez-Sedeño y la doctora M.<sup>a</sup> Lourdes Agüi del Departamento de Química Analítica de la Universidad Complutense (UCM).

El acto estuvo presidido por el Sr. Vicerrector de Profesorado e Investigación de la Universidad CEU-San Pablo, doctor Agustín Probanza, quien abrió el acto y dio la bienvenida a los asistentes. Intervinieron a continuación la Dra. María Cruz Moreno-Bondi Secretaria de la Sección Territorial de Madrid de la RSEQ, para dar lectura al acta de la Comisión que seleccionó a las Tesis premiadas y los tres doctores premiados que realizaron una breve presentación de sus respectivos trabajos. Posteriormente, la Dra. Antonia García, vocal de la Junta de Gobierno de la STM presentó a la conferenciante invitada, Dra. Coral Barbas, Catedrática de Química Analítica en la Universidad CEU-San Pablo quien pronunció una conferencia bajo el título *La investigación en el siglo XXI: El paradigma de las metodologías "ómicas"*.

El acto prosiguió con la intervención del doctor Juan José Vaquero, Presidente de la Sección Territorial de Madrid de la RSEQ, quien agradeció las facilidades dadas por la Universidad CEU-San Pablo para realizar el acto en sus dependencias, felicitó a los premiados, subrayó el interés de los trabajos premiados en sus respectivos campos, destacó el elevado número y la alta calidad media de todos los trabajos que concurrieron al premio y destacó el papel que juega la RSEQ-STM en la promoción y difusión de la Química y el apoyo a la excelencia en la investigación. El acto finalizó con unas palabras de felicitación y despedida del Sr. Vicerrector de Profesorado e Investigación.



Acto de entrega de los Premios a la Mejor Tesis Doctoral en Química defendida durante el curso académico 2014-2015 en la CAM. De izquierda a derecha: Dra. Julia Guillemé (Primer Premio), Dra. Verónica Serafin González-Carrato (Accésit), Dr. Juan José Vaquero (Pte. STM-RSEQ) y Dr. Diego Herráez (Accésit)



## Premios 2015 Tesis-Trabajo Fin de Máster-Trabajo Fin de Grado S.T. de Granada

El día 8 de abril en la Sala de Juntas de la Facultad de Ciencias de la Universidad Granada tuvo lugar el acto de entrega de los Premios a la mejor Tesis Doctoral y mejores Trabajos de Fin de Máster y de Grado defendidos en las Universidades de Almería, Granada y Jaén convocatoria de 2015

La Comisión encargada de la selección de los Premios estaba constituida por los doctores Juan Manuel Salas Peregrín, José María Moreno Sánchez y Enrique Oltra Ferrero (Presidente, Secretario y Tesorero, respectivamente), resolvió de acuerdo a las bases de la Convocatoria realizada por la Sección Territorial de la RSEQ, otorgar el Premio a la Mejor Tesis Doctoral a la Tesis defendida en la Universidad de Granada titulada «Estructuras hiperramificadas sobre nanotubos de carbono para la obtención de nanopartículas metálicas soportadas: fijación a través de funciones halogenadas y funcionalización directa» cuyo autor es el doctor **Victor Karim Abdelkader Fernández** y Directores el doctor F. Javier López Garzón y el doctor

Manuel J. Pérez Mendoza del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

El Premio al Mejor Trabajo Fin de Máster al defendido en la Universidad de Almería titulado: «Síntesis de compuestos de rutenio solubles en agua con posible actividad óptica» cuya autora es la Máster en Química **Leila Samira Nahim Granados**. Asimismo se concede un Accésit al TFM de la Universidad de Granada titulado: «Influencia de la madurez del fruto en el contenido de colorantes y fenoles en aceite de oliva» cuya autora es la Máster en Química **Raquel Pérez Robles**.

El Premio al Mejor Trabajo Fin de Grado al defendido en la Universidad de Jaén titulado: «Caracterización de productos de alteración en decoraciones policromadas de la Alhambra» cuya autora es la Graduada **María González Cabrera**. Asimismo se concede un Accésit al TFG de la Universidad de Granada titulado: «Estudio radiológico medioambiental en el Parque Nacional y Natural de Sierra Nevada» cuya autor es el Graduado **Abel Milena Pérez**.



De izquierda a derecha, Enrique Oltra Ferrero, Abel Milena Pérez, Raquel Pérez Robles, Victor Karim Abdelkader Fernández, Juan Manuel Salas Peregrín, María González Cabrera, Leila Samira Nahim Granados y José María Moreno Sánchez

## Silvia Osuna, Premio de Investigación Científica 2016 de la Fundación Princesa de Girona

**S**ilvia Osuna investigadora de la Universidad de Girona (UdG), ha sido galardonada con el Premio de Investigación Científica 2016 de la Fundación Princesa de Girona (FPdGi) por el proyecto MetMoDEzyme, que tiene por objeto desarrollar un protocolo computacional para la obtención de fármacos. Según la científica, su investigación “permitirá modificar las enzimas de forma natural, no solo abaratando costes, sino también siendo sostenibles en el proceso”. Silvia Osuna es Licenciada y Doctora en Química por la Universidad de Girona, ha realizado estancias de investigación en la University of California en Los Ángeles y la Université Libre de Bruxelles. Entre otros méritos ha recibido una ERC-Starting Grant.



Silvia Osuna

## “Concurso de Cristalización en la Escuela de Madrid”

**E**l sábado 28 de mayo se celebró en CaixaForum de Madrid la final del “Concurso de Cristalización en la Escuela de Madrid”. Esta ha sido la primera edición organizada de forma conjunta, por investigadores en Cristalografía de tres universidades madrileñas, Complutense, Autónoma y de Alcalá.

Este concurso se inició en Andalucía el año 2009, por iniciativa del profesor Juan Manuel García Ruiz, y se ha extendido a otras zonas de España. El concurso está diseñado para transmitir a los alumnos cómo se hace y disfruta la ciencia y cómo trabajan los científicos, a través de un formato de “concurso competitivo” en el que se utilizan todos los elementos del método científico: desde la investigación en el laboratorio hasta la presentación de resultados en un “congreso”.

Los participantes –alumnos de enseñanza media, ESO y bachillerato– realizan durante algunos meses experimentos de cristalización muy atractivos que les descubren el mundo de los cristales y su importancia en la sociedad actual, fomentando además su interés por el estudio, la investigación, el trabajo sistemático, el pensamiento racional y la comunicación entre ellos. Durante esta fase, los experimentos de cristalización pueden utilizarse para explicar y entender muchos conceptos básicos en Ciencias Experimentales, como solubilidad, concentración, transferencia de energía, morfología, simetría, etc. Estos experimentos atraen la atención de los alumnos y potencian su espíritu investigador.

Previamente, la organización ofrece al profesorado un curso de formación sobre cristalización, realizado de forma simultánea en la Universidad Complutense y la Universidad de Alcalá, en el que se proporcionan herramientas didácticas útiles –vídeos demostrativos, documentales o ejemplos prácticos de aplicaciones de la Cristalografía en la vida diaria– para facilitar su actividad docente y la dirección de los equipos de alumnos participantes.

La final del concurso consta de dos etapas, la primera a nivel de centro en la que los participantes (profesores y alumnos) elegirán tres estudiantes que representarán al centro, acompañados por su profesor. La segunda etapa consiste en la presentación de su trabajo en la Final. Esta final tiene el formato de un Congreso Científico en el que cada equipo presentará los cristales obtenidos, un póster con formato científico en el que se detallarán los objetivos, resultados y conclusiones de su trabajo y además, el cuaderno de laboratorio.

En esta ocasión en Madrid, han participado 46 centros, 64 profesores y 1500 alumnos, han llegado a la final 31 centros de la Comunidad de Madrid, Guadalajara y Segovia, que presentaban equipos de tres alumnos y un profesor. Los alumnos tenían entre 12 y 16 años. Se han otorgado tres premios y tres accésits: el primer premio ha sido para los alumnos de 1.º de ESO del IES Sierra de Guadarrama de Soto del Real (Madrid), el segundo para los alumnos de 1.º de Bachillerato del colegio Educrea El Mirador de Villalbilla (Madrid) y el tercero para los alum-





Muestra de cristales presentados a concurso

nos de 1.º y 2.º de ESO del IES Doctor Marañón de Alcalá de Henares (Madrid). Los accésit han sido para los alumnos de 4.º de ESO del colegio Divina Pastora de Madrid, los alumnos de 3.º de ESO del colegio internacional J. H. Newman de Madrid y los alumnos de 3.º de ESO del IES Liceo Caracense de Guadalajara. Hubo tres grupos de jurados, integrados por profesores e investigadores de diferentes universidades y centros del CSIC.

En la ceremonia de clausura, el profesor García Ruiz, director del Laboratorio de Estudios Cristalográficos de Granada, impartió la conferencia “El arte y la ciencia de los cristales”, durante la cual arrancó del público varias oleadas de aplausos espontáneos. Cerraron el acto los representantes de las tres universidades organizadoras, Vicerrectores de Estudiantes de la UCM, de Investigación e Innovación de la UAM y la de Investigación y Transferencia de la UAH, las

coordinadoras del evento y el delegado de la Obra Social «la Caixa», anfitriona y principal patrocinadora del evento.

Además de esta edición en Madrid se han celebrado también concursos similares en otras comunidades autónomas como Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Valencia. Animamos desde aquí a participar a otros centros y comunidades autónomas pues el resultado es más que satisfactorio. El Concurso está también patrocinado por el Grupo Especializado de Cristalografía y Crecimiento Cristalino de la RSEQ donde podrían obtener información.

En la dirección <https://youtu.be/jfb9sSBGpo0> se puede visualizar un resumen del evento celebrado en Madrid.

PILAR GÓMEZ SAL  
AVELINO MARTÍN ALONSO  
Universidad de Alcalá



Participantes del “Concurso de Cristalización en la Escuela” de Madrid

## ChemPubSoc Europe: Nueva revista ChemPhotoChem

Se ha celebrado recientemente, en Viena, la reunión anual de las Sociedades Químicas europeas, que forman parte del consorcio *ChemPubSoc Europe*, en la que se analizaron la situación y retornos de las revistas que forman parte del consorcio.

Resulta pertinente recordar que en 1998, la RSEQ cesó la publicación de *Anales de Química, International Edition*, al integrarla junto con las revistas nacionales de química publicadas por las sociedades de Alemania, Holanda, Francia, Italia, Bélgica, Portugal y Grecia, para dar lugar a las revistas *European Journal of Inorganic Chemistry* (EurJIC) y *European Journal of Organic Chemistry* (EurJOC). En ese mismo año, las mencionadas sociedades realizaron acuerdos con la Sociedad Química Alemana (GDCh) y Wiley-VCH, para ser copropietarios de *Chemistry-A European Journal*, una revista fundada en 1995, por la Sociedad Química Alemana y Wiley-VCH. Ese consorcio inicial se ha ido extendiendo mediante acuerdos posteriores con las Sociedades de Hungría, República Checa, Polonia, Suecia, Austria y Suiza.

En la actualidad, *ChemPubSoc Europe* es una organización de 16 sociedades químicas europeas centenarias, que representa a más de 70.000 miembros, en 15 países, y que es copropietaria de *Chemistry-A European Journal*, *European Journal of Inorganic Chemistry*, *European Journal of Organic Chemistry*, *ChemBioChem*, *ChemPhysChem*, *ChemMedChem*, *ChemSusChem*, *ChemCatChem*, *ChemPlusChem*, *ChemElectroChem*, *ChemistryOpen* y *Chemistry Select*. Formalmente *ChemPubSoc Europe* está organizada en cuatro sociedades editoriales con un presidente perteneciente a una de las sociedades: Editorial Society for Chemistry – *A European Journal*, *ChemBioChem*, *ChemPlusChem*, *ChemistryOpen* y *ChemistrySelect*, Wolfram Koch (GSCh), Editorial Society for *ChemMedChem* y

*ChemSusChem*, Francesco De Angelis (SCI), Editorial Society for *ChemPhysChem* y *ChemElectroChem*, Christian Amatore (SCF), y Editorial Society for *European Journal of Inorganic Chemistry*, *European Journal of Organic Chemistry*, *ChemCatChem* y *ChemPhotoChem*, Luis Oro (RSEQ).

*ChemPhotoChem* es una nueva revista cuyo contrato, entre *ChemPubSoc Europe* y Wiley-VCH, se firmó el pasado 22 de mayo y que se especializará en las áreas de *photocatalysis*, *photovoltaics*, *photofarmacology*, *imaging*, *analytical chemistry*... Será lanzada, como en otros casos de la familia *ChemXChem*, asociada a *Angewandte Chemie* y verá la luz a inicios de 2017, abriéndose en los próximos meses la recepción de manuscritos.

Las revistas *ChemPubSoc Europe* tienen una vocación internacional, y de hecho, el 58% de la publicaciones en 2015 proceden de países no miembros del consorcio, destacando especialmente China, Norteamérica y Japón, mientras que las publicaciones de países miembros del consorcio son el 42%, representando España un 5% del total publicado.

Conviene recordar que los retornos económicos para nuestra sociedad han superado este último año los cien mil euros, y que el importe anual de retorno está asociado a nuestra contribución relativa. Por otra parte, para hacer las revistas más atractivas se han establecido cambios sustanciales relativos a rapidez en publicación, *early-view*, color etc., así como una ágil transferencia entre las revistas del consorcio. Por todo ello, deseamos reiterar la conveniencia de dar preferencia al envío de nuestros manuscritos a las revistas *ChemPubSoc* ya que, a su prestigio científico, se une la generación de retornos económicos relevantes que nos permiten mantener una parte sustancial de la actividad de la RSEQ.

LUIS ORO



Foto de la firma del contrato *ChemPhotoChem*: De izquierda a derecha: De pie, Peter Göllitz, Editor *Angewandte Chemie*, Francesco de Angelis (SCI). Sentados: Eva Wille, Wiley-VCH Vice President & Executive Director, Luis Oro (RSEQ), como presidente de la sociedad editorial, Wolfram Koch (GDCh)



## La DFT tenía padre(s): Walter Kohn (1923-2016)

*In memoriam*

Entre la jerga de acrónimos que manejamos los químicos teóricos, de difícil comprensión para los no iniciados, hay uno que, hoy en día, no necesita aclaración entre el conjunto de la comunidad química: DFT (*Density Functional Theory*). ¿Qué químico no ha oído hablar, o no se ha tropezado con un artículo, en el que aparezcan estas siglas? La teoría del funcional de la densidad trasciende del ámbito de la química. En un reciente artículo de la revista *Nature*, que analizaba los 100 artículos más citados de la historia, en todos los ámbitos del conocimiento, 12 de ellos se relacionan con esta teoría, 2 de ellos en el top 10 (con más de 45.000 citas)<sup>1</sup>. A pesar de haberse convertido en una técnica usual para entender la estructura electrónica de moléculas y materiales, la historia de su desarrollo, y de su relación con los conceptos fundacionales de la mecánica cuántica es aún desconocida para buena parte de sus utilizadores. Más desconocidos aún son los nombres de las personas que están detrás de su formulación. Si se pregunta a un químico/a por nombres de los padres de la mecánica cuántica, rápidamente aparecerán Bohr, Heisenberg y Schrödinger (como mínimo). Sin embargo, ¿cuántos podrían citar personajes de la misma relevancia en el desarrollo de la teoría del funcional de la densidad?

Valga esta reflexión para hacer llegar a toda la comunidad química española un hecho luctuoso: el pasado 19 de abril falleció, a la edad 93 años, Walter Kohn, recipiente del Premio Nobel de Química de 1998 (juntamente con John Pople) por “su desarrollo de la teoría del funcional de la densidad”. Kohn nació en Viena, en 1923, y sufrió en sus propias carnes el horror nazi. De familia judía, sus padres murieron en Auschwitz después de haber enviado a su hijo fuera del país, en una operación de rescate de niños judíos. Después de una serie de internamientos en campos de refugiados en Canadá, pudo empezar sus estudios en la Universidad de Toronto, donde se licenció



Walter Kohn

en matemáticas y física y obtuvo un máster en matemática aplicada. En 1948 se doctoró en física nuclear en la Universidad de Harvard, bajo la dirección del físico teórico Julian Schwinger (Premio Nobel de Física en 1965). Durante 1950-1960 fue profesor de la Carnegie Mellon University. Posteriormente, fue profesor durante 20 años (1960-1979) del departamento de física de la Universidad de California, San Diego (UCSD), hasta su nombramiento como primer director del Instituto Kavli de Física Teórica en la Universidad de California, Santa Bárbara, donde continuó dando clase como profesor emérito.

<sup>1</sup> Van Noorden, R.; Maher, B.; Nuzzo, R., “The top 100 papers”, *Nature* **2014**, *514*, 550.

Para un sistema de  $n$  electrones, la teoría del funcional de la densidad permite reemplazar la complicada función de onda polielectrónica y la ecuación de Schrödinger asociada para su cálculo por la mucho más simple densidad electrónica y un también más simple esquema de cálculo. Aunque en su forma más rudimentaria (modelo Thomas-Fermi) fue propuesta en los años 20 del pasado siglo, muy en los principios de la mecánica cuántica, no fue hasta mediados de los años 60 cuando empezó a convertirse, en gran parte debido a los trabajos de Kohn, en la potente metodología de cálculo que es hoy<sup>2</sup>. Kohn está detrás de dos desarrollos fundamentales de la DFT. En 1964, durante una estancia sabática en París, estableció, juntamente con Hohenberg, postdoc en la École Normale Supérieure, el teorema de Hohenberg-Kohn, piedra angular de la teoría, que establece que la densidad electrónica determina las propiedades de un sistema polielectrónico<sup>3</sup>. En 1965, en colaboración con otro postdoc (Sham) sentó las bases para la aplicación práctica de la teoría del funcional de la densidad al cálculo

de las propiedades de moléculas y materiales<sup>4</sup>. Ambos trabajos figuran en la relación de los 100 artículos más citados de todos los tiempos.

La metodología DFT presenta una importante ventaja práctica respecto los métodos basados en la función de onda: aportando igual (o superior) exactitud, el tiempo de cálculo que requiere aumenta mucho más moderadamente con el número de átomos del sistema. De esta manera, hoy en día son posibles cálculos cuánticos con centenares (y hasta miles) de átomos. Gracias a las aportaciones de Kohn y colaboradores, la DFT puede usarse para describir el movimiento de los electrones en todos los campos de la química, bioquímica, biología, nanosistemas y materiales. Walter Kohn se merece un lugar destacado en el recuerdo de los químicos.

AGUSTÍ LLEDÓS  
 Departament de Química  
 Universitat Autònoma de Barcelona

---

<sup>2</sup> Walter Kohn - Nobel Lecture: Electronic Structure of Matter – Wave Functions and Density Functionals”. *Nobelprize.org*. Nobel Media AB 2014. Web. 3 Jun 2016. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1998/kohn-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1998/kohn-lecture.html)

<sup>3</sup> Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, B864.

---

<sup>4</sup> Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.



## Adiós de la Química española a Sir Harold Walter Kroto, el descubridor de los fullerenos

*In memoriam*

El pasado día 30 de abril falleció Harry Kroto, tal y como se le conocía en España, uno de los grandes científicos que ha producido la ciencia más reciente. El descubrimiento realizado junto a Robert Curl y el ya fallecido Richard E. Smalley –además de los entonces estudiantes Jim Heath y Sean O’Brien– en 1985 supuso una auténtica revolución en la química del carbono, además de uno de los ejemplos más bellos de molécula con una singular simetría icosaédrica y una geometría esférica con los 60 átomos de carbono situados en los vértices de un balón de fútbol. Esta molécula excepcional, que ha sido motivo de estudio por una gran cantidad de equipos de investigación en todo el mundo desde su descubrimiento, les valió a sus descubridores la concesión del Premio Nobel de Química de 1996.

El  $C_{60}$  es la molécula más sencilla y abundante de la gran familia de los así denominados “fullerenos” y está constituida por 60 átomos de carbono (doce pentágonos y veinte hexágonos). La importancia de esta molécula en forma de jaula de carbono es que representa la tercera forma alotrópica del elemento químico carbono que, a diferencia de los otros alotropos conocidos, diamante y grafito, tiene una estructura molecular con un número definido (60) de átomos. El estudio de esta molécula “perfecta” por su simetría esférica ha sido el origen de otras moléculas de fullereno más grandes (fullerenos gigantes) o de fullerenos capaces de alojar átomos, moléculas u otras especies químicas en la cavidad interior (fullerenos endoédricos), así como de otras formas de carbono en la escala nanométrica tales como nanotubos de carbono y,



Sir Harold Kroto en el acto de investidura como Dr. Honoris Causa por la UCM (2012)

más recientemente el grafeno que, sin duda, tendrán un gran impacto en la tecnología de este siglo XXI.

Más de treinta años después de su descubrimiento, los fullerenos son bien conocidos y han encontrado aplicación en el ámbito de la ciencia de materiales o en aplicaciones bio-médicas. Sin embargo, su descubrimiento no fue fácil y la propuesta de la molécula de  $C_{60}$  es un caso paradigmático del pensamiento científico y de cómo los datos experimentales disponibles condujeron a una propuesta arriesgada –y no compartida inicialmente por todos– de una nueva molécula formada por átomos de un solo elemento (carbono) con una geometría sin precedentes.

Los fullerenos abrieron un nuevo campo de estudio en ciencia, el de las *nanoformas de carbono*. Tres décadas después es uno de los temas de investigación más activos y con mayor potencial en el desarrollo de la nanociencia y nanotecnología. Sin embargo, a pesar de la importancia de estas *nanoformas de carbono*, Kroto siempre insistió en que esta nunca fue su verdadera motivación, sino el estudio de la ciencia fundamental y, en concreto, la formación y composición de las estrellas. De hecho, en la última entrevista realizada el 4 de enero de 2016, declaraba que lo más excitante de su trabajo científico fue la predicción que hizo hace 27 años de que las moléculas de fullereno se encuentran en todo el universo, pudiendo ser las que transportan el carbono al lugar en que se forman los planetas. Hoy día se sabe que la primera parte de su predicción era correcta.

Pero si apasionante fue su vida científica, su historia humana no lo ha sido menos. Con un apellido, Kroto, de apariencia japonesa, como solía decir, su padre de origen judío y con apellido de origen polaco, “Krotoschiner”, lo cambió en 1955, probablemente para enmascarar su condición de refugiado llegado de Alemania a Gran Bretaña a finales de los años 30.

Kroto nació en Wisbech, un pueblecito de Cambridgeshire en Inglaterra, el 7 de octubre de 1939, un mes después del comienzo de la Segunda Guerra Mundial. Este hecho hizo que su padre fuese internado en la isla de Man al ser considerado un enemigo y que él y su madre fuesen enviados desde Londres a Balton en 1940. Sin embargo, a pesar de las circunstancias, sus padres cuidaron con esmero la educación de su hijo, quien siempre mostró un interés especial por el arte y las ciencias y, en concreto, por la química. Este interés le llevó a la Universidad de Sheffield por tener uno de los mejores

Departamentos del Reino Unido y, posteriormente, a la Universidad de Sussex donde realizó su tesis doctoral (1961-1964). Tras varias estancias posdoctorales, Kroto era especialista en espectroscopia que utilizaba para el estudio de ciertas moléculas con cadenas de carbono que, finalmente, condujeron al descubrimiento del  $C_{60}$ , producto de la colaboración entre las universidades de Sussex y Rice (EE. UU.).

Hombre preocupado por los demás, lo que le valió tener una gran popularidad y un enorme número de amigos dentro y fuera de la profesión, fue nombrado “Sir” por la reina Isabel II de Inglaterra en 1996. Kroto se retira de Sussex a la Universidad del Estado de Florida en 2004, donde permaneció hasta el pasado 2015 en el que, coincidiendo con el 30 aniversario del descubrimiento de los fullerenos, se le hizo un homenaje en la Royal Society of Chemistry en Londres. Tuve la suerte de asistir a este momento histórico que mostró al Kroto humano de siempre con signos graves de la enfermedad (HeLa) que, finalmente, ha acabado con su vida.

Kroto ha sido un adelantado a su tiempo y nos ha dejado algunos mensajes claros que no debemos desatender. Ya en 1996 dijo que sin educación científica la humanidad no duraría más allá del siglo XXI. Este mensaje aún no ha calado en los responsables de la ciencia en nuestro país. Iconoclasta y rompedor, creyente de la ciencia, firmó una carta de condena al Papa Benedicto XVI por ser antagonista de lo secular. Si bien afirmaba que no hay lugar para Dios en la ciencia, consideraba el humanismo algo que reúne todo lo bueno que hay en la religión y nada de lo malo.

Enemigo de los mitos por considerarlos “la causa de la conformidad del pensamiento”, se definía a sí mismo como “un tipo bastante decente” al que no le importaba mucho cómo le gustaría que fuese recordado. Harry Kroto será recordado no solo por sus muchos amigos sino, también, por las futuras generaciones por su gran aportación a la ciencia y por su humanismo infinito. Como se dijo de Lavoisier, se tardará más de un siglo en tener otro científico de esta talla.

En la química española Harry Kroto tuvo grandes amigos y visitó muchas universidades, siendo un gran conocedor de nuestra ciencia y de nuestra cultura.

¡Hasta siempre amigo!

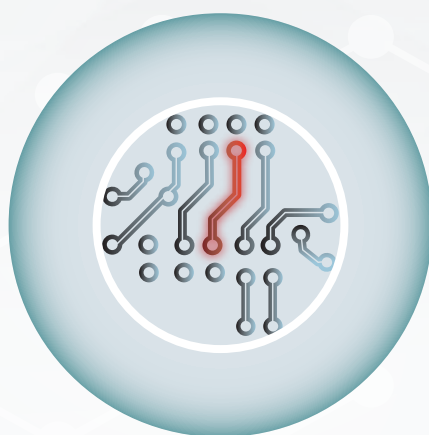
NAZARIO MARTÍN LEÓN

# MATERIALS TO DRIVE INNOVATION



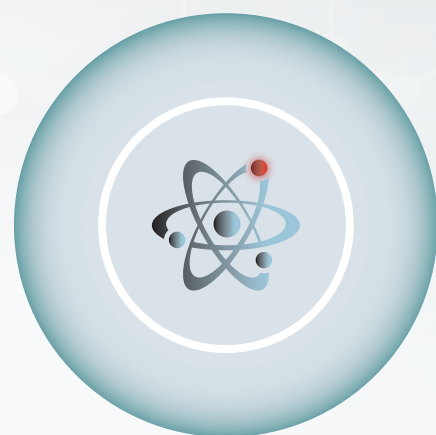
## BIOMEDICAL

- 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**<sup>®</sup> [safcglobal@sial.com](mailto:safcglobal@sial.com)  
Safety-related Information: [sigma-aldrich.com/safetycenter](http://sigma-aldrich.com/safetycenter)

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