

Epigenética y modulación química de la transcripción génica con productos naturales, por Ángel Rodríguez de Lera

Química y Defensa: matrimonio de conveniencia, por Manfredo Monforte Moreno

Catalizadores para la conversión de la energía solar en enlaces químicos, por Carla Casadevall, Arnau Call, Zoel Codolà, Ferran Acuña-Parés y Julio Lloret-Fillol

Formación de enlaces alquilo-nitrógeno catalizada por paladio, por Claudio Martínez y Kilian Muñiz

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

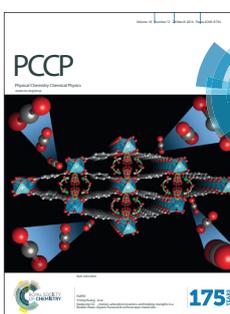
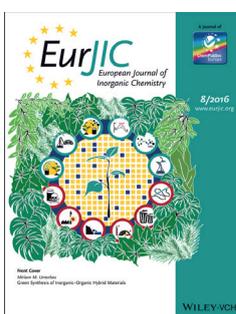
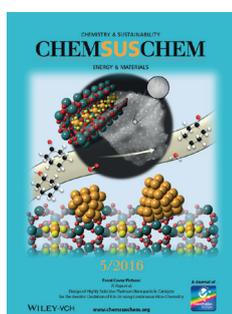
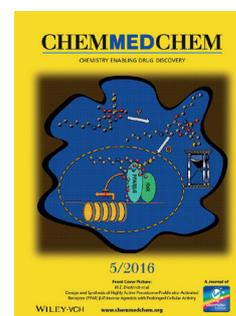
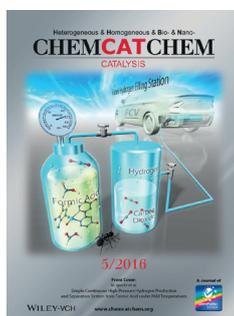
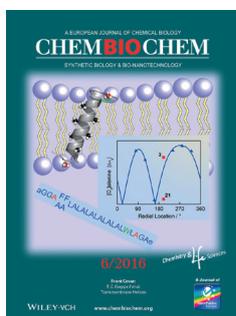
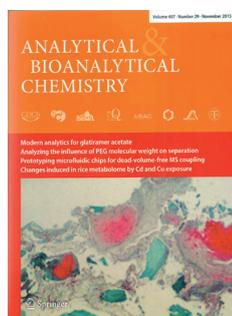
Secretaría Editorial

Patricia Yáñez-Sedeño
Real Sociedad Española de Química
www.rseq.org

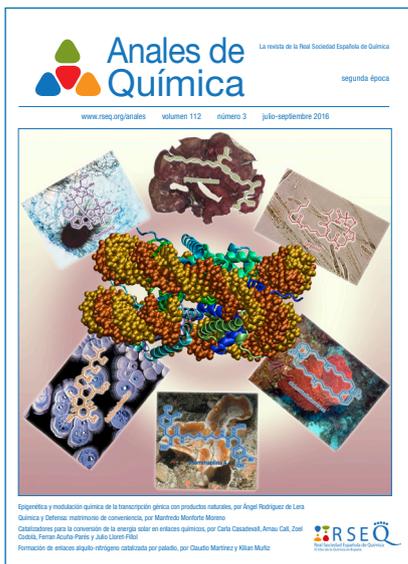
Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense Ciudad Universitaria.
28040 Madrid
Tel (+34) 913 944 356. Fax (+34) 915 433 879



Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química



Sumario



Composición y producción:

Moisés Fernández
Edinova Taller Editorial

Editorial	127
<i>Miguel Ángel Sierra</i>	
Carta del Presidente	128
<i>Jesús Jiménez Barbero</i>	
Cartas al editor	
<i>Pilar Goya</i>	129
Opinión	
Los nudos y el <i>brexit</i>	
<i>Emilio M. Pérez</i>	130
Investigación Química	
Catalizadores para la conversión de la energía solar en enlaces químicos	133
<i>Carla Casadevall, Arnau Call, Zoel Codolà, Ferran Acuña-Parés y Julio Lloret-Fillol</i>	
Formación de enlaces alquilo-nitrógeno catalizada por paladio	142
<i>Claudio Martínez y Kilian Muñoz</i>	
Epigenética y modulación química de la transcripción génica con productos naturales	151
<i>Ángel Rodríguez de Lera</i>	
Historia de la Química	
Química y Defensa: matrimonio de conveniencia	171
<i>Manfredo Monforte Moreno</i>	
Noticias de la RSEQ	180
Obituario	190
José Barluenga Mur	

Miguel Ángel Sierra

“E n tiempos de paz un científico pertenece al mundo, en tiempos de guerra pertenece a su patria”. Estas palabras de Fritz Haber (Premio Nobel en 1918) han pasado a la Historia como justificación de su participación en la primera guerra mundial y su papel como “padre de la guerra química”. Sin embargo, esa frase admite una interpretación diferente y es la relacionada con la dualidad del conocimiento científico, susceptible de aplicarse tanto para el bien como para el mal. Como en otras muchas cosas la Química tiene el “privilegio” de ser la rama del conocimiento en el que esa dualidad es más manifiesta.

La carta de nuestros colegas de la *Royal Society of Chemistry* que se incluye en la sección de Cartas al Editor de este número de *Anales de Química*, es también una manifestación de esa dualidad intrínseca a nuestra disciplina. Una llamada al Gobierno del Reino Unido, la ONU y la comunidad internacional para que investiguen y persigan el uso de armas químicas en Siria, y, al mismo tiempo una reivindicación del uso legítimo de las sustancias químicas de uso dual.

No cabe duda de que vivimos en tiempos difíciles (como siempre) y la crisis económica nos afecta de forma cotidiana, haciendo la vida difícil para muchas personas. La Química es una de las piezas claves para salir de esta crisis. Pero hay una crisis paralela en la que términos como guerra asimétrica, globalización de la amenaza química (literal, traducido del inglés), y otros muchos, describen situaciones que afectan seriamente a la sociedad del siglo XXI. El mal uso de la Química está en el origen de algunos de estos problemas. y deberíamos hacer lo posible para evitarlo.

Deberíamos exigir que en nuestras Facultades se impartiesen clases de ética profesional. Esto va mucho más allá de la ética en la investigación, o del *Responsible Care*, o de la *Green Chemistry*. Hablo de evitar que se aplique nuestro conocimiento para dañar a otros seres humanos. Es difícil y soy consciente de ello. Tan difícil como lo es segregar las



© 2016 Real Sociedad Española de Química

dos caras de la Química. No se puede borrar al cloro de la tabla periódica, ni de las muchas aplicaciones que tiene en la industria química, pero si podemos educar a nuestros futuros profesionales para que no se use como arma química.

Nada me gustaría más que el viejo slogan ácrata “imagina que hay una guerra y no vamos nadie” fuese cierto. Mientras tanto y como un objetivo más humilde y realista, además de una formación ética, deberíamos ir más allá. Un manifiesto como el de la *Royal Society* es un buen principio. Sé que en España no hay una voz única que hable por todos los químicos pero, si somos capaces de ponernos de acuerdo para muchas iniciativas relacionadas con la Química, no veo por qué no podríamos intentar, en la medida de nuestras posibilidades, contribuir a la protección de vidas humanas. Para ello deberíamos hacer que se oyera nuestra voz ¿No creéis que merece la pena?

Gracias por leer

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

Jesús Jiménez Barbero

Queridos amigos y colegas,

Muchos de nosotros hemos vuelto a nuestros quehaceres habituales, tras el, más o menos breve, paréntesis estival. Ya estamos inmersos en un nuevo curso, tanto los que estáis en instituciones académicas como los que estamos en entidades públicas o privadas relacionadas con la investigación.

La mayoría de vosotros, que estáis relacionados con la investigación, sabéis que en 2016 también termina el Plan Estatal de Investigación vigente 2013-2016. Me consta que se está elaborando un nuevo Plan Estatal 2017-2020. Desgraciadamente, la existencia de este Plan no garantiza que los Presupuestos que lo acompañen sean los adecuados para dar el salto cualitativo que necesitamos. Todos conocemos los recortes que hemos sufrido en Ciencia, especialmente desde 2010/11, y que nos impiden avanzar hacia la creación y consolidación de una Sociedad basada en la generación de conocimiento. Las denuncias a este hecho son constantes, desde las distintas Sociedades Científicas, representadas por la COSCE. De hecho, su Presidente, nuestro querido Nazario Martín, ha aparecido recientemente en distintos medios exponiendo la realidad que nos rodea.

La RSEQ mantiene su actividad gracias a vosotros, los Socios, a los sponsors, al acuerdo con ChemPubSoc Europe, que nos permite patrocinar muchas de las actividades de nuestros GE y ST. No olvidéis que la publicación en muchas de las revistas de este consorcio (*Chem Eur J*, *Eur J Inorg Chem*, *Eur J Org Chem*, *ChemBioChem*, *ChemCatChem*, *ChemElectroChem*, *ChemMedChem*) además de en *Anal Bioanal Chem* y *Phys Chem Chem Phys*, nos genera unos ingresos importantes. Pensad en ello antes de enviar vuestros artículos de investigación.



Finalmente, os adelanto que día 10 de noviembre tendrá lugar en Madrid la entrega de los Premios RSEQ 2016. Felicitaremos a nuestros galardonados y también habrá un homenaje especial para muchos de nuestros socios de larga duración (50 años). Un día antes estaré en la ceremonia de entrega de los Premios RSEQ-SIGMA-ALDRICH a nuestros Jóvenes Investigadores, en Logroño. Espero ver a muchos de vosotros en cualquiera de ambos eventos.

Hasta pronto,
Saludos,
Jesús

JESÚS JIMÉNEZ BARBERO
Presidente de la Real Sociedad Española de Química

Querido editor:

Te agradeceré publiques la carta que hemos recibido los miembros de *EuCheMS* referente al uso de cloro como arma química en Siria.

Un cordial saludo,

PILAR GOYA LAZA

Dear Colleagues,

I was asked earlier this year to join the (UK) Chemical Weapons Advisory Group (CWAC), the UK committee that reports into the UK Government and into OPCW. That group is understandably very concerned about the use of chlorine as a chemical weapon in Syria. As you will have read, such illegal usage was confirmed recently in the report of the UN Joint Investigative Mechanism. You will also have seen further unconfirmed press reports this week of civilian casualties from the use of chlorine barrel bombs in Aleppo.

Professor Alastair Hay (Leeds University), incoming Chair of the CWAC, wrote to the Times and the Guardian in the last couple of weeks along the following lines:

We are extremely concerned about the continuing use of chlorine as a chemical weapon in Syria and the suffering it causes for an already traumatised people (see Assad used gas weapons UN confirms, Times 26 August). Any use of chemical weapons, whatever the toxic chemical used, is illegal under the 1997 Chemical Weapons Convention (CWC) and international customary law. Some 192 countries have signed up to this Convention including Syria.

As with many chemical weapons attacks identifying the user is problematic because the perpetrator has invariably fled the scene. Collecting evidence in the middle of an active theatre of war is even more complicated. We therefore welcome the recent report of the UN investigation and the call by the United States that President Assad be held accountable by the Security Council.

It must be emphasised by all signatories to the CWC that those using chlorine to injure and kill are committing a crime and will be held to account.

So, we call on the UK Government, the UN and the international community to be resolute in their commitment to investigating both the use, and users, of chemical weapons in Syria and to prosecuting the perpetrators.

We also call on all practitioners of chemistry, be they in academe, industry, or trading of materials, to point out that chemicals should be used to help mankind. Chlorine has many legitimate and valuable roles but absolutely not as a poison for human lungs.

These awful attacks seem likely to continue unless there is an international outcry. I would like to request that this issue is highlighted in the EuCheMS Newsletter and would be very grateful if you would consider asking your national societies' membership newsletters or magazines to highlight the issue also.

Very best wishes to all,

Robert

DR. ROBERT PARKER CSci CCHEM FRSC
CHIEF EXECUTIVE OFFICER
ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY

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

Los nudos y el *brexit*

Emilio M. Pérez

Un nudo añade funcionalidad a una cuerda, implica unión, pero también es su parte más débil. Cuando se tira con suficiente fuerza desde los extremos (o desde un solo extremo mientras el otro permanece inmóvil), las cuerdas se rompen casi invariablemente por los nudos. Pero de esto hablaremos luego.

Para los matemáticos, un nudo es una abstracción de un nudo real en la que los dos extremos de la cuerda se han unido, por lo que no puede deshacerse. Si un nudo se puede transformar en otro doblándolo, estirándolo o retorciéndolo, sin cortar ni pegar la cuerda, ambos se consideran equivalentes. Los nudos quedan definidos, entonces, por el número de puntos de cruce que muestre la circunferencia continua que los forma. En la Figura 1a se muestran varios ejemplos de nudos de acuerdo con la notación de Alexander-Briggs, donde la primera cifra representa el número de puntos de cruce y el subíndice denota un orden arbitrario entre nudos de igual complejidad.

Desde el punto de vista químico, podemos encontrar nudos en el ADN, y en alrededor de un 1% de las estructuras almacenadas en el Protein Data Bank. Los polímeros lineales suficientemente largos también forman nudos espontáneamente. Atar a propósito un nudo molecular es más complicado. Implica diseñar muy bien las cuerdas, para que con la ayuda de interacciones supramoleculares se auto-ensamblen con la topología adecuada. Después hay que unir los extremos mediante la formación de enlaces covalentes.^[1,2]



E. M. Pérez

IMDEA Nanoscience
C/ Faraday 9
Ciudad Universitaria de Cantoblanco
28049 Madrid, España
C-e: emilio.perez@imdea.org

Recibido: 12/07/2016. Aceptado: 14/07/2016.

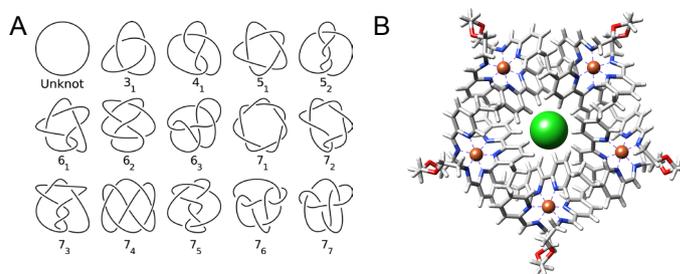


Figura 1. a) Tabla de nudos simples de hasta siete puntos de cruce. b) Estructura de estado sólido del nudo, obtenida por difracción de rayos X de monocristal (C gris, Fe ocre, O rojo, N azul, H blanco, Cl verde)

En 2012, el grupo de David Leigh, entonces en la Universidad de Edimburgo, describió por primera vez la síntesis de un nudo de tipo 5₁ (Figura 1b).^[3] Para conseguirlo, se sirvieron de enlaces de coordinación entre Fe²⁺ y bipyridinas. La formación de iminas es una de las herramientas favoritas de la química dinámica covalente^[4] por su reversibilidad, que permite al sistema cometer “errores” y corregirlos hasta encontrar la estructura más estable. Usando estas propiedades, se completa la esfera de coordinación del Fe²⁺ y finaliza la síntesis del nudo.

En la estructura del nudo (Figura 1b) se puede ver cómo los iones Fe²⁺ establecen la geometría adecuada para su formación. Además, encontramos un invitado inesperado en el centro de la cavidad, un anión Cl⁻ que sobrevive a un intercambio con AgPF₆⁻. Gracias a una combinación de enlaces de hidrógeno C-H...Cl⁻ e interacciones electrostáticas a larga distancia con los Fe²⁺, la afinidad de la cavidad central del nudo por el anión cloruro es enorme: $K_a = 3.6 \times 10^{10} \text{ M}^{-1}$ en CH₃CN a temperatura ambiente.^[5] Tal capacidad de enlazar aniones haluro es característica de los centros activos de las enzimas deshalogenasas, encargadas de romper enlaces carbonohalógeno.^[6]

Hace unas semanas, ya desde la Universidad de Mánchester, el grupo de Leigh describió la actividad catalítica de un nudo de cinco cruces en Science.^[7] La síntesis se muestra en la Figura 2a. De nuevo, los cationes Fe²⁺

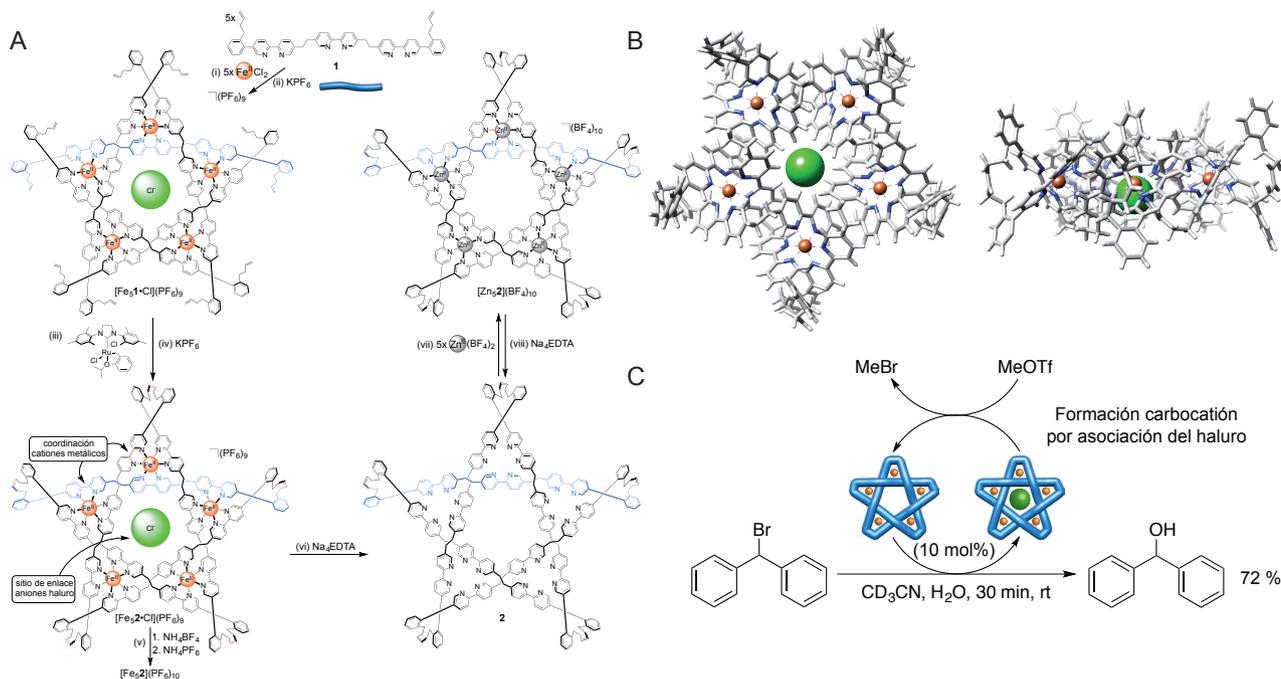


Figura 2. a) Síntesis del nudo con actividad catalítica. b) Estructura de estado sólido, obtenida mediante difracción de rayos X de monocristal. c) Ejemplo de la actividad catalítica del nudo

son claves para fijar la geometría de los puntos de cruce. Para la formación de los enlaces covalentes en este caso se recurre a la metátesis de cierre de anillo, usando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación. Al sustituir las iminas del diseño original por dobles enlaces C-C, se aumenta significativamente la estabilidad del nudo, lo que permite la desmetalación usando el complejo Na_4EDTA , con la pérdida concomitante del anión cloruro. Sin los cationes metálicos, el nudo presenta mayor libertad conformacional y pierde la capacidad de asociar haluros en su cavidad central. Mediante tratamiento con sales de Zn^{2+} , se puede obtener el análogo coordinado con cinc y con la cavidad vacía.

Los nudos metalados (tanto con Fe^{2+} como con Zn^{2+}) favorecen la formación de carbocationes a partir de derivados halogenados mediante asociación del haluro resultante. Los carbocationes generados se pueden utilizar directamente en sustituciones nucleófilas, como en la Figura 2c, o como iniciadores de otras reacciones. Además, la cavidad puede ser regenerada *in situ* por reacción con triflato de metilo, cerrando el ciclo catalítico.

Aprovechando que el nudo desmetalado no es capaz de asociar haluros, se puede utilizar la metalación como “interruptor” para encender la catálisis. La regulación de la actividad catalítica mediante un cambio conformacional en una parte de la enzima alejada del centro activo se conoce como control alostérico, y es uno de los mecanismos fundamentales que usa la bioquímica para mantener la homeostasis. Las especies no anudadas no presentan actividad catalítica, con lo que se demuestra por primera vez que la formación de nudos puede ser clave para otorgar funcionalidad a una especie molecular.

Y hasta aquí la ciencia. Durante la preparación de este pequeño resumen de una publicación extraordinaria estuve en contacto con David Leigh, que me sugirió añadir la siguiente nota:

This Science paper was published on 24 June 2016, the date that Britain awoke to a referendum outcome that it appears will result in the UK leaving the EU. The Science paper has nine authors: four Spanish, one French, one German, one Swiss, one British (now a postdoctoral researcher in Switzerland), and me. The level of creativity and skill necessary to produce research of a quality and significance that occasionally merits publication in *Science* and *Nature*, or other top journals, is only possible because of the freedom of movement of people that allows labs across Europe to recruit the best talent they can, irrespective of nationality. It is not the economic loss that Brexit will bring that causes many, many Britons like myself such distress at this time. Rather, it is the foolish and needless risk to the cosmopolitan society, culture and excellence that freedom of movement has brought the UK over the past forty years, and that has enriched our country and our lives so much.

No la he traducido porque los lectores de *Anales* lo necesitan. Además, David Leigh pesa y mide las palabras, como Fray Luis de León, así que el texto sólo hubiera empeorado con la traducción. Sin embargo, sí que añado unas cuantas observaciones.

Una objetiva: los primeros resultados que condujeron a la publicación en *Science* se produjeron en Escocia (62% a favor de permanecer en la UE) y el trabajo se terminó en

Inglaterra (53.4% a favor del *brexít*). El referéndum no sólo ha traído división entre el Reino Unido y la UE, también dentro del propio Reino Unido.

Una químico/política: para sintetizar un nudo no es suficiente con tener puntos de apoyo (Fe^{2+}), también hay que escoger muy bien con qué enlaces queremos cerrar el nudo. Tienen que ser lábiles para buscar la estructura más favorable, pero también suficientemente fuertes. ¿Por qué son las zonas menos desarrolladas las que han votado mayoritariamente a favor del *brexít*? ¿Qué tipos de enlace hemos dejado debilitar y cuáles hemos fortalecido para intentar mantener atada la UE cuando han faltado los metales?

Otra personal: viví en Escocia casi cuatro años, seguramente los más importantes en cuanto a mi formación. Lo tuve muy fácil a nivel administrativo. Mucha de mi química actual bebe directamente de lo que allí aprendí.^[8-10] Y, como yo, tantos otros. Si finalmente se produce el *brexít*, las próximas generaciones quizá lo tengan más difícil. Y eso empobrecería también nuestra ciencia.

Y la última: los padres del *brexít*, tanto los que tiraban desde los extremos como el que les puso la cuerda en las manos, ya han anunciado su dimisión. ¡Incluso los que ganaron! ¿Será este el primer caso en que la victoria acaba tan huérfana como suele hacerlo la derrota? ¿o será que nadie lo considera una victoria?

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Ayme, J.-F.; Beves, J. E.; Campbell, C. J.; Leigh, D. A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1700.
- [2] Forgan, R. S.; Sauvage, J.-P.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5434.
- [3] Ayme, J.-F.; Beves, J. E.; Leigh, D. A.; McBurney, R. T.; Rissanen, K.; Schultz, D. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 15.
- [4] Belowich, M. E.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2003.
- [5] Ayme, J.-F.; Beves, J. E.; Campbell, C. J.; Gil-Ramírez, G.; Leigh, D. A.; Stephens, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9812.
- [6] De Jong, R. M.; Dijkstra, B. W. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 722.
- [7] Marcos, V.; Stephens, A. J.; Jaramillo-García, J.; Nussbaumer, A. L.; Woltering, S. L.; Valero, A.; Lemonnier, J.-F.; Vitorica-Yrezabal, I. J.; Leigh, D. A. *Science* **2016**, *352*, 1555.
- [8] Martínez-Periñán, E.; de Juan, A.; Pouillon, Y.; Schierl, C.; Strauss, V.; Martín, N.; Rubio, A.; Guldi, D. M.; Lorenzo, E.; Pérez, E. M. *Nanoscale* **2016**, *8*, 9254.
- [9] López-Moreno, A.; Pérez, E. M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5421.
- [10] De Juan, A.; Pouillon, Y.; Ruiz-González, L.; Torres-Pardo, A.; Casado, S.; Martín, N.; Rubio, A.; Pérez, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5394.

Catalizadores para la conversión de la energía solar en enlaces químicos

Carla Casadevall, Arnau Call, Zoel Codolà, Ferran Acuña-Parés y Julio Lloret-Fillol

Resumen: El desarrollo de nuevas transformaciones catalíticas endergónicas, limpias y eficientes utilizando la luz solar como fuente de energía es actualmente uno de los mayores retos científicos. De hecho, la fotosíntesis natural sustenta la vida en la tierra mediante estas transformaciones. Los avances en química sintética, ciencia de los materiales y el conocimiento de los fundamentos de la fotosíntesis natural nos han permitido imitar algunos de estos procesos. Así, la fotosíntesis artificial tiene el potencial de convertir la energía de la luz solar en enlaces químicos mediante la producción de combustibles limpios como el H_2 o la reducción de CO_2 , y la síntesis de productos químicos de valor añadido.

Palabras clave: Fotosíntesis artificial, oxidación del agua, reducción del agua, compuestos químicos solares, catálisis.

Abstract: Nowadays, one of the most attractive scientific challenges is the development of clean and efficient endergonic catalytic transformations using sunlight. Indeed, natural photosynthesis sustains life in Earth with these transformations. The advances in synthetic chemistry and material science, and the knowledge of natural photosynthesis at a molecular level allow to mimic some of those processes. Therefore, artificial photosynthesis has the potential to transform sunlight energy into chemical bonds through the production of clean fuels such as H_2 or through the CO_2 reduction, or the synthesis of fine chemicals.

Keywords: Artificial photosynthesis, water oxidation, water reduction, solar chemicals, catalysis.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de métodos sintéticos limpios y sostenibles que utilicen la luz solar como fuente de energía sin comprometer el medio ambiente ni los recursos naturales del planeta es un gran reto científico y tecnológico. Actualmente nuestra sociedad se nutre principalmente de energía y compuestos químicos derivados del carbón, gas natural y petróleo. Estas materias primas no son renovables, pues provienen de procesos fotosintéticos llevados

a cabo desde el cámbrico y su posterior transformación geológica. Además, su uso intensivo como vector energético durante los últimos 200 años (Figura 1) ha elevado la concentración de CO_2 en la atmósfera de 280 a 400 ppm, posiblemente una de las causas del cambio climático.^[1]

La transformación de la energía solar (renovable, abundante y económica) en energía química es una de las alternativas más atractivas; pues la tierra recibe anualmente 20.000 veces más energía de la que consume la sociedad. Este tipo de energía ofrece la ventaja de poder ser fácilmente almacenada y transportada, pudiendo ser utilizada según la demanda. Un ejemplo de su potencial lo demuestran las plantas y algas verdes, que producen compuestos químicos de alto valor energético a partir de luz solar, H_2O y CO_2 en condiciones de temperatura y presión ambiente.^[2] Este proceso de captura y conversión de luz solar en potencial químico se da durante la fotosíntesis y mantiene la vida en la tierra.



C. Casadevall¹



A. Call¹



F. Acuña-Parés²



Z. Codolà²



J. Lloret-Fillol^{1,3}

¹ Institute of Chemical Research of Catalonia (ICIQ). The Barcelona Institute of Science and Technology. Avinguda Països Catalans 16, 43007 Tarragona (Spain).

² Institut de Química Computacional i Catàlisi (IQCC) and Departament de Química. Universitat de Girona Campus Montilivi, 17071 Girona (Spain)

³ Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA). Passeig Lluís Companys, 23, 08010 Barcelona (Spain)
C-e: jlloret@icq.es

Recibido: 11/06/2016. Aceptado: 31/07/2016.

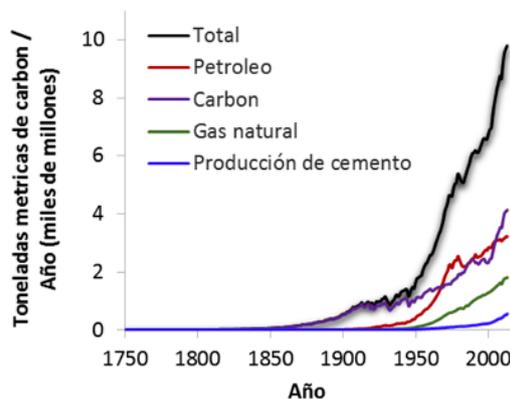


Figura 1. Registro de emisiones de CO_2 en la atmósfera. Datos extraídos de Oak Ridge National Laboratory

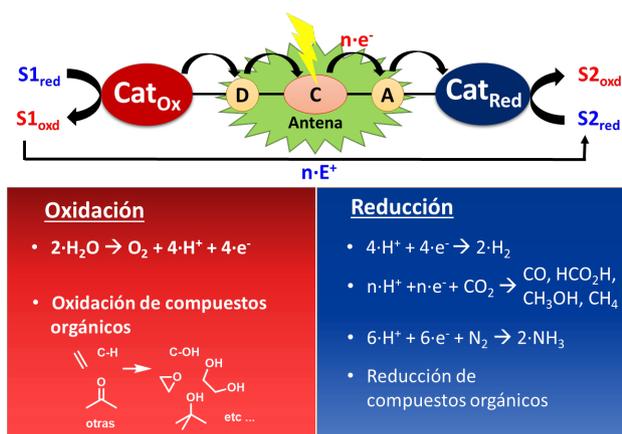


Figura 2. Diagrama de los elementos esenciales a ensamblar y ejemplos de reactividad

El esquema fotosintético artificial se puede generalizar a todo tipo de reacciones de oxidación y reducción (Figura 2), teniendo el potencial de abastecer las necesidades energéticas y sintéticas futuras de la humanidad, sin contribuir al aumento de la concentración de CO_2 atmosférico.^[3] Sin embargo, el principal reto científico es comprender (bajo un marco teórico común) y controlar los mecanismos de reacción asociados a estas reacciones multi-electrón multi-protón. Esta meta es un desafío colosal, pero el beneficio potencial de esta tecnología disruptiva es mayor que el esfuerzo necesario para alcanzarla. Así, el desarrollo de materiales capaces de captar la luz, de catalizadores eficientes de oxidación y reducción, su mecanismo de acción, así como la arquitectura y construcción de dispositivos, son aspectos esenciales para conseguir su implementación práctica.

En esta revisión nos centraremos en los aspectos más destacados sobre catalizadores moleculares para la síntesis de “combustibles y compuestos químicos solares” mediante la conversión de la energía solar en enlaces químicos. Así, tenemos los catalizadores que dan lugar a la fotosíntesis natural y los catalizadores artificiales de oxidación y reducción desarrollados desde principios de los años 80.

FOTOSÍNTESIS NATURAL

La evolución ha encontrado un proceso elegante y complejo capaz de transformar energía lumínica en energía química, la fotosíntesis natural.

En las plantas verdes, la fase lumínica de la fotosíntesis se desencadena cuando los pigmentos (clorofilas a y b) presentes en los complejos antena I y/o II (LHCI, LHCII) captan un fotón (Figura 3). En el fotosistema II (PSII), un complejo multiproteico, la energía del fotón se transporta hasta excitar la clorofila P680. La clorofila excitada (*P680) transfiere un electrón a la feofitina, oxidando la P680, que a su vez oxida la tirosina Try 161 (Y_z). Finalmente, la Y_z^+ oxida el complejo emisor de oxígeno (OEC). El OEC, formado por un clúster de 4 manganesos y un calcio (CaMn_4O_5), oxida el agua a una velocidad de 100-300

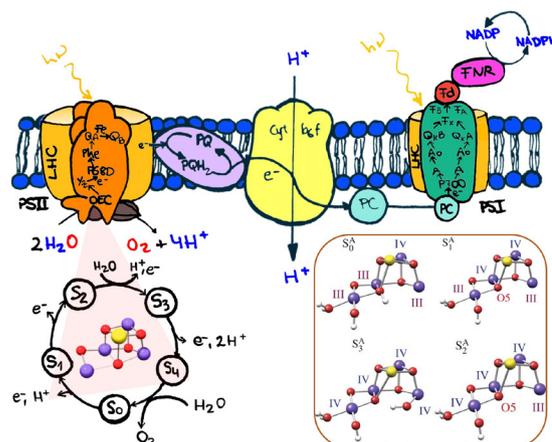


Figura 3. Esquema general de los principales componentes que intervienen en la fotosíntesis natural (de izquierda a derecha): fotosistema II, plastoquinona, citocromo b_6/f , plastocianina, fotosistema I, ferredoxina y ferredoxin NADP⁺ reductasa. Abajo: Ciclo de Kok, estructura del CaMn_4O_5 del OEC y las estructuras propuestas en las diferentes etapas del ciclo (figura adaptada de la referencia 4)

ciclos catalíticos por segundo. Estudios recientes sugieren que la oxidación del agua sólo se produce después de la cuarta oxidación del OEC, formando una especie $\text{Mn}^{\text{IV}}\text{-oxilo}$ (o $\text{Mn}^{\text{V}}\text{-oxo}$) que es la responsable de la formación del enlace O-O (ciclo de Kok).^[4] Se ha propuesto que la formación del enlace O-O tiene lugar *via* i) el ataque directo de una molécula de agua (libre o enlazada al calcio) al radical $\text{Mn}^{\text{IV}}\text{-oxilo}$ (o $\text{Mn}^{\text{V}}\text{-oxo}$); o *via* ii) el acoplamiento de dos radicales $\text{Mn}^{\text{IV}}\text{-oxilo}$, siendo esta propuesta la más apoyada.^[4a, 5] La evolución de esta especie hasta la liberación de O_2 se postula a través de la formación de un intermedio peróxido, aunque el mecanismo exacto se desconoce. La presencia del ion de calcio es esencial, sin embargo su función exacta tampoco es conocida.^[6] Desafortunadamente, los modelos químicos capaces de reproducir aspectos clave del OEC como la actividad en oxidación del agua y la presencia de un ácido de Lewis en su estructura son escasos.

Subsecuentemente, los electrones provenientes de la oxidación del agua son conducidos a través de diferentes transportadores de carga (que se reducen y se oxidan sucesivamente) desde el PSII hasta el PSI (Figura 3). El PSI se activa mediante un mecanismo equivalente al del PSII, pues la energía de un fotón excita la clorofila P700, que a su vez genera una separación de cargas. El electrón es transportado a través de diversos transportadores de carga hasta la proteína ferredoxina NADP⁺ reductasa (FNR), que reduce el NADP⁺ a NADPH (Figura 3). La energía química de los enlaces del ATP y NADH se usa en la fase oscura o biosintética para reducir el CO_2 a hidrocarburos y mantener las reacciones bioquímicas de las plantas (ciclo de Calvin).

El estudio de la fotosíntesis es arduo debido a la multitud de reacciones que operan simultáneamente. Sin embargo, desentrañar su funcionamiento es clave para imitarla y, tal vez, mejorarla. Una vía fructífera para alcanzar este fin es el desarrollo de sistemas modelo (catalizadores), donde la reacción a estudiar queda bien definida. A su vez, estos estudios nos permiten avanzar en el desarrollo de los

llamados sistemas fotosintéticos artificiales. Dada su importancia, en esta revisión nos centraremos principalmente en los catalizadores desarrollados con este fin.

CATALIZADORES Y REACTIVIDAD

Tanto la producción de “combustibles solares” como de “productos químicos solares” son transformaciones que requieren el uso de catalizadores. Los catalizadores deben ser económicos, estar basados en elementos abundantes en la corteza terrestre y trabajar eficientemente durante largos períodos de tiempo. En la síntesis de “combustibles solares” la eficiencia es clave (número de ciclos catalíticos por molécula de catalizador (TON) $> 10^8$ y TOF (TON / t) $> 10^3 \text{ s}^{-1}$) sin embargo en los “productos químicos solares” sólo lo es el rendimiento y la selectividad, debido a que estas transformaciones suelen incrementar sustancialmente el valor de los productos.

Métodos para evaluar y estudiar la actividad catalítica

Evaluar la actividad catalítica de los catalizadores requiere el cambio en el estado de oxidación (oxidación/reducción) de los centros metálicos. Existen principalmente tres aproximaciones que nos permiten modificar el estado de oxidación del catalizador y estudiar con detalle los posibles intermedios de reacción y su actividad catalítica. La primera comprende la utilización de agentes de sacrificio (oxidantes o reductores químicos) con un potencial químico adecuado pero con una cinética de reacción lenta frente a la reacción a catalizar. Este método nos permite determinar fácilmente los valores TON y TOF, los intermedios de reacción y estudiar el mecanismo de las reacciones. El oxidante de un electrón más utilizado es el nitrato de cerio (IV) y amonio (CAN, $\sim 1.7 \text{ V vs NHE}$ a pH 0). Sin embargo, implica condiciones de pH < 1 limitando su utilidad a sistemas estables a concentraciones elevadas de protones. También se puede utilizar $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ ($\sim 1.26 \text{ V vs NHE}$) desde pH ácidos a ligeramente básicos. Alternativamente, el NaIO_4 (1.60 V vs NHE) y KHSO_5 (Oxone®, 1.82 V vs NHE) se utilizan como oxidantes de dos electrones.^[7] El uso de reductores químicos se ha explorado en menor medida, posiblemente debido a la rápida cinética de reacción o a su inestabilidad. Hay que tener en cuenta que los oxidantes/reductores pueden no ser meros aceptores/dadores de electrones, sino estar involucrados en las reacciones.

La segunda opción, más cercana a los sistemas fotosintéticos naturales, comprende la combinación adecuada de fotosensibilizador (PS, molécula antena que capta la luz), dador (o aceptor) de electrones y catalizador. La irradiación del PS da lugar a la formación de su especie excitada (*PS), que es altamente oxidante (o reductora) (Figura 4). El *PS transfiere (o acepta) un electrón al agente de sacrificio (S) formando su especie oxidada PS^+ (o reducida). Esta separación de cargas recuerda a los me-

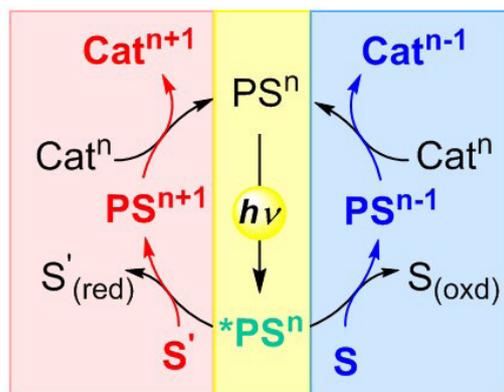


Figura 4. Esquema general de posibles ciclos fotocatalíticos con un fotosensibilizador (PS), que permite la oxidación (rojo) o la reducción (azul) del complejo metálico que opere como catalizador de oxidación o reducción. S y S' = agentes de sacrificio de oxidación y reducción, respectivamente. Cat = Catalizador

canismos que operan en los PSI y PSII. El PS oxidado (o reducido) oxida (o reduce) el catalizador hasta promover la actividad catalítica. En la oxidación de agua la combinación PS/S más utilizada es $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$.^[8] En el caso de la reducción de agua las parejas PS/S son $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ / ácido ascórbico y $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{bpy})]^+$ / Et_3N .^[9] Esta metodología permite el estudio en profundidad de la actividad catalítica de complejos moleculares en condiciones fotocatalíticas. La baja eficiencia para capturar la luz de estos fotosensibilizadores, su estabilidad en el medio de reacción y la difícil transferencia electrónica entre ellos a través del propio disolvente limitan la eficacia del catalizador. El anclaje de los complejos en fotoelectrodos sólidos habitualmente mejora ambos parámetros.^[10]

Otra manera de producir cambios en el estado de oxidación de los catalizadores es mediante métodos (foto)electroquímicos.^[11] Esta estrategia permite obtener información sobre la especiación, el potencial redox necesario para obtener las especies activas en catálisis y evaluar el sobrepotencial (la diferencia entre el potencial que tiene que ser aplicado en la celda electroquímica para producir la semireacción deseada y el potencial termodinámico) y la intensidad de corriente (relacionada con la velocidad de reacción). La principal ventaja de estos estudios es que las condiciones de reacción son similares a las esperadas en la producción de productos químicos solares.

OXIDACIÓN DEL AGUA

El agua es posiblemente el sustrato dador de electrones idóneo para la síntesis de combustibles solares a escala mundial, pues es accesible, abundante e inocua, así como el O_2 , el subproducto de su oxidación. Sin embargo, la oxidación del agua es altamente endérgica a presión y temperatura ambiente, y por tanto es considerada como el obstáculo para desarrollar los sistemas fotosintéticos

artificiales. La descomposición térmica del agua requiere temperaturas superiores a 2.200 °C. A pesar de que se puede llevar a cabo la oxidación del agua electroquímicamente sin catalizador, la reacción es cinéticamente lenta y requiere de sobrepotenciales elevados. Con el objetivo de reducir el sobrepotencial de esta reacción se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar catalizadores efectivos durante las últimas décadas.

Los catalizadores basados en sistemas biomiméticos del OEC, complejos de coordinación y organometálicos son los más adecuados para el estudio de la reacción. Estos nos han permitido avanzar en el conocimiento de los mecanismos de oxidación del agua y desarrollar catalizadores capaces de producir O₂ en cantidades y velocidades equiparables y/o superiores a las del PSII.^[12] Una de las dificultades del desarrollo y estudio de estos sistemas es identificar la naturaleza exacta de la actividad catalítica. Las condiciones de reacción de oxidación del agua son tan oxidantes que degradan los ligandos orgánicos. Una alternativa es el uso de ligandos puramente inorgánicos, los denominados polioxometalatos. Estos óxidos metálicos discretos de tamaño nanométrico, son entidades a medio camino entre los complejos moleculares y los óxidos metálicos. Sin embargo, no están exentos de degradación por hidrólisis. Por tanto, los óxidos metálicos heterogéneos presentan un mayor potencial tecnológico, ya que pueden soportar las exigentes condiciones de la reacción. Sin embargo, no hay que olvidar las ventajas que ofrecen los catalizadores moleculares como su alta actividad, fácil diseño y estudio. A continuación se presenta una selección de ejemplos de catalizadores de oxidación del agua.

Sistemas biomiméticos

Cabe destacar los estudios del grupo de Agapie en clústeres tipo [Mn₃MO₄]⁺ (M = Sc, Y, Zn, Ca, Sr, Ln), donde el ácido de Lewis modifica el potencial de oxidación del clúster, siendo el Mn₃CaO₄ uno de los más fácilmente oxidables.^[12c] Zhang y colaboradores han sintetizado recientemente un modelo equivalente a la forma nativa del clúster de Mn₄Ca del OEC.^[13] Sin embargo, estos sistemas no han presentado evidencias de ser capaces de oxidar el agua. Además, los catalizadores moleculares desarrollados hasta la fecha han resultado ser bastante inestables. No obstante, hay que remarcar el trabajo publicado en 2011 por Akermark y co. que muestra su viabilidad cuando se utiliza el entorno de coordinación adecuado,^[14] o el reciente trabajo de Masaoka y co., con un catalizador pentanuclear de Fe activo en oxidación del agua (TOF > 1000 s⁻¹).^[15] Asimismo, los clústeres con múltiples metales con actividad redox (Co₄, Ru₄ y Fe₅) han atraído un gran interés debido a que imitan el OEC.^[8a, 12c] La elevada nuclearidad metálica ayuda a deslocalizar la carga positiva generada en los eventos de oxidación previos a la formación del enlace O-O.

Catalizadores moleculares

El complejo llamando *Blue Dimer* ([Ru(bpy)(H₂O)]₂(μ-O)) fue el primer catalizador capaz de oxidar el agua (1982), generando hasta 13.6 TON O₂, usando CAN como oxidante de sacrificio.^[16] Aunque el desarrollo de catalizadores basados en rutenio ha sido muy fructífero,^[12a, 17] durante los últimos 10 años el campo ha evolucionado hacia catalizadores basados en iridio y principalmente en metales de la primera serie de transición (Mn, Co, Fe, Cu y Ni).^[12c, 18] Así, los complejos de Ir con la fórmula general [Cp^{*}IrL_n] han mostrado un gran potencial (TON > 10⁴).^[19]

Entre los catalizadores basados en la primera serie de transición cabe destacar los complejos tetranucleares de cobalto [Co₄O₄(pyr)₄(OAc)₄] y [Co₄O₄(bpy)₄(OAc)₂]²⁺; pyr = pireno, bpy = 2,2'-bipiridina con estructura de cubano inspirados en el OEC y los complejos mononucleares [Co(Py)₅(OH)₂]²⁺, Py= piridina, Co-porfirina, Co-*hangman* entre otros) activos electrocatalíticamente.^[20] Por otro lado, a pesar de que el hierro es abundante y posee un índice de toxicidad muy bajo el primer ejemplo no apareció hasta el 2010, con un complejo formado por un ligando tetraamidato ([Fe(TAML)]⁻). En 2011 nuestro grupo contribuyó al campo con los complejos de Fe basados en

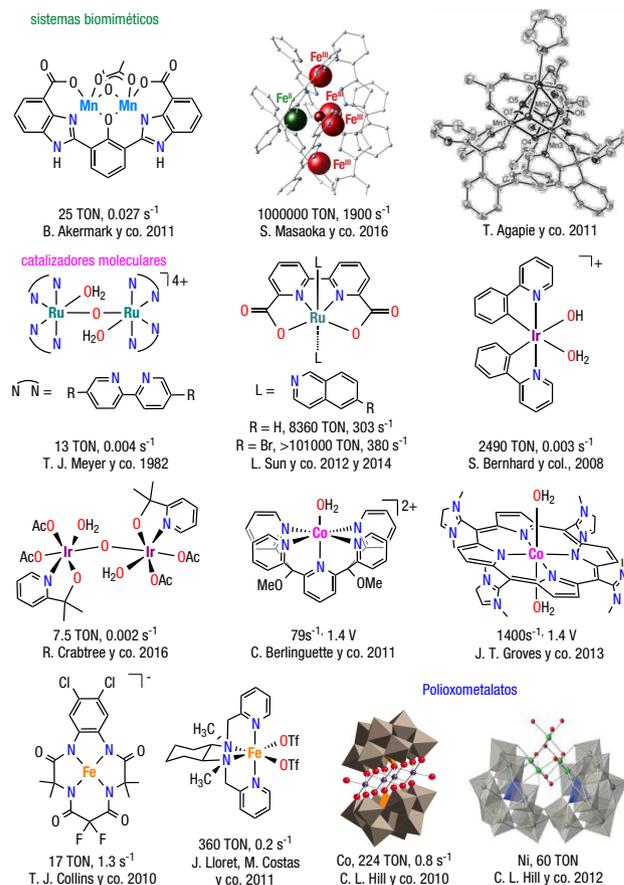


Figura 5. Ejemplos destacados de catalizadores de oxidación de agua

ligandos tetradentados neutros nitrogenados.^[21] Estudios posteriores han permitido conocer los detalles del mecanismo de reacción y caracterizar el aducto $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O-Ce}^{\text{IV}}$.^[22] Posteriormente se han desarrollado catalizadores de hierro con ligandos pentadentados monoaniónicos o ligandos polipiridilo planos. Es importante resaltar que los óxidos de hierro no son activos a pH ácido, posibilitando los estudios mecanísticos en estas condiciones. En 2012 se demostró que el complejo $\text{Cu}(\text{bpy})(\text{OH})_2$ es electrocatalíticamente activo a pH básico.^[23] Entre los complejos de Cu cabe resaltar los complejos tetraaniónicos y tetradentados amidatos de Cu, donde en la última oxidación, centrada en el metal, se reduce la carga sobre éste debido a la donación de los ligandos aniónicos, reduciendo así el sobrepotencial para la oxidación del agua.^[12c, 24] Recientemente se ha descrito un catalizador de oxidación de agua orgánico ($> 1.9\text{V}$ vs NHE), eliminando así la necesidad un centro metálico.^[25]

Polioxometalatos (POMs)

El primer POM activo que se presentó está basado en dos unidades de $[\gamma\text{-SiW}_{10}\text{O}_{36}]^{8-}$ conectadas mediante un clúster de $[\text{Ru}_4(\mu\text{-O})_4(\mu\text{-OH})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^{6+}$.^[12c, 18] En 2010, se describe el complejo $[\text{Co}_4(\text{H}_2\text{O})_2(\alpha\text{-PW}_9\text{O}_{34})_2]^{10-}$ capaz de llevar a cabo la oxidación del agua mediante luz, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ con un TOF extraordinario de 5 s^{-1} .^[12c, 18] Dado el intenso debate sobre la naturaleza de la especie activa en los POMs,^[18] cabe destacar que el complejo $([\text{Co}_9(\text{OH})_3(\text{OH}_2)_6(\text{HPO}_4)_2(\text{PW}_9\text{O}_{34})_3]^{16-})$ opera en condiciones homogéneas.^[18]

Mecanismos de oxidación del agua

Como se introdujo en este apartado, el estudio de los sistemas moleculares nos permite obtener información sobre el ciclo catalítico. Así, se ha determinado que las dos etapas clave de oxidación del agua son i) la oxidación del metal, generando especies $\text{M}=\text{O}$ o M -oxilo suficientemente reactivas para permitir la segunda etapa, ii) la formación del enlace O-O. El uso de ligandos electrón-dadores o redox no-inocentes, complejos multimetálicos y eventos de oxidación acoplados a una transferencia de protón (PCET) facilitan la oxidación del centro metálico, reduciendo el sobrepotencial de la reacción.

Al igual que en el OEC del PSII, se han postulado principalmente dos mecanismos generales de formación del enlace O-O: i) el acoplamiento radicalario de dos unidades $\text{M}=\text{O}$; o ii) el ataque de una molécula de agua a un $\text{M}=\text{O}$ electrofílico (Figura 6). El primero se facilita si dos $\text{M}=\text{O}$ están espacialmente pre-ubicados para formar el peroxo metálico. El segundo mediante la presencia de una base interna que asista la desprotonación de la molécula de agua, disminuyendo la barrera energética.

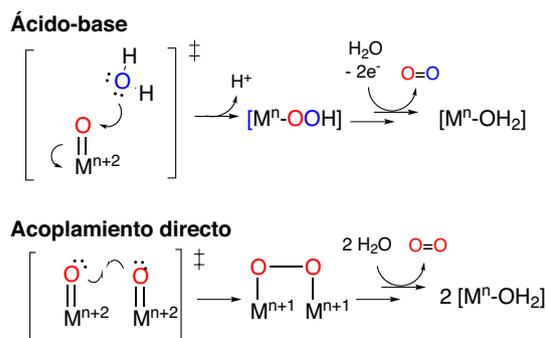


Figura 6. Resumen general de mecanismos de formación del enlace O-O

Óxidos metálicos

Entre los sistemas con más potencial tecnológico se encuentran los óxidos metálicos de Co, Fe, Ni y sus óxidos mixtos. Cabe resaltar el trabajo de Kanan y Nocera en 2008 en el cual se estudia la formación *in situ* de un catalizador basado en fosfatos y óxidos de cobalto sobre un electrodo de óxido de indio y estaño.^[26] Este catalizador presenta ciertas características que lo hacen único: i) se forma *in situ* en condiciones suaves, pH 7 y temperatura ambiente, ii) se forma a partir de una gran variedad de precursores de cobalto (CoCl_2 , CoNO_3 , etc.) y iii) es autorreparable.^[27] Las películas amorfas de óxidos mixtos de hierro y otros metales de la primera serie de transición (Co y Ni) producen catalizadores heterogéneos capaces de oxidar el agua a sobrepotenciales muy bajos, en comparación con la propia hematita ($\eta_{\text{FeCoNiOx}} = 0.18\text{ V}$, $\eta_{\text{FeOx}} = 0.32\text{ V}$), y cercanos a los de los óxidos de Ru y Ir.^[27]

REDUCCIÓN DE PROTONES A HIDRÓGENO

Las enzimas hidrogenasas han inspirado el diseño de catalizadores de reducción del agua, pues oxidan el hidrógeno de forma reversible. Se dividen en tres grandes familias dependiendo de su composición y número de centros activos: las $[\text{NiFe}]$, $[\text{FeFe}]$ - y $[\text{Fe}]$ -hidrogenasas (Figura 7). Su alta actividad catalítica (TOF = 9000 s^{-1} para las $[\text{FeFe}]$ -hidrogenasas) se atribuye a la naturaleza del centro activo y al entorno proteico que mantiene el centro activo en la conformación adecuada y facilita la transferencia de protones y electrones.^[28] Sin embargo,

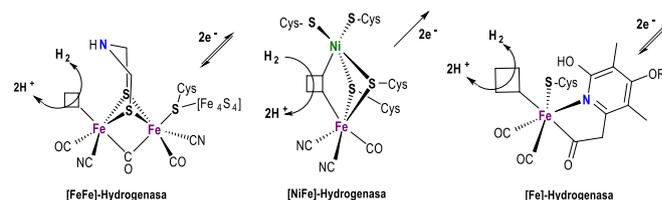


Figura 7. Estructura de los centros activos de las hidrogenasas mono y dinucleares

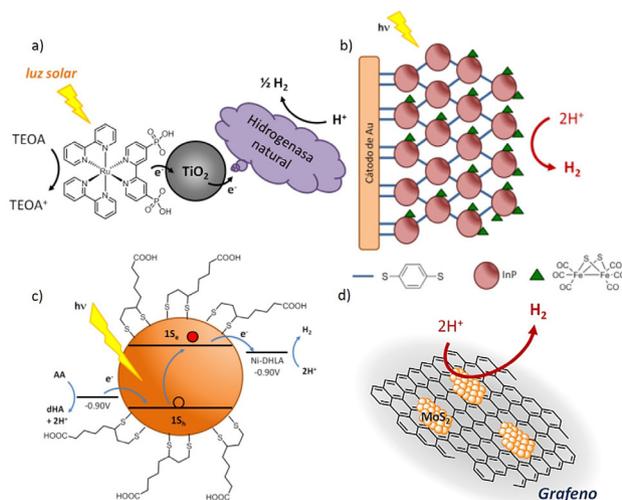


Figura 8. Ejemplos destacados de catalizadores de oxidación de agua

la dificultad para obtenerlas a gran escala y su alta sensibilidad al oxígeno limitan su aplicación. No obstante, se han desarrollado sistemas de metaloenzimas artificiales^[29] como la [NiFeSe]-hidrogenasa (*Desulfomicrobium baculatum*) sintetizada por Armstrong y colaboradores (TOF = 50 s⁻¹) (Figura 8a).^[30]

A través de los sistemas biomiméticos de las hidrogenasas se intenta obtener electrocatalizadores reversibles de oxidación de H₂ que superen estas limitaciones.^[31] Recientemente, Ogo y colaboradores han descrito un sistema modelo de la [NiFe]-hidrogenasa (Figura 9) capaz de activar hidrógeno de forma heterolítica formando un complejo-hidruro catalíticamente activo en la reducción de protones a H₂ en presencia de ácidos fuertes.^[29]

Alternativamente, se han sintetizado complejos moleculares bioinspirados basados en otros metales abundantes como Ni, Co, Cu y Mo.^[32] Estos se han estudiado en la generación foto- y/o electroquímica de H₂. Hay que resaltar el complejo de Ni [Ni(P^{Ph}₂N^{Ph}₂)](BF₄)₂, el cual es capaz de reducir protones a H₂ electroquímicamente a 10⁵ mol H₂·s⁻¹, siendo uno de los sistemas homogéneos más rápidos publicados hasta la fecha (Figura 9). Se ha propuesto que la presencia de los grupos amino colgantes aproxima los protones al centro metálico facilitando la reacción.^[29] También cabe destacar la formación fotocatalítica de H₂ mediante quantum dots de CdSe funcionalizados con DHLA (ácido dihidrolipoico) y Ni^{II}(DHLA) como catalizador (Figura 8c). Sorprendentemente, la alta estabilidad de este sistema permite la obtención de valores de TON superiores a 600.000 después de 360 horas de irradiación.^[33]

Los complejos de cobalto se encuentran entre los sistemas catalíticos más estudiados ya que presentan buenas actividades foto y electroquímicas.^[34] La familia de las cobaltoximas es capaz de reducir los protones electrocatalíticamente a sobrepotenciales bajos.^[34] No obstante, la presencia de enlaces C=N promueve su hidrólisis en agua. Una

alternativa más robusta son los complejos polipiridínicos mononucleares de Co desarrollados por Chang *et al.*,^[32c] Zhao *et al.*,^[9] Alberto^[32c] entre otros^[18] (Figura 9). El desarrollo de esta familia de complejos ha dado lugar a sistemas electro- y fotocatalíticos muy eficientes.

Al igual que en la oxidación del agua los materiales inorgánicos parecen ser los mejores candidatos para su desarrollo industrial y su interacción con semiconductores. En este sentido, nanoclústeres de Ni, Co y sus aleaciones con Mo presentan muy buenas actividades fotoelectroquímicas para la reducción de protones.^[35, 36, 37, 38] De hecho, materiales basados en MoS₂,^[39] CoP o NiP han recibido especial atención debido a sus bajos sobrepotenciales y a su estabilidad. La fabricación de (foto)electrodos mediante la combinación de estos catalizadores^[40] y CdS^[41] o grafenoides ha sido muy fructífera (Figura 8b y d).^[42]

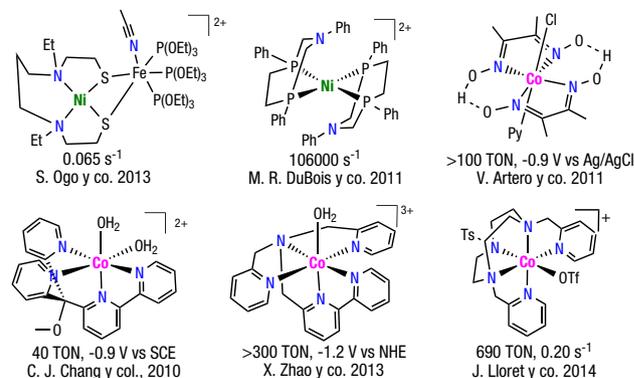
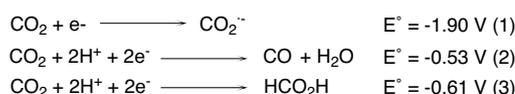


Figura 9. Ejemplos de sistemas bioinspirados y catalizadores moleculares seleccionados basados en ligandos orgánicos

REDUCCIÓN DE CO₂

Reducir CO₂ eficientemente supone un reto debido principalmente a factores cinéticos. La reducción mono-electrónica del CO₂ sucede a potenciales muy negativos (E° = -1.90 V vs NHE) (eq. 1), sin embargo, los procesos de transferencia de dos-electrones/dos-protones suceden a potenciales significativamente menos negativos (eq. 2-3).^[43]

Así, se han diseñado estrategias catalíticas para inducir transferencias múltiples protón-electrón sobre la molécula de CO₂. No obstante, estas reacciones requieren sobrepotenciales elevados incluso estando catalizadas. Además, la reducción de CO₂ es muy poco selectiva, dando lugar a una gran variedad de productos como H₂, CO, CH₃OH, CH₄ o hidrocarburos más pesados. Los sistemas usados se agrupan en heterogéneos y homogéneos y una selección se describe a continuación.



Catálisis homogénea

Desde la publicación del trabajo de Fisher y Eisenberg sobre complejos macrocíclicos de Ni y Co para reducir CO_2 electroquímicamente,^[34] en los últimos 30 años se han diseñado multitud de catalizadores homogéneos basados en metales de transición.^[37, 43-44] La gran mayoría de los electrocatalizadores homogéneos descritos son selectivos frente a la reducción de CO_2 a CO, con capacidad también de generar H_2 , y están basados en metales de la primera (Fe, Co, Ni, Cu, Mn), segunda (Ru, Rh, Pd) y tercera (Re) serie de transición. Cabe destacar los complejos derivados del Ni^{II} (cyclam) (-0.86 V vs SCE),^[45] y las tetrafenilporfirinas de Fe^0 (Fe(TPP)), que se encuentran entre los sistemas más activos.^[46] Los complejos de Pd con fosfinas polidentadas [Pd(triphos)(PR_3)](BF_4)₂, Figura 10)^[47] han permitido el estudio del mecanismo de reducción del CO_2 . Recientemente han ganado interés los complejos de Mn derivados de la bipyridina (Figura 10).^[48] Cabe remarcar la alta selectividad para la reducción de CO_2 a CO de los complejos $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{CO})_2]^{2+}$, $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{CO})\text{Cl}]^{+}$ ^[49] carbonilos de Fe y sistemas de Ir tipo *pincer* (Figura 10).^[49a, 50]

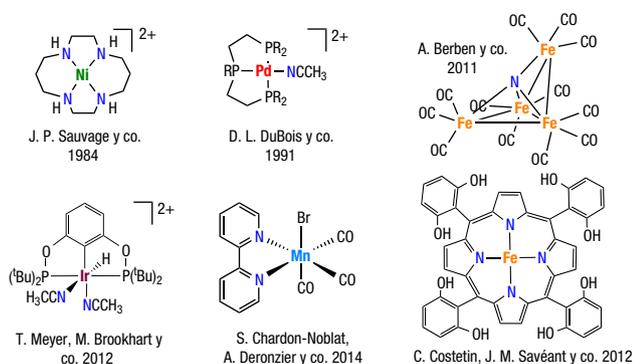


Figura 10. Ejemplos de catalizadores para la reducción de CO_2

Catálisis heterogénea

Los electrodos metálicos usados en la electroreducción de CO_2 en agua pueden clasificarse según su selectividad. Metales como Pb, Hg, In, Sn, Cd, Tl y Bi dan el ion HCOO^- como producto mayoritario, mientras que Au, Ag, Zn, Pd y Ga son selectivos para la formación de CO. Los electrodos de Ni, Pt, Fe, Co, Rh, Ir y W prácticamente no reducen el CO_2 en condiciones normales, pero generan H_2 .^[51] El Cu es muy prometedor pues puede reducir el CO_2 a CO, ácido fórmico y metanol de forma cuantitativa e incluso hasta metano y etano.^[52] También se puede fotoreducir el CO_2 en agua mediante semiconductores como TiO_2 , ZnO, CdS, GaP, SiC y WO_3 , o en combinación con materiales catalíticos, obteniéndose formaldehído y metanol como productos mayoritarios.^[53]

OXIDACIÓN Y REDUCCIÓN DE SUSTRATOS ORGÁNICOS

El concepto de fotosíntesis artificial se puede extender a la oxidación y reducción de sustratos orgánicos mediante la combinación adecuada de fotosensibilizadores, catalizadores y luz como fuente de energía. Esta aproximación permite la síntesis “solar” de productos químicos de valor añadido.

Hay que destacar el trabajo pionero de los grupos de Corma y Hollmann donde obtienen la reducción de la 4-cetoisoforona a partir de la oxidación del agua mediante la energía lumínica. Para producir ambas transformaciones a la vez se combina un catalizador de oxidación del agua con un PS (Au-TiO_2), un mediador redox fotoexcitable (flavina mononucleótido) y una encima (*Thermus scotoductus SA-01*), que finalmente reduce el sustrato orgánico.^[54] También es destacable el trabajo del grupo de Zhao, donde se oxida el alcohol bencílico a benzaldehído y se reducen los protones a H_2 , mediante la combinación de dos PSs y dos catalizadores (Figura 11).^[55]

También se han desarrollado sistemas catalíticos simplificados mediante el uso de PSs, catalizadores y agentes de sacrificio (Figura 11). Sin embargo, el número de ejemplos aún es escaso. No obstante, los resultados indican la viabilidad de la fotosíntesis artificial aplicada a la síntesis de compuestos químicos.^[42]

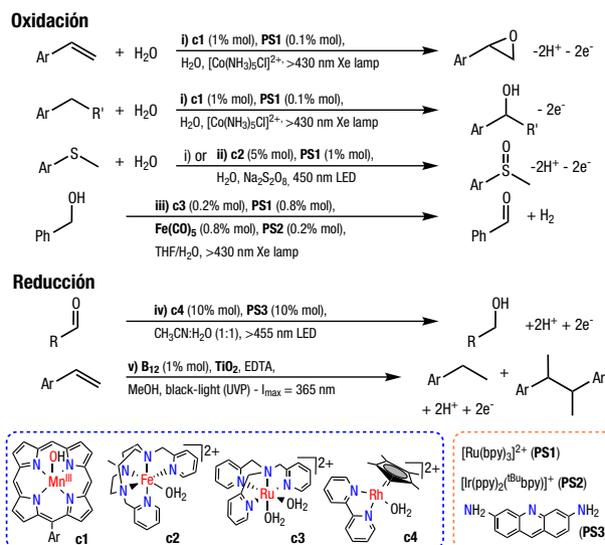


Figura 11. Ejemplos seleccionados de oxidación y reducción de sustratos orgánicos

FOTOSÍNTESIS ARTIFICIAL Y LA HOJA ARTIFICIAL

El desarrollo de sistemas fotosintéticos artificiales requiere: a) una eficiente absorción de luz, b) una buena separación de carga y c) catalizadores activos, a ser posible basados en elementos abundantes en la corteza terrestre. Además la arquitectura del ensamblaje tiene que ser óptima.

En cuanto a los métodos para desarrollar sistemas fotosintéticos artificiales, se encuentran básicamente tres aproximaciones: i) ensamblaje molecular de fotocatalizado-

res y cromóforos que actúan como módulos de reacción en disolución; ii) fotovoltaica-electrólisis, en que celdas solares alimentan un electrolizador; y iii) células de fotoelectrólisis, que usan electrodos como fotocatalizadores en una celda electroquímica (Figura 12). Según su arquitectura, los electrodos pueden estar físicamente separados a través de una membrana y conectados a través de un circuito externo o formar una sola pieza. Además los electrodos pueden estar hechos de materiales tales como semiconductores y/o tener anclados diversos catalizadores. Debido a su simplicidad y eficiencia en los últimos años han ganado importancia los sistemas híbridos fotoelectroquímicos.^[1b, 2a, 11, 56]

Desde el primer ejemplo de Fujishima - Honda en los 70,^[57] destaca la hoja artificial de Nocera, formada por una unión triple p-n (3jn a-Si) acoplado un electrodo de ITO (en el lado p) con un clúster de cobalto-fosfato soportado y una aleación de NiMoZn en el lado opuesto de la celda. La irradiación de la celda con intensidad de 1 sol produce la reacción de oxidación y reducción del agua con un 4.7 % de eficiencia en la conversión de luz a hidrogeno.^[58]

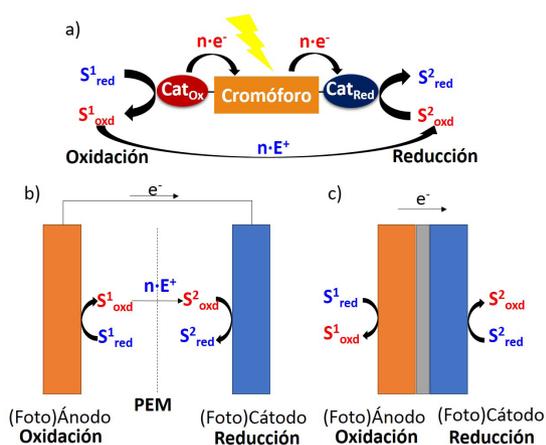


Figura 12. Ejemplos esquemáticos de tipos de dispositivos de sistemas fotosintéticos artificiales: a) ensamblaje molecular de fotocatalizadores y cromóforos; (abajo) celda fotovoltaica-electrolítica o de fotoelectrólisis en la que b) los electrodos están conectados a través de un circuito externo y separados por una membrana permeable; c) los electrodos están unidos por una junta óhmica

CONCLUSIONES

Para explotar el máximo potencial de los sistemas fotosintéticos artificiales, como alternativa al abastecimiento actual de energía y de productos químicos, es fundamental desarrollar sistemas que sean robustos y operen a bajos sobrepotenciales. En esta línea, cabe: **i)** obtener nuevos materiales semiconductores que permitan la separación de cargas promovida por la absorción de luz solar; **ii)** desarrollar nuevos catalizadores basados en metales abundantes en la tierra y eficientes para la oxidación y reducción del agua, la reducción de CO₂ y otras transformaciones químicas y **iii)** mejorar la separación de las zonas de reducción y oxidación. Los avances en estas áreas nos permitirán una mejor comprensión y aplicación de reacciones que impliquen la transferencia múltiple de protones y electrones.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a MEC por la beca FPU14/02550 (C.C.), al European Research Council por el proyecto ERC-CoG-2014-648304 (GREENLIGHT_REDCAT) (J.L.F.) y a la fundación CELLEX por el proyecto ICIQ-CELLEX. También agradecemos al MINECO por el soporte a través de la acreditación de excelencia Severo Ochoa 2014–2018 (SEV-2013-0319).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] a) R. Eisenberg and D. G. Nocera, *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 6799; b) N. S. Lewis and D. G. Nocera, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 15729.
- [2] a) J. J. Concepcion, R. L. House, J. M. Papanikolas and T. J. Meyer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 15560; b) Y. Tachibana, L. Vayssieres and J. R. Durrant, *Nat. Photon.* **2012**, *6*, 511.
- [3] T. R. Cook, D. K. Dogutan, S. Y. Reece, Y. Surendranath, T. S. Teets and D. G. Nocera, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6474.
- [4] a) N. Cox, D. A. Pantazis, F. Neese and W. Lubitz, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1588; b) H. Nilsson in *Vol. Department of Chemistry Umeå University*, **2014**.
- [5] a) H. Nilsson, F. Rappaport, A. Boussac and J. Messinger, *Nat Commun* **2014**, *5*, 1; b) Y. Gao, T. Akermark, J. Liu, L. Sun and B. Akermark, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8726.
- [6] a) W. Hillier and T. Wydrzynski, *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 306; b) G. Hendry and T. Wydrzynski, *Biochemistry* **2003**, *42*, 6209; c) J. S. Kanady, E. Y. Tsui, M. W. Day and T. Agapie, *Science* **2011**, *333*, 733.
- [7] A. R. Parent, R. H. Crabtree and G. W. Brudvig, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *42*, 2247.
- [8] a) M. D. Kärkäs, O. Verho, E. V. Johnston and B. Åkermark, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11863; b) L. Duan, Y. Xu, P. Zhang, M. Wang and L. Sun, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 209.
- [9] W. M. Singh, T. Baine, S. Kudo, S. Tian, X. A. N. Ma, H. Zhou, N. J. DeYonker, T. C. Pham, J. C. Bollinger, D. L. Baker, B. Yan, C. E. Webster and X. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5941.
- [10] Y. Gao, X. Ding, J. Liu, L. Wang, Z. Lu, L. Li and L. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4219.
- [11] E. S. Andreiadis, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave and V. Artero, *Photochemistry and Photobiology* **2011**, *87*, 946.
- [12] a) L. Duan, L. Wang, F. Li, F. Li and L. Sun, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2084; b) L. Wang, L. Duan, R. B. Ambre, Q. Daniel, H. Chen, J. Sun, B. Das, A. Thapper, J. Uhlig, P. Dinér and L. Sun, *Journal of Catalysis* **2016**, *335*, 72; c) M. D. Kärkäs and B. Åkermark, *Dalton Trans.* **2016**, DOI:10.1039/c6dt00809g.
- [13] C. Zhang, C. Chen, H. Dong, J. Shen, H. Dau and J. Zhao, *Science* **2015**, *348*, 690.
- [14] E. A. Karlsson, B. Lee, T. Akermark, E. V. Johnston, M. D. Kärkäs, J. Sun, Ö. Hansson, J. Bäckvall and B. Akermark, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 11919.
- [15] M. Okamura, M. Kondo, R. Kuga, Y. Kurashige, T. Yanai, S. Hayami, V. K. K. Praneeth, M. Yoshida, K. Yoneda, S. Kawata and S. Masaoka, *Nature* **2016**, *530*, 465.
- [16] S. W. Gersten, G. J. Samuels and T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4029.

- [17] a) J. J. Concepcion, J. W. Jurss, M. R. Norris, Z. Chen, J. L. Templeton and T. J. Meyer, *Inorg. Chem.* **2009**, *49*, 1277; b) H.-W. Tseng, R. Zong, J. T. Muckerman and R. Thummel, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 11763.
- [18] J. D. Blakemore, R. H. Crabtree and G. W. Brudvig, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12974.
- [19] a) K. R. Yang, A. J. Matula, G. Kwon, J. Hong, S. W. Sheehan, J. M. Thomsen, G. W. Brudvig, R. H. Crabtree, D. M. Tiede, L. X. Chen and V. S. Batista, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5511; b) J. M. Thomsen, D. L. Huang, R. H. Crabtree and G. W. Brudvig, *Dalton. Trans.* **2015**, *44*, 12452.
- [20] a) D. J. Wasylenko, C. Ganesamoorthy, J. Borau-Garcia and C. P. Berlinguette, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4249; b) D. Wang and J. T. Groves, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, *110*, 15579.
- [21] a) J. Lloret-Fillol, Z. Codolà, I. Garcia-Bosch, L. Gómez, J. J. Pla and M. Costas, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 807; b) Z. Codolà, I. Garcia-Bosch, F. Acuña, I. Prat, J. M. Luis, M. Costas and J. Lloret-Fillol, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8042.
- [22] Z. Codolà, L. Gómez, S. T. Kleespies, L. Que Jr, M. Costas and J. Lloret-Fillol, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5865.
- [23] S. M. Barnett, K. I. Goldberg and J. M. Mayer, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 498.
- [24] P. Garrido-Barros, I. Funes-Ardoiz, S. Drouet, J. Benet-Buchholz, F. Maseras and A. Llobet, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6758.
- [25] E. Mirzakułova, R. Khatmullin, J. Walpita, T. Corrigan, N. M. Vargas-Barbosa, S. Vyas, S. Oottikkal, S. F. Manzer, C. M. Hadad and K. D. Glusac, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 794.
- [26] M. W. Kanan and D. G. Nocera, *Science* **2008**, *321*, 1072.
- [27] M. D. Karkas, O. Verho, E. V. Johnston and B. Akermark, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11863-12001.
- [28] J. C. Fontecilla-Camps, A. Volbeda, C. Cavazza and Y. Nicolet, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4273.
- [29] W. Lubitz, H. Ogata, O. Rudiger and E. Reijerse, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4081.
- [30] E. Reisner, D. J. Powell, C. Cavazza, J. C. Fontecilla-Camps and F. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18457.
- [31] C. Tard and C. J. Pickett, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2245.
- [32] a) W. T. Eckenhoff and R. Eisenberg, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 13004; b) V. S. Thoi, Y. Sun, J. R. Long and C. J. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2388; c) N. Queyriaux, R. T. Jane, J. Massin, V. Artero and M. Chavarot-Kerlidou, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *3*, 304; d) P. Zhang, M. Wang, Y. Yang, T. Yao and L. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13803.
- [33] Z. Han, F. Qiu, R. Eisenberg, P. L. Holland and T. D. Krauss, *Science* **2012**, *338*, 1321.
- [34] V. Artero, M. Chavarot-Kerlidou and M. Fontecave, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7238.
- [35] T. K. Townsend, N. D. Browning and F. E. Osterloh, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 9543.
- [36] P. D. Tran, L. Xi, S. K. Batabyal, L. H. Wong, J. Barber and J. S. C. Loo, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 11596.
- [37] J. R. McKone, E. L. Warren, M. J. Bierman, S. W. Boettcher, B. S. Brunschwig, N. S. Lewis and H. B. Gray, *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 3573.
- [38] S. Y. Reece, J. A. Hamel, K. Sung, T. D. Jarvi, A. J. Esswein, J. J. H. Pijpers and D. G. Nocera, *Science* **2011**, *334*, 645.
- [39] T. F. Jaramillo, K. P. Jørgensen, J. Bonde, J. H. Nielsen, S. Horch and I. Chorkendorff, *Science* **2007**, *317*, 100.
- [40] P. D. Tran, S. S. Pramana, V. S. Kale, M. Nguyen, S. Y. Chiam, S. K. Batabyal, L. H. Wong, J. Barber and J. Loo, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13994.
- [41] X. Zong, H. Yan, G. Wu, G. Ma, F. Wen, L. Wang and C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7176.
- [42] Y. Li, H. Wang, L. Xie, Y. Liang, G. Hong and H. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7296.
- [43] J. Schneider, H. Jia, J. T. Muckerman and E. Fujita, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2036.
- [44] a) J. P. Collin and J. P. Sauvage, *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *93*, 245; b) E. E. Benson, C. P. Kubiak, A. J. Sathrum and J. M. Smieja, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 89; c) B. Kumar, M. Llorente, J. Froehlich, T. Dang, A. Sathrum and C. P. Kubiak, *Annual Review of Physical Chemistry* **2012**, *63*, 541; d) A. J. Morris, G. J. Meyer and E. Fujita, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1983.
- [45] a) M. Beley, J. P. Collin, R. Ruppert and J. P. Sauvage, *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1984**, *19*, 1315; b) M. Beley, J. P. Collin, R. Ruppert and J. P. Sauvage, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7461; c) J. P. Collin, A. Jouaiti and J. P. Sauvage, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1986.
- [46] C. Costentin, S. Drouet, M. Robert and J. M. Savéant, *Science* **2012**, *338*, 90.
- [47] a) D. L. DuBois, A. Miedaner and R. C. Haltiwanger, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8753; b) J. W. Raebiger, J. W. Turner, B. C. Noll, C. J. Curtis, A. Miedaner, B. Cox and D. L. DuBois, *Organometallics* **2006**, *25*, 3345; c) D. L. DuBois, *Inorg. Chem.* **1997**, *19*, 307.
- [48] a) M. Bourrez, F. Molton, S. Chardon-Noblat and A. Deronzier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 10077; b) M. D. Sampson, A. D. Nguyen, K. A. Grice, C. E. Moore, A. L. Rheingold and C. P. Kubiak, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5460.
- [49] a) H. Ishida, K. Tanaka and T. Tanaka, *Organometallics* **1987**, *6*, 181; b) M. Collomb-Dunand-Sauthier, A. Deronzier and R. Ziessel, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 2961.
- [50] a) A. Taheri and L. A. Berben, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1768; b) T. C. Johnson, D. J. Morris and M. Wills, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 81; c) S. Slater and J. H. Wagenknecht, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5367; d) P. Kang, C. Cheng, Z. Chen, C. K. Schauer, T. J. Meyer and M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5500.
- [51] Y. Hori, H. Wakebe, T. Tsukamoto and O. Koga, *Electrochim. Act.* **1994**, *39*, 1883.
- [52] a) Y. Hori, K. Kikuchi and S. Suzuki, *Chem. Lett.* **1985**, *14*, 1695; b) Y. Hori, K. Kikuchi, A. Murata and S. Suzuki, *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 897; c) C. W. Li and M. W. Kanan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7231.
- [53] a) T. Inoue, A. Fujishima, S. Konishi and K. Honda, *Nature* **1979**, *277*, 637; b) M. Anpo, H. Yamashita, Y. Ichihashi and S. Ehara, *J. Electroanal. Chem.* **1995**, *396*, 21; c) C. Wang, R. L. Thompson, J. Baltrus and C. Matranga, *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *1*, 48; d) O. K. Varghese, M. Paulose, T. J. LaTempa and C. A. Grimes, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 731; e) Y. Izumi, T. Itoi, S. Peng, K. Oka and Y. Shibata, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 6706.
- [54] M. Mifsud, S. Gargiulo, S. Iborra, I. W. C. E. Arends, F. Hollmann and A. Corma, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 1.
- [55] X. Lang, J. Zhao and X. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3026.
- [56] a) A. C. Nielander, M. R. Shaner, K. M. Papadantonakis, S. A. Francis and N. S. Lewis, *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 16; b) N. S. Lewis, *Science* **2016**, *351*, 353.
- [57] A. Fujishima and K. Honda, *Nature* **1972**, *238*, 37.

Formación de enlaces alquilo-nitrógeno catalizada por paladio

Claudio Martínez y Kilian Muñiz

Resumen: En este artículo se discuten en detalle los aspectos que nos llevaron a considerar un intermedio de paladio en alto estado de oxidación como el elemento clave en la formación de enlaces C-N. Se demuestra que la formación de enlaces alquilo-nitrógeno a partir de intermedios de paladio(IV) presenta una barrera de activación baja y transcurre a través de un estado de transición lineal de sustitución nucleófila. Este acontecimiento permite realizar la formación del enlace carbono-nitrógeno catalizado por paladio de forma extremadamente eficaz. Se discuten ejemplos en su aplicación en aminaciones de enlaces C-H alifáticos. También se demuestra el importante papel de la formación de enlaces alquilo-nitrógeno para la segunda etapa de las reacciones de diaminación de alquenos, las cuales se empezaron a desarrollar hace una década en nuestro laboratorio.

Palabras clave: Paladio, Oxidación, Aminación, Diaminación.

Abstract: We here discuss the details that led us to consider high oxidation state palladium catalysis as a key feature in C-N bond forming reactions. We demonstrate that reductive alkyl-nitrogen bond formation from palladium(IV) proceeds within an exceedingly low activation barrier and through a linear transition state of nucleophilic displacement. This accomplishment renders direct palladium-catalysed carbon-nitrogen bond formation reactions very effective processes. Examples on its application in aliphatic C-H amination are discussed. We also demonstrate the role of the alkyl-nitrogen bond formation as the second step in the realisation of vicinal diamination reactions of alkenes, which was initiated a decade ago in our laboratory.

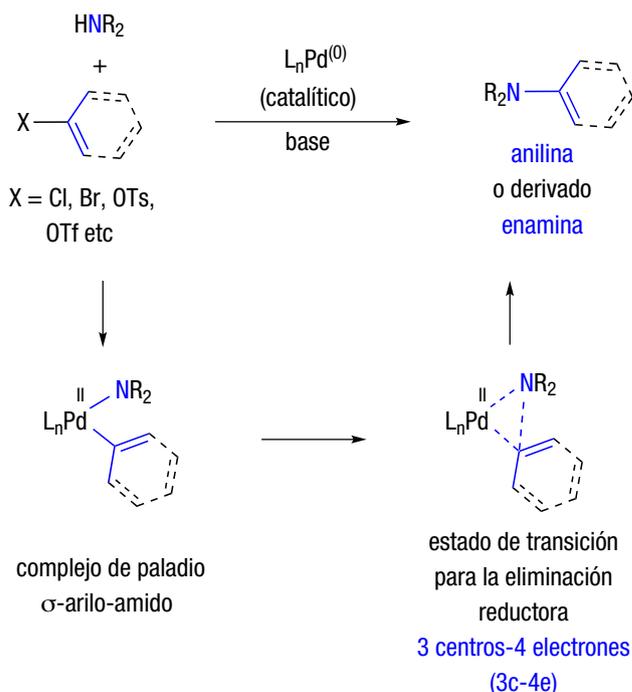
Keywords: Palladium, Oxidation, Amination, Diamination.

INTRODUCCIÓN

La catálisis de paladio permite la formación de una gran variedad de enlaces carbono-heteroátomo y carbono-carbono, y representa uno de los mayores éxitos de la química organometálica moderna.^[1]

En este campo de investigación resaltan las fantásticas contribuciones de Buchwald-Hartwig^[2] y Barluenga^[3] en la formación de enlaces Csp²-nitrógeno (Esquema 1). Estas reacciones proporcionan acceso a derivados de anilinas para el caso de acoplamientos arílicos.^[2] Se han desarrollado diferentes protocolos en los cuales se modifica el ligando del catalizador de paladio, la base y las condiciones de reacción. El mecanismo de la reacción transcurre a través de la formación de un intermedio monomérico

de paladio σ -arilo-amido que está involucrado en una eliminación reductora de tipo 3 centros-4 electrones, la cual genera un paladio en bajo estado de oxidación formándose el enlace final C-N.



C. Martínez¹



K. Muñiz^{1,2}

¹Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ)
Av. Paisos Catalans 16, 43007 Tarragona

²ICREA. Passeig Lluís Companys, 23,
08010 Barcelona
C-e: kmuniz@icqi.es

Recibido: 06/06/2016. Aceptado: 18/07/2016.

Esquema 1. Modos de eliminación reductora en la formación de enlaces Csp²-N

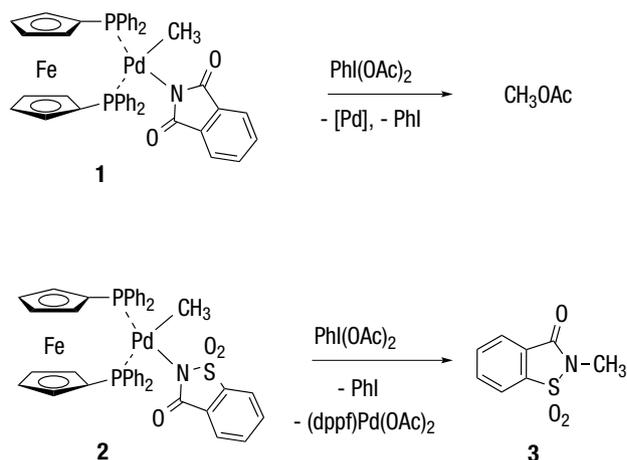
A pesar de que cálculos teóricos predecían la posibilidad de llevar a cabo este proceso,^[4] nunca se ha podido demostrar experimentalmente la formación de enlaces alquilo-nitrógeno mediada por Pd(II). Estos resultados despertaron nuestra curiosidad para desarrollar un proceso análogo que permitiera la formación de enlaces alquilo-nitrógeno.

Nuestro principal interés se ha centrado en desarrollar nuevas metodologías catalíticas utilizando complejos de paladio que permitan llevar a cabo la diaminación de alquenos de forma directa.^[5] Para ello, teniendo en cuenta que la formación de enlaces alquilo-nitrógeno es un reto con los protocolos tradicionales de la química de paladio(0/II), se buscó una solución alternativa.^[6] Los trabajos en el área de los años 1970 de Bäckvall utilizando condiciones estequiométricas predecían la posibilidad de una solución catalítica para esta transformación. Estos trabajos pioneros demuestran que es posible realizar la reacción de diaminación de alquenos catalizada por paladio(II) utilizando un exceso de *tert*-butilamina como fuente de nitrógeno y en presencia de un oxidante fuerte.^[7] No obstante, la propuesta clave de la formación de un intermedio de paladio(IV) para la obtención del enlace C-N estaba claramente avanzada en el tiempo.

ACOPLAMIENTOS DE ALQUILO-NITRÓGENO MEDIADOS POR PALADIO

Complejos modelo de paladio. Estudios mecanísticos y catálisis

La posible función de los intermedios de paladio en alto estado de oxidación en la formación de enlaces carbono-nitrógeno ha sido estudiada utilizando complejos de paladio(II) aislados. Para ello se han sintetizado una serie de complejos monoméricos de paladio que incorporan un sustituyente metilo como grupo σ -alquilo y diferentes amidas tales como ftalimida (**1**) y sacarina (**2**).^[8,9] Los primeros experimentos con los complejos **1** y **2** que presentan un ligando difenilfosfinoferroceno (dppf) demostraron que térmicamente ninguno de ellos da lugar a la deseada formación del enlace C-N. A pesar de ser estructuralmente muy semejantes, en presencia del oxidante de yodo hipervalente $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ muestran un comportamiento significativamente distinto. El compuesto **1** da lugar a una eliminación reductora para obtener acetato de metilo sin detectarse la formación del producto *N*-metil ftalimida deseado, mientras que **2** permite obtener *N*-metil-sacarina (**3**) por reacción con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$. Este resultado se explica a través del diferente comportamiento como grupo saliente de los aniones de nitrógeno que están involucrados. Así, para el caso de la ftalimida, la cual presenta un valor de pK_a de 9, la oxidación de **1** procede a través de un intermedio de paladio(IV) octaédrico **4** donde la disociación de un acetato está favorecida sobre la de la ftalimida. Como consecuencia, el ataque al enlace σ -alquilo-paladio en **5** lo realiza el acetato, dando lugar al producto de oxigenación. En contraste, la sacarina, una fuente de nitrógeno más ácida y con mayor carácter de



Esquema 2. Complejos modelo de paladio para la formación de enlaces C-N

grupo saliente que el acetato, genera el intermedio catiónico de paladio **6**, obteniéndose la formación del enlace C-N deseado. Estos complejos modelo **1** y **2** dieron el primer indicio de la influencia que ejercen los diferentes aniones en la eliminación reductora a partir de complejos de paladio(IV). La conclusión es que el carácter del grupo saliente es uno de los requisitos más importantes para garantizar con éxito la formación del enlace C-N, lo que coincide con las observaciones que se obtienen de reacciones catalíticas de paladio(II/IV).^[10]

Nadres y Daugulis demostraron la posibilidad de usar especies de yodo hipervalente para formar enlaces alquilo-nitrógeno vía activación consecutiva de enlaces N-H/C-H catalizada por paladio (Esquema 3).^[11] El protocolo se basa en el uso de una picolinamida como agente quelante y fuente de nitrógeno. La coordinación del paladio a través del grupo quelante del compuesto **7** proporciona el intermedio **9**, el cual da lugar a la formación del pala-

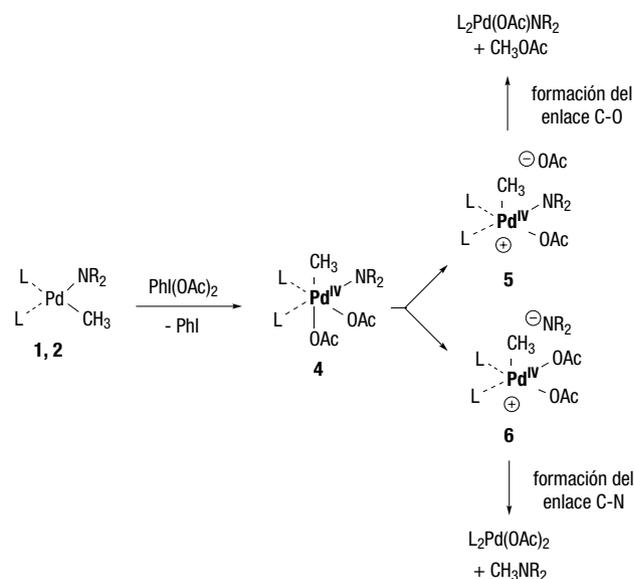
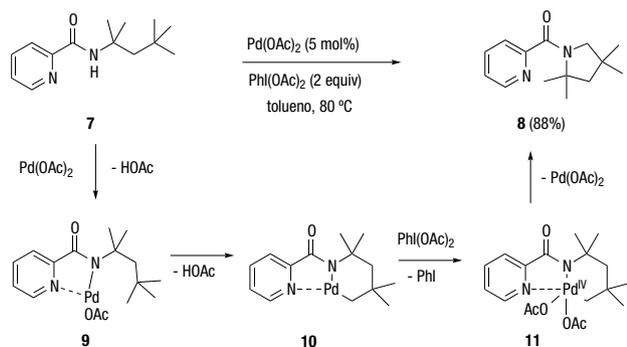


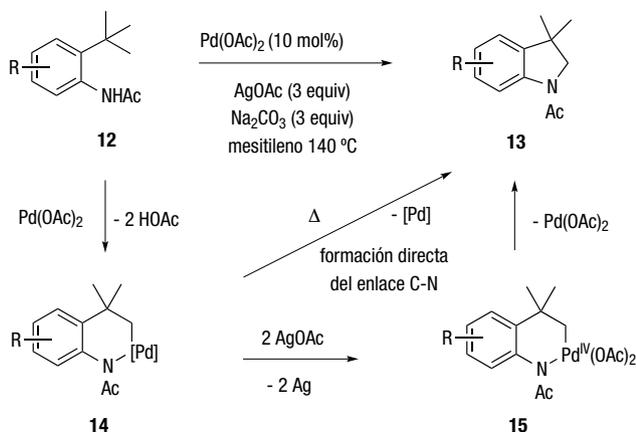
Figura 1. Estudios mecanísticos de la eliminación reductora de complejos de Pd(IV)



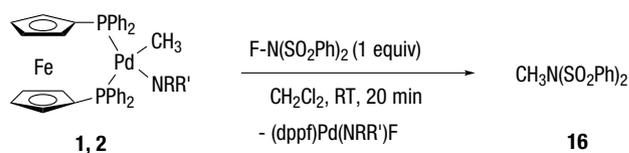
Esquema 3. Aminación C-H intramolecular catalizada por paladio(II/IV)

daciclo de 6 miembros **10**.^[12] La oxidación del complejo de σ -alquilo-paladio(II) **10** con iodosobenceno diacetato genera el intermedio de paladio(IV) **11**, el cual proporciona el producto de acoplamiento C-N **8** y regenera el catalizador activo de paladio, aunque no se estudió el curso mecanístico para la formación del enlace C-N. Aparte del sustrato **7**, se han publicado diferentes reacciones de formación de enlaces alquilo-nitrógeno en la posición metilénica con rendimientos que oscilan entre 36-68%.

Glorius desarrolló una metodología semejante para realizar la aminación C-H sobre posiciones neopentílicas catalizada por paladio (Esquema 4).^[13] Esta reacción comienza con una coordinación del paladio al grupo acetamida **12** seguido de una paladación intramolecular mediante una activación C-H para obtener el intermedio **14**. Un posible mecanismo consiste en una posterior oxidación del intermedio de paladio **14** mediante la sal de plata para llegar al intermedio **15**, sobre el que se produce la formación reductora del enlace C-N para obtener el producto **13**. Un camino alternativo consistiría en la formación del enlace C-N de forma térmica a partir de **14**, resultado de un ciclo catalítico de Pd(0/II), en el cual la sal de plata ejerce como re-oxidante del catalizador de paladio(0). Aunque dicho escenario no se puede excluir en base de los datos experimentales, es menos probable la formación directa de enlaces C-N debido a la baja reactividad de las especies de paladio(II). Los autores presentan un total de 16 ejemplos con diferentes patrones de



Esquema 4. Aminación C-H intramolecular catalizada por paladio

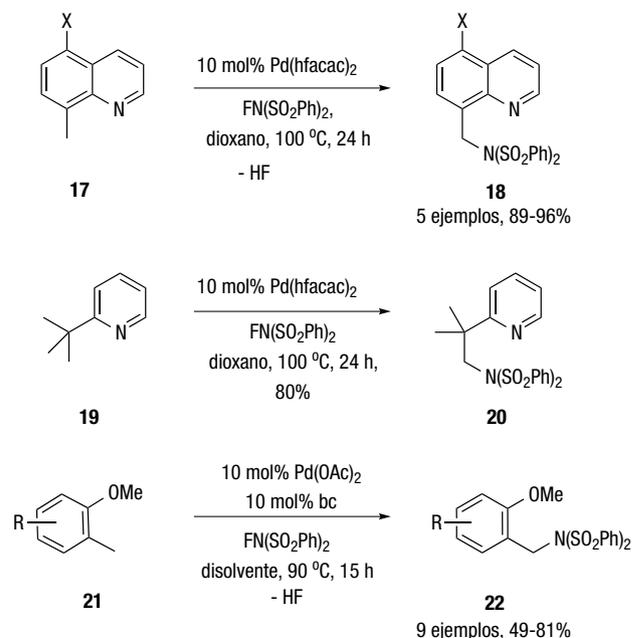


Esquema 5. Complejos modelo para la formación reductora de enlaces C-N con NFSI

sustitución en la posición 4 del areno (60-83% de rendimiento) y 5 ejemplos de sustitución en las posiciones 5 y 6 (48-81% de rendimiento).

Siguiendo de la importancia del carácter de grupo saliente de la especie de nitrógeno, que se considera como la clave mecanística, Muñoz e Iglesias realizaron otros experimentos de control con los complejos preformados **1** y **2** donde se utilizó *N*-fluoro bis(fenilsulfonil)imida (NFSI) como oxidante, dando lugar a la formación del enlace C-N como único producto y obteniéndose así *N*-metil bis(fenilsulfonil) imida (**16**) (Esquema 5).^[18] Otros complejos con diferentes grupos nitrogenados proporcionaron los mismos resultados, lo cual confirma que la formación del enlace C-N es general, independientemente del grupo amido presente en el complejo inicial. Además, se trata de un proceso rápido como se puede deducir de los experimentos de control cinéticos entre los complejos **1** y **1-d₃**, los cuales reaccionan con la misma velocidad y, por tanto, sin observarse un efecto isotópico cinético.

Estos resultados fueron instructivos para el desarrollo de una aminación catalítica sobre enlaces C-H alifáticos usando NFSI como oxidante y fuente de nitrógeno. Este compuesto había sido explorado anteriormente en la reacción de diaminación, por lo que se seleccionó como reactivo para una novedosa aminación de grupos metilo catalizada por hexafluoroacetilacetato de paladio (Esquema 6).^[14]



Esquema 6. Aminación C-H intermolecular catalizada por paladio

Inicialmente, la reacción se desarrolló para 8-metilquinolinas **17**, las cuales experimentaron la bien establecida ciclopaladación sobre el enlace C-H.^[15] En presencia de NFSI, se observó una aminación limpia de la posición bencílica y los productos **18** se formaron con excelentes rendimientos. Una reacción similar se llevó a cabo con la 2-*tert*-butilpiridina obteniéndose como resultado la monoaminación selectiva del carbono neopentílico terminal para obtener el compuesto **20**. Finalmente, una familia de derivados de 2-metilanol **21** se pudieron aminorar en estas condiciones, en las cuales el grupo metoxi actúa como grupo coordinante débil.^[16] La reacción transcurre con completa selectividad ya que la reducida capacidad de coordinación de los anisoles con el paladio hace que la ciclopaladación sea menos eficaz que en el caso de las quinolinas.

El mecanismo de la reacción se investigó en colaboración con el grupo de Álvarez y de Lera en Vigo.^[14] El ciclo catalítico contiene una paladación directa del enlace C-H para obtener el intermedio **23**, el cual es oxidado por NFSI al intermedio monomérico de paladio **24**. Mediante

cálculos teóricos, este compuesto fue caracterizado como un complejo catiónico pentacoordinado plano cuadrado piramidal^[17] con la bisulfonilamida como contraión. Tras su aproximación al centro de paladio, este nitrógeno no funciona como posible ligando del mismo, lo cual hace poco probable la presencia de un intermedio neutro de Pd(IV). Sin embargo, un ataque directo sobre el grupo metilénico permite la formación del enlace C-N. La eliminación reductora procede con una barrera energética de 2 Kcal/mol y a través del esperado estado de transición **25** con un ángulo Pd-C-N casi lineal de 176°. Este camino se asemeja a una sustitución nucleófila, transformación bien establecida en la química orgánica general. En el presente caso, el paladio(IV) actúa como grupo saliente debido a su alto estado de oxidación, dando lugar a la especie más estable de paladio(II) **26** después de la reducción, lo cual representa la fuerza directora principal de este proceso.

Este resultado clarifica el poderoso concepto de la catálisis de paladio en alto estado de oxidación como la mejor aproximación para la formación de enlaces alquilo-nitrógeno. Todas las observaciones en la formación de enlaces alquilo-nitrógeno tanto en condiciones estequiométricas como catalíticas (esquemas 2, 5 y figura 1, 2) fueron ilustrativas para el desarrollo de una diaminación de alquenos intermolecular que se discutirá posteriormente.

La NFSI se puede emplear para obtener la aminación selectiva en un segundo grupo de reacciones con complejos de paladio preformados. En estos casos se observa una preferencia hacia la formación de los enlaces C-N en detrimento de la de C-F, investigados en más detalle por Liu^[18] y Sanford.^[19] Estos trabajos confirmaron los resultados mecánicos de nuestros trabajos mencionados anteriormente.

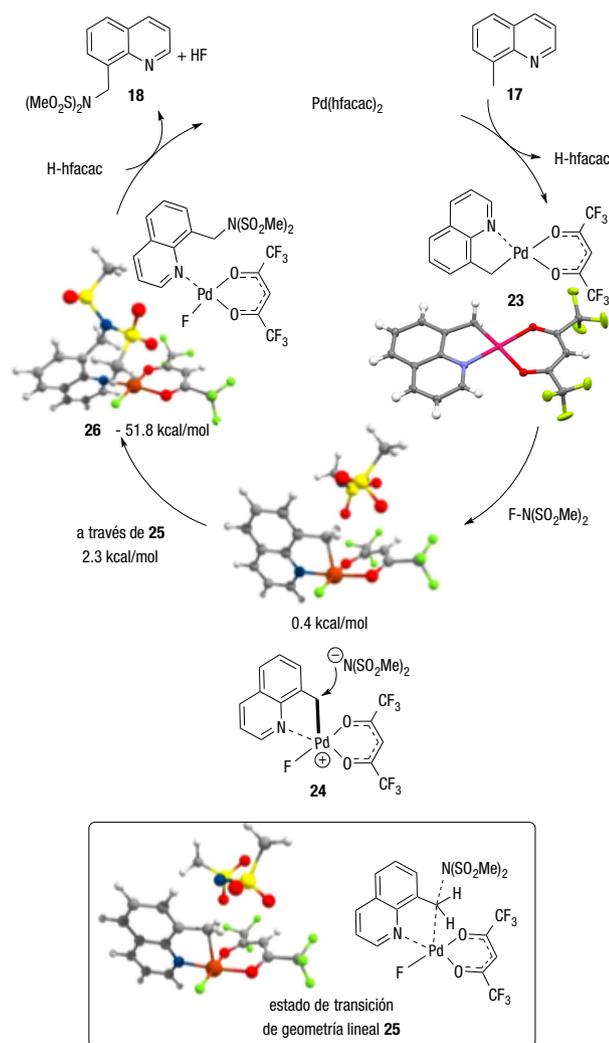
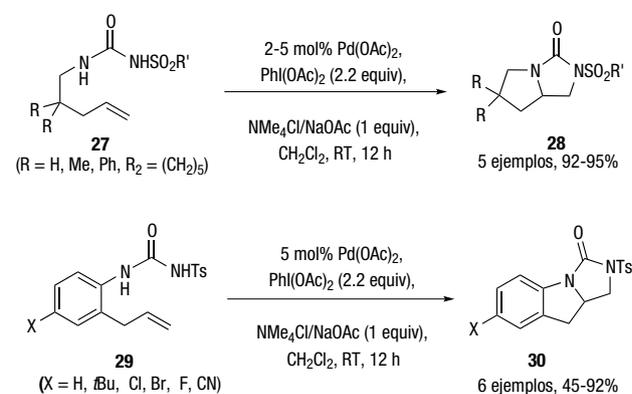


Figura 2. Aminación C-H intermolecular catalizada por paladio: mecanismo

REACCIÓN DE DIAMINACIÓN INTRAMOLECULAR DE ALQUENOS A TRAVÉS DE CATÁLISIS DE PALADIO(IV)

Basándonos tanto en los mecanismos de formación de enlaces C-N como en el mencionado precedente de la diaminación de alquenos de Bäckvall,^[7] nosotros desarrollamos la primera variante intramolecular catalizada por paladio (Esquema 7).



Esquema 7. Reacción general, experimentos de control y ciclo catalítico para la primera diaminación de alquenos intramolecular empleando Pd(IV) y ureas

Las ureas *N*-sulfoniladas **27** y **29** han resultado ser los mejores sustratos para la diaminación intramolecular, en la que se emplea una cantidad catalítica de sales de paladio(II) como acetato de paladio, junto con bases de tipo acetato^[10,20] y especies de yodo hipervalente como oxidantes terminales, como por ejemplo el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$.^[21] Como se refleja en el esquema 7, se obtienen los productos de diaminación **28** y **30** en buenos resultados con sustratos tanto alifáticos como aromáticos.

La reacción procede a través de un ciclo catalítico de paladio(II/IV)^[22] con completa estereoespecificidad respecto a la geometría del alqueno, como se demuestra con los marcajes de deuterio en los sustratos (*E*) y (*Z*)-**27a-d**₁ (Figura 3). El ciclo catalítico se demuestra con experimentos adicionales de tritación en RMN y con estudios de correlación de Hammett.^[10] La diaminación catalítica se origina a través de la precoordinación de la especie de paladio(II) con la urea desprotonada (intermedio **31**). Debido a razones geométricas, la posterior aminopaladación^[23] intramolecular tiene que transcurrir a través de una estereoquímica *sin* para dar lugar al paladaciclo intermedio **32**. Esta etapa del ciclo catalítico se puede monitorizar por RMN y respecto a la velocidad global constituye

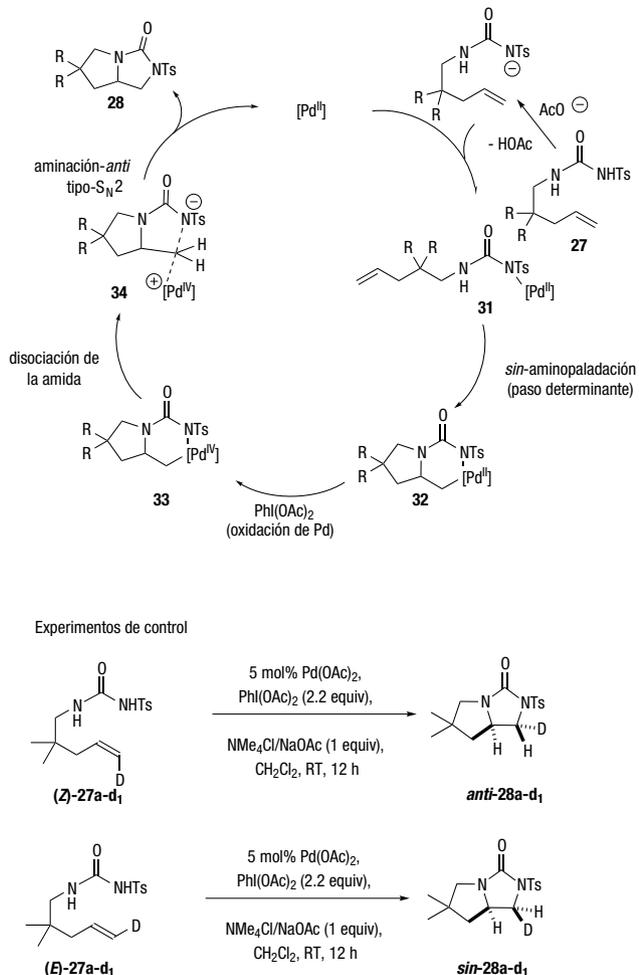
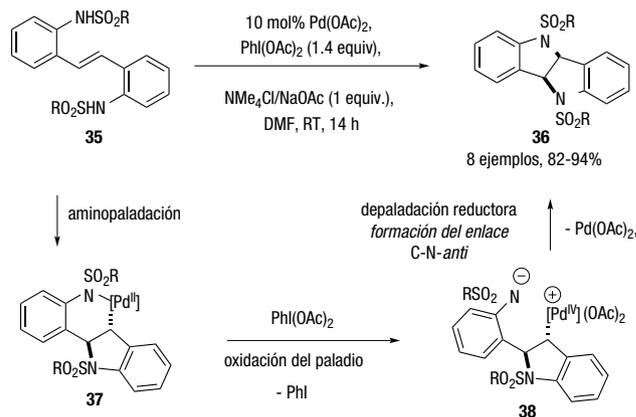


Figura 3. Ciclo catalítico para la reacción de diaminación intramolecular

la etapa limitante del proceso. En concordancia con estos resultados, el estudio de la correlación de Hammett de los derivados de anilina **29** demostró una influencia electrónica en la aminación inicial. La formación del segundo enlace C-N está mediado por el paladio(IV), el cual se obtiene de la oxidación del intermedio **32** a **33**. En concordancia con el resultado de la diastereoselectividad en los estudios de marcaje con deuterio, la etapa final de la formación del enlace C-N tiene que transcurrir con inversión de la configuración de acuerdo con la estereoquímica de los productos de las ureas cíclicas **28a-d**₁. Un estado de transición tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (**34**) recuerda al propuesto en la reacción de Shilov^[24,25] para la oxidación intermolecular de metano catalizada por platino(IV). La necesidad de un anión de nitrógeno nucleófilo y su capacidad para disociarse previamente del centro de paladio, refuerzan el diseño de las ureas *N*-tosiladas.

Una investigación teórica posterior de este proceso llevó a proponer una alternativa a través de una *anti*-aminopaladación/*sin*-C-N para la formación del enlace C-N. Los resultados sugieren una eliminación reductora poco probable a través de un intermedio de 3 centros-4 electrones con una barrera energética de solamente 17.2 kcal/mol,^[26] lo cual no encaja con los resultados experimentales.

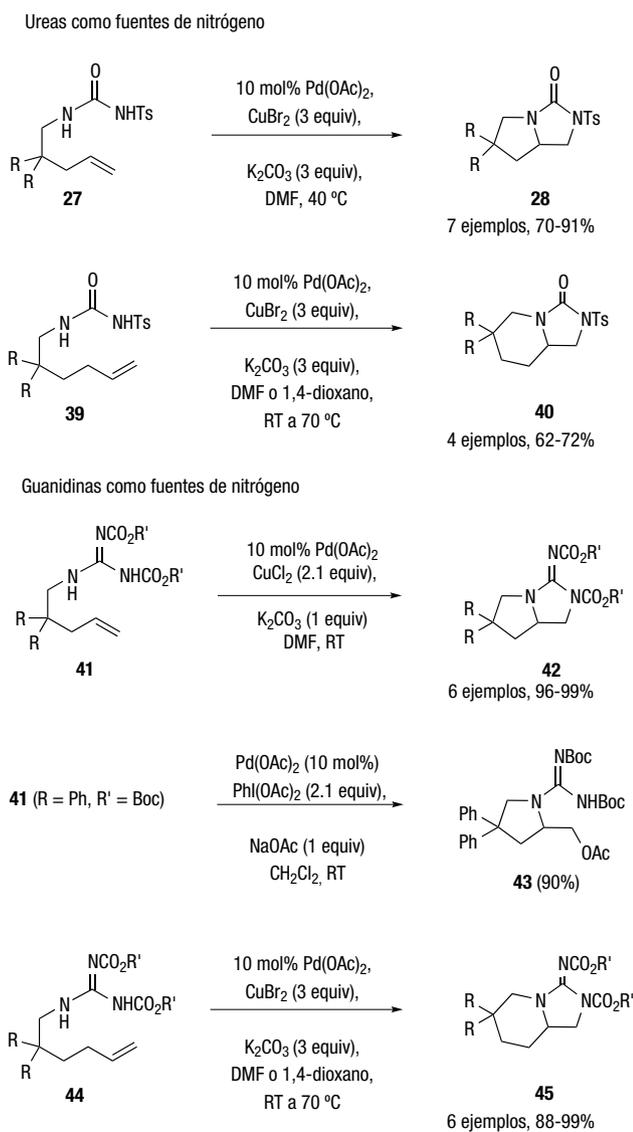
Un camino estereoquímico idéntico para la formación del segundo enlace C-N puede estar involucrado en la diaminación de estilbenos **35** catalizada por paladio(II/IV) (Esquema 8).^[27] En este caso, las restricciones geométricas favorecen la selectividad *endo* en la *anti*-aminopaladación del intermedio **37**. La oxidación del paladio, seguida de la disociación de la sulfonamida, proporciona el intermedio catiónico de paladio(IV) **38** necesario para la formación del enlace C-N y para la obtención de **36**.



Esquema 8. Diaminación intramolecular de estilbenos mediada por paladio(II/IV)

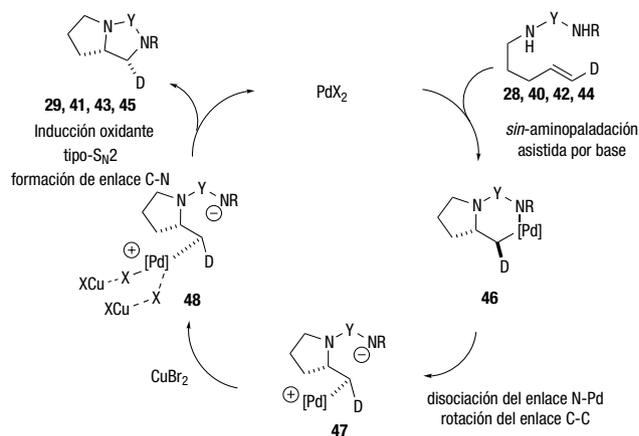
APLICACIÓN DE COBRE COMO OXIDANTE TERMINAL

En el contexto de las oxidaciones tipo Wacker, Henry ha definido el concepto de la oxidación terminal del paladio para generar enlaces del tipo C-X.^[28] De hecho, la combinación de paladio y cobre sigue siendo todavía la más exitosa en este proceso.^[29]



Esquema 9. Diaminación intramolecular catalizada por Pd(II)/Cu(II)

Para el caso concreto de la diaminación de alquenos se han desarrollado diferentes transformaciones (Esquema 9), en las cuáles la combinación de paladio y cobre ha sido estudiada como la alternativa al sistema Pd(II)/yodo(III) discutida en el apartado anterior. Primero, las ureas estándar **27** que previamente se habían utilizado en la catálisis de Pd(II/IV), se pueden utilizar de forma exitosa empleando cantidades catalíticas de acetato de paladio y 3 equivalentes de bromuro de cobre.^[30] La formación de anillos de 6 miembros para obtener **40**, se acelera de forma decisiva en estas condiciones en comparación con las anteriores.^[6] Por último, en el caso de las guanidinas, la combinación de acetato de paladio y cloruro de cobre permite llevar a cabo la cicloguanidinación con completa selectividad y en condiciones de reacción muy suaves para la formación de ciclos de 5 o 6 miembros (productos **42**),^[31] mientras que la alternativa de Pd(OAc)₂/PhI(OAc)₂ da lugar a

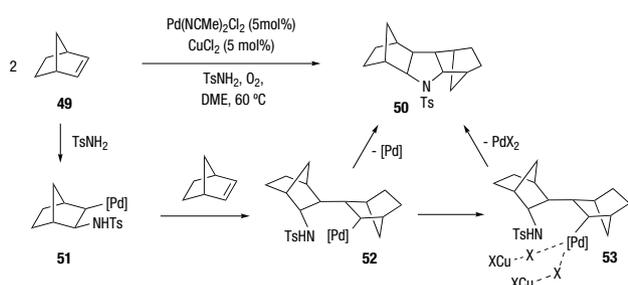


Esquema 10. Ciclo catalítico para la diaminación de alquenos

la aminoacetoxilación como único producto **43**. Esto verifica una vez más la influencia de la naturaleza electrónica de la fuente de nitrógeno sobre el proceso de alquilación.

Estos buenos resultados en la catálisis de paladio sugieren un efecto del cobre en la formación del último enlace C-N. De hecho, la explicación mecanística del efecto del cobre se ha basado en el concepto de la *transient oxidation*. El ciclo catalítico para la diaminación utilizando paladio(II)/cobre(II) se muestra en el Esquema 10. La reacción empieza con una *sin*-aminopaladación inducida por la base para obtener **46** seguido de la disociación del enlace Pd-N **47**, antes o durante la etapa de oxidación. Obviamente y debido al bajo potencial de oxidación de las sales de cobre(II) no se espera la presencia de intermedios de paladio(IV). En lugar de eso, se asume una oxidación basada en una interacción aniónica coordinante. A través de una transferencia de electrones del paladio al cobre, el enlace σ -alquilo-paladio se hace más electrófilo y sufre un ataque de tipo S_N2 por parte del nitrógeno vecino. Esta oxidación tipo *transient oxidation* de **48** permite la regeneración directa del catalizador de paladio y la formación del producto deseado. La especie de cobre reducida es propensa a sufrir una re-oxidación aeróbica.^[28,32] Sin embargo, las condiciones básicas requeridas en todo el proceso resultan ser perjudiciales.^[33]

Las reacciones para formar enlaces carbono Csp³-N se pueden realizar bajo condiciones especiales. Stahl descubrió una reacción de aminación aeróbica catalizada por paladio y cobre (Esquema 11),^[34] que acopla dos moléculas de norborneno **49** y tosilamina para obtener el producto **50**. La reacción comienza con una aminopalladación del norborneno para obtener el intermedio **51** seguida de una inserción de una segunda molécula de alqueno en el enlace σ -alquilo del paladio. El intermedio σ -alquilo-paladio **52** sufre una eliminación reductora del enlace C-N para formar el producto **50**. El mecanismo exacto de este acoplamiento no ha sido elucidado hasta hoy en día. Basado en la discusión del mecanismo de la *transient oxidation*, es de suponer que este tipo de oxidaciones pueden estar presentes en la formación del enlace C-N mediante el intermedio **53** del Esquema 11.^[35]



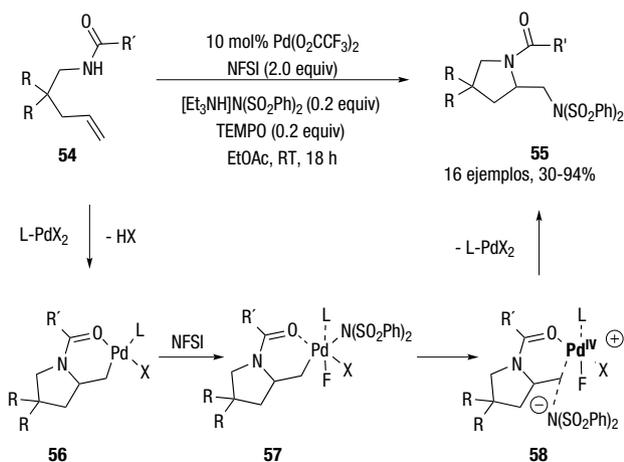
Esquema 11. Reacción de aminación de norborneno catalizada por paladio en condiciones aeróbicas

REACCIONES DE DIAMINACIÓN INTERMOLECULAR PARA LA FORMACIÓN DE ENLACES C_{sp3}-N

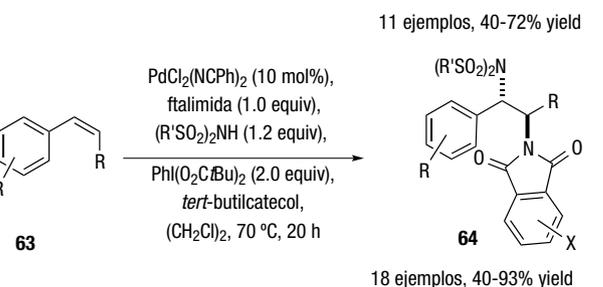
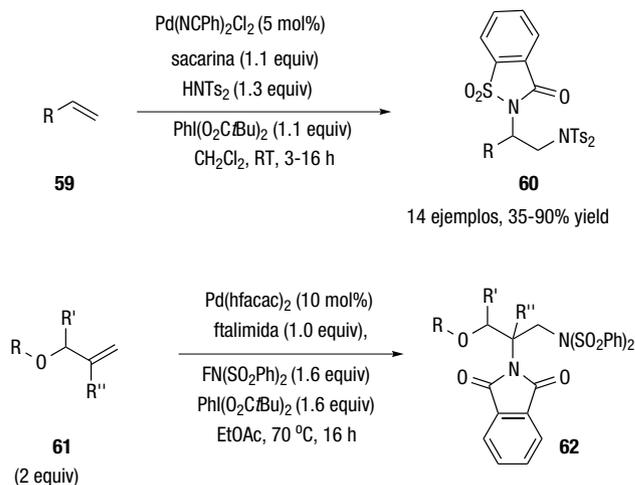
Un avance particularmente importante lo realizó Michael para las reacciones de diaminación utilizando NFSI, las cuales transcurren a través de una secuencia intra/intermolecular (Esquema 12).^[36] Este reactivo versátil^[37] permitió el desarrollo de una reacción de diaminación catalizada por paladio, donde la primera etapa de aminopaladación procede de forma intramolecular a partir de **54**. El intermedio de la aminopaladación **56** es oxidado por NFSI para generar la especie hexacoordinada de paladio(IV) **57**.^[38] La disociación de uno de los aniones de bisulfonamida de la esfera de coordinación del paladio permite obtener el intermedio catiónico clave **58**. En vista de la investigación mecanística de la Figura 2 se asume que **58** se forma directamente a través de la oxidación de **56**. El posterior ataque nucleófilo de la bisulfonamida permite la formación del segundo enlace C-N de los productos **55** de forma similar al camino intramolecular descrito en el Esquema 3.

DIAMINACIÓN INTERMOLECULAR DE ALQUENOS

Nuestro grupo de investigación en el año 2010 desarrolló una reacción de diaminación de alquenos de forma completamente intermolecular (Esquema 13), siendo los primeros



Esquema 12. Diaminación intermolecular usando NFSI



Esquema 13. Reacción de diaminación intermolecular de alquenos terminales catalizada por paladio(II/IV)

protocolos para alquenos terminales. En los estudios iniciales, los alquenos tipo **59** fueron convertidos de forma limpia en las correspondientes diaminas **60**.^[39]

Esta reacción necesita sacarina como fuente de nitrógeno para la aminopaladación. La oxidación a Pd(IV) procede mediante la especie de yodo hipervalente seguida por la posterior formación del segundo enlace C-N con Ts₂NH. La segunda variante utiliza los alil-éteres **61**, hexafluoroacetilacetato de paladio(II) como catalizador y ftalimida como fuente de nitrógeno en la aminopaladación.^[40,41] La combinación de NFSI con una especie de yodo hipervalente da lugar a la oxidación hacia el paladio(IV) y posterior formación del segundo enlace C-N para obtener los productos de aminación **62** (Esquema 13). Basándonos en estos precedentes, se desarrolló una diaminación de alquenos internos **63**^[42] usando dicloruro de paladio como catalizador y ftalimida como fuente de nitrógeno en la aminopaladación.^[35,43] Como en el caso anterior, la combinación de una especie de yodo hipervalente [dipivaloxiyodobenceno] con bisulfonamidas^[44] permiten la formación del segundo enlace C-N que ocurre en la posición bencílica con completa estereoselectividad y quimioselectividad dando lugar a los compuestos **64** como un solo diastereómero. El mecanismo de estas reacciones está todavía siendo investigado, pero el concepto de las aminaciones catalíticas usando paladio en alto estado de oxidación ha sido demostrado tanto con alquenos terminales como internos.

CONCLUSIONES

Para finalizar, los intermedios de paladio en alto estado de oxidación han emergido como herramientas poderosas para la formación de enlaces alquilo-nitrógeno. Estos protocolos emplean preferentemente oxidantes fuertes, aunque también pueden proceder con metales en bajo estado de oxidación a través de interacciones bimetalicas. Un estado de transición lineal análogo al de una reacción de sustitución nucleófila es preferible y complementario a la eliminación reductora clásica de 3 centros-4 electrones, que domina la formación de enlaces C^{sp}²-N (Figura 4). El escenario mecanístico común es la ausencia de dependencia del ligando y unas condiciones de reacción suaves.

En contraste con estas vías ya establecidas usando paladio en alto estado de oxidación, la posibilidad de formación de enlaces C-N dentro del marco de los ciclos catalíticos clásicos de paladio(0/II) permanece todavía inexplorada, por lo que constituye un reto importante para la investigación futura en el área.

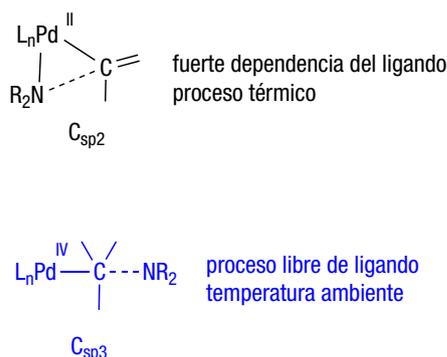


Figura 4. Mecanismo de la aminación C-H intermolecular catalizada por paladio(II/IV)

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todos los miembros del grupo Muñiz por sus contribuciones intelectuales y experimentales. Sus nombres de forma individual aparecen en las referencias. Estos trabajos han sido financiados por las siguientes agencias: Deutsche Forschungsgemeinschaft, the Fonds der Chemischen Industrie, la ANR y el Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ 2014-56474R).

BIBLIOGRAFÍA

- a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More* (Eds.: S. Bräse, A. de Meijere, M. Oestreich), Vol.1-3, Wiley-VCH, Weinheim **2014**; b) G. A. Molander (Ed.), *Cross Coupling and Heck-Type Reactions 1-3*, Science of Synthesis, Thieme Stuttgart **2013**; c) *The Mizoroki-Heck Reaction* (Ed.: M. Oestreich), Wiley, New York **2009**; d) *Palladium in Organic Synthesis* (Ed.: J. Tsuji), *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer, Berlin Stuttgart **2005**; e) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, Wiley, New York **2004**; f) K. C. Nicolaou, P. G. Bulgar, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- [2] a) L. Jiang, S. L. Buchwald, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**; Vol. 2, p 699; b) A. R. Muci, S. L. Buchwald, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131; c) J. F. Hartwig, *Synlett* **2006**, *9*, 1283; d) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534; e) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27.
- [3] J. Barluenga, C. Valdés, *Chem. Commun.* **2005**, 4891.
- [4] S. A. Macgregor, G. W. Neave, C. Smith, *Faraday Discuss.* **2003**, *124*, 111.
- [5] a) K. Muñiz, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1371; b) K. Muñiz, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 166; c) K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, E. Campos-Gómez, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1089; d) K. Muñiz, M. Nieger, H. Mansikkamäki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5958.
- [6] C. Martínez, K. Muñiz, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2168.
- [7] a) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 163; b) J.-E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2225; c) J.-E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 335; d) B. Åkermark, J. E. Bäckvall, L. S. Hegedus, K. Zetterberg, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *72*, 127.
- [8] Á. Iglesias, K. Muñiz, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2007.
- [9] Á. Iglesias, PhD Thesis, University of Strasbourg, **2009**.
- [10] K. Muñiz, C. H. Hövelmann, J. Streuff, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 763.
- [11] E. T. Nardes, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7.
- [12] a) H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 191; b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; c) O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902; d) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [13] J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892.
- [14] Á. Iglesias, R. Álvarez, Á. R. de Lera, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2225.
- [15] a) J. Dupont, M. Pfeffer (Eds.), *Palladacycles*, Wiley-VCH, Weinheim **2008**; b) A. J. Canty, J. L. Hoare, J. Patel, M. Pfeffer, B. W. Skelton, A. H. White, *Organometallics* **1999**, *18*, 2660; c) J. Zhang, E. Khaskin, N. P. Anderson, P. Y. Zavalij, A. N. Vedernikov, *Chem. Commun.* **2008**, 3625; d) Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1543; e) A. R. Dick, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300; f) D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330; g) X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.
- [16] K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788.
- [17] a) A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83; b) P. K. Byers, A. J. Canty, M. Crespo, R. J. Puddephatt, J. D. Scott, *Organometallics* **1988**, *7*, 1363.
- [18] H. Peng, Z. Yuan, H.-Y. Wang, Y.-L. Guo, G. Liu, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3172.
- [19] M. H. Pérez-Temprano, J. M. Racowski, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4097.
- [20] J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586.
- [21] V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry Preparation, Structure and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, Wiley, Chichester **2013**.

- [22] a) A. J. Canty, *Dalton. Trans.* **2009**, 47, 10409; b) A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, 484, 177; c) K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9412.
- [23] a) K. H. Jensen, M. S. Sigman, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4083; b) A. Minatti, K. Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1142; c) R. I. McDonald, G. Liu, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2981.
- [24] S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2181.
- [25] A. V. Pawlikowski, A. D. Getty, K. I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10382.
- [26] H. Yu, Y. Fu, Q. Guo, Z. Lin, *Organometallics* **2009**, 28, 4507.
- [27] K. Muñoz, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14542.
- [28] P. M. Henry, *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*, Reidel, Dordrecht 1980.
- [29] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 176; b) H. Stangl, R. Jira, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3589; c) J. A. Keith, P. M. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9038.
- [30] K. Muñoz, C. H. Hövelmann, E. Campos-Gómez, J. Barluenga, J. M. González, Jan Streuff, M. Nieger, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 776.
- [31] C. H. Hövelmann, J. Streuff, L. Brelot, K. Muñoz, *Chem. Commun.* **2008**, 2334.
- [32] K. Muñoz, A. Iglesias, Y. Fang, *Chem. Commun.* **2009**, 5591.
- [33] S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3400; c) M. S. Sigman, M. J. Schultz, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2551; d) B. M. Stoltz, *Chem. Lett.* **2004**, 33, 362.
- [34] a) J. L. Brice, J. E. Harang, V. I. Timokhin, N. R. Anastasi, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2868; b) V. Kotov, C. C. Scarborough, S. S. Stahl, *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 1910.
- [35] Ejemplos adicionales de nuestro laboratorio: a) K. Muñoz, J. Streuff, P. Chávez, C. H. Hövelmann, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1248; b) P. Chavez, J. Kirsch, J. Streuff, K. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1922.
- [36] P. A. Sibbald, F. E. Michael, *Org. Lett.* **2009**, 11, 1147.
- [37] Para otras aplicaciones de NFSI en catálisis de paladio, véase: a) Y. Li, Q. Zhang, *Synthesis* **2015**, 47, 159; b) S. Qiu, T. Xu, J. Zhou, Y. Guo, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2856; c) K. L. Hull, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7134.
- [38] P. A. Sibbald, C. F. Rosewall, R. D. Swartz, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15945.
- [39] Á. Iglesias, E. G. Pérez, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8109.
- [40] K. Muñoz, J. Kirsch, P. Chávez, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 689.
- [41] Ejemplos similares de aminooxigenaciones: a) G. Liu, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7179; b) C. Martínez, Y. Wu, A. B. Weinstein, S. S. Stahl, G. Liu, K. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6309.
- [42] C. Martínez, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7031.
- [43] C. Martínez, K. Muñoz, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7367.
- [44] a) C. Róben, J. A. Souto, Y. González, A. Lishchynskyi, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9478; b) J. A. Souto, C. Martínez, I. Velilla, K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1324.

Submit to your society's journals
www.chempubsoc.eu

RSEQ ChemPubSoc Europe

CHEMISTRY A European Journal

CHEMPLUSCHEM

ChemistryOPEN

ChemViews ChemPubSoc Europe Magazine

EurJOC

EurJIC

CHEMBIOCHEM

CHEMMEDCHEM

CHEMFOCHEM

CHEMCATCHCHEM

CHEMPHYSICHEM

CHEMLECTROCHEM

Open Access Journal

Online Magazine

Epigenética y modulación química de la transcripción génica con productos naturales

Ángel Rodríguez de Lera

Resumen: La Epigenética se ocupa de los cambios en la expresión de los genes que se deben a las modificaciones de la cromatina y no a las alteraciones en la secuencia de bases del genoma. Las proteínas y enzimas relacionadas con la epigenética son dianas valiosas para el tratamiento de diversas enfermedades, tales como el cáncer, los desórdenes neurológicos y las enfermedades metabólicas. La modulación de la actividad de estas enzimas con ligandos de bajo peso molecular, entre ellos los productos naturales, es un primer paso necesario para el desarrollo de epi-fármacos y su uso en terapia.

Palabras clave: Epigenética, productos naturales, fármacos, síntesis, mecanismos.

Abstract: Epigenetics refers to changes in gene expression that are due to chromatin modifications without changing the genome base sequence. Epigenetics-related proteins and enzymes are valuable targets for the treatment of various diseases, including cancer, neurological disorders and metabolic diseases. The modulation of their activity with small-molecule ligands, among them natural products, is the first required step towards the development of epi-drugs and their use in therapy.

Keywords: Epigenetics, natural products, drugs, synthesis, mechanisms.

1. INTRODUCCIÓN

La Genética es la parte de la Biología que se ocupa, de forma general, del estudio de los genes y de los mecanismos que regulan la transmisión de los caracteres hereditarios. A nivel molecular, la Genómica aborda la comprensión del genoma o secuencia de bases en el ADN de los organismos y su influencia en el fenotipo biológico.^[1] La susceptibilidad humana a ciertas enfermedades se atribuye a mutaciones en uno o varios genes. Las mutaciones de la secuencia de bases del genoma mejor estudiadas son las debidas a procesos de desaminación, a las fotolesiones de la radiación ultravioleta, a la radiactividad y a las oxidaciones por especies reactiva de oxígeno generadas por la mitocondria, que producen a menudo daños irreversibles en la información génica de los organismos. Afortunadamente, estos han desarrollado un sofisticado mecanismo de protección de la integridad del genoma en el que participan enzimas de reparación y otras proteínas, las cuales se activan al detectar errores en la secuencia de bases. Precisamente, el Premio Nobel de Química en 2015 se concedió a tres investigadores que descubrieron funciones y mecanismos de acción de alguna de las enzimas reparadoras del ADN: Tomas Lindahl (Francis Crick Institute and Clare

Hall Laboratory, Reino Unido; reparación por excisión de bases), Paul Modrich (Duke University School of Medicine, EEUU; reparación por apareamiento incorrecto o *mismatch*) y Aziz Sancar (North Carolina University School of Medicine, EEUU; reparación de lesiones químicamente complejas, como la dimerización fotoquímica de timinas adyacentes que generan ciclobutanos).^[2]

Para comprender nuestra propia herencia y la transmisión de los caracteres hereditarios entre generaciones es necesario asumir que el genoma es algo más complejo que la sucesión estática de combinaciones de las cuatro letras (A, T, C y G) que representan los nucleótidos del ADN. Si pensamos que los seres humanos adultos tenemos más de 200 tipos de células diferentes que comparten una secuencia de genes casi idéntica, hay que concluir necesariamente que la secuencia, por sí misma, no puede determinar el destino de dichas células en el proceso de desarrollo embrionario, ni tampoco definir y representar de manera adecuada el estado de cada una de ellas en un momento dado. Tiene que existir una estrategia de diferenciación celular que debe estar basada en la lectura apropiada de la información contenida en los genes por medio de los factores de transcripción o transcripción génica. Es en este nivel donde aparece esa nueva “superestructura dinámica” sobre la secuencia de bases que hoy conocemos como epigenoma.

El término Epigenética (etimológicamente, el prefijo *epi* deriva del griego y significa “en” o “sobre”) fue propuesto en 1942 por Conrad Waddington para representar la “Rama de la Biología que estudia las interacciones entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo” y así poder explicar las alteraciones de genes debidas al entorno que se producen en los organismos. Mediante estos procesos epigenéticos, que también son heredables, nuestras



Departamento de Química Orgánica
Facultade de Química
Centro de Investigaciones Biomédicas (CINBIO)
Universidade de Vigo, 36310 Vigo
C-e: qolera@uvigo.es

Á. Rodríguez de
Lera

Recibido: 20/04/2016. Aceptado: 13/09/2016.

propias experiencias y el contacto con el entorno pueden determinar la herencia biológica hasta extremos insospitados, pudiendo llegar a inducir fenotipos diferentes para organismos en contacto con ambientes distintos. Las variaciones epigenéticas explicarían, por ejemplo, las discordancias entre gemelos idénticos monocigóticos que, teniendo el mismo ADN, pueden ser diferentes e incluso desarrollar enfermedades distintas.

La Epigenética contribuye a controlar y determinar la expresión de los genes a través de modificaciones en una estructura de orden superior denominada cromatina, que es la organización intrínseca del genoma de todas las especies. Piénsese que si uniésemos los 23 cromosomas para conseguir una única copia de los tres mil millones de pares de bases del genoma humano y los extendiésemos, cada secuencia combinada alcanzaría una longitud mayor de dos metros. Sin embargo, esa cadena debe empaquetarse en el interior del núcleo de la célula, que tiene un diámetro medio inferior a 10 micras.^[3] Para mantener ese grado de empaquetamiento y permitir, al mismo tiempo, el acceso de la maquinaria enzimática responsable de la transcripción de los genes, todos los organismos (desde las levaduras más simples hasta los humanos), organizan sus genomas en una compleja estructura polimérica denominada cromatina. En ella, un núcleo central (*core*) de proteínas conocidas como histonas (dos de cada clase, las llamadas H2A, H2B, H3 y H4) sirve de molde alrededor del cual se dispone el ADN describiendo una estructura de superhélice levógira (Figura 1). Las unidades básicas del polímero de cromatina son los nucleosomas,^[4] que se repiten en el genoma cada 160 a 240 pares de bases de ADN, y se encuentran separados por una histona de conexión H1.

La Epigenética, en su acepción actual, se ocupa de los cambios en la actividad y la expresión de los genes que se producen por la modificación de la estructura de la cromatina sin alterar la secuencia del ADN.^[3] Como modificaciones de la cromatina se incluyen su remodelación, los cambios covalentes en el ADN y las histonas, y la acción de los ARN pequeños no codificantes. Las modificaciones epigenéticas llegan a ser las principales responsables del acceso controlado de los factores de transcripción, que son clave en la expresión génica, a la estructura de la cromatina para permitir la inducción de la actividad transcripcional. Determinan, por tanto, si una secuencia específica de genes se expresa o, por el contrario, se silencia (en cuyo caso el gen se dice *amputado*). Desde nuestra perspectiva como químicos, la Epigenética incluye cambios de naturaleza covalente y reversible, tanto en el ADN^[5] como en las histonas,^[6] que contribuyen de manera muy importante a la diversidad celular por medio de la regulación dinámica de la expresión global de los genes. El nivel de regulación epigenética, por tanto, se debe a las modificaciones de la cromatina y se produce con independencia de los cambios en la secuencia de bases del genoma.^[7]

Estudios recientes han concluido que los mecanismos epigenéticos pueden también contribuir a la herencia transgeneracional,^[8] por lo que los efectos a los que estuvieron expuestos nuestros padres y abuelos (ciertos

© 2016 Real Sociedad Española de Química

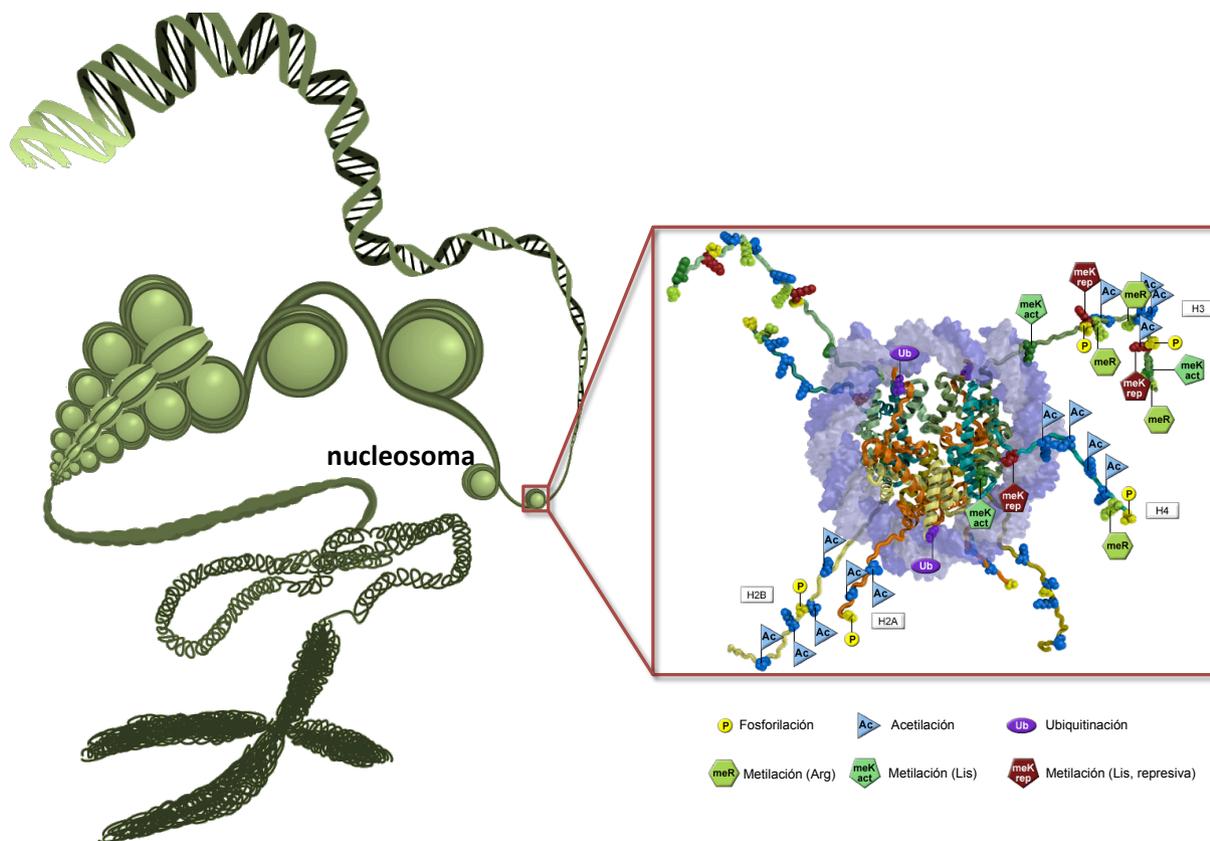


Figura 1. Estructura de la cromatina, el nucleosoma y selección de marcas epigenéticas

compuestos químicos, restricciones dietarias, estrés y condiciones asociadas con la fertilización *in vitro*, por ejemplo) pueden alterar nuestro fenotipo o el de nuestros hijos y nietos. La reprogramación epigenética es, como se indicó, reversible, diferente en cada tipo celular y sujeta a profunda reorganización durante el desarrollo. De hecho, esas alteraciones del epigenoma se denominan “epimutaciones”, de las que se distinguen dos tipos: a) primarias, consecuencia de la programación epigenética (patrones de metilación de ADN e histonas) y, b) secundarias, iniciadas por un efecto genético que desencadena la alteración de la programación epigenética normal y puede propagarse por herencia genética, epigenética o una combinación de ambas. Curiosamente, las epimutaciones pueden transmitirse por la vía paterna al estar asociadas a las escasas regiones del genoma del esperma que permanece complejado con el nucleosoma (1-3% en el ratón).^[8]

El Consorcio Internacional del Epigenoma Humano (IHEC; <http://ihc-epigenomes.org/>) aspira a determinar los epigenomas de cada tipo de célula del cuerpo humano, estudiar los efectos de variabilidad genética específicos de cada célula, así como la influencia de los cambios que resultan del envejecimiento y de factores ambientales como nutrientes y determinados metabolitos. El Proyecto Roadmap Epigenomics ha desentrañado las huellas epigenómicas de una variada colección de tejidos humanos y de células que se encuentran experimentando transiciones cruciales en su desarrollo. Correlacionando esos epigenomas con la correspondiente información genética, los investigadores han proporcionado el pasado año^[9] a la comunidad científica información de referencia de 127 tejidos y células. El mapa epigenómico humano ha localizado, hasta el momento las modificaciones covalentes en todos los tipos celulares importantes y también en 58 enfermedades de etiología compleja. Como consecuencia, se dispone de una valiosa información sobre la regulación de la expresión génica en el cuerpo humano por los elementos del epigenoma. El análisis de esos datos permitirá analizar la relación entre células y tejidos y comprender cómo se establecen y controlan los programas de expresión génica específicos de cada tipo celular.

Manolis Kellis (MIT, Boston), el líder del Proyecto Epigenoma Humano resume así la trascendencia de esta aportación científica: “El Proyecto Genoma Humano nos dio el *libro de la vida* que codifica a un ser humano. Todas nuestras células tienen una copia del mismo libro, pero cada una lee distintos capítulos, marca distintas páginas y subraya párrafos y palabras diferentes. El Epigenoma Humano es esta colección de marcas situadas en el genoma de cada tipo celular, que se obtienen mediante las modificaciones químicas del propio ADN y su estructura de empaquetamiento a gran escala”. Los resultados de este ambicioso proyecto, y las nuevas opciones abiertas a la comunidad científica, son difíciles de calibrar en el momento actual, aunque es razonable predecir que su influencia superará a la que ha tenido la secuenciación del genoma (constituido por entre 22.500 y 25.000 genes) en el Proyecto Genoma Humano completado hace 13 años.

La Epigenética es una de las áreas de investigación de mayor dinamismo en la actualidad (Figura 2). Al tratarse de alteraciones moleculares, la Química y los químicos es-

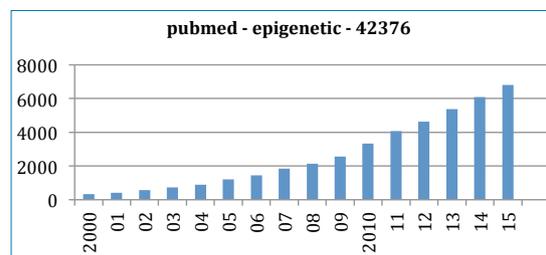


Figura 2. Estimación de la relevancia de la Epigenética en las Ciencias de la Vida, reflejada en la evolución del número de artículos en PubMed que contienen el término “epigenetic” en el título o en el resumen (abril 2016)

ta ya jugando un papel fundamental en este campo, tanto en la invención de nuevas herramientas y conceptos,^[10] como en la comprensión mecanística de los procesos y en el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.^[11]

Nuestro propio programa de investigación en Epigenética está orientado a la última de las aplicaciones, un campo de investigación por el que nos hemos interesado debido a la confluencia de varios factores: 1) la terapia epigenética, al no afectar a la secuencia de bases, es de naturaleza no genotóxica, en principio es reversible y puede ser empleada en combinación con otras opciones terapéuticas, 2) se han descrito desequilibrios, tanto en la metilación del ADN como en las modificaciones de las histonas, en diversas enfermedades,^[12] en las que ciertos programas génicos de diferenciación y crecimiento celulares se encuentran silenciados epigenéticamente^[13] y, c) en el caso del cáncer, hay estudios que vinculan de forma causal las alteraciones epigenéticas de la cromatina con la oncogénesis y la progresión de tumores, por lo que los reguladores de la cromatina constituyen dianas importantes^[14] para el desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer.^[15]

Desde el punto de vista de la Química Biológica y la Química Médica, la Epigenética es una disciplina fascinante en sus vertientes funcional y mecanística. En una clasificación funcional, las alteraciones epigenéticas son incorporadas por una serie de enzimas denominados de forma colectiva “escritores”, y esas modificaciones son reconocidas, a través de dominios de interacción proteína-proteína y proteína-ácido nucleico, por los “lectores”; finalmente, otra serie de enzimas, los “borradores” revierten la acción de los primeros. Aunque las modificaciones covalentes mejor estudiadas son la acetilación de residuos de lisina y la metilación de residuos de lisina y arginina en histonas, así como la metilación del ADN, hay muchas otras (fosforilación, crotonilación, ADP-ribosilación, SUMOilación, etc., Figura 3) que conjuntamente conforman un complejo mosaico de cambios estructurales (se ha hablado de la existencia de un “código de histonas”) cuyas consecuencias biológicas permanecen, en su mayor parte, inexploradas.^[16] Por otro lado, las modificaciones reversibles del ADN y las histonas de la cromatina se producen mediante mecanismos enzimáticos que, en la mayoría de los casos, requieren de la presencia de co-factores o coenzimas, lo que incrementa la riqueza mecanística de estos procesos.

Todos estas consideraciones han estimulado el interés de laboratorios académicos, centros de investigación y empresas farmacéuticas por el diseño y desarrollo de los

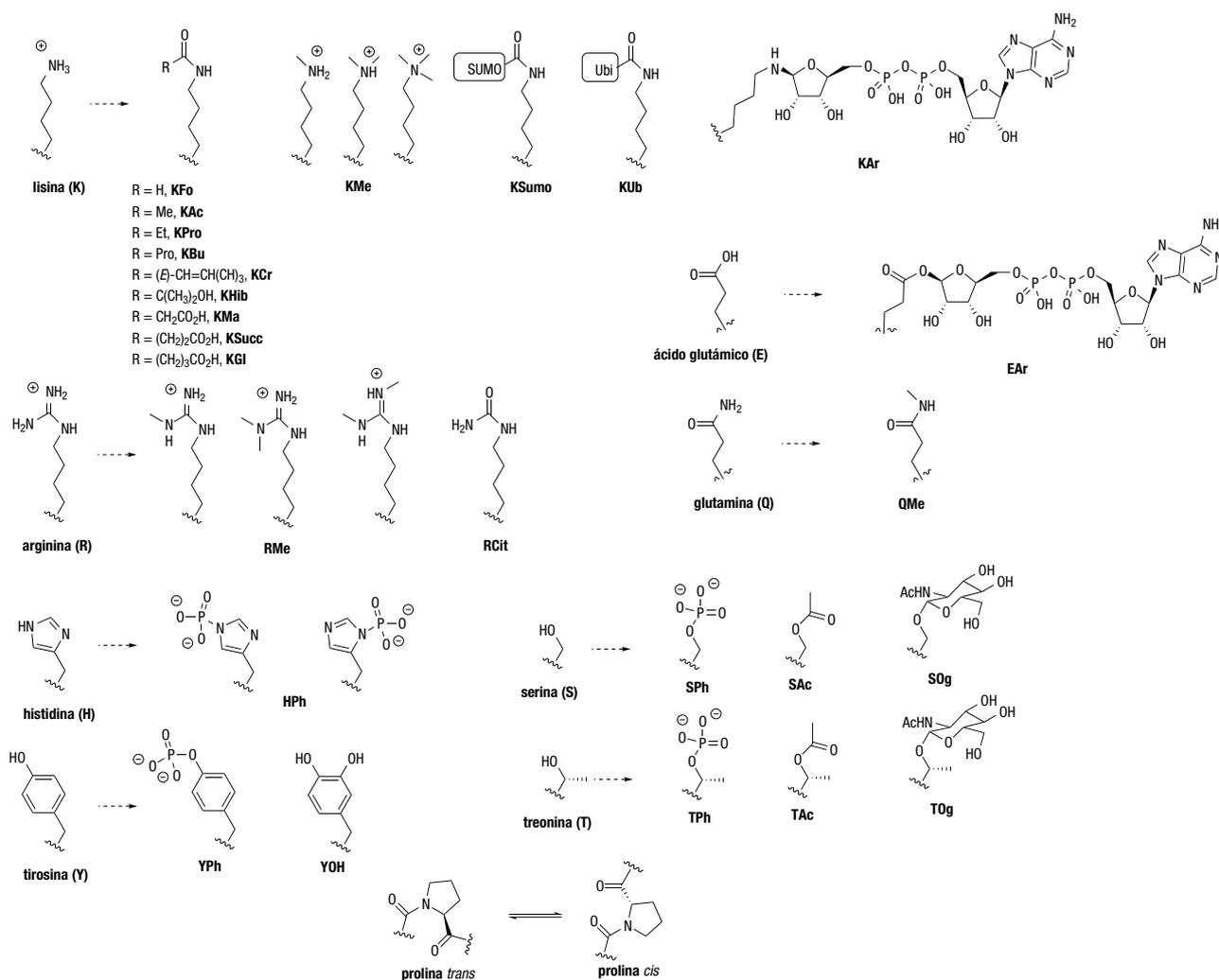


Figura 3. Modificaciones post-traduccionales de las histonas. Me, metilación; Bu, butirilación; Ma, malonilación; Fo, formilación; Cit, citrulinación; Og, *O*-(2-*N*-acetil)-glucosilación; Ac, acetilación; Cr, crotonilación; Succ, succinilación; Ub, ubiquitilación; Ph, fosforilación; Ar, ADP-ribosilación; Pro, propionilación; Hib, 2-hidroxiisobutirilación; Gl, glutarilación; OH, hidroxilación. SUMO (small ubiquitin-like modifiers) y Ubiquitinas son pequeñas proteínas (de unos 100 y 76 aminoácidos, respectivamente). Adaptado, con modificaciones.^[16]

denominados moduladores de enzimas epigenéticas o epifármacos, moléculas pequeñas que regulan la actividad enzimática y cuya estructura puede imitar a los sustratos, los cofactores o los productos de reacción. De especial importancia es el desarrollo de “sondas químicas” (<http://www.chemicalprobes.org>), pequeñas moléculas que modulan con elevada selectividad y potencia las enzimas epigenéticas, lo que ha permitido profundizar en el estudio de las actividades biológicas de estas proteínas.^[10] Además, hay un numeroso grupo de moduladores de epi-enzimas de interés terapéutico que se encuentran en diversas fases de ensayos clínicos y seis de ellos han sido aprobados por la FDA para terapia de tumores del sistema hematopoyético (Figura 4), dos inhibidores de metiltransferasa de ADN (DNMTs) y cuatro inhibidores de desacetilasas de lisinas de histonas (HDACs). Azacitidina (Vidaza®) y decitabina (Dacogen®) son inhibidores de las DNMTs y se utilizan como medicamentos desde los años 2004 y 2006, respectivamente, para el tratamiento del síndrome mielodisplásico. Vorinostat (SAHA, Zolinza®) y romidepsina (FK228, Istodax®)

son inhibidores de HDACs, y se utilizan en clínica desde 2006 y 2009, respectivamente, para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL). Belinostat (PDX-101, Beleodaq®) es también un inhibidor de HDACs que ha sido aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento del linfoma de células T periféricas (PTCL). Panobinostat (LBH-589, Farydaq®), otro inhibidor de HDACs, ha sido aprobado recientemente (2015) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Además, chidamide (Epidaza®) es un fármaco aprobado en China en 2015 para el tratamiento de enfermedades hematológicas.

La descripción que sigue utiliza ejemplos de nuestro propio trabajo centrado en alguna de las enzimas que modifican la cromatina, e incluye también reflexiones sobre las enseñanzas^[17] de los productos de la Naturaleza en la modulación de la maquinaria enzimática epigenética y en el descubrimiento de nuevas cabezas de serie contra el cáncer inspirados en la estructura de alguno de estos productos naturales.^[18] Precisamente, uno de los fármacos epigenéticos es el producto natural romidepsina, aislado

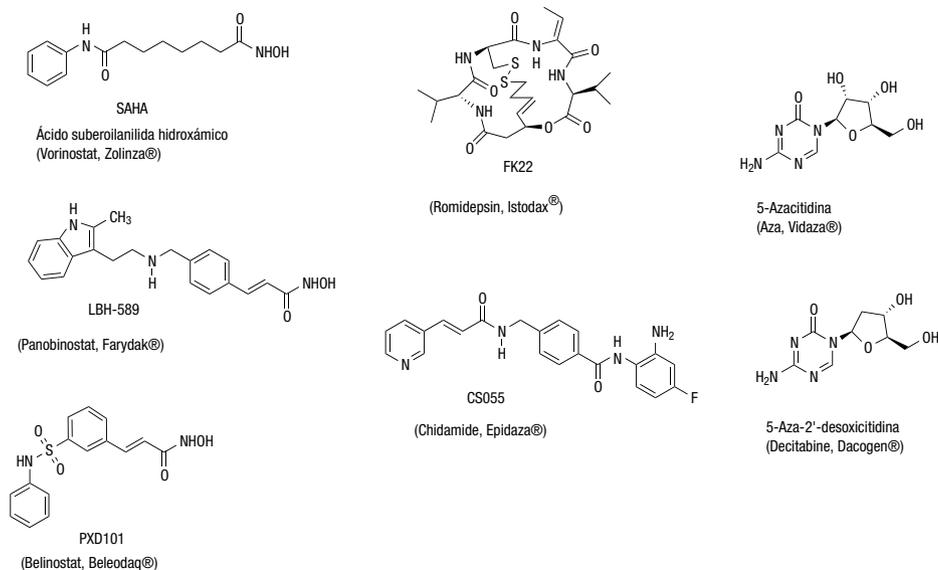


Figura 4. Fármacos que actúan sobre dianas epigenéticas

en 1994 de *Chromobacterium violaceum*.^[19] Su característica estructural más llamativa es el esqueleto de depsipéptido bicíclico con un enlace disulfuro intramolecular.

Lección 1: El pedigree de los productos naturales

La Epigenética no constituye una excepción a la hora de valorar la importancia que los productos naturales han tenido a lo largo de la Historia en el desarrollo de fármacos. En la estadística más reciente, que abarca el período 1981-2014, de los 1211 fármacos aprobados, solo el 35% son productos sintéticos, mientras el resto son productos naturales (el 6%), derivados de los mismos (26%), sintéticos miméticos (13%), así como otras categorías inspiradas en las estructuras de productos naturales.^[20] Este aparente *pedigree* de los productos naturales podría estar relacionado con el hecho de que los productos de la bio-

génesis se han seleccionado en la evolución con el objetivo de servir funciones biológicas bien definidas (en la mayor parte de los casos, desconocidas para nosotros) en los organismos. Constituyen, por ello, una colección de estructuras privilegiadas que coexisten con biomoléculas, tales como receptores, enzimas, ácidos nucleicos, etc., e interaccionan con ellas para ejercer determinadas funciones en las células que son, con toda probabilidad, diferentes de aquellas que los humanos pretendemos optimizar.

Por todas esas razones, en el programa de descubrimiento de moduladores de enzimas epigenéticas hemos centrado nuestra atención en la Naturaleza al seleccionar estructuras de productos naturales como inspiración. La Figura 5 muestra la selección de productos naturales previamente validados como moduladores epigenéticos. Se trata de un grupo de compuestos aislados de la mayoría

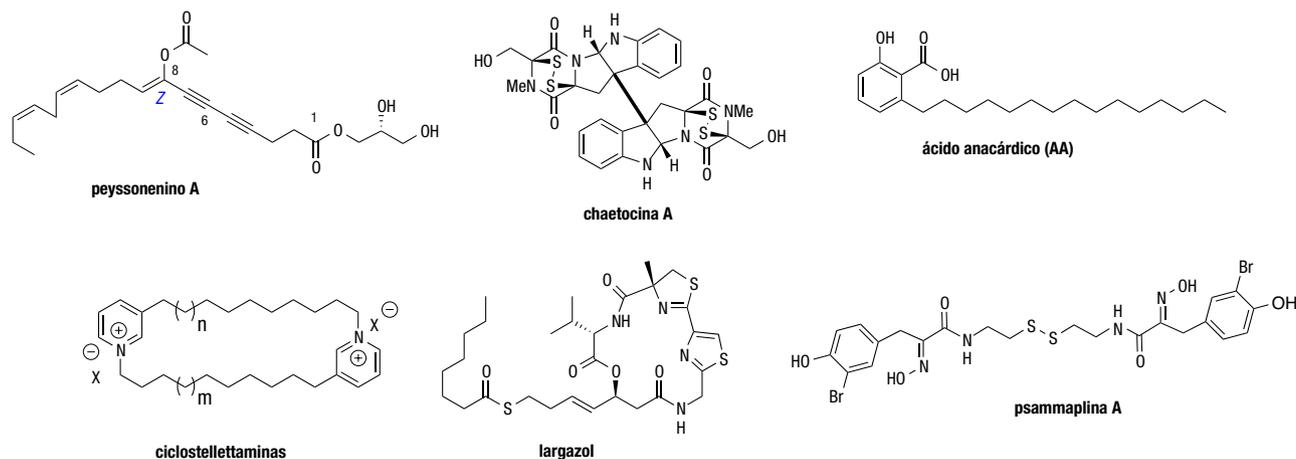


Figura 5. Estructuras de productos naturales previamente validados como moduladores de enzimas epigenéticas

de los reinos de la vida (de especies de hongos, cianobacterias, plantas, algas, esponjas) y generados por prácticamente todas las rutas metabólicas, desde alcaloides a ácidos grasos, pasando por policétidos, y péptidos no-ribosomales, aunque la mayoría tiene origen biosintético mixto. Cualquier otro grupo de seis moléculas naturales seleccionadas al azar revelaría características estructurales similares, que se resumen en dos: su diversidad y su similitud a los fármacos.

Lección 2: Diversidad y complejidad de los productos naturales

Colectivamente, los productos naturales se caracterizan, en comparación con quimiotecas combinatorias o colecciones de compuestos obtenidos de catálogos comerciales, por presentar una mayor complejidad y rigidez estructural, reflejadas en el mayor número de estereocentros, átomos de oxígeno, y dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno solvatados, así como un menor número de átomos en anillos aromáticos. Además, no presentan mayor porcentaje de incumplimiento de las reglas de Lipinski que los fármacos de origen sintético.^[20]

2. ESCRITORES DE MARCAS EPIGENÉTICAS

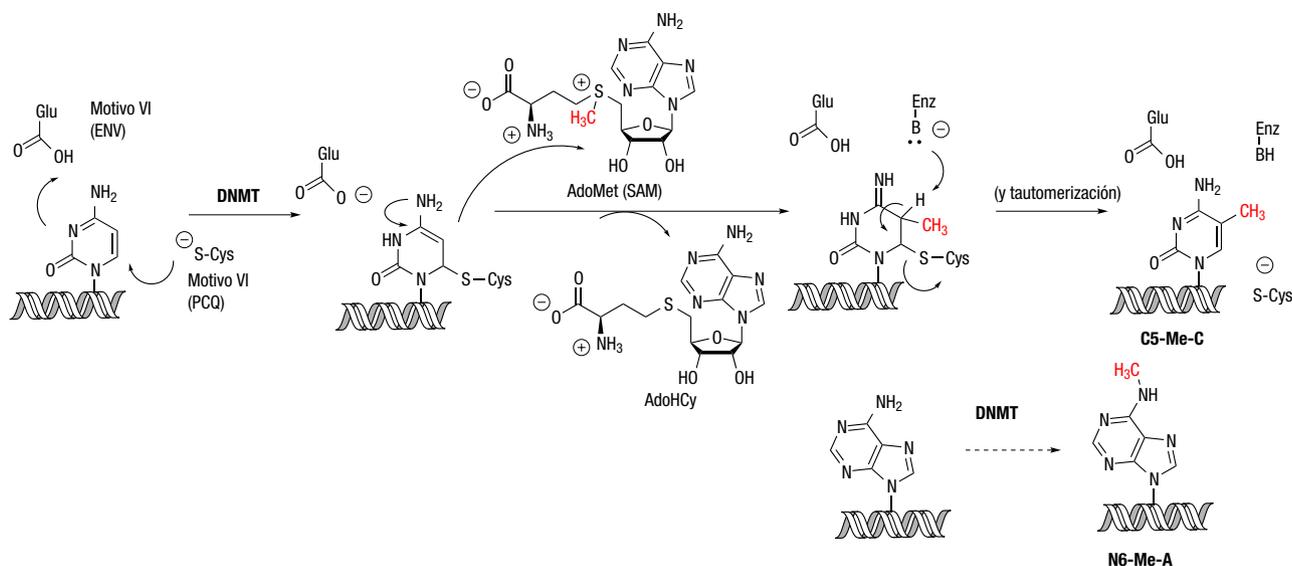
2.1. Metiltransferasas de ADN

Las metiltransferasas de ADN (DNMTs)^[5] catalizan la metilación de la posición C5 de la citosina en secuencias de nucleótidos con regiones o islas CG, así como la posición N6 de la adenina^[21] en regiones asociadas a la histona H2AX (al menos en células embrionarias de ratón)^[21b] usando como cofactor el dador universal de grupos metilo, la S-adenosilmetionina (SAM).^[22] La metilación del ADN está implicada

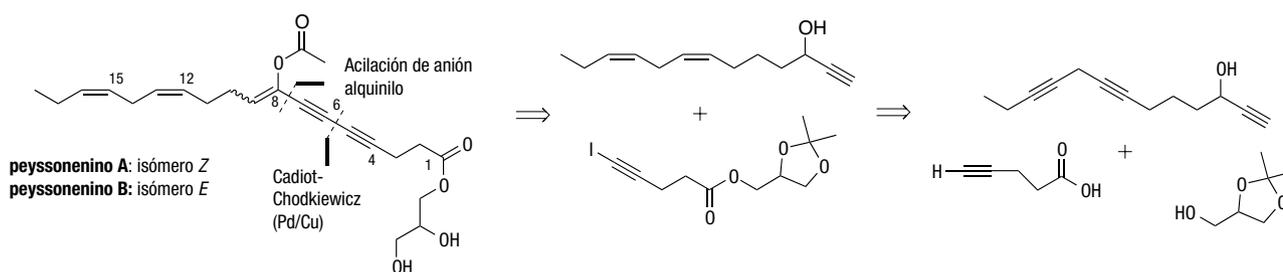
en el control de la expresión génica, la regulación de la impronta genómica/parental, la estabilización de la inactivación del cromosoma X y el mantenimiento de la integridad del genoma. También interviene en el desarrollo del sistema inmunitario y en la reprogramación celular, así como en el funcionamiento del cerebro y el comportamiento.^[5] Se han descrito dos familias de DNMT: a) DNMT1 es responsable del mantenimiento del patrón de metilación de ADN al metilar las hebras en formación; b) DNMT3A y DNMT3B son responsables de la metilación *de novo* del ADN (también DNMT1 puede cumplir esta función, mientras DNMT3A/B es capaz de metilar ADN hemimetilado); DNMT3L es un coactivante que participa en comunicaciones cruzadas con otros factores de modificación de la cromatina.^[5]

El mecanismo de metilación de citosina comienza con la transferencia del grupo metilo de SAM a una enamina intermedia formada por la adición nucleófila de un residuo de cisteína del centro activo de la proteína a la posición C6 de la citosina, asistida por la protonación en N3 por un ácido glutámico, procesos no necesariamente simultáneos. A continuación, se produce la β -eliminación del intermedio 5-metil-6-Cys-S-5,6-dihidrocitosina.^[23] La transferencia del grupo metilo parece ser la etapa limitante de la reacción, y se produce a través de un estado de transición que se ha descrito como “poco compacto”, tal y como sugiere la combinación de efectos isotópicos cinéticos y estudios computacionales.^[24]

Se ha demostrado que las células tumorales muestran, a menudo, una hipometilación global del genoma y una hipermetilación específica del ADN en ciertas regiones promotoras de genes; en particular, las regiones de los genes supresores de tumores se encuentran, normalmente, hipometiladas, por lo que la hipermetilación de esas regiones se asocia a la represión de la transcripción. Los inhibidores de las enzimas DNMTs pueden, en principio, reactivar los genes de los supresores de tumores silenciados o los de reparación del ADN, constituyendo por



Esquema 1. Mecanismo de metilación de citosina en C5 por metil transferasas de ADN (DNMT2), y estructura de N6-Me-adenina



Esquema 2. Estructura propuesta y secuencia retrosintética de los peyssoneninos A y B, inhibidores de metiltransferasas de ADN (DNMT)

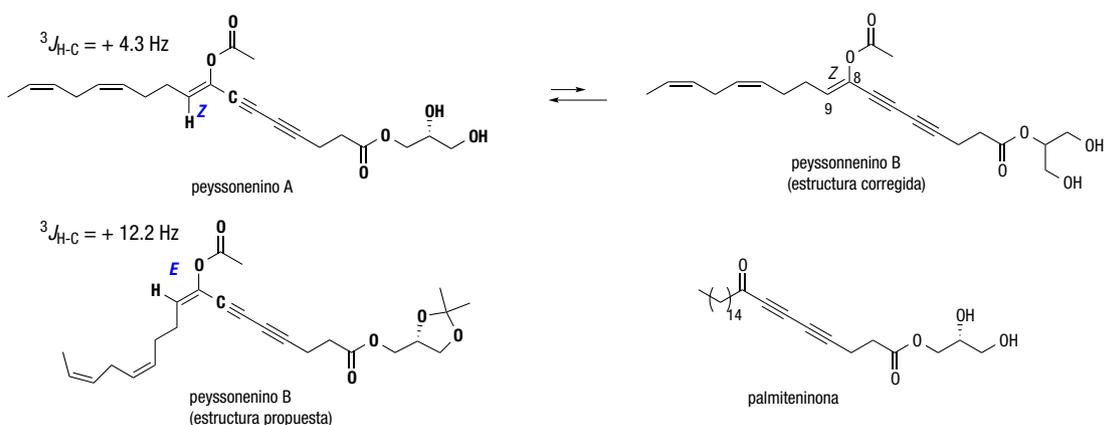
ello fármacos antitumorales prometedores,^[25] tal y como lo demuestra el empleo de azacitidina y desoxiazacitidina, los primeros fármacos epigenéticos comercializados, en el tratamiento del síndrome mielodisplástico.

Nuestra incorporación a este área de investigación comenzó con la publicación de la actividad inhibitora de DNMT mostrada por los peyssoneninos A y B, unos ácidos grasos poliinsaturados esterificados con una unidad de glicerol que fueron aislados del alga roja *Peyssonelia caulifera* en 2004.^[26] Obtenidos en cantidades insuficientes para completar su elucidación estructural, y sin otras evidencias espectroscópicas que las confirmaran, sus estructuras se asignaron a los isómeros *E* y *Z* de la unidad de dienoenoil acetato. Al ser obtenidos en escasa cantidad, ni la geometría del enolacetato ni la configuración absoluta de estos productos naturales pudieron ser determinadas de manera inequívoca.

La síntesis de las estructuras propuestas para los peyssoneninos presentaba como retos las construcción de las unidades de dieno-1,4 y de dieno-1,3, que se resolvieron mediante una semihidrogenación *cis*-selectiva del precursor dieno-1,4 formado por sustitución nucleófila de derivados propargílicos con alquinos promovida por Cu, y mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Cadiot-Chodkiewicz co-catalizada por Pd y Cu, respectivamente. Los métodos de formación del dienoenoil acetato a partir de la cetona precursora condujeron a la mezcla de los isómeros geométricos con moderada diastereose-

lectividad. La secuencia se completó con éxito para ambos enantiómeros derivados del glicerol (Esquema 2).^[27]

La asignación estructural de dichos isómeros se vio dificultada por el escaso número de señales en la región del enolacetato, que impidió la aplicación de técnicas basadas en transferencia de polarización espín-espín mediante relajación cruzada (NOE). La determinación de la magnitud de las constantes de acoplamiento a larga distancia ^{13}C - ^1H , que son mayores para el isómero *E*, permitió la asignación de las estructuras de los dienoenoil acetato *E* y *Z*.^[28] Aunque los datos espectroscópicos del último resultaron ser coincidentes con los del producto natural peyssonenino A, los del isómero *E* presentaron diferencias con aquellos publicados para el peyssonenino B. La solución a este rompecabezas se basó en la observación de la aparición de una pequeña banda en la traza de HPLC en cada intento de purificación del peyssonenino A, y que correspondía al tiempo de retención del peyssonenino B. El razonamiento mecanístico condujo a proponer que el último es, de hecho, el isómero *sn*-2 que se forma a partir del *sn*-1,3 mediante reordenamiento inducido por ácido o base, una propiedad intrínseca a los ésteres de glicerol (Esquema 3).^[27b] Además, aunque la asignación de las estereoestructuras de los productos naturales aislados no fue posible, puesto que no se llevaron a cabo estudios de determinación de la configuración absoluta (o la pureza enantiomérica), la interconversión de los derivados de glicerol en disolución permite aventurar que podrían ser racematos.



Esquema 3. Estructura propuesta y corregida del peyssonenino B, inhibidores de metil transferasas de ADN (DNMTs), y análogo derivado del ácido palmítico

De hecho, los cuatro estereoisómeros de los peysosininos son inhibidores equipotentes, aunque con actividades moderadas, tal y como se dedujo de los ensayos enzimáticos de inhibición de DNMT1. Siguiendo las rutas sintéticas exploradas para esta familia de compuestos, se preparó también una pequeña serie de análogos^[27a] de entre los que cabe destacar la palmiteninona (Esquema 3), un derivado de ácido palmítico, que se comporta como inhibidor de DNMT1 y activante de la metiltransferasa *de novo* DNMT3A. La actividad celular de este compuesto es muy intrigante, puesto que resultó ser citotóxico en células normales en comparación con las células transformadas, un perfil que podría tener aplicación en enfermedades basadas en la hiperproliferación de fibroblastos, tal como la fibrogénesis.^[29]

Lección 3: Trazabilidad biológica. Fuentes naturales de acceso limitado

La Química Sintética permite, en principio, acceder a cantidades suficientes de los productos que genera la Naturaleza, lo que es especialmente importante cuando se obtienen en cantidades minúsculas, o cuando las fuentes son perecedoras, las especies están en peligro, y su recolección es difícil. Con esa fuente inagotable de metabolitos sintéticos, los químicos pueden confirmar/rectificar las estructuras propuestas y disponer de los productos para su ensayo o evaluación biológica.

2.2. Acetiltransferasas de histonas

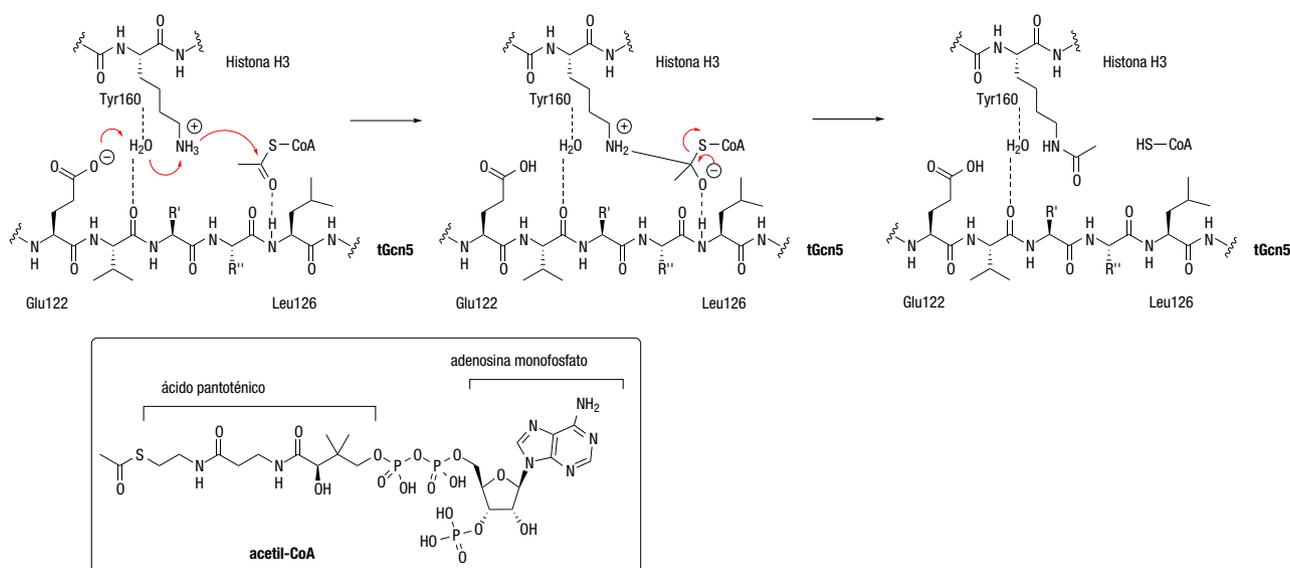
Las enzimas que transfieren grupos acetilo a residuos de lisina de histonas o KATs^[30] actúan de forma coordinada

con las enzimas que revierten esa modificación epigenética, denominadas histona desacetilasas o HDACs. La acetilación (a diferencia de la metilación) debilita las interacciones de los residuos de histona con los grupos fosfato cargados negativamente del ADN en el nucleosoma, lo que convierte a la heterocromatina compactada, que no se transcribe, en una estructura menos compacta y más relajada denominada eucromatina, accesible a la maquinaria transcripcional.^[30b, 31]

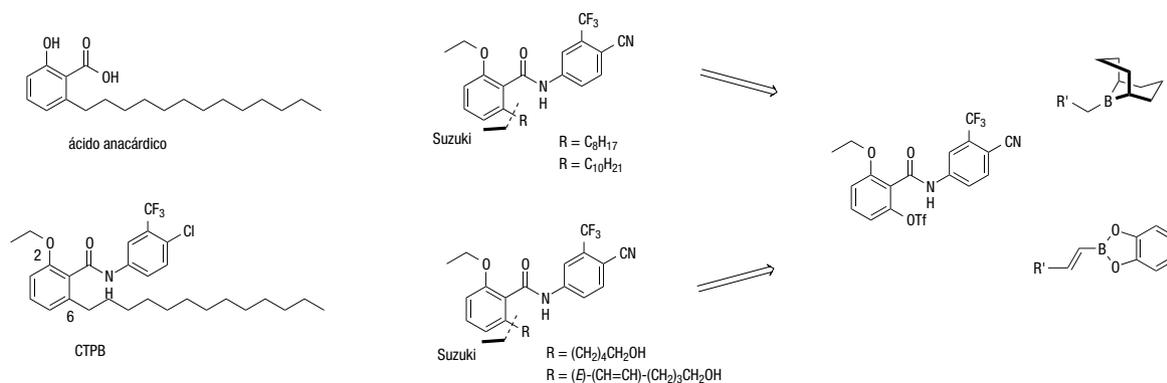
Los KATs se agrupan en siete familias^[30a] siendo las más conocidas las denominadas Gcn/PCAF, MYST y p300/CBP.^[32] Aunque todas esas enzimas requieren acetil-CoA como cofactor, el mecanismo detallado de transferencia de grupos acetilo a los residuos de lisina (se ha propuesto la formación de un complejo ternario, un proceso “ping-pong” y un mecanismo “hit and run”)^[32b, 33] podría diferir para las isoformas de las KAT (Esquema 4).

Las alteraciones en la actividad enzimática de transferencia de grupos acetilo se han asociado a la susceptibilidad a diversas enfermedades, incluyendo el cáncer, la enfermedad de Huntington, desórdenes inflamatorios, la diabetes y el SIDA.^[30a] La corrección del balance entre la acetilación y la desacetilación usando moléculas pequeñas que actúan de moduladores podría conducir a procesos de crecimiento y diferenciación celulares normales.^[34]

De entre los moduladores naturales de las KATs, se caracterizó el ácido 6-pentadecilsalicílico (ácido anacárdico, AA), componente principal del aceite de los anacardos (Esquema 5), como un inhibidor no-competitivo y poco potente de las isoformas p300 y PCAF,^[35] así como de pGcn5 de *Plasmodium falciparum*.^[36] Ciertas amidas derivadas del ácido anacárdico, en particular CTPB (*N*-4-cloro-3-trifluorometilfenil)-2-etoxi-6-pentadecilbenzamida, (Esquema 5), son potentes activantes de p300/CBP.^[35, 37]



Esquema 4. Un posible mecanismo de acetilación de lisina por la enzima KAT tGcn5. Se muestra la estructura del cofactor acetil-CoA



Esquema 5. Estructuras del ácido anacárdico y derivados de CTPB

Basados en esos precedentes, hemos preparado otras benzamidas con cadenas saturadas de menor longitud, incorporadas mediante el empleo de la reacción de Suzuki-Miyaura entre triflatos arílicos y derivados de boro con grupos saturados e insaturados, que se caracterizaron como inhibidores de p300 de similar potencia al producto natural (Esquema 5).^[38] La incorporación de otros grupos de naturaleza polar y/o insaturada a la posición C6 para mejorar la permeabilidad condujo a una mayor activación de las enzimas KAT, que alcanzó un 30% para CBP y un 200% para PCAF.^[39]

Lección 4: ¿Complementos nutricionales epigenéticos?

Dado que la Epigenética refleja cambios en la expresión de los genes independientes de la secuencia, hay un componente en esos cambios que está asociado a la nutrición; en particular, los alimentos contienen señales químicas que pueden inducir cambios fenotípicos. Además del ácido anacárdico, se han descrito actividades epigenéticas para algunos productos naturales que se ingieren en la dieta, tales como la curcumina (colorante extraído de *Curcuma longa*), ciertos flavonoides de diversos vegetales, el valproato sódico, el resveratrol (extraído de la uva), etc. ¿Hasta dónde somos lo que comemos (y bebemos)?

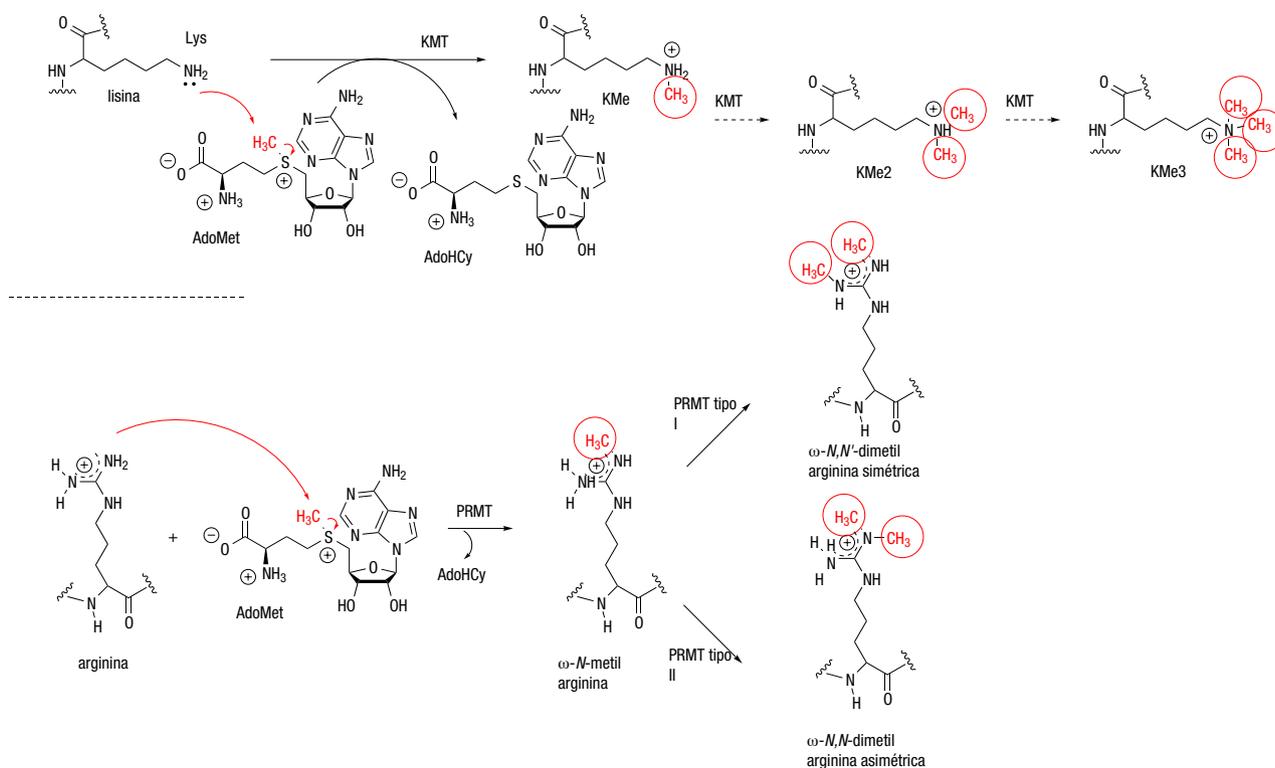
2.3. Metiltransferasas de histonas

La metilación de residuos de lisina de las histonas juega un papel epigenético fundamental en la organización de los dominios de la cromatina y en la regulación de la expresión génica. Esta marca epigenética no altera la carga total de las histonas, aunque incrementa su basicidad e hidrofobicidad, reduciendo a su vez la afinidad que presentan por moléculas aniónicas tales como el ADN. La metilación de las histonas en la cromatina está asociada a la expresión génica^[40] y, además, su consecuencia o interpretación depende de la posición que ocupan las correspondientes lisinas (y/o argininas) en las histonas: la metilación de H3K9, H3K27 y H4K20 está asociada al silenciado trans-

cripcional y a la represión génica, mientras que la misma modificación en H3K4, H3K36 y H3K79 se correlaciona con la activación transcripcional, y la metilación de H3K9 y H4K20, por su parte, interviene en la inactivación del cromosoma X.^[41] La mayor parte de las HMTasas contiene un dominio denominado SET (*suppressor of variegation 3-9, enhancer of zeste, thriitorax*).

Como muestra de la comunicación cruzada entre las diversas modificaciones covalentes de la cromatina, que en ocasiones son mutuamente excluyentes, baste señalar que la pérdida de la acetilación en H4K16 y la trimetilación en H4K20 es una etiqueta distintiva del cáncer humano.^[42] Además, la lisina metil transferasa EZH2 es uno de los componentes del complejo represivo *polycomb 2* (PRC2)^[43] y su inhibición libera la marca de inactivación transcripcional H3K9me3, lo que parece contribuir a la inducción de la apoptosis.^[44] Por todo ello, el descubrimiento y caracterización de inhibidores selectivos de alguno de los miembros de esta clase de transferasas de grupos metilo es un primer paso para el desarrollo de nuevos fármacos y, de hecho, alguno de ellos se encuentra ya en estudios avanzados en fases clínicas.^[45]

Mecanicamente, los más de 100 miembros de la familia de histona lisina metiltransferasas (HMTasas), utilizan un proceso tipo S_N2 para transferir el grupo metilo del cofactor AdoMet a un grupo amino terminal parcialmente desprotonado de la lisina, liberando S-adenosilhomocisteína (SAH, AdoHCy) (Esquema 6).^[46] Estudios computacionales recientes junto con efectos isotópicos cinéticos experimentales apoyan un mecanismo tipo S_N2 que implica la transferencia del grupo metilo de AdoMet como etapa irreversible, a través de un estado de transición en el que la partida del grupo saliente se ve retardada (2.5 Å) en comparación con el ataque nucleófilo que define el enlace en formación (2.1 Å).^[47] Las HMTasas difieren en la especificidad por el residuo de lisina y también en la capacidad de inducir procesos de mono, di, o trimetilación en el grupo ω -amino de la lisina.^[48] Por su parte, las metiltransferasas de arginina (proteína arginina metil transferasas o PRMTs) pueden producir metilación en uno de los nitrógenos de la guanidina o en dos de ellos de forma simétrica o no-simétrica, y su funcionamiento desregulado se ha asociado al cáncer.^[49]



Esquema 6. Mecanismo de metilación por HMTs

En 2005 se identificó el producto natural (+)-chaetocina A, aislado del hongo *Chaetomium minutum*, como inhibidor de la enzima Su(var)3-9, un ortólogo en *Drosophila* de la HMT Suv39h de mamíferos.^[50] Con posterioridad, se extendió su actividad inhibitoria a una pequeña serie de HKMTs que contienen el dominio SET-SU(VAR)3-9, incluyendo DIM5 y G9a, que presentan potencial utilidad para el tratamiento del mieloma.^[51]

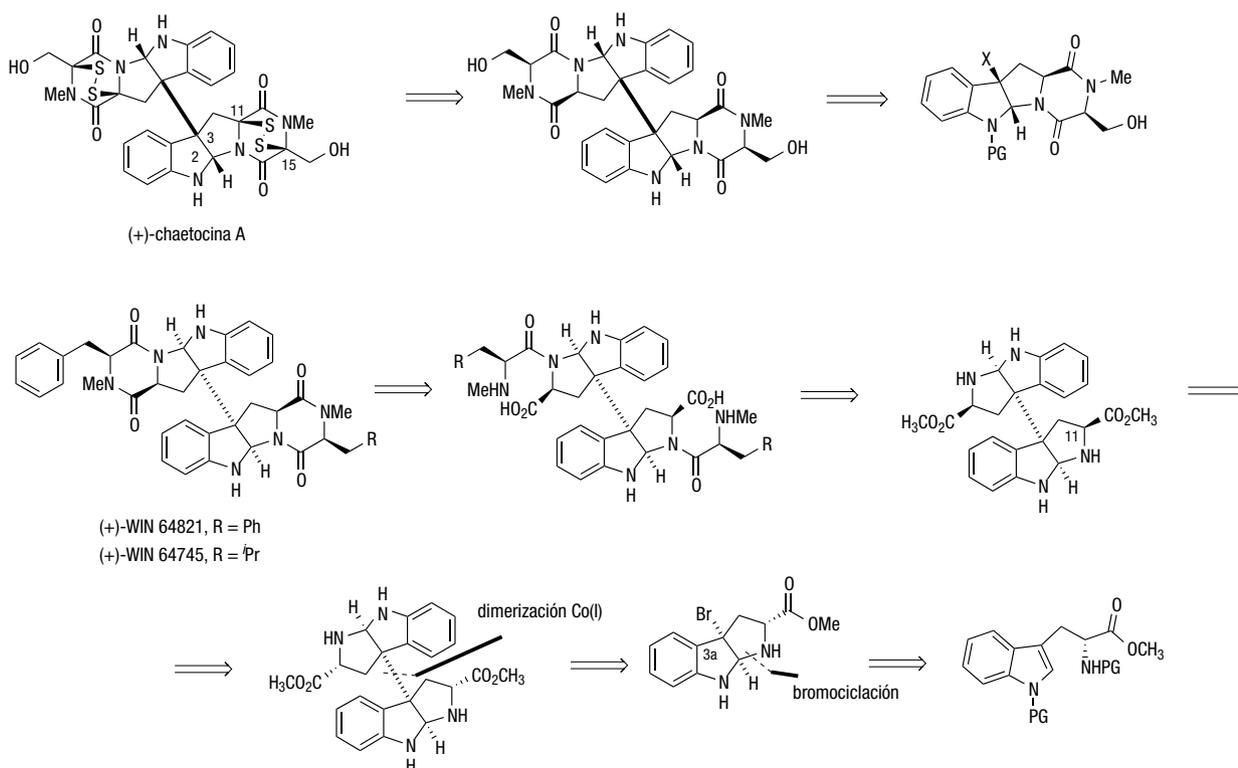
La (+)-chaetocina A (Esquema 7) es una epiditiodicetopiperazina dimérica y simétrica, que incluye un enlace C3-C3' entre estereocentros cuaternarios, y surge biogénicamente de la condensación de los aminoácidos triptófano y serina seguido de procesos de oxidación/metilación/formación del puente disulfuro. Este compuesto se acumula en las células cancerosas por medio de un proceso inhibido por la glutatona. Su actividad en el interior de la célula parece deberse a la promoción del estrés oxidativo, aunque es un inhibidor promiscuo que se enlaza covalentemente a otras proteínas y participa en vías de señalización asociadas a procesos red-ox mediante sus enlaces disulfuro.^[52] Aunque se caracterizó originalmente como un inhibidor competitivo del cofactor SAM, (+)-chaetocina A puede actuar produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS), empleando para ello un proceso red-ox en el que el anillo de ditiodicetopiperazina se reduce en el medio celular y se reoxida posteriormente.^[52]

Nuestra propuesta retrosintética a la (+)-chaetocina A planteaba postponer la formación de la epiditiodicetopiperazina a la dimerización a partir de un esqueleto de

hexahidropirrolo[2,3-*b*]indol funcionalizado en C3a. La construcción de este motivo estructural se basó en el tratamiento de ésteres de triptófano protegidos en el N como carbamatos con una fuente de bromo electrófilo (Esquema 8). Cálculos DFT confirmaron la selectividad *exo* del proceso y sugirieron un mecanismo a través de un intermedio azetidina formado al atrapar el carbocatión benfílico con el nitrógeno del enol carbamato del triptófano, seguido de un doble reordenamiento concertado (diotrópico tipo I)^[53] del bromo y el sustituyente del nitrógeno para obtener el 3-bromohexahidropirrolo[2,3-*b*]indol final como isómero *exo* mayoritario.^[54] De forma simultánea, Sodeoka^[55] completó la preparación del producto natural, y Movassaghi desarrolló un segunda síntesis de (+)-chaetocina A.^[56]

A la vista de las dudas expresadas por algunos grupos sobre la caracterización de la chaetocina A como un inhibidor no específico de KMTs,^[52] fijamos nuestra atención en la preparación de otras estructuras de hexahidropirrolo[2,3-*b*]indolil dicetopiperazinas (DKPs) diméricas.^[57] Las DKPs homo y heterodiméricas (+)-WIN 64821 y (+)-WIN 64745 (Esquema 7) son alcaloides aislados en el año 1993 de cultivos de *Aspergillus sp.* en Sterling Winthrop Pharmaceuticals. Se caracterizaron como potentes antagonistas de la sustancia P para los receptores humanos de neurocinina-I y colecistocinina B, dianas de potencial relevancia para el tratamiento de la artritis, el asma o la enfermedad inflamatoria intestinal.^[58]

La configuración relativa del estereocentro en C11 de las estructuras diméricas con respecto a los anillos de fusión es

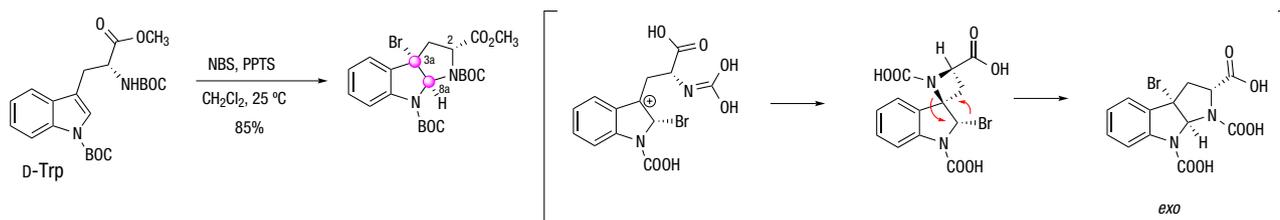


Esquema 7. Estructura de chaetocina A y otros alcaloides del grupo de las pirrolidinoindolina dicetopiperazinas, y secuencia retrosintética

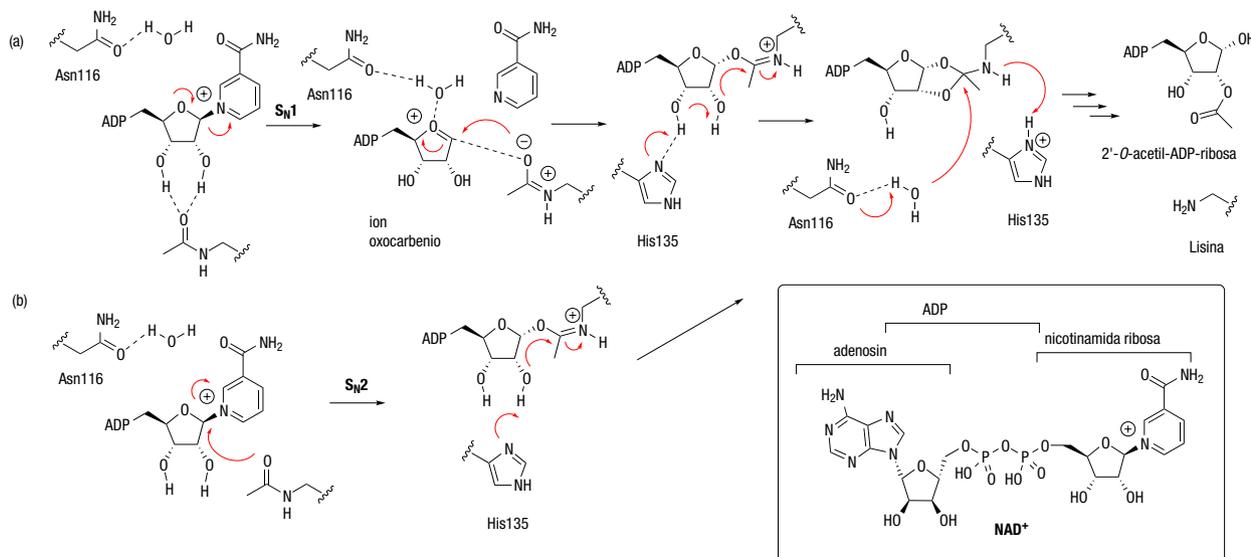
endo, lo que requirió la epimerización del producto cinético *exo*-bromopirrolidinoindolina obtenido en la ciclación con NBS para generar el producto termodinámico *endo*. La dimerización mediada por un complejo de Co(I) originó los dos centros cuaternarios contiguos en C3/C3',^[59] y la formación bidireccional de enlaces amida, desprotección y formación de la DKP proporcionó (+)-WIN 64821 (Esquema 7).^[60] Lo que tiene mayor interés sintético es que la misma estrategia permite la preparación del heterodímero C₁-no-simétrico (+)-WIN 64745 comenzando con el mismo intermedio, dado que la velocidad de formación del segundo enlace peptídico es más lenta, por lo que se pueden incorporar dos aminoácidos diferentes de forma secuencial.^[60]

Esta ruta sintética se aplicó a otros productos naturales, lo que requirió un redoblado esfuerzo sintético al tener que corregir todas las estructuras originales ya que, sin excepción, resultaron estar erróneamente asignadas.^[60b, 61]

(+)-Asperdimina (Figura 6), aislada de extractos de *Aspergillus niger* en 2004, es otro alcaloide dimérico del mismo grupo que mostró actividad antiviral contra ciertos virus (flavivirus y picornavirus) con un segmento de un nucleótido o sitio de entrada interno ribosomal (IRES) que guía la síntesis de proteínas dependiente del huésped.^[62] Tras sintetizar la estructura propuesta, así como otras correspondientes a varios diastereómeros, concluimos que los estereocentros en las posiciones C2, C3 y C11 debían presentar la configuración opuesta, lo que se confirmó al comparar los datos espectroscópicos de los productos sintético y natural.^[60b] De forma similar, se sintetizaron varios estereoisómeros de la (+)-cristatumina, aislada de extractos de cultivos de *Eurotium cristatum* EN-220, un hongo endofítico del alga marina *Sargassum thunbergii*, para finalmente corregir la configuración de los estereocentros en C2, C3 y C11.^[63]



Esquema 8. Bromociclación estereoselectiva de derivados de triptófano a bromo-pirrolidinoindolinas y estructura de los intermedios clave en el mecanismo propuesto (B2PLYP-PCM (CH₂Cl₂)/6-31G**// B3LYP-631G*).[54]



Esquema 9. Mecanismo(s) de desacetilación de lisina acetilada catalizada por sirtuinas, y estructura del cofactor NAD⁺

(HDAC4-7 y 9-10), expresada en el núcleo y el citoplasma de un pequeño número de tejidos, y que puede subdividirse en dos subclases, clase IIa (HDACs 4, 5, 7 y 9) y clase IIb (HDACs 6 y 10); y c) Clase IV, formada por HDAC11.

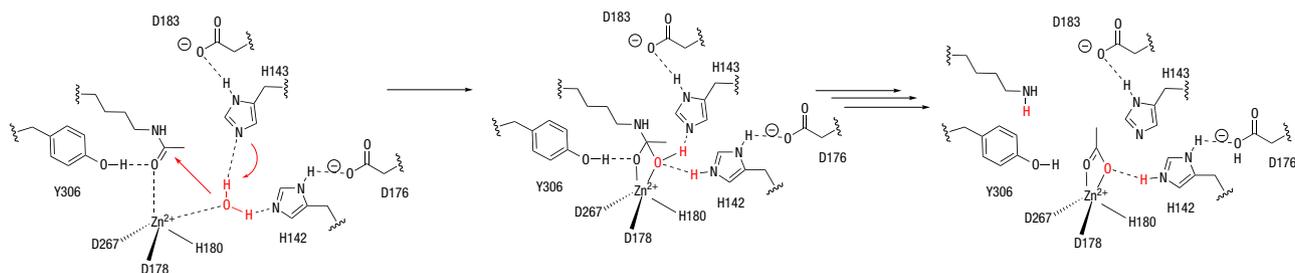
Son numerosos los estudios que relacionan la deficiente regulación de estas enzimas con el cáncer, enfermedades neurológicas y desórdenes de la inmunidad.^[69] De hecho, para la primera de las aplicaciones ya están aprobados cuatro fármacos (Figura 4), aunque se cree que los inhibidores selectivos de cada isotipo de HDAC podrían tener mejor perfil farmacológico con menos efectos secundarios que los inhibidores no selectivos.^[70]

Por otra parte, los miembros de la subfamilia de histona desacetilasas denominadas sirtuinas regulan diversas funciones celulares como la conservación del genoma, la longevidad y el metabolismo,^[71] y han sido consideradas dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer.^[72] En los mamíferos, se han caracterizado siete enzimas, SIRT1-7, que presentan un dominio catalítico conservado de unos 275 amino ácidos y difieren en su localización celular y en sus funciones.^[73]

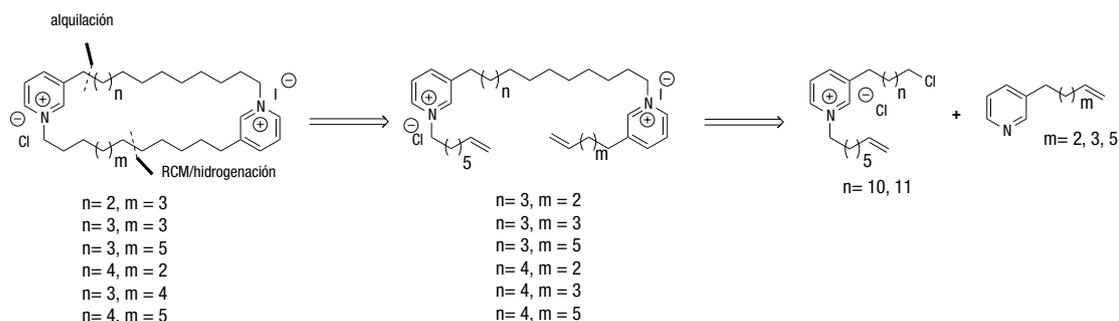
Se han propuesto mecanismos de catálisis para la desacetilación de lisinas acetiladas por las sirtuinas de tipo S_N2 y S_N1 con la formación de un intermedio *O*-alquilamidato (Esquema 9).^[74] Los estudios cinéticos sugieren que la ro-

tura del enlace nicotinamida-ribosilo se produce con participación del nucleófilo entrante (el oxígeno de la amida), y que no se forma el ión oxocarbonio intermedio.^[75] El estudio de simulación dinámica QM/MM al nivel B3LYP/6-31G(d) ha llevado a proponer un mecanismo de desplazamiento disociativo y concertado de nicotinamida como primera etapa del mecanismo de desacetilación, un estado de transición con características de ión oxocarbonio, y una rotura de enlace facilitada por la asistencia como nucleófilo de la lisina acetilada (Esquema 9).^[76]

El mecanismo de desacetilación de las HDAC clásicas (Esquema 10) consiste en la hidrólisis del grupo acetilo de la lisina asistida por la quelación al ión Zn²⁺, que también activa la molécula de agua, y por la contribución de dos sistemas de *relay* de carga, uno de ellos actuando como base general, para dar lugar al intermedio tetraédrico estabilizado por un residuo de tirosina antes de la liberación de acetato y de lisina desacetilada.^[77] Por ello, en la estructura de los inhibidores se incluye un grupo funcional (ácido hidroxámico, tiol, cetona, anilino-benzamida...) capaz de interactuar con el ión Zn²⁺ en el bolsillo catalítico de la enzima, además de una región de reconocimiento de la entrada al canal reactivo, y un conector de longitud variable que simula el tamaño y forma del sustrato nativo de lisina acetilada.^[78]



Esquema 10. Mecanismo simplificado de desacetilación de lisina acetilada por HDAC-8



Esquema 11. Estructura de ciclostellataminas naturales y no naturales, y secuencia retrosintética

Se han descubierto productos naturales que actúan como inhibidores de esta familia de enzimas epigenéticas y contienen alguno de los grupos quelantes mencionados.^[79] Por ello, resultó intrigante descubrir que los alcaloides denominados ciclostellataminas (Figura 5), una familia de sales de bispiridinio macrocíclicas aisladas de la esponja *Haliclona Sp.* y de otros organismos marinos,^[80] son inhibidores de HDACs dependientes de Zn^{2+} , a pesar de carecer de un grupo quelante de Zn^{2+} .^[81]

La síntesis de las ciclostellataminas empleó la alquilación del anión de la 3-picolina, seguido de la formación consecutiva de los iones alquilpiridinio y la macrociclación de las sales de bis-piridinio diénicas mediante cierre de anillo por metátesis (RCM). Este proceso se completó en 20 minutos, empleando irradiación con microondas a potencia constante (90 W) y permitió generar de forma casi cuantitativa las sales de bis-piridinio macrocíclicas de entre 29 y 33 átomos, como mezcla de isómeros *E/Z*. Sin purificación, la mezcla de olefinas cíclicas se hidrogenó en presencia de Pd/C para producir finalmente las ciclostellataminas A, B, D, E y G, así como otras no naturales en rendimientos casi cuantitativos (Esquema 11).^[82]

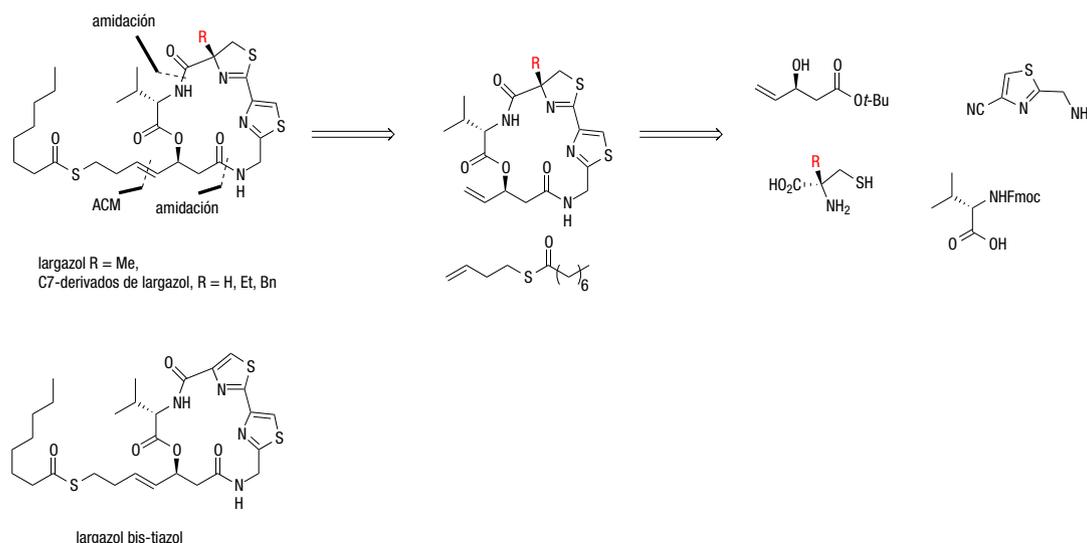
Los compuestos con estructura de bis-piridinio macrocíclicos mostraron escasa potencia como inhibidores (en el rango de concentración micromolar) con enzimas HDAC recombinantes de las clases I y II. En contraste,

los dienos precursores presentaron actividades de mayor interés. En concreto, el compuesto con $n=3$, $m=3$ se caracterizó como un inhibidor selectivo de HDAC1, mientras que su homólogo inferior con $n=3$, $m=2$ inhibió selectivamente la subclase IIa.^[82]

Lección 6: Los desvíos de las rutas sintéticas

Danishefsky se refiere a la síntesis total desviada (*diverted total synthesis*) como aquel proceso sintético por el que los químicos pueden soslayar la biogénesis y diversificar los intermedios generados a lo largo de la ruta sintética para poblar un espacio químico que no es accesible a la Naturaleza, dados los recursos biosintéticos limitados a los que tiene acceso.^[83] La síntesis química, por tanto, permite eliminar muchas de las restricciones impuestas por las rutas biogénicas, que siguen caminos de reacción universales y predecibles, al menos en la fase de construcción de los esqueletos.^[84]

El depsipéptido cíclico largazol (Esquema 12) fue aislado de una cianobacteria marina del género *Symploca sp.* en las costas de Florida^[85] y caracterizado como un inhibidor potente de HDAC.^[86] En la estructura del depsipéptido se reconocen, como elementos estructurales, el 2-aminome-



Esquema 12. Estructura de largazol y análogos en posición C-7, y secuencia retrosintética

tiliazol-4-carboxilato conectado a un anillo de metiltiazolina flanqueado a su vez por L-valina, y el fragmento de (3*S*,4*E*)-3-hidroxi-7-mercapto-4-heptenoico que cierra el depsipéptido y, a su vez, presenta el grupo tiol esterificado como tioéster de *n*-octanoilo, probablemente para incrementar su estabilidad fisiológica.

El largazol es un inhibidor potente y selectivo (GI_{50} de rango nanomolar) de una serie de líneas celulares transformadas frente a las células normales, lo que sugirió su potencial aplicación como agente antitumoral,^[85] una actividad que ha sido investigada por diversos grupos.^[87] De hecho, para comportarse como inhibidor de HDAC debe activarse *in vivo* por acción de esterasas/lipasas liberando de ese modo el tiol, que coordina Zn^{2+} .^[86]

La síntesis de largazol (Esquema 13) involucró la preparación del β -hidroxiéster alílico enantiopuro por resolución cinética mediante acilación enzimática/saponificación, y su condensación con L-valina, seguida de la desprotección y formación del enlace amida con amino-metilcianotiazol, la construcción de la tiazolina y el cierre del depsipéptido en el enlace C15(O)-C(N). La metátesis cruzada acíclica (ACM) completó la síntesis de la cadena lateral. Una secuencia similar condujo a varios análogos de largazol modificados en C7, así como el derivado que presenta un grupo 2,4'-bis-tiazol.^[88]

De manera similar al producto natural, los depsipéptidos análogos sustituidos en C7 (H, Et, Ph), así como el 2,4'-bis-tiazol, mostraron una potente inhibición de HDAC1 recombinante, así como selectividad con respecto a HDAC4. Se midieron potentes efectos pro-apoptóticos al tratar la línea celular leucémica NB4 con esos compuestos aunque, a diferencia de otros HDACis, no promovieron la diferenciación a granulocitos maduros.^[88]

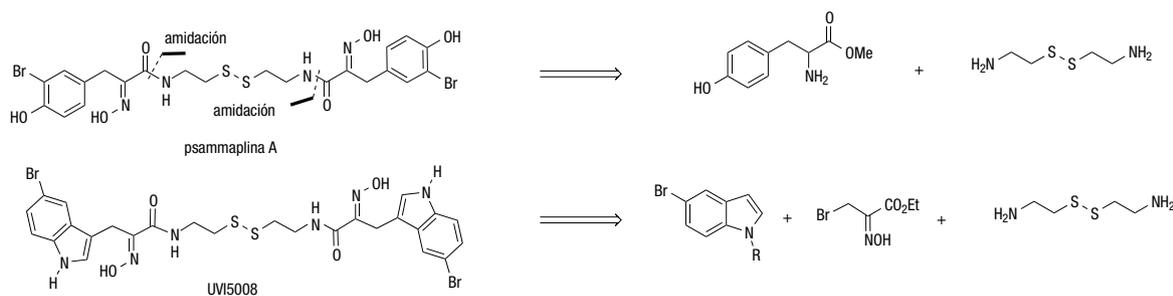
Lección 6: Procesado (edición) molecular

El extraordinario desarrollo de la metodología sintética durante las últimas cuatro décadas permite en la actualidad una mayor edición molecular (*molecular editing*)^[84] que nunca antes en la historia de la síntesis química; como consecuencia, se ha incrementado de forma extraordinaria el nivel de complejidad de las estructuras accesibles por síntesis para incorporarse a programas

de descubrimiento de fármacos. Prueba de ello es la estructura del fármaco mesilato de eribulina (Halaven[®]) obtenido por síntesis (Figura 7), un derivado del producto natural halicondrina B, aislado de la esponja *Halichondria okadai*, que contiene el farmacóforo del mismo, compuesto por diversos anillos heterocíclicos oxigenados, 19 estereocentros y gran número de grupos funcionales, que fue aprobado en 2010 para el tratamiento del cáncer de mama metastático.

La psammaplina A (Esquema 13) es un disulfuro simétrico que, de forma casi simultánea, fue aislado en 1987 por tres grupos de investigación a partir de diversas esponjas.^[89] Puede considerarse un tetrapéptido modificado de Cys y Tyr. En 2002 se evaluó de nuevo esta molécula y se documentó que posee una capacidad única de inhibir las enzimas epigenéticas HDAC y DNMT,^[90] lo que llamó nuestra atención al ser actividades enzimáticas con mecanismos muy diferentes.

La secuencia sintética desarrollada para psammaplina A y sus análogos es muy corta y en ella interviene la oxidación de tirosina al α -oximinoéster, seguido de la bromación, saponificación y condensación bidireccional con cistamina. La versátil ruta permitió llevar a cabo un estudio de relación estructura-actividad (SAR) con una pequeña quimioteca dirigida, en la que se varió la longitud de la cadena, la sustitución en la oxima y en el anillo aromático, y el grupo disulfuro/tiol. Como resultados de este estudio destacan la necesidad de mantener el disulfuro (o el tiol) para observar la actividad inhibitoria de HDAC. Sin embargo, la actividad como inhibidor de DNMT no pudo ser corroborada, por lo que psammaplina A no puede considerarse un inhibidor epigenético dual.^[91] Las modificaciones sintéticas que permitieron una mejora sustancial de la actividad y la potencia inhibitoria frente a HDAC fueron aquellas que afectaron al anillo aromático. En concreto, los derivados de haloindol resultaron ser mucho más potentes como inhibidores epigenéticos y en ensayos celulares, en particular el compuesto codificado como UVI5008. Estos compuestos se prepararon por captura del nitrosoacrilato en la posición C3 del haloindol para generar el α -oximinoéster seguido de la protección de la oxima como derivado tritilado, condensación bidireccional con cistamina y desprotección.^[92]



Esquema 13. Estructuras de la psammaplina A y del análogo UVI5008, y secuencia retrosintética

Tal como se corroboró con el producto natural, el derivado UVI5008 requiere la bioactivación para ejercer su acción biológica, al menos sobre HDAC. La Naturaleza es también sabia en el uso de “armas químicas” y tácticas de “camuflaje”,^[93] ya que el grupo quelante de Zn²⁺ está enmascarado como un disulfuro en psammaplina A (y como un tioéster en el caso de largazol), (Esquema 14) y en el fármaco romidepsina (Figura 4). Probablemente, también el diinoenol acetato de los peyssoneninos (Figura 5) sea una forma camuflada de un potente aceptor de Michael.

Lección 8: El camuflaje de las “armas químicas”

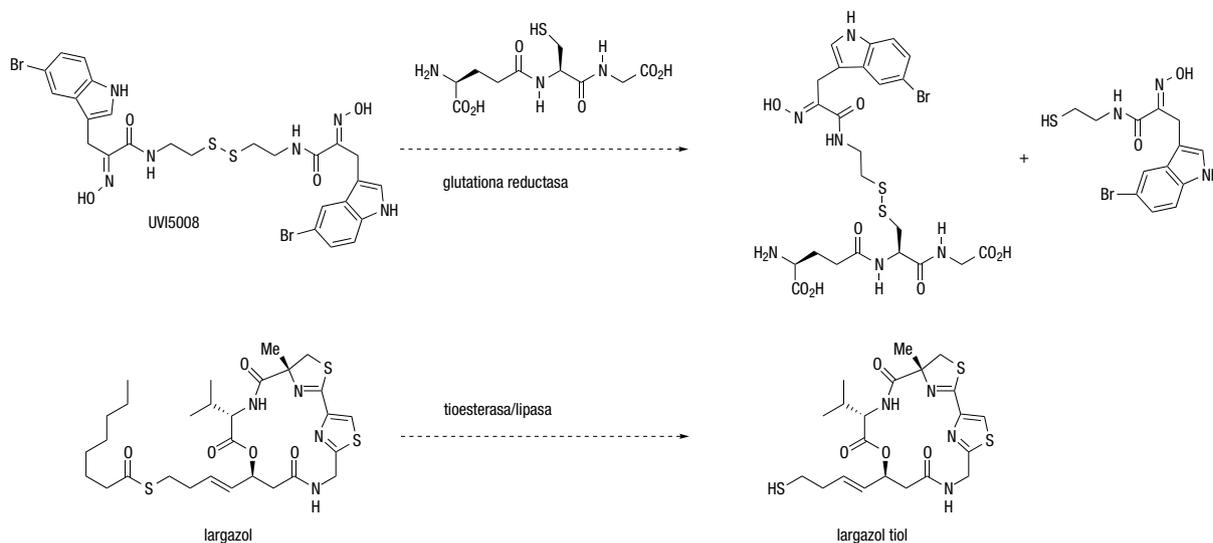
En ocasiones, los productos naturales con estructuras exquisitamente funcionalizadas y mecanismos de acción poco usuales, no son las especies activas. La Naturaleza no solo proporciona estructuras químicas complejas sino que es también una fuente de inspiración inagotable para diseñar elegantes transformaciones moleculares que ofrecen soluciones ingeniosas a la administración de fármacos.^[93]

El compuesto UVI5008 produjo la inducción de la apoptosis por activación tanto de las caspasas iniciadoras como de las ejecutoras, y también por pérdida del potencial de membrana mitocondrial en células cancerosas derivadas de leucemias (U937, Ku-812F, y K562) y tumores sólidos, como los de mama (MCF7), osteosarcoma (U2OS), próstata (DU145), colon (HCT116) y melanoma (A375).^[94] UVI5008 también ejerció una potente actividad antitumoral *in vivo*, tal como se demostró empleando, en ratones inmunocomprometidos, injertos de células de cáncer de colon humano que expresan luciferasa. Al ser tratados con dosis de 40 mg/Kg, el compuesto UVI5008

bloqueó de forma pronunciada, sin efectos secundarios aparentes, el crecimiento de los tumores HCT116, tal como se visualizó por imagen *in vivo* y se cuantificó mediante contaje fotónico directo. Se observaron resultados similares al tratar con el mismo compuesto, en presencia de estradiol, tumores generados por injertos de células de cáncer de mama MCF7 en otro modelo murino similar. Se comprobó, también, la reducción del crecimiento de tumores en modelos genéticos murinos de cáncer de mama (“MMTV-myc” y MMTV-cerbB2 b), lo que indica que el compuesto UVI5008 muestra una potente actividad anticancerosa no solo en modelos de cáncer injertado, sino también en modelos genéticos que imitan el cáncer de mama humano.^[94]

Al contrario que el producto natural psammaplina A, el derivado UVI5008 actuó como inhibidor de la DNA metiltransferasa *de novo* DNMT3A y provocó una inhibición marginal de DNMT1. Por otra parte, actuó como un inhibidor general de las enzimas desacetilasas dependientes de Zn²⁺ de clase I y de clase II. Además, UVI5008 resultó ser un potente inhibidor de las desacetilasas de clase III SIRT1 y SIRT2, con selectividad por la posición H3K56ac.^[92]

Lo que resulta sorprendente es que un solo compuesto sea capaz de inhibir tres epi-enzimas que actúan mediante mecanismos de acción tan dispares: histona desacetilasas dependientes de Zn²⁺ y de NAD⁺ o SIRT y transferasas de metilo a la citosina del ADN, por lo que este compuesto es el ejemplo más notable de polifarmacología epigenética.^[95] Es razonable asociar la potente actividad antitumoral de UVI5008 a su capacidad de inhibir simultáneamente, al menos, tres enzimas epigenéticas, HDAC, DNMT y SIRT, que podrían actuar de forma sinérgica para conseguir una mayor eficacia que la obtenida con tres compuestos diferentes utilizados en combinación.



Esquema 14. Mecanismos posibles de bioactivación de moduladores epigenéticos

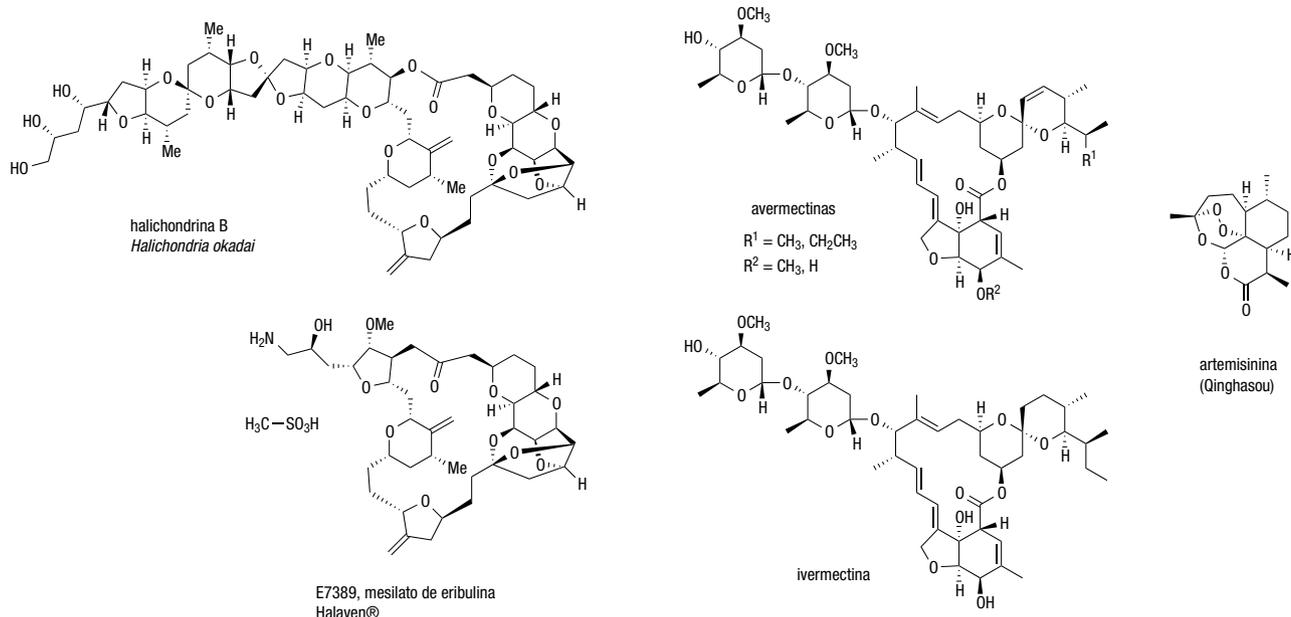


Figura 7. Estructura de los productos naturales avermectina, artemisinina y halichondrina B, y derivados (semi)sintéticos

4. CONCLUSIONES

En resumen, la Epigenética como nueva disciplina científica no es una excepción en lo referente al importante papel que los productos naturales tienen en los sistemas biológicos.^[96] Los productos naturales ya contienen farmacóforos valiosos, pero estos no han sido necesariamente optimizados por los organismos que los producen para que cumplan la función deseada por los seres humanos. Con esos esqueletos diversos, la función de los químicos consiste en identificar los elementos estructurales clave de los que depende la actividad biológica, así como aquellos fragmentos o grupos funcionales que pueden ser perjudiciales desde el punto de vista del desarrollo farmacéutico. Armados con las poderosas herramientas sintéticas contemporáneas, la complejidad estructural de muchos productos naturales puede ser abordada con éxito cuando se garantizan los recursos materiales y personales necesarios para esta actividad científica.

Lección 9: Productos naturales y descubrimiento de fármacos

Los productos naturales permiten a los investigadores en Química Médica el incorporarse a programas de descubrimiento de fármacos en etapas más avanzadas, dada la preselección estructural que la Naturaleza ha ejercido en miles de años de evolución.

En resumen, en proyectos de Química Biológica y Química Médica, los químicos sintéticos pueden proporcionar no solo el producto natural, confirmando o corrigiendo su estructura, sino también intermedios o productos derivados no disponibles en la Naturaleza al no ser sus secuencias sintéticas necesariamente fieles a las rutas bio-

genéticas. La evaluación biológica de esas colecciones de productos naturales puede dirigir los esfuerzos posteriores cuando el producto natural no posee las adecuadas características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los candidatos finales a fármacos, y este proceso iterativo puede generalmente conducir a la obtención de otras colecciones de moléculas inspiradas en la estructuras privilegiadas de los productos naturales y de sus derivados sintéticos, de las cuales pueden derivarse candidatos a fármacos.

La reciente concesión del Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2015 a William C. Campbell (Drew University, EEUU), Satoshi Ōmura (Kitasato University, Japón) y Youyou Tu (Academy of Traditional Chinese Medicine, China) por el descubrimiento de curas para enfermedades de nematodos (Ōmura-Campbell: avermectinas y su derivado semisintético ivermectina, Figura 7) y malaria (Tu: artemisinina, Figura 7) basadas en productos naturales^[97] constituye un reconocimiento justo, aunque tardío, al papel de estas moléculas en la curación de enfermedades y el aumento de la esperanza de vida de las poblaciones, y un homenaje a los químicos de productos naturales del pasado siglo que, en la mayor parte de los casos, trabajaban “enfrentándose a la materia sin ningún tipo de ayuda, a base de manos y de cerebro, de razonamiento y fantasía”.^[98]

AGRADECIMIENTOS

Los verdaderos artífices del programa de investigación expuesto son el grupo de colaboradores con los que he tenido el privilegio de compartir esta y otras aventuras in-

telectuales, cuyos nombres aparecen recogidos en las referencias. Su talento y entusiasmo por el trabajo son valores imprescindibles para abordar con éxito los proyectos de Química Orgánica Sintética. La ayuda financiera ha corrido a cargo del MINECO (SAF2010-17935 y SAF2013-48397-R-FEDER), la Xunta de Galicia (08CSA052383PR de la DXI+D+i; Consolidación 2013/007 de la DXPCTSUG; INBIOMED-FEDER “Unha maneira de facer Europa”), y la Unión Europea (EPITRON, un proyecto integrado que ha permitido llevar a cabo la caracterización de los productos obtenidos en nuestro laboratorio, sobre todo a través de una colaboración de muchos años con la Profesora Lucía Altucci -SUNAP, Nápoles y con el Dr. Hinrich Gronemeyer-IGBMC, Estrasburgo). Las Acciones COST CM1406 “Epigenetic Chemical Biology” (EPICHEMBIO; www.epichembio.eu) y CM1407 “Challenging organic synthesis inspired by Nature – from natural products chemistry to drug discovery” (<http://www.natchemdrugs.eu/>) permiten el intercambio de ideas y personal y la colaboración con otros grupos en estos dos aspectos de la investigación presentada en esta contribución.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] T. A. Brown, *Introduction to Genetics: A Molecular Approach*, Garland Science: Oxfordshire, UK, **2011**.
- [2] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/, **2015**. Ver: a) T. Lindahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8528; b) Modrich, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8490; c) Sancar, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8502.
- [3] T. O. Tollefsbol, *Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics*, Elsevier: London, **2011**.
- [4] R. K. McGinty and S. Tan, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2255-2273.
- [5] D. Schubeler, *Nature* **2015**, *517*, 321-326.
- [6] M. M. Müller and T. W. Muir, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2296-2349.
- [7] K. Helin and D. Dhanak, *Nature* **2013**, *502*, 480-488.
- [8] K. Siklenka, S. Erkek, M. Godmann, R. Lambrot, S. McGraw, C. Lafleur, T. Cohen, J. Xia, M. Suderman, M. Hallett, J. Trasler, A. H. F. M. Peters and S. Kimmins, *Science* **2015**, *350*, 651-663.
- [9] C. Roadmap Epigenomics, A. Kundaje, W. Meuleman, J. Ernst, M. Bilenky, A. Yen, A. Heravi-Moussavi, P. Kheradpour, Z. Zhang, J. Wang, M. J. Ziller, V. Amin, J. W. Whitaker, M. D. Schultz, L. D. Ward, A. Sarkar, G. Quon, R. S. Sandstrom, M. L. Eaton, Y.-C. Wu, A. R. Pfenning, X. Wang, M. Claussnitzer, Y. Liu, C. Coarfa, R. A. Harris, N. Shores, C. B. Epstein, E. Gjoneska, D. Leung, W. Xie, R. D. Hawkins, R. Lister, C. Hong, P. Gascard, A. J. Mungall, R. Moore, E. Chuah, A. Tam, T. K. Canfield, R. S. Hansen, R. Kaul, P. J. Sabo, M. S. Bansal, A. Carles, J. R. Dixon, K.-H. Farh, S. Feizi, R. Karlic, A.-R. Kim, A. Kulkarni, D. Li, R. Lowdon, G. Elliott, T. R. Mercer, S. J. Neph, V. Onuchic, P. Polak, N. Rajagopal, P. Ray, R. C. Sallari, K. T. Siebenthal, N. A. Sinnott-Armstrong, M. Stevens, R. E. Thurman, J. Wu, B. Zhang, X. Zhou, A. E. Beaudet, L. A. Boyer, P. L. De Jager, P. J. Farnham, S. J. Fisher, D. Haussler, S. J. M. Jones, W. Li, M. A. Marra, M. T. McManus, S. Sunyaev, J. A. Thomson, T. D. Tlsty, L.-H. Tsai, W. Wang, R. A. Waterland, M. Q. Zhang, L. H. Chadwick, B. E. Bernstein, J. F. Costello, J. R. Ecker, M. Hirst, A. Meissner, A. Milosavljevic, B. Ren, J. A. Stamatoyannopoulos, T. Wang and M. Kellis, *Nature* **2015**, *518*, 317-330.
- [10] a) S. L. Schreiber, J. D. Kotz, M. Li, J. Aubrey, C. P. Austin, J. C. Reed, H. Rosen, E. L. White, L. A. Sklar, C. W. Lindsley, B. R. Alexander, J. A. Bittker, P. A. Clemons, A. de Souza, M. A. Foley, M. Palmer, A. F. Shamji, M. J. Wawer, O. McManus, M. Wu, B. Zou, H. Yu, J. E. Golden, F. J. Schoenen, A. Simeonov, A. Jadhav, M. R. Jackson, A. B. Pinkerton, T. D. Y. Chung, P. R. Griffin, B. F. Cravatt, P. S. Hodder, W. R. Roush, E. Roberts, D.-H. Chung, C. B. Jonsson, J. W. Noah, W. E. Severson, S. Ananthan, B. Edwards, T. I. Oprea, P. J. Conn, C. R. Hopkins, M. R. Wood, S. R. Stauffer, K. A. Emmitte, L. S. Brady, J. Driscoll, I. Y. Li, C. R. Loomis, R. N. Margolis, E. Michelotti, M. E. Perry, A. Pillai and Y. Yao, *Cell* **2015**, *161*, 1252-1265; b) A. Huston, C. H. Arrowsmith, S. Knapp and M. Schapira, *Nat. Chem. Biol.* **2015**, *11*, 542-545; c) A. Finley and R. A. Copeland, *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 1196-1210.
- [11] a) S. J. Conway, P. M. Woster, W. J. Greenlee, G. Georg and S. Wang, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1247-1248; b) R. A. Copeland, *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 124-127.
- [12] M. Szyf, *Nat Rev Drug Discov* **2015**, *14*, 461-474.
- [13] a) W. Timp and A. P. Feinberg, *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 497-510; b) M. L. Suvá, N. Riggi and B. E. Bernstein, *Science* **2013**, *339*, 1567-1570.
- [14] N. Carey, *MedChemComm* **2012**, *3*, 162-166.
- [15] a) H. Shen and P. W. Laird, *Cell* **2013**, *153*, 38-55; b) M. Rius and F. Lyko, *Oncogene* **2012**, *31*, 4257-4265.
- [16] a) G. D. Bowman and M. G. Poirier, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2274-2295; b) H. Huang, S. Lin, B. A. Garcia and Y. Zhao, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2376-2418.
- [17] a) N. I. Vasilevich, R. V. Kombarov, D. V. Genis and M. A. Kirpichenok, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7003-7009; b) W. H. Gerwick and B. S. Moore, *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 85-98.
- [18] a) L. A. Salvador-Reyes and H. Luesch, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 478-503; b) J. W. Blunt, B. R. Copp, R. A. Keyzers, M. H. G. Munro and M. R. Prinsep, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 116-211; c) D. J. Newman and G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335; d) D. G. I. Kingston, *J. Nat. Prod.* **2010**, *74*, 496-511.
- [19] a) N. Shigematsu, H. Ueda, S. Takase, H. Tanaka, K. Yamamoto and T. Tada, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 311-314; b) H. Ueda, H. Nakajima, Y. Hori, T. Fujita, M. Nishimura, T. Goto and M. Okuhara, *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 301-310.
- [20] D. J. Newman and G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661.
- [21] a) M. J. Koziol, C. R. Bradshaw, G. E. Allen, A. S. H. Costa, C. Frezza and J. B. Gurdon, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2016**, *23*, 24-30; b) T. P. Wu, T. Wang, M. G. Seetin, Y. Lai, S. Zhu, K. Lin, Y. Liu, S. D. Byrum, S. G. Mackintosh, M. Zhong, A. Tackett, G. Wang, L. S. Hon, G. Fang, J. A. Swenberg and A. Z. Xiao, *Nature* **2016**, *advance online publication*, doi:10.1038/nature17640.
- [22] X. Cheng and R. M. Blumenthal, *Structure* **2008**, *16*, 341-350.
- [23] R. Zangi, A. Arrieta and F. P. Cossì, *J. Mol. Biol.* **2010**, *400*, 632-644.
- [24] Q. Du, Z. Wang and V. L. Schramm, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2016**, *113*, 2916-2921.
- [25] a) A. Erdmann, L. Halby, J. Fahy and P. B. Arimondo, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2569-2583; b) H. Wu and Y. Zhang, *Cell* **2014**, *156*, 45-68.
- [26] K. L. McPhail, D. France, S. Cornell-Kennon and W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1010-1013.

- [27] a) P. García-Domínguez, I. Lepore, C. Erb, H. Gronemeyer, L. Altucci, R. Álvarez and A. R. de Lera, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 6979-6987; b) P. García-Domínguez, R. Álvarez and A. R. de Lera, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4762-4782.
- [28] P. García-Domínguez, M. Martín-Pastor, A. R. de Lera and R. Álvarez, *Magn. Res. Chem.* **2010**, *48*, 543-549.
- [29] P. García-Domínguez, M. Weiss, I. Lepore, R. Álvarez, L. Altucci, H. Gronemeyer and A. R. de Lera, *ChemMedChem* **2012**, *7*, 2101-2112.
- [30] a) C. D. Allis, S. L. Berger, J. Cote, S. Dent, T. Jenuwein, T. Kouzarides, L. Pillus, D. Reinberg, Y. Shi, R. Shiekhattar, A. Shilatifard, J. L. Workman and Y. Zhang, *Cell* **2007**, *131*, 633-636; b) A. Farria, W. Li and S. Y. R. Dent, *Oncogene* **2015**, *34*, 4901-4913.
- [31] M. D. Shahbazian and M. Grundstein, *Ann. Rev. Biochem.* **2007**, *76*, 75-100.
- [32] a) B. M. Dancy and P. A. Cole, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2419-2452; b) S. C. Hodawadekar and R. Marmorstein, *Oncogene* **2007**, *26*, 5528-5540.
- [33] X. Liu, L. Wang, K. Zhao, P. R. Thompson, Y. Hwang, R. Marmorstein and P. A. Cole, *Nature* **2008**, *451*, 846-850.
- [34] a) R. P. Simon, D. Robaa, Z. Alhalabi, W. Sippl and M. Jung, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1249-1270; b) Z. Wang, C. Zang, K. Cui, D. E. Schones, A. Barski, W. Peng and K. Zhao, *Cell* **2009**, *138*, 1019-1031.
- [35] K. Balasubramanyam, V. Swaminathan, A. Ranganathan and T. K. Kundu, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 19134-19140.
- [36] L. Cui, J. Miao, T. Furuya, Q. Fan, X. Li, P. K. Rathod, X.-z. Su and L. Cui, *Eukaryotic Cell* **2008**, *7*, 1200-1210.
- [37] K. Mantelingu, A. H. Kishore, K. Balasubramanyam, G. V. P. Kumar, M. Altaf, S. N. Swamy, R. Selvi, C. Das, C. Narayana, K. S. Rangappa and T. K. Kundu, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 4527-4534.
- [38] J. A. Souto, M. Conte, R. Alvarez, A. Nebbioso, V. Carafa, L. Altucci and A. R. de Lera, *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1435-1442.
- [39] J. Souto, R. Benedetti, K. Otto, M. Miceli, R. Álvarez, L. Altucci and A. de Lera, *ChemMedChem* **2010**, *5*, 1530-1540.
- [40] a) T. Kouzarides, *Curr. Op. Genetic. Develop.* **2002**, *12*, 198-209; b) A. Shilatifard, *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 243-269.
- [41] J. C. Black, C. Van Rechem and J. R. Whetstone, *Mol. Cell* **2012**, *48*, 491-507.
- [42] M. F. Fraga, E. Ballestar, A. Villar-Garea, M. Boix-Chornet, J. Espada, G. Schotta, T. Bonaldi, C. Haydon, S. Roperio, K. Petrie, N. G. Iyer, A. Pérez-Rosado, E. Calvo, J. A. Lopez, A. Cano, M. J. Calasanz, D. Colomer, M. A. Piris, N. Ahn, A. Imhof, C. Caldas, T. Jenuwein and M. Esteller, *Nat. Genetics* **2005**, *37*, 391-400.
- [43] a) J. R. Müller, C. M. Hart, N. J. Francis, M. L. Vargas, A. Sengupta, B. Wild, E. L. Miller, M. B. O'Connor, R. E. Kingston and J. A. Simon, *Cell* **2002**, *111*, 197-208; b) B. Schuettengruber, D. Chourrout, M. Vervoort, B. Leblanc and G. Cavalli, *Cell* **2007**, *128*, 735-745; c) A. P. Bracken and K. Helin, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 773-784; d) R. Margueron and D. Reinberg, *Nature* **2011**, *469*, 343-349.
- [44] a) S. K. Verma, *Curr. Top. Med. Chem.* **2015**, *15*, 714-719; b) R. C. Rao and Y. Dou, *Nat Rev Cancer* **2015**, *15*, 334-346; c) K. H. Kim and C. W. M. Roberts, *Nat. Med.* **2016**, *22*, 128-134.
- [45] H. ú. Kaniskan, K. D. Konze and J. Jin, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1596-1629.
- [46] X. Cheng, R. E. Collins and X. Zhang, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Structure* **2005**, *34*, 267-294.
- [47] M. B. Poulin, J. L. Schneck, R. E. Matico, P. J. McDevitt, M. J. Huddleston, W. Hou, N. W. Johnson, S. H. Thrall, T. D. Meek and V. L. Schramm, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2016**, *113*, 1197-1201.
- [48] A. N. D. Scharf and A. Imhof, *FEBS Lett.* **2011**, *585*, 2001-2007.
- [49] Y. Yang and M. T. Bedford, *Nat. Rev. Cancer* **2013**, *13*, 37-50.
- [50] D. Greiner, T. Bonaldi, R. Eskeland, E. Roemer and A. Imhof, *Nature Chem. Biol.* **2005**, *1*, 143-145.
- [51] C. R. Isham, J. D. Tibodeau, W. Jin, R. Xu, M. M. Timm and K. C. Bible, *Blood* **2007**, *109*, 2579-2588.
- [52] a) F. L. Cherblanc, K. L. Chapman, R. Brown and M. J. Fuchter, *Nat Chem Biol* **2013**, *9*, 136-137; b) F. L. Cherblanc, K. L. Chapman, J. Reid, A. J. Borg, S. Sundriyal, L. Alcazar-Fuoli, E. Bignell, M. Demetriades, C. J. Schofield, P. A. DiMaggio, R. Brown and M. J. Fuchter, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8616-8625.
- [53] I. Fernández, F. P. Cossío and M. A. Sierra, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6687-6711.
- [54] C. Silva Lopez, C. Pérez-Balado, P. Rodríguez-Graña and A. R. de Lera, *Org. Lett.* **2007**, *10*, 77-80.
- [55] E. Iwasa, Y. Hamashima, S. Fujishiro, E. Higuchi, A. Ito, M. Yoshida and M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4078-4079.
- [56] J. Kim and M. Movassaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14376-14378.
- [57] a) P. Ruiz-Sanchis, S. A. Savina, F. Albericio and M. Álvarez, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1388-1408; b) A. D. Borthwick, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641-3716.
- [58] C. J. Barrow, P. Cai, J. K. Snyder, D. M. Sedlock, H. H. Sun and R. Cooper, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6016-6021.
- [59] a) M. Movassaghi, M. A. Schmidt and J. A. Ashenurst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1485-1487; b) J. Kim, J. A. Ashenurst and M. Movassaghi, *Science* **2009**, *324*, 238-241; c) J. Kim and M. Movassaghi, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3035-3050; d) J. Kim and M. Movassaghi, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1159-1171.
- [60] a) C. Pérez-Balado and A. R. de Lera, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3701-3704; b) C. Pérez-Balado, P. Rodríguez-Graña and A. R. de Lera, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9928-9937.
- [61] a) C. Perez-Balado and A. R. de Lera, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5179-5186; b) P. Lorenzo, R. Álvarez and A. R. de Lera, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2557-2564.
- [62] S. P. B. Oviden, G. Sberna, R. M. Tait, H. G. Wildman, R. Patel, B. Li, K. Steffy, N. Nguyen and B. M. Meurer-Grimes, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2093-2095.
- [63] P. Lorenzo, R. Álvarez and A. R. de Lera, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 421-423.
- [64] C. Pérez-Balado, H. Sun, C. Griesinger, Á. R. de Lera and A. Navarro-Vázquez, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11983-11986.
- [65] S. U. Lee, Y. Asami, D. Lee, J.-H. Jang, J. S. Ahn and H. Oh, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1284-1287.
- [66] G. Ding, L. Jiang, L. Guo, X. Chen, H. Zhang and Y. Che, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1861-1865.
- [67] K. C. Nicolaou and S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012-1044.

- [68] a) M. W. Van Dyke, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 511-522; b) Y. Zhang, H. Fang, J. Jiao and W. Wu, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2840-2849.
- [69] K. J. Falkenberg and R. W. Johnstone, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2014**, *13*, 673-691.
- [70] a) F. Thaler and C. Mercurio, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 523-536; b) J. H. Kalin and J. A. Bergman, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6297-6313.
- [71] a) H. Jing and H. Lin, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2350-2375; b) C. Sebastián, F. K. Satterstrom, M. C. Haigis and R. Mostoslavsky, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 42444-42452; c) J. A. Baur, Z. Ungvari, R. K. Minor, D. G. Le Couteur and R. de Cabo, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 443-461.
- [72] a) A. Chalkiadaki and L. Guarente, *Nat Rev Cancer* **2015**, *15*, 608-624; b) M. Roth and W. Y. Chen, *Oncogene* **2014**, *33*, 1609-1620.
- [73] B. Chen, W. Zang, J. Wang, Y. Huang, Y. He, L. Yan, J. Liu and W. Zheng, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5246-5264.
- [74] H. Yuan and R. Marmorstein, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 42428-42435.
- [75] B. C. Smith and J. M. Denu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5802-5803.
- [76] P. Hu, S. Wang and Y. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16721-16728.
- [77] K. Chen, X. Zhang, Y.-D. Wu and O. Wiest, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11636-11643.
- [78] P. Jones in *Histone Deacetylase Inhibitors*, Vol. Eds.: W. Sippl and M. Jung), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, pp. 185-223.
- [79] a) C. Seidel, M. Schnekenburger, M. Dicato and M. Diederich, *Genes & Nutrition* **2012**, *7*, 357-367; b) S. Tan and Z.-P. Liu, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 441-450.
- [80] N. Fusetani, N. Asai, S. Matsunaga, K. Honda and K. Yasumuro, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3967.
- [81] N. Oku, K. Nagai, N. Shindoh, Y. Terada, R. W. M. Van Soest, S. Matsunaga and N. Fusetani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2617-2620.
- [82] C. Pérez-Balado, P. Rodríguez-Graña, A. Nebiosso, A. Mini-chiello, M. Miceli, L. Altucci and A. R. de Lera, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2497-2505.
- [83] R. M. Wilson and S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8329-8351.
- [84] S. Danishefsky, *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1114-1116.
- [85] K. Taori, V. J. Paul and H. Luesch, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1806-1807.
- [86] Y. Ying, K. Taori, H. Kim, J. Hong and H. Luesch, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8455-8459.
- [87] J. Hong and H. Luesch, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 449-456.
- [88] J. A. Souto, E. Vaz, I. Lepore, A.-C. Pöppler, G. Franci, R. Álvarez, L. Altucci and Á. R. de Lera, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4654-4667.
- [89] a) E. Quiñoà and P. Crews, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3229-3232; b) A. D. Rodríguez, R. K. Akee and P. J. Scheuer, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4989-4992; c) L. Arabshahi and F. J. Schmitz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3584-3586.
- [90] Y. Park, Y. Liu, J. Hong, C. O. Lee, H. Cho, D. K. Kim, K. S. Im and J. H. Jung, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1495-1498.
- [91] J. García, G. Franci, R. Pereira, R. Benedetti, A. Nebbiosio, F. Rodríguez-Barrios, H. Gronemeyer, L. Altucci and A. R. de Lera, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3637-3649.
- [92] R. Pereira, R. Benedetti, S. Pérez-Rodríguez, A. Nebbiosio, J. García-Rodríguez, V. Carafa, M. Stuhldreier, M. Conte, F. Rodríguez-Barrios, H. G. Stunnenberg, H. Gronemeyer, L. Altucci and A. R. de Lera, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 9467-9491.
- [93] J. C. Kwan and H. Luesch, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13020-13029.
- [94] A. Nebbiosio, R. Pereira, H. Khanwalkar, F. Matarese, J. García-Rodríguez, M. Miceli, C. Logie, V. Kedingler, F. Ferrara, H. G. Stunnenberg, A. R. de Lera, H. Gronemeyer and L. Altucci, *Mol. Cancer Ther.* **2011**, *10*, 2394-2404.
- [95] a) J.-U. Peters, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8955-8971; b) R. Álvarez, H. Gronemeyer, L. Altucci and A. R. de Lera, *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 2749-2787.
- [96] D. Dhanak, *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 521-523.
- [97] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/press.html, **2015**. Ver: a) W. C. Campbell, W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10184b) S. Omura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10210. c) Y. Tu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10210.
- [98] P. Levi, *El sistema periódico*, El Aleph, Barcelona, **2004**.



8-11 Noviembre 2016

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

Química y Defensa: matrimonio de conveniencia

Manfredo Monforte Moreno

Resumen: En este artículo se muestra el papel que la química ha tenido a lo largo de la historia en la obtención de la superioridad tecnológica de los ejércitos, especialmente en los campos de los propulsores y de la metalurgia, haciendo hincapié en la Guerra Química y prestando una especial atención a la realidad española.

Palabras clave: Guerra Química, pólvora, La Marañosa, LAVEMA, OPAQ.

Abstract: This article describes the role that chemistry has had throughout history in obtaining the technological superiority of hosts, especially in the fields of propellants and metallurgy, emphasizing the Chemical Warfare with a special attention to the spanish reality.

Keywords: Chemical Warfare, gunpowder, La Marañosa, LAVEMA, OPCW.

INTRODUCCIÓN

Desde hace miles de años, la humanidad y la química han estado unidas sin percatarse de ello. Simplemente, las reacciones químicas estaban allí, sucedían, desde el fuego a los primeros pasos en la metalurgia de los metales nativos. Los avances técnicos y el dominio de los procesos de fabricación proporcionaban mejoras competitivas en forma de nuevos elementos de combate y con ellos se obtenía la recompensa de la superioridad y la capacidad de conquistar reinos o defender los propios.

Unos mil ochocientos años a.C. los hicsos, procedentes del Cercano Oriente, triunfaron ante las tropas egipcias por pequeños avances: nuevas tecnologías que dieron ventajas decisivas a los invasores, desde el uso del caballo y los carros de guerra a la introducción del arco compuesto, la armadura de escamas de bronce o las dagas y espadas curvas también de bronce, elementos que, usados adecuadamente, proporcionaron una primacía militar incontestable. Podríamos decir que desde el principio de los tiempos, LA INNOVACIÓN VENCE.

Durante el segundo milenio a.C. aparecieron los primeros objetos de hierro (distinto del hierro de meteorito dada la ausencia de níquel) en Mesopotamia, Anatolia y Egipto. Sin embargo, su uso fue al principio ceremonial pues su coste era mayor que el del oro. Algunas fuentes sugieren que tal vez fuese un subproducto de la obtención del cobre. Entre los siglos XII y X a.C. se produce una rápida transición en Oriente Medio desde las armas de bronce a las de hierro como consecuencia de la falta de estaño —necesario para fabricar el bronce—, antes que a una me-

jora en la tecnología en el trabajo del hierro. A este período, con diferentes fechas según el lugar, se le denomina Edad de Hierro, dando fin a la Edad de Bronce. En Grecia comenzó a emplearse en torno al año 1000 a. C. y no llegó a Europa Occidental hasta el siglo VII a.C. La sustitución del bronce por el hierro fue paulatina, pues era difícil fabricar piezas de hierro: localizar el mineral y fundirlo a temperaturas altas para finalmente forjarlo no eran tareas sencillas y la falta de rigor arruinaba numerosas coladas que resultaban demasiado frágiles o inútiles.

Durante la transición del bronce al hierro se descubre, casualmente como casi todos los progresos de aquel tiempo, la “carburoización” del hierro. El metal se obtenía a partir de una mezcla de hierro y escoria; se sometía después al proceso de forja eliminando la escoria y oxidando el carbono, creando el producto final con la forma deseada. El hierro así fabricado presentaba un bajo contenido en carbono y no endurecía al enfriarlo en agua. Se observó que se podía obtener un producto mucho más duro calentando la pieza de hierro forjado en un lecho de carbón vegetal, para sumergirlo enseguida —templarlo— en agua o aceite. El producto resultante, que tenía una superficie de acero con ferrita, martensita y restos de austenita, era más duro y menos frágil que el bronce al que, como hemos dicho, comenzó a reemplazar. En el período de dominación romana, cobraron enorme fama las forjas ibéricas de Bilibis y Turisona (Calahorra y Tarragona).

Ya en nuestra era, hacia el siglo VI d.C. aparece el fuego griego, un arma basada en una sustancia incendiaria utilizada por el Imperio Bizantino. Su mayor uso y difusión se daría tras las primeras cruzadas (siglo XIII). No obstante, el mismo término “fuego griego” ya había sido empleado en un arma diferente cuando el ejército romano al mando de Marco Claudio Marcelo sitió la ciudad griega de Siracusa. El cónsul y militar romano inició el asedio a la ciudad. La flota romana garantizaba el dominio del mar, pero los ataques por tierra no tenían demasiado éxito. Arquímedes, el



Subdirector General de Sistemas
Terrestres-INTA
La Marañosa, Madrid.
C-e: mmm1@oc.mde.es

M. Monforte

Recibido: 12/08/2016. Aceptado: 09/09/2016.

famoso inventor de Siracusa, probó diversos aparatos de defensa, tales como ese “fuego griego” que destruyó parte de la flota romana, mientras seguían rechazando los ataques por tierra. Un año más tarde del comienzo del sitio, los aliados cartagineses rompieron el bloqueo por mar y lograron llevar suministros a los sitiados. A pesar de ello, Siracusa cayó en manos romanas y el propio Arquímedes fue asesinado por un soldado romano.

Los bizantinos del siglo VI empleaban con frecuencia la sustancia incendiaria en batallas navales, pues era sumamente eficaz al continuar ardiendo incluso después de caer al agua, algo que proporcionaba una ventaja tecnológica que facilitó importantes victorias, especialmente la salvación de Bizancio en dos asedios musulmanes, con las que se aseguró la continuidad del Imperio, constituyendo así un freno a las intenciones expansionistas del Islam y evitando la posible conquista de la Europa Occidental desde el Este.

La impresión que el fuego griego produjo en los cruzados fue de tal magnitud que el nombre pasó a ser utilizado para todo tipo de arma incendiaria, incluidas las usadas por los árabes, chinos y mongoles. Sin embargo, eran fórmulas distintas de la bizantina, que fue un secreto de estado guardado tan celosamente durante siglos que su composición sigue sin conocerse a ciencia cierta. De hecho, sus ingredientes son motivo de gran debate; se ha propuesto, entre otros, una mezcla incendiaria de petróleo, cal viva, azufre y salitre. Pero lo importante no era el agente en sí, sino la utilización de sifones presurizados para lanzar el líquido al enemigo desde una cierta distancia tal y como se aprecia en la Figura 1.

LA PÓLVORA

El mayor avance militar proporcionado por la química vino con la llegada a Europa de la pólvora, una mezcla deflagrante utilizada como propulsor de proyectiles en armas de fuego, explosivo de mina o con fines acústicos en los fuegos pirotécnicos. La palabra pólvora se refiere concretamente a la denominada pólvora negra, compuesta por carbón, azufre y nitrato de potasio; con la aparición de los propulsores de base nitrocelulósica modernos, su denominación se extendió a éstos, a pesar de ser productos químicamente distintos.

La composición más popular de la pólvora negra es una mezcla de sólidos con un 75% de nitrato de potasio, 15% de carbono y 10% de azufre (la fórmula primigenia de los alquimistas era 6-1-1, es decir, 75%, 12,5% y 12,5% respectivamente). Todavía hoy la pólvora negra se utiliza en pirotecnia y como propulsor de proyectiles en armas antiguas, generalmente de avancarga. Las modernas pólvoras sin humo están basadas en compuestos energéticos de base nitrocelulósica (simple base) a la que puede añadirse nitroglicerina (doble base o triple si incorporan nitroglicol). Las ventajas de las pólvoras modernas son su bajo nivel de humo, el reducido depósito de pro-



Figura 1. El fuego griego usado por los bizantinos en las batallas navales

ductos de combustión en el arma y su homogeneidad, lo que garantiza un resultado consistente que asegura la precisión del tiro; son mucho más estables, insensibles y no presentan los problemas de higroscopicidad de la pólvora negra que, por sus características, ha producido infinidad de accidentes —y muertes— a lo largo de los siglos; además, al tratarse de una mezcla de sólidos, deja residuos en las armas y, al fijar la humedad, acelera la corrosión de las mismas.

Si bien las primeras aplicaciones de la pólvora negra se dieron en voladuras y minería, en el siglo XIII comienza a usarse como generador de gases impulsores en las armas. La primera referencia a su uso militar en Europa lo encontramos en 1215, en el libro *De Secretis*, de Roger Bacon. Su importancia fue tal, que ha sido el único propulsor y explosivo durante más de 600 años; exactamente hasta que el desarrollo de la química orgánica permitió sintetizar sustancias más convenientes.

De la importancia de la pólvora dio buena cuenta Lewis Mumford en su libro *Técnica y civilización* (1934), en el que enunciaba un triple efecto de su empleo: en primer lugar, el impulso definitivo de la siderurgia y metalurgia del cobre para la fabricación de tubos lanzadores (arcabuces, culebrinas, cañones...); en segundo lugar, los nuevos artefactos, sus mayores alcances y efectos, forzaron cambios en el arte de la fortificación; por último, exigió investigar para poder comprender y explicar la balística interior, lo que condujo, como efecto colateral, al descubrimiento del oxígeno y su papel en la combustión y puso



Figura 2. La pólvora negra ha sido el único propulsor y explosivo hasta la aparición del algodón pólvora en 1846



Figura 3. Fachada de la Academia de Artillería en Segovia

los cimientos del motor de ciclo Carnot u Otto —combustión interna— entre otros avances científico-tecnológicos.

A partir de los trabajos de Copérnico, Galileo y Kepler, a finales del siglo XVII nace una corriente menos filosófica y más racional de la mano de Newton, un teórico de la física obsesionado por la alquimia, así como de Leibnitz y de algunos de sus seguidores. Pero, ¿quién financiaba estos trabajos? La respuesta es fácil si pensamos cuál ha sido la tradicional aplicación de los grandes avances científicos: la guerra.

Es con la Ilustración cuando se acuña la frase “LA CIENCIA VENCE” de la mano de los antiguos artilleros, dedicados al arte de construir, conservar y usar las armas, máquinas y municiones de guerra. Muchos años después, a principios del siglo XX, se produjo la transición de arte a facultad, y algunos artilleros, aquellos que accedían a los *estudios sublimés*, se convirtieron en los primeros ingenieros españoles.

La necesidad de evitar las numerosas muertes que se producían entre los fabricantes de pólvora y sus usuarios en el campo de batalla y a bordo de los buques, y como consecuencia de la recién iniciada Carrera de Indias, comienza en España el estudio de las ciencias relacionadas con el disparo: balística, química, metalurgia, termodinámica..., lo que lleva a la creación de las primeras academias especializadas, pues la universidad apenas trataba estas materias. Así, en 1542 comienza su actividad la de Burgos. Le siguen Sevilla, Barcelona, Cádiz..., y en 1764, el Real Colegio de Artillería de Segovia, que constituye un extraordinario ejemplo de convivencia entre ciencia, tecnología y servicio a la Corona.

Como Jefe de Estudios del Real Colegio —hoy es la Academia Militar más antigua del mundo de las que siguen en funcionamiento— se sitúa a un jesuita, el Padre Eximeno, cuya primera lección es toda una declaración de intenciones y ejemplo de altura intelectual y moral. Invito a los lectores a leer su discurso en Internet, donde podrán encontrarlo con facilidad. 250 años después de que aque-

lla “oración” fuese pronunciada, sus párrafos volvieron a escucharse en el discurso pronunciado con motivo de tal celebración ante su Majestad el Rey Juan Carlos I, el 16 de mayo de 2014, corriendo su lectura a cargo, como no podría ser de otra manera, del entonces Jefe de Estudios —hoy director—, Coronel don Javier Alonso Bermejo. Quien escribe estas líneas tuvo la fortuna de estar presente en dicho acto, donde también se produjo el homenaje de la Real Academia de Ingeniería a la Academia de Artillería con motivo de su aniversario.

Tanta importancia se le dio a la ciencia en aquel centro docente, que se contrataron a los mejores tecnólogos y científicos de la época. Gracias a esa visión, se pudo contar con ilustres profesores, entre los que destaca el nombre de Louis Proust, que impuso la condición de contar con alumnos civiles además de militares y no escatimar en medios. Todavía se conservan en Segovia los utensilios de platino con los que pudo enunciar la famosa Ley de Proust o de las Proporciones Definidas (1804).

En 1783 Proust había asistido al primer vuelo parisino de un ingenio aerostático cautivo (globo Montgolfier) junto a su buen amigo Rozier, repitiendo dicha experiencia en 1792 en El Escorial con materiales fabricados en la Academia de Artillería; el ingenio fue volado por un capitán y dos cadetes alumnos. No es extraño que fueran químicos y artilleros los primeros aeronautas, pues conocían bien los procesos de fabricación del hidrógeno y su comportamiento físico.

El Real Colegio creó a finales del siglo XVIII la Casa de la Química anexa al Alcázar de Segovia. Allí, se enuncia la citada Ley de Proust y se publican los primeros *Anales de Química* de Segovia (1801, 1805), de alguna manera precursores de los *Anales de Química* que publica la Real Sociedad Española de Química y a uno de cuyos números va destinado este trabajo.

Durante todo el siglo XVIII y posteriores, proliferan por toda la geografía española las fábricas de materiales para la



Figura 4. Luis Proust profesor del Real colegio de Artillería de Segovia

guerra: donde había salitre y agua para mover las prensas, las fábricas de pólvora, y donde había mineral de hierro o cobre y madera que quemar, las fundiciones. Hacia finales del siglo XIX, las exigencias de los ejércitos modernos inciden en la necesidad de asegurar la calidad de los suministros, lo que lleva a crear laboratorios especializados en la metrología, el *análisis químico*, la balística y demás disciplinas relacionadas con el armamento y los pertrechos de combate.

Como anécdotas de la evolución habida en España, cabe destacar la entrada en funcionamiento (1848) de los dos primeros hornos altos de España, el Daoiz y el Velarde, en Trubia, Oviedo. Con ellos empezó a usarse carbón mineral —coque— en lugar del tradicional carbón vegetal cuya producción, junto a la construcción naval a base de madera, había deforestado inmensas áreas de las tierras españolas. También fueron usadas las fundiciones para fines más pacíficos, como la fabricación en 1865 de los leones del Congreso de los Diputados (también llamados Daoiz y Velarde, ¡cómo no!) a uno de los cuales le faltan sus atributos masculinos, pero no por error del fundidor militar, sino porque representan a dos dioses de la mitología griega (Hipómenes y Atalanta, los mismos que tiran del carro de la diosa Cibele), uno de los cuales es hembra a pesar de la melena que adorna a ambos.

LAS ARMAS QUÍMICAS

La pólvora y la metalurgia no fueron los únicos productos bélicos en los que la química jugó un papel esencial. Unos trescientos años a.C. ya se habían contaminado manantiales para impedir el acceso al agua de poblaciones o ejércitos acampados, y en el siglo XIII de nuestra era se utilizaron mezclas como el llamado óleo repelente (trementina, azufre y excrementos humanos, nombre que no puede ser más apropiado). Conforme se avanzaba en el conocimiento, se incorporaban nuevas sustancias al campo de batalla, como las bombas incendiarias de trementina y nítrico del siglo XVII. A finales del siglo XIX proliferan los compuestos que pueden ser utilizados en armas denominadas de “agresivos químicos”, razón por la que el 22 de julio de 1899 la Conferencia de la Haya prohíbe el uso de proyectiles con gases asfixiantes o deletéreos (venenosos).

A pesar de la prohibición, el reconocido científico alemán Walther Nerst (el mismo de la ecuación que mide el potencial de reducción de un electrodo fuera de las condiciones estándar), convence a los gobernantes alemanes de las ventajas estratégicas de su uso. Pero, ¿quién podría llevarlo a la práctica? Pues otro reconocido científico, Fritz Haber, uno de los autores, junto a Bosch, del método alemán la fijación del nitrógeno y la producción de amoníaco; Haber era por aquel entonces director del Instituto para la Química y la Electroquímica Kaiser Guillermo de Berlín; la necesidad de obtener amoníaco para la fabricación de los nuevos explosivos nitrados se debía a que su fuente natural, el nitrato de Chile, estaba en manos exclusivas de



Figura 5. Bidones cargados con cloro líquido usados en la Primera Guerra Mundial por ambos bandos

los británicos. Haber introduce o ayuda a introducir el concepto de ARMA QUÍMICA.

Sin estar documentado oficialmente, hay testimonios de que un primer empleo de proyectiles conteniendo carga química (lacrimógenos) fue realizado por el ejército francés durante la denominada Batalla de las Fronteras en agosto de 1914 para detener el avance alemán sobre la frontera loreno-alsaciana.

También hay referencias al uso de proyectiles cargados con este tipo de sustancia por parte del ejército alemán, concretamente el 27 de octubre de 1914 bajo el nombre genérico de *Ni*, Nies-Geschoss (proyectil estornudante). Posteriores referencias citan su empleo en varios frentes entre enero y marzo de 1915.

Oficialmente, la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ) considera que el primer ataque químico fue realizado por Alemania el 22 de abril de 1915 en Yprès, cerca de la frontera franco-belga.

Básicamente se disparaban proyectiles de artillería cargados con sustancias líquidas. El problema práctico: se precisaban contenedores internos de plomo difíciles de introducir en los vasos de acero. Por ello, pronto se recurre al uso de cloro líquido en olas.

Haber se desplaza al frente con unidades formadas por químicos y meteorólogos protagonizando una primera acción en la que se despliegan 6.000 botellas de cloro para cubrir un frente de 6 km y una profundidad de hasta 14 km. Como resultado de aquél ataque se produjeron 6.000 bajas franco-canadienses, pues aquellos desgraciados no contaban con protección alguna.

Ante tal ataque, el británico (irlandés de nacimiento) Lord Kitchener, Secretario de Estado para la Guerra, apremió a la metrópoli la fabricación de respiradores (tapones de algodón impregnados de urea). Las mujeres



Figura 6. Protecciones usadas por un soldado y su montura

inglesas fabricaron más de 100.000 de ellos en un solo día trabajando 24 h hasta caer extenuadas —es un hecho que las dos guerras mundiales fueron ganadas por las retaguardias, es decir, por las mujeres y su voluntad de vencer y ayudar—. Cuando estos elementos escaseaban, se requería a los soldados a usar pañuelos impregnados en su propia orina. Pero contra tales elementos de protección, pronto reaparecerían junto al cloro los agentes lacrimógenos (bromuro de bencilo y xililo, cloroacetona y bromoacetona), que hacían al respirador contra el cloro ineficaz al dejar los ojos expuestos.

La escalada químico-armamentista no se detiene, y a finales de 1915 Francia comienza a usar ácido cianhídrico y fosgeno (oxiclorigenuro de carbono) en el frente estabilizado de Verdún, en febrero de 1916. Como consecuencia de estos primeros ataques aliados, el general Deimling, Jefe del Servicio Químico de Gases alemán, escribe un mensaje a su Estado Mayor: “para contestar a los peligrosos tiros franceses sólo dispongo de granadas cargadas con agua de colonia”.

En abril de 1917 se usaron por vez primera los proyectores ideados por el capitán británico Livens, consistentes en tubos enterrados en el suelo con cierta inclinación que permitían lanzar hacia el enemigo recipientes cargados de agresivos sin necesidad de emplear cañones. Mientras los aliados usaban fosgeno, los alemanes lanzaban difosgeno (Perstoff o, por su filiación militar, cruz verde).

En septiembre de 1917 Alemania comienza a usar agentes irritantes (difencilcloroarsina o cruz azul), pero al no considerarlo un agente definitivo, trata de dejar el terreno contaminado, razón por la que aparecen los agresivos vesicantes, como el sulfuro de etilo diclorado, denominado por su olor GAS MOSTAZA y, por su lugar de empleo, Yprès, IPERITA. Filiación militar, cruz amarilla. Se disparan entonces las investigaciones sobre las arsinas debido a su gran poder penetrante. La idea omnipresente era neutralizar los medios de protección que pudiera desplegar el enemigo.



Figura 7. Ataque con gas cloro en la Primera Guerra Mundial

Es curioso leer documentos posteriores a la Primera Guerra Mundial y observar el efecto de “deslumbramiento” que había producido el empleo de las armas químicas en el campo de batalla, razón por la que numerosos países emprendieron una carrera para contar con los mejores productos que la química pudiera proporcionar. Vale la pena recordar aquí la reflexión del General Izquierdo:

“La aparición de toda arma nueva produce siempre, entre la opinión y aún entre los profesionales, un sentimiento de repulsión denominado bayardismo, pues el célebre caballero Bayardo, sin miedo y sin tacha, sentía auténtica repugnancia ante las armas de fuego, como antes ocurriera con la ballesta”.

Y es que es sabido que la ballesta fue la primera arma que ponía la vida de los caballeros con armadura al alcance de los plebeyos, al atravesar sus flechas tan complejas protecciones, lo mismo que ocurrió con la irrupción de



Figura 8. Soldados alemanes preparando lanzadores Livens

las primeras armas de fuego gracias a su alcance y la posibilidad de batir al enemigo sin exponerse a su vista.

Una clasificación de los agentes de guerra química, en base a sus efectos toxicológicos, sería:

- Agentes asfixiantes: Cloro, fosgeno, difosgeno.
- Agentes lacrimógenos: bromuro de bencilo, cianuro de bromobencilo, cloroacetofenona y cloropirina.
- Estornudógenos: difenilcloroarsina y difenil-aminocloroarsina.
- Agentes hemotóxicos: cianuro de hidrógeno, agente Cyclón B —usado en las terribles cámaras de gas nazis— y cloruro de cianógeno.
- Vesicantes: mostazas de azufre (iperita), mostazas de nitrógeno y lewisitas.
- Neurotóxicos: tabún, sarín, somán y VX.
- Incapacitantes: BZ (bencilato de 3-quinuclidinilo) y LSD (ácido lisérgico).

Otra clasificación atiende a sus características, como su persistencia, volatilidad, límite de actividad, soportabilidad e índice de mortalidad entre otras, algunas de ellas muy dependientes del sujeto receptor.

Hoy, afortunadamente, los avances químicos han incidido en los elementos de protección y abandonado el desarrollo de nuevos agresivos químicos, dedicando su esfuerzo a líneas de trabajo como:

- Desarrollo de sustancias fumígenas de ocultación (visible y multiespectral).
- Desarrollo de Equipos de Protección Individual.
- Desarrollo de tejidos.
- Desarrollo de pinturas anti-radar e IR.
- Desarrollo de materias activas.
- Desarrollo de sistemas de generación de energía.
- Nuevos combustibles y lubricantes.
- Nuevos sistemas de producción de energía: baterías, pila combustible...
- Desarrollo farmacológico y de prevención.
- Defensa química y detección remota.
- Desarrollo de descontaminantes químicos.
- Mejor respuesta a condiciones climáticas extremas de los materiales.
- Nuevos materiales: nanocomponentes, sinterizados, nuevas aleaciones, grafeno, impresión 3D...

ARMAS QUÍMICAS Y DEFENSA EN ESPAÑA

Recién acabada la Gran Guerra, el Rey Alfonso XIII planteó en 1920 al Ministro de la Guerra la necesidad de contar con capacidad de fabricación de armas químicas y del correspondiente equipo de protección individual, pues temía que hubiese que recurrir a ellos en las guerras del norte de África, cuyo final se antojaba incierto. Así, el 16 de agosto de 1921, el Consejo de Ministros destinó 14 Mpta

(84.000 €) para la instalación de una nueva fábrica para satisfacer las necesidades manifestadas por la Corona. Por discreción se encargó la tarea al “museo de artillería”. Todos los informes técnicos y militares que se solicitaron desaconsejaban el proyecto haciéndose eco de la prohibición de uso de tales ingenios surgida de la Conferencia de la Haya (1899). Tras la dimisión del coronel Tolosa, jefe del museo, el proyecto venció las últimas trabas y arrancó finalmente.

El alcance inicial de la instalación se resumía en una capacidad de producción nada desdeñable (con purezas objetivo superiores al 90-98%):

- 1.500 kg /día de fosgeno.
- 1.250 kg/día de etildicloroarsina.
- 1.000 kg/día de iperita.

Nació así la Fábrica Nacional de Productos Químicos, para cuya localización deberían cumplirse una serie de condiciones:

- Situarse cerca de un río capaz de proporcionar un caudal mínimo constante de 60 litros por segundo en cualquier época del año.
- Disponer de una estación de vía férrea en las proximidades.
- Ubicarse en una zona no habitada de 6 x 7 km (cifras curiosas, por cierto) y carecer de cultivos, tanto de secano como de regadío.
- Estar centrado en la península para que el transporte de las materias primas no resultase oneroso.
- En cualquier caso, el lugar debería estar alejado de costas y fronteras (como las demás fábricas militares, dada la posibilidad de conflictos vecinales o desembarcos).

Tras visitar diversas ubicaciones, se elige La Marañosa, a unos 30 km al sureste de Madrid, finca de 700 Ha adquirida por 180.000 Pta (1.100 €). Se compran los terrenos, se desaloja un campo de lanzamiento de veleros para vuelo sin motor (todavía quedan registros gráficos de su actividad y restos de las construcciones) y se instalan bombas que aprovechando el caudal del río Jarama, elevan el agua hasta un depósito que facilita su distribución posterior por gravedad. La estación de bombeo y el depósito todavía funcionan hoy gracias a la concesión de la Cuenca Hidrográfica del Tajo. Se inician las obras de un ferrocarril de vía estrecha que nunca llegó a circular, aunque quedan puentes y algunas zanjas que dan testimonio de los trabajos realizados y se busca un suministrador que aporte la tecnología necesaria; en este caso, una empresa alemana.

Transcurridos ocho años desde el pistoletazo inicial, hacia 1928 no se había producido ni un gramo de producto final, aunque se avanzaba en la puesta a punto de las instalaciones. Se sucedían las pruebas sobre lotes piloto pero, o no se conseguía la pureza requerida o fallaban los agitadores, o un reactor se recalentaba... en fin, los problemas



Figura 9. Bote fumígeno fabricado en La Marañosa

asociados a un proyecto sumamente ambicioso y de escaso apoyo institucional y económico.

No consta en las actas de la planta que se fabricasen cantidades significativas de agresivos químicos, salvo los lotes de prueba, alguno de cuyos restos afloraron en 2006 como consecuencia de la construcción del Instituto Tecnológico de La Marañosa, hoy integrado en el Instituto Nacional de Técnica Aeroespacial —INTA—. Aquellos vestigios, en pequeñas cantidades, fueron neutralizados y eliminados de acuerdo con los protocolos y la legislación medioambiental vigente. Lo que sí parece cierto es que La Marañosa proporcionó materias primas para la fabricación de ingenios con carga química a las unidades del norte de África, aunque su empleo, si es que lo hubo, debió ser escaso y de bajo efecto.

En mayo de 1937, ante el avance hacia Madrid del Ejército sublevado, la fábrica se traslada a Concentaina donde permanece hasta el final de la guerra con baja actividad y escasa documentación de la misma. El mismo año de 1937, se organiza una fábrica de fosgeno, gas lacrimógeno y detectores de gas en Cortes (Navarra). Con el final de la Guerra Civil española, todos los medios de producción se concentran nuevamente en La Marañosa, donde en 1941 se crea el Centro de Defensa Química de La Marañosa y se desecha definitivamente la idea de fabricar agresivos químicos. En los años 70 se crean los Departamentos de Química y de Artificios y Municiones Especiales, y en la década de los 90 el Departamento de Defensa NBQ. En el campo de la Defensa Química, cabe destacar el diseño y fabricación de la máscara de protección NBQ, modelo M6-87, que estuvo en dotación en el ejército español durante más de 20 años.

A nivel internacional, y tras la Conferencia de La Haya de 1899, en 1925 se firma en Ginebra el Tratado de prohi-

bición de armas químicas, pero no es hasta 1993 cuando, con el decidido impulso de Naciones Unidas, se abre para su firma la Convención sobre las Armas Químicas, la cual entrará en vigor en 1997. Ese mismo año, se crea la Organización para la Prohibición de Armas Químicas (OPAQ) con sede en La Haya, Países Bajos, encargada de velar por el cumplimiento de la Convención. Actualmente este acuerdo internacional está ratificado por 192 Estados Parte, a excepción de Corea del Norte, Sudán del Sur, Egipto e Israel.

Aunque parece que la OPAQ ha avanzado mucho en el control de las materias primas y la destrucción de los arsenales y depósitos, en este último verano de 2016 sigue habiendo denuncias sobre el uso de cloro en Siria. Debido a los esfuerzos realizados desde su creación y a su actuación en la guerra de Siria, la OPAQ recibió el Premio Nobel de la Paz en 2013.

Los españoles podemos sentirnos orgullosos, pues contamos con el Laboratorio de Verificación de Armas Químicas (LAVEMA), uno de los 19 designados por la OPAQ y el único de habla hispana, razón por la que se le ha encargado formar a los científicos de Latinoamérica y Caribe en cuanto a legislación y procedimientos técnicos de análisis y síntesis en materia de agresivos químicos y sustancias relacionadas, así como crear y liderar una red de laboratorios de habla hispana.

El LAVEMA (establecido en el Campus La Marañosa del INTA) cuenta con un equipo entusiasta y altamente cualificado que aborda los nuevos retos que continuamente plantea la OPAQ, como es el caso de incrementar las capacidades, hasta ahora sobre muestras medioambientales, a muestras biomédicas, algo que supondrá una profunda transformación en cuanto a equipos y métodos de trabajo. Para ello, seguirá contando con la inestimable colaboración del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid y el apoyo continuo de la Autoridad Nacional para la Prohibición de las Armas Químicas (ANPAQ).



Figura 10. Logotipo de la OPAQ



Figura 11. Equipo humano del LAVEMA



Figura 12. Acreditaciones del LAVEMA

Muy a nuestro pesar, el conocimiento científico de los químicos no siempre ha estado al servicio del bien común o del interés de los estados, e Internet constituye hoy una poderosa herramienta para el bien y para el mal. Por la “red oscura” circulan recetas para la fabricación de sustancias de todo tipo y compuestos explosivos fabricados con reactivos disponibles en droguerías y farmacias. Tal es el caso del explosivo que carga los cinturones de los suicidas cuyas acciones conmovieron los cimientos de París y Bruselas a principios de 2016: es la denominada Peroxiacetona o triperóxido de triacetona (TATP), que se fabrica a base de acetona (del quitaesmalte de las uñas), agua oxigenada (del botiquín), ácido sulfúrico (de la batería del coche), bicarbonato sódico (del súper del barrio) y mucho hielo (del congelador). El resultado es un explosivo un 60% más potente que la trilita (TNT) pero sumamente inestable, ya que resulta sensible a la chispa, al golpe y al roce.

Hoy se fabrican en La Marañosa pequeñas cantidades de este tipo de explosivo y de otros muchos con el fin de adiestrar a las unidades cinológicas de las Fuerzas Armadas y de los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado, contribuyendo con ello al incremento de la seguridad general de nuestros conciudadanos.

Además de estas actuaciones, se trabaja en el desarrollo de nuevos sistemas de detección electrónica remota tanto de agentes químicos como biológicos y en la mejora de los Equipos de Protección Individual y de descontaminación, algo que precisa del concurso de la industria y las universidades.

CONCLUSIONES

Muchos de los avances de la química moderna han sido impulsados por las necesidades de los ejércitos y la guerra; los químicos han trabajado contrarreloj durante las contiendas para mejorar las capacidades propias frente a las del enemigo tanto en cuanto a la ofensa como a la defensa. En muchos casos el resultado de la investigación y el desarrollo no nos hace sentirnos orgullosos, pero los avances han quedado y su aprovechamiento en el ámbito externo a la Defensa ha supuesto en muchos casos mejoras inesperadas para las sociedades modernas. Basta como ejemplo citar el desarrollo de propulsores sólidos, lo que ha permitido lanzar constelaciones de satélites artificiales y disfrutar de sistemas como GPS (Global Positioning



Figura 13. Forma de envío de muestras por parte de la OPAQ en simulacro real



Figura 14. Sala de microsíntesis. Uno de los laboratorios del LAVEMA

System). Por tanto, química y defensa han aportado múltiples ejemplos de sinergia. Se trata, pues, de un matrimonio de conveniencia.

He pretendido poner de manifiesto la tradicional necesidad que la Defensa tiene de la Química y la enorme importancia que el trabajo de los químicos tiene para la seguridad de las sociedades modernas y la defensa del bienestar general —de ahí el título del artículo—. El lector podrá juzgar por sí mismo si lo he logrado o me he quedado lejos del objetivo perseguido.

AGRADECIMIENTOS

He escrito este artículo por iniciativa del profesor Miguel Ángel Sierra, del Departamento de Orgánica de la UCM. Sucedió durante un curso de verano en El Escorial (2016). Le agradezco a él, al Departamento al completo y a la revista *Anales de Química*, la confianza depositada en mí.

Asimismo, me gustaría agradecer el trabajo, callado y sumamente eficiente, del personal a mis órdenes que, bajo la dirección de doña Esther Gómez Caballero, permiten al LAVEMA ser una realidad al servicio de la OPAQ y de los españoles.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] VV.AA. *Resumen de las conferencias dadas en la Fábrica Nacional de Productos Químicos de Alfonso XIII*. Ed. Memorial de Artillería. **1928**.
- [2] Rudolf Hanslian. *Vol 1. Der Chemische Krieg*. Verlag Von E. S. Mittler & Sohn. **1937**.
- [3] Julius Meyer. *Vol IV. Der Gaskampf und die chemischen kampfstoffe*. Verlag Von S. Hirzel in Leipzig. **1926**.
- [4] C.H. Foulkes. "Gas!" *The Story of the Special Brigade*. Ed. William Blackwood & Sons Ltd. **1936**.
- [5] Juan C. Zamorano Guzmán. *Una memoria para la historia*. **2000**.
- [6] René Pita. *Armas químicas. La Ciencia en manos del Mal*. Plaza y Valdés Ed. **2008**.



Premio Jóvenes Investigadores de la RSEQ

Guillermo Mínguez Espallargas (1981) es investigador Ramón y Cajal de la Universidad de Valencia. Se licenció en Ciencias Químicas por la Universidad de Sevilla en 2004 (Premio Extraordinario y Segundo Premio Nacional) y se doctoró en 2007 en la Universidad de Sheffield (Reino Unido) bajo la supervisión del profesor Lee Brammer.

En 2008 se incorporó al grupo del profesor Eugenio Coronado en el Instituto de Ciencia Molecular (ICMol) de la Universidad de Valencia, primero como post-doc y a partir de 2009 con un contrato Juan de la Cierva, empezando una línea nueva de investigación combinando su experiencia previa en ingeniería cristalina y el conocimiento adquirido en magnetismo para desarrollar polímeros de coordinación magnéticos con comportamiento dinámico. Su actividad investigadora ha dado lugar a 55 publicaciones en revistas de alto impacto (índice medio de impacto = 7), recibiendo un total de 1875 citaciones y un índice-h de 23. Guillermo ha sido invitado a 24 congresos, en 3 ocasiones como “Keynote Speaker”, y ha recibido, entre otros premios, el “Dalton Young Research Award” de la *Royal Society of Chemistry*, y la Medalla de Oro del “European Young Chemist Award”.



Guillermo Mínguez Espallargas

El profesor Jean Marie Tarascón recibe el Premio Catalán-Sabatier

El pasado 22 de junio tuvo lugar la entrega del Premio Catalá Sabatier correspondiente al año 2016 al profesor Jean Marie Tarascón. Le fue entregado por el Presidente del Grupo de Química del Estado Sólido, profesor Dr. Regino Saéz durante la celebración de la reunión científica QIES16 en nombre de la RSEQ tras la lectura de un resumen de sus méritos.

El profesor Tarascón es Catedrático de Química de Sólidos-Energía en el *College de France* al que se incorporó después de haber sido Catedrático de Química en la *Université de Picardie-Jules Verne* desde 1995. Simultáneamente, en el curso 2010-2011, fue Catedrático del *College de France* en Energía Sostenible, Sociedad y Medioambiente, además de dirigir con gran éxito durante los años 2009 a 2013 la red francesa de Ciencia y Tecnología para el Almacenamiento

Electroquímico. A su vez, en el período 1995 a 2008 fue Director del Laboratorio de Reactividad y Química de Sólidos de la *Université de Picardie-Jules Verne*, asociado al CNRS.

Anteriormente, desde 1983 hasta 1995, trabajó para la compañía Bell Communications Research (Bellcore, actualmente Telcordia Technology). Fueron sus inicios en el desarrollo de materiales de interés tecnológico e industrial como superconductores, ferroeléctricos y muy especialmente electrodos para baterías de ion litio. Los últimos cinco años de su paso por ese laboratorio industrial produjeron el desarrollo de la primera batería plástica recargable de ion litio.

Su productividad científica es muy destacable no solo por su cantidad (autor de 607 artículos) sino por su calidad (*Science* (4), *Nature Materials* (15), *Nature Chemistry* (5), *JACS* (13) y otros como *Nature Communications*, *Nature*

Todas las noticias deberán enviarse a la Secretaría de Publicaciones pyanezs@ucm.es
Su publicación es discrecional al Comité Editorial de *Anales*.

Nanotechnology, Adv. Funct. Mat., etc). Sus artículos han recibido más de 61.000 citas y su índice *h* es de 105. Es coeditor de dos libros (*Mat. Res. Soc. Proc*) y editor de un libro

sobre Avances Recientes en Baterías Recargables de Litio. Es interesante destacar que ha impartido más de 300 conferencias invitadas en congresos internacionales.



Acto de entrega del Premio. De izquierda a derecha: Enrique Rodríguez Castellón, Presidente del G. E. de Química Inorgánica; Flaviano García Alvarado, Presidente del G.E. de Química del Estado Sólido; Jean Marie Tarascón y Regino Sáez Puche, expresidente del G. E. de Química del Estado Sólido

El profesor Frank Würthner recibe el Premio Elhúyar-Goldschmidt

Franks Würthner, nacido 1964, cursó sus estudios de Química en la Universidad de Stuttgart donde obtuvo el doctorado en 1993 bajo la supervisión de Franz Effenberger. Mediante una beca Feodor Lynen (Fundación Alexander von Humboldt) llevó a cabo su investigación postdoctoral en el MIT en Cambridge/MA (EEUU) con Julius Rebek. Después de dos años en los laboratorios centrales de BASF en Ludwigshafen, Alemania, comenzó su carrera independiente en la Universidad de Ulm donde recibió la habilitación en Química Orgánica en 2001. Desde 2002 es profesor en la Universidad de Würzburg, donde ha sido jefe del Instituto de Química Orgánica, decano del departamento de Química y Farmacia y director fundador del Centro de Química de Nanosistemas. Tiene más de 350 publicaciones y es coinventor de más de 20 patentes. Es miembro de la Academia Alemana de las Ciencias Leopoldina, Fellow de la Royal Society of Chemistry y fue galardonado con el Premio Arnold-Sommerfeld de la Academia de Ciencias de Baviera. Desde 2014 es de los investigadores más citados según Thomson Reuters y desde 2015 es Editor Asociado de *Organic Chemistry Frontiers* (RSC). Sus principales áreas de investigación incluyen la síntesis y caracterización de moléculas π -conjugadas y colorantes funcionales, su aplicación en electrónica orgánica, fotónica y fotovoltaica, la construcción de arquitecturas supramoleculares complejas compuestas de π -scaffolds, la explicación mecánica de los procesos de autoen-



El profesor Frank Würthner

samblaje, y la investigación de los procesos inducidos por luz y separación de agua mediante fotocatalisis (fotosíntesis artificial) en nanosistemas basados en colorantes.

Carmen Claver, Premio franco-español “Miguel Catalán-Paul Sabatier” 2016 de la Sociedad Química de Francia

La Sociedad Química de Francia ha concedido el premio franco-español “Miguel Catalán-Paul Sabatier” de 2016 a Carmen Claver, catedrática del Departamento de Química Física e Inorgánica de la Facultad de Química de la URV,



Carmen Claver

en reconocimiento a su trabajo en la catálisis homogénea, especialmente por sus descubrimientos en las reacciones de hidroformilación asimétrica y en los catalizadores de nanopartículas para las reacciones de Fischer Tropsch. Se trata de una tecnología que posibilita la obtención de fracción diésel a partir de carbón o de gas natural. Este premio también es un reconocimiento a los fuertes vínculos que ha establecido con los químicos franceses.

La entrega del galardón se hará en una ceremonia oficial durante la primera mitad del 2017 y posteriormente se organizará una gira de conferencias por laboratorios de Francia donde trabajan con actividades relacionadas con la investigación de Claver, para que pueda compartir sus conocimientos.

Carmen Claver es, desde marzo del 2009, directora científica del Centro Tecnológico de la Química de Cataluña (CTQ) en Tarragona, un centro que contribuye a la mejora de la sostenibilidad, la competitividad, la innovación y el progreso tecnológico para las empresas del sector químico. También es miembro de “la Academia Europaea”, organización científica europea no gubernamental fundada el 1988. Este 2016 ha entrado a formar parte del consejo científico del Instituto Público Francés Energías Nouvelles (IPFEN) del cual, hasta ahora, era miembro del consejo asesor.

© 2016 Real Sociedad Española de Química

Concesión del premio Bruker del Grupo Especializado de RMN (GERMN) al profesor Fernando López Ortiz

Durante la 8ª Bienal del GERMN (5ª Bienal ibérica), celebrada del 27 al 29 de junio de 2016 en la Universidad Politécnica de Valencia (CSIC-UPV), se ha concedido el premio Bruker, como en ediciones anteriores de la Bienal del grupo. Este premio se otorga en reconocimiento a una trayectoria investigadora de excelencia en el campo de la Resonancia Magnética Nuclear así como en la promoción del uso de esta técnica en investigación básica y aplicada. En esta ocasión, el galardonado ha sido el profesor Fernando López Ortiz, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad de Almería. El profesor López Ortiz es un reputado investigador en el campo y se le considera un experto en el estudio de núcleos no convencionales mediante la técnica de RMN.

Fernando López Ortiz nació en Avilés (Asturias) y estudió Química en la Universidad de Oviedo (1980), realizando la tesis doctoral (1987) bajo la dirección de J. Barluenga y F. Palacios. De 1987 a 1989 llevó a cabo dos estancias postdoctorales con una beca Humboldt en Alemania, primero (1987-1988) con el profesor H. Günther



Fernando López Ortiz posa con el galardón junto a Jesús Jiménez Barbero, Presidente de la RSEQ (izda.) y Óscar Millet Presidente del Grupo Especializado de Resonancia Magnética Nuclear

estudiando compuestos organilínicos en disolución mediante RMN y después con R. Benn (1989) investigando la RMN de 187Os. En 1989 de vuelta a Oviedo y como profesor titular comienza su investigación independiente y en 1996 se traslada a la Universidad de Almería como Catedrático de Química Orgánica. El profesor López Or-

tiz es un experto en el uso de la RMN para la elucidación estructural de compuestos orgánicos y organometálicos, así como en el uso de esta técnica para el estudio de los mecanismos de reacción, para lo que a menudo ha utilizado la resonancia magnética de núcleos poco convencionales.

La doctora Anna Company recibe el Premio Lilly Joven Investigador 2016

La Real Sociedad Española de Química (RSEQ) ha concedido el Premio Lilly Joven Investigador a la doctora Anna Company que actualmente desarrolla su trabajo de investigación en el grupo QBIS-CAT (Química Bioinspirada, Supramolecular y Catálisis) del Instituto de Química Computacional y Catálisis de la Universidad de Girona. Este galardón, reconoce la labor de Company en el desarrollo de oxidantes selectivos, que permiten diseñar nuevas metodologías más sostenibles y menos contaminantes para la síntesis de moléculas complejas.

Anna Company (Cornellà del Terri, Girona 1982) estudió Química en la Universidad de Girona y llevó a cabo sus estudios de doctorado en el Departamento de Química de esta misma universidad bajo la supervisión del doctor Miquel Costas. Durante sus estudios de doctorado, desarrolló dos estancias en centros de investigación en el extranjero, una en la Universidad de Minnesota (EEUU) bajo la supervisión del profesor Que, y otra en los laboratorios del Prof. Wieghardt en el Max Planck Institut für Bioorganische Chemie de Alemania.

Los avances realizados por Anna Company se centran en el estudio de los mecanismos de oxidación selectiva que operan en los sistemas biológicos. Todo el conocimiento obtenido en este campo se aplica al diseño de catalizadores con mejor selectividad en reacciones de oxidación.



Anna Company

Anna Company ha impartido la Conferencia Lilly en la XXXVI Biental de Química de la RSEQ, que este año ha tenido lugar en Punta Umbría (Huelva), del 14 al 17 de junio.

XXVI Reunión del Grupo Especializado de Química Orgánica de la RSEQ

El pasado mes junio tuvo lugar la XXVI Reunión del Grupo Especializado de Química Orgánica de la Real Sociedad Española de Química, cuya sede fue el Hotel Barceló Punta Umbría Beach & Convention, ubicado en la localidad costera del mismo nombre. La Reunión ha sido organizada por el Centro de Investigación en Química Sostenible (CIQSO) de la Universidad de Huelva, concretamente por los Laboratorios de Catálisis Homogénea y de Síntesis y Fotoquímica Orgánica. El número de participantes ascendió a 339, procedentes de más de 40 Universidades Españolas y de distintos Centros del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, además de

un número apreciable de investigadores de Centros de otros países. El evento contó con la participación como Conferenciantes Plenarios de los profesores J. F. Hartwig (UC Berkeley), R. Sarpong (UC Berkeley), V. K. Aggarwal (U. Bristol), D. Leigh (U. Manchester), K. Muñiz (ICIQ) y P. Seeberger (Max Planck Inst., Potsdam), así como con los profesores F. Cossío, G. Asensio y A. Echavarren como Conferenciantes Distinguidos. A este elenco se unieron diez Conferenciantes Invitados, a la vez que se impartieron treinta y dos comunicaciones orales, ciento ocho comunicaciones *flash* a los que se unieron doscientos posters.



Mesa de Apertura, de izquierda a derecha: Rosario Fernández, Vicepresidenta del GEQOR; Joan Bosch, Presidente del GEQOR; Francisco Ruiz, Rector de la Universidad de Huelva; Jesús Jiménez Barbero, Presidente de la RSEQ y Pedro Pérez, Presidente del Comité Organizador

La Reunión se inició con la ceremonia apertura, presidida por el Rector de la Universidad de Huelva, seguida de la ceremonia de entrega de las Medallas del GEQOR de 2016 que a continuación impartieron sendas conferencias.

La medalla Fèlix Serratos, en reconocimiento a toda una trayectoria profesional especialmente destacada a la Química Orgánica nacional e internacional, se entregó al profesor Víctor Sotero Martín, de la Universidad de La Laguna. Víctor S. Martín recibió su doctorado de la Universidad de La Laguna (1978) bajo la dirección de los profesores Antonio González, Julio D. Martín y Manuel Norte y fue becario posdoctoral con el profesor K. Barry Sharpless en la Universidad de Stanford y el Instituto de Tecnología de Massachusetts (1980-1982). Se trasladó a la Universidad de La Laguna como Profesor Titular en 1984, fue promovido a Investigador Científico del CSIC (1998)

y desde 1992 mantiene una posición de Catedrático en la Universidad de La Laguna. Su interés de investigación incluye la síntesis asimétrica, metodología y la síntesis total de productos naturales bioactivos. Durante los períodos 1995-99 y 2001-10 ha sido Director del Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González (IUBO-AG).

Por otra parte, la medalla Ignacio Ribas, en reconocimiento a una trayectoria profesional ascendente en la Química Orgánica nacional e internacional, ha sido concedida al profesor José Luis Vicario, de la Universidad del País Vasco. Doctor en el año 2000 bajo la dirección de las profesoras M. Dolores Badía y Esther Domínguez, realizó una estancia posdoctoral en el RWTH Aachen (Alemania) bajo la supervisión del profesor D. Enders, donde desarrolló la síntesis total del producto natural (-)-calistatina A. Se reincorporó a la UPV/EHU como Profesor Titular de



Entrega de las Medallas del GEQOR 2016. El profesor Víctor Martín (izquierda) y el profesor José Luis Vicario (derecha)

Universidad y actualmente ha sido promovido a Catedrático de Universidad. Inició su línea independiente de investigación en el año 2006, centrada en el diseño de nuevas metodologías en síntesis asimétrica, empleando especialmente organocatálisis, y en la síntesis estereocontrolada de compuestos con potencial actividad farmacológica. En el año 2009 recibió el “Premio Conferenciante Lilly”, concedido por Lilly y la RSEQ.

El apretado programa científico de charlas a lo largo de la reunión Bienal del GEQOR estuvo compaginado con algo de tiempo para el disfrute del entorno así como unas sesiones de posters con gran éxito de asistentes. Agradecemos a todos los que decidieron trasladarse a este rincón, alejado, de la geografía española, para pasar estos días con nosotros.

Conviene mencionar el patrocinio de diversas entidades públicas y privadas, sin cuyo esfuerzo este modelo de Reunión hubiera resultado inalcanzable: Atlantic Copper, Cepsa, AIQBE, Anorsur, Cepsa, Bruker y Agilent patrocinaron parte de los gastos derivados de la presencia de los conferenciantes. La Conferencia Lilly fue impartida por la ganadora del Premio Lilly en su edición de 2016, la doctora A. Company. Asimismo, hay que resaltar el apoyo

de diversas revistas que contribuyeron significativamente al evento, como es el caso de *ACS catalysis*, *Journal of Organic Chemistry* y *Eur. J. Org. Chem.* también patrocinadoras de conferencias que llevaron su nombre. Se otorgaron asimismo premios a posters, que fueron ofrecidos por *Chem. Commun.*, *Org. Biomol. Chem.* y *Eur. J. Org. Chem.* Para acabar el capítulo de reconocimientos, el propio GEQOR sufragó el 50% de los gastos de inscripción de los socios jóvenes del Grupo, que en un total de 85 se desplazaron a la Reunión. Y finalmente hay que agradecer la generosa aportación de la Universidad de Huelva a la misma.

Como Presidente del Comité Organizador, quiero expresar dos últimos agradecimientos. El primero de ellos, al Comité Científico, por su apoyo y contribución al éxito del evento. El segundo, y no menos importante, al excelente grupo de personas que hicieron posible esta Reunión, los miembros del CIQSO que han llevado a cabo la completa totalidad de las gestiones de la organización, sin ayuda externa alguna: sin ellos, esta tarea hubiera sido imposible.

PEDRO J. PÉREZ
Universidad de Huelva



Miembros del CIQSO organizadores de la Bienal

XXXIV Reunión del Grupo Especializado de Química Organometálica y entrega premios GEQO-2016

La celebración de la XXXIV Reunión del Grupo Especializado de Química Organometálica (GEQO) de la RSEQ, tuvo lugar en Girona, los días 7-9 de Septiembre de 2016. Esta reunión contó con 250 participantes, que disfrutaron de un excelente panel de conferenciantes, gracias a la magnífica organización dirigida por Miquel Costas, Xavier Ribas y Anna Company. La reunión contó con cinco magníficas conferencias plenarias, a cargo de Matthias Driess (TU Berlin), Alois Fürstner (MPI Mülheim), Jonas Peters (Caltech), Shannon S. Stahl, (Universidad de Wisconsin) y Veronique Gouverneur (Universidad de Oxford). El programa también contó con 10 conferencias de sesión, a cargo de Didier Borissou (Universidad de Toulouse), Victorio Cadierno (Universidad de Oviedo), Thibault Cantat (CEA Saclay), Juan Gil Rubio, (Universidad de Murcia), Ernesto de Jesús (Universidad de Alcalá), Shigeyoshi Inoue (TU München), J. M. Lassaletta (CSIC-Sevilla), Nuria López (ICIQ), Pedro J. Pérez (Universidad de Huelva) y Franziska Schoenebeck (RWTH Aachen). El programa lo completaron 16 comunicaciones orales y 158 posters.

Finalizadas las jornadas científicas, se realizó la Reunión de la Junta del GEQO, que fue precedida por la entrega de los premios GEQO-2016, que en esta edición recayeron sobre los investigadores Antonio Laguna (Medalla de Oro), Salvador Conejero (Excelencia Investigadora) y Joaquín García Álvarez (Jóvenes Investigadores). En la reunión se acordó que en las próximas ediciones de los premios, la medalla de oro pasara a denominarse Medalla Rafael Usón, en tributo al profesor que se considera el pionero en la in-

vestigación en Química Organometálica en España. En la reunión también se acordó que la próxima bienal de 2018 sería organizada por Conchita Gimeno en la Universidad de Zaragoza, y la del año 2020 en la Universidad de Oviedo.

La Medalla de Oro de este año recayó en el **profesor Antonio Laguna**, de la Universidad de Zaragoza: “Por su extraordinaria trayectoria científica, en especial en relación a su investigación sobre la química del oro, lo que le convierte en un referente internacional en la química de este elemento y sus congéneres del grupo 11. Se reconoce también su contribución pionera al desarrollo de la Química Organometálica en nuestro país”.

El premio a la excelencia investigadora en Química Organometálica fue concedido al **doctor Salvador Conejero**, de la Universidad de Sevilla-CSIC: “Por la relevancia de las investigaciones realizadas en los últimos cinco años, y sus brillantes aportaciones en campos de investigación relacionados con la Química Organometálica. Se valora en especial su aportación a la utilización de nanopartículas en procesos catalíticos y sus estudios sobre procesos de activación de enlaces C-H facilitados por metales de transición. Sus resultados han sido publicados en las mejores revistas de química”.

El premio a Jóvenes Investigadores lo obtuvo el **doctor Joaquín García Álvarez**: “Por su extraordinaria trayectoria científica, su elevada productividad investigadora y su capacidad para llevar a cabo una investigación independiente. Se han valorado sus aportaciones en el desarrollo de catalizadores que faciliten la obtención de productos de alto valor



Acto de entrega de la tercera edición de los Premios GEQO. De izquierda a derecha: profesor Antonio Laguna (Medalla de Oro); doctor Salvador Conejero (Excelencia Investigadora) y doctor Joaquín García Álvarez (Jóvenes Investigadores)

añadido utilizando procesos sostenibles, y en el desarrollo de procesos concurrentes tipo tándem en medio acuoso”.

Toda la información sobre la reunión aparece en la web (www.geqoXXXIV.com). La organización expresa su gratitud a todos los asistentes por formar parte de una reunión que se realizó en un contexto de alto nivel científico nacional e internacional.

En definitiva, la reunión celebrada en Girona sólo puede calificarse como un éxito rotundo, tanto a nivel de participación como desde el punto de vista científico y organizativo. Vaya desde aquí la felicitación a Miquel Costas, Xavi Ribas, Anna Company y a su magnífico equipo de colaboradores.



XXXIV Reunión del Grupo Especializado de Química Organometálica

Acto de entrega de los Premios de Investigación GEPRONAT 2015 del Grupo Especializado de Química de Productos Naturales de la RSEQ

El pasado jueves 16 de junio de 2016 se procedió al acto de entrega de los premios de investigación GEPRONAT 2015 del Grupo Especializado de Química de Productos Naturales de la RSEQ. El acto tuvo lugar en el Hotel Barceló Punta Umbría Beach Resort & Convention Center de Punta Umbría (Huelva). Dicho acto fue presidido por el Sr. Presidente de la Real Sociedad Española de Química, el doctor Jesús Jiménez Barbero, al que acompañaron el Sr. Presidente del Grupo Especializado de Química de Productos Naturales (GEPRONAT), el doctor Carlos Jiménez

González, y el costor Jesús Fernández Arteaga, Secretario del Grupo.

En primer lugar, se hizo entrega del Premio a la Excelencia en la Investigación en Química de Productos Naturales al doctor Arturo San Feliciano Martín. El doctor San Feliciano, estudió y se doctoró en la Universidad de Salamanca donde es Catedrático en el Dpto. de Química Farmacéutica desde 1981. Fue Jefe del Dpto. de Química y Análisis en el Centro de Investigación de CEPESA en Madrid (1976-1978). Ha desempeñado numerosos cargos

académicos, como Presidente de la Sociedad Española de Química Terapéutica; Director del Dpto. de Química Farmacéutica de la Universidad de Salamanca (durante 16 años), Académico Numerario de la Academia de Farmacia de Castilla y León desde 2012, y Subdirector del CIETUS-USAL desde 2013. Posee más de 300 publicaciones y 15 patentes, ha participado en más de 50 Proyectos de Investigación y 10 Contratos con la Industria, ha sido IP de 20 redes nacionales/internacionales de cooperación científica, ha dirigido 47 tesis doctorales.

Después, tuvo lugar la entrega del Premio a la Transferencia de Tecnología al Sector Industrial y a la Creación de EBT'S al doctor Javier Velasco Álvarez. Licenciado en Biología en la Universidad de Salamanca, licenciado en Ciencia y Tecnología de los Alimentos y doctor por la Universidad de León. Trabajó en la empresa Antibióticos, así como de investigador en GlaxoSmithKline (Reino Unido) y posteriormente en Puleva Biotech Nutriacéutica. En 2005 funda la empresa «Neuron Bio». Ha sido miembro de numerosas sociedades de empresarios e investigación, y Premio Emprendedor XXI en 2011. En el campo de la producción científica es autor de más de 30 artículos en revistas significativas y varios capítulos científicos. Figura asimismo como inventor en 14 familias de patentes relacionadas con la producción de PN.

A continuación, se procedió a la entrega del Premio a la Innovación en Investigación en Química de Productos Naturales al doctor Jaime Rodríguez González. El doctor Rodríguez se licenció en Ciencias Químicas (1987) y doctoró (1991) en la Universidad de Santiago de Compostela. Realizó una estancia posdoctoral en la Universidad de Califor-

nia (1992-1995), lugar al que volvió posteriormente como profesor visitante (2010). Es Profesor Titular en el Dpto. de Química Fundamental de la Universidad de A Coruña desde el año 2000. Su investigación se centra en el campo de los productos naturales de origen marino, concretamente en el desarrollo de nuevas estrategias encaminadas a la elucidación de la estereoquímica relativa de centros quirales en sistemas macro-cíclicos y acíclicos mediante técnicas de RMN. Ha sido autor de más de 80 publicaciones científicas, IP en varios proyectos del Plan Nacional y Director de los servicios Generales de Apoyo a la Investigación en la Universidad de A Coruña. En la actualidad es Director del Centro de Investigaciones Avanzadas de la Universidad de A Coruña.

Acto seguido, se procedió a la entrega del Premio al Investigador Novel del Grupo Especializado en Química de Productos Naturales al doctor Victoriano Domingo Díaz. El doctor Victoriano Domingo se licenció en Química en la Universidad de Granada y realizó sus estudios de doctorado en la misma Universidad como contratado FPU bajo la supervisión de los profesores Barrero y Quílez. En este periodo realizó una estancia en el Instituto Scripps con el doctor Philip Baran. Se doctoró en 2011 y entre los años 2013-2015 fue investigador posdoctoral en la Universidad de Cambridge bajo la supervisión del profesor Matthew J. Gaunt. Ha publicado un total de 14 artículos, la mayoría de ellos en revistas de alto índice de impacto y además posee una patente. Actualmente trabaja como investigador en la multinacional Johnson Matthey (Reino Unido).

El acto se cerró con la intervención del Presidente del Grupo Especializado y unas palabras de clausura del doctor Jiménez Barbero, Presidente de la RSEQ.



De izquierda a derecha: Jesús Jiménez Barbero, Presidente RSEQ; Carlos Jiménez González, Presidente del Grupo Especializado de Química en Productos Naturales; Jaime Rodríguez González, Arturo San Feliciano Martín, Victoriano Domingo Díaz y Jesús Fernández Arteaga, Secretario del Grupo

IX International School on Organometallic Chemistry “Marcial Moreno Mañas”

Del 6 al 8 de julio de 2016 se celebró la novena edición de la Escuela de Química Organometálica “Marcial Moreno Mañas” en el campus de Gipuzkoa en Donostia/San Sebastián de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Este evento anual se desarrolla en el marco del convenio ORFEO-CINQA, que reúne a 12 grupos de investigación que participaron en el Proyecto Consolider ORFEO.

La organización de la Escuela se ha llevado a cabo por el grupo de “Química Bioorgánica y Modelización Molecular”, adscrito al Departamento de Química Orgánica I de la UPV/EHU. Las conferencias, posters y presentaciones cortas se celebraron en el Centro Carlos Santamaría, situado en el mismo Campus. Como se puede apreciar en la fotografía, los participantes pudieron disfrutar de la instalación “Babel”, realizada para la UPV/EHU por el artista José Ignacio Díaz de Rábago en el marco de la capitalidad cultural europea de Donostia/San Sebastián durante el año 2016.

Esta edición acogió a más de 150 participantes, españoles y extranjeros, y contó con la presencia de 9 ponentes invitados provenientes de los ámbitos de la Universidad, los centros tecnológicos y la empresa.

Las conferencias impartidas durante el simposio han abarcado diferentes áreas dentro del marco de la química organometálica experimental y teórica: *catálisis homogénea y heterogénea mediante complejos de Iridio y nanopartículas de Paladio* (profesora Belén Martín-Matute, Stockholms Univer-

sitet); *síntesis, caracterización y reactividad de complejos “alcano-metal de transición” en estado sólido* (profesor Andrew Weller, University of Oxford); *comparación entre catálisis homogénea y nanocatálisis en reacciones de sustitución y adición* (profesora Irina Beletskaya, Moscow State University); *la estereodivergencia en síntesis* (profesor Erick Carreira, Swiss Federal Institute of Technology of Zurich); *formación de complejos en reacciones catalizadas por metales* (profesor Cristina Nevado, University of Zurich); *oxidaciones catalizadas por paladio en síntesis orgánica* (profesor Jan-Erling Bäckvall, Stockholm Universitet); *nuevas perspectivas en catálisis mediante el empleo de silenos estabilizados* (profesor Antoine Baceiredo, Université de Toulouse y CNRS); *innovación: desde el concepto hasta el proceso en la protección de cultivos con heterociclos* (doctora Ricarda Miller, Bayer CroScience S.A.S) y *empleo de la computación para la comprensión y predicción del comportamiento de organocatalizadores quirales* (profesor Robert Paton, University of Oxford).

Además de las conferencias plenarias, el programa incluyó 15 comunicaciones orales, 40 presentaciones breves y la exposición de 31 pósters, que permitieron a los jóvenes investigadores y estudiantes de doctorado presentar los resultados de sus trabajos.

FERNANDO P. COSSÍO

Grupo de Química Bioorgánica y Modelización Molecular.
Departamento de Química Orgánica I
Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea



Fotografía de grupo de los participantes en la IX International School on Organometallic Chemistry “Marcial Moreno Mañas” (MMM-2016)

José Barluenga Mur (1940-2016)

In memoriam

José Barluenga Mur nació el 27 de julio de 1940 en Tardienta (Huesca), pequeña localidad aragonesa de la comarca de los Monegros, donde inició sus estudios de bachillerato elemental. Fue allí su maestro D. Materno, quien, pese a las dificultades de la época, preparaba a los niños con mayores inquietudes para afrontar sus exámenes del bachiller elemental en Huesca. De su mano accedió Barluenga, como siempre nos recordaba, a la vida académica. Las duras condiciones de vida en el país en aquel momento y las dificultades para realizar estudios en el mundo rural reforzaron sin duda su fuerte personalidad y determinación. Tras su paso por el Instituto Ramón y Cajal de Huesca para cursar el bachillerato superior, se trasladó a Zaragoza, licenciándose en Ciencias en esa Universidad. En el período 1963-1966 se doctoró en Ciencias (sección de Químicas) bajo la dirección del profesor D. Vicente Gómez Aranda con una ayuda del PIO (Patronato para la Igualdad de Oportunidades).

En los años 60 del siglo pasado se establece el primer convenio entre el CSIC y la Max-Planck-Gesellschaft. Atraído por la investigación que desarrollaba el profesor Karl Ziegler (premio Nobel de Química en 1963) en el Max Planck Institut für Köhlenforschung, el joven doctor Barluenga solicitó una beca que le permitió realizar una estancia posdoctoral durante casi cuatro años en el equipo del profesor Hoberg en dicho Instituto. Regresa a España por *patriotismo* (en palabras suyas) y se incorpora primero como Colaborador Contratado y poco después como Colaborador Científico al Instituto Nacional del Carbón y sus Derivados de Zaragoza. En 1972 obtiene una plaza de Profesor Agregado que ocupa en la Universidad de Zaragoza accediendo en 1975 a la Cátedra de Química Orgánica de la Universidad de Oviedo.

Los inicios de la carrera científica independiente del profesor Barluenga a su regreso de Alemania fueron azaro-



El profesor José Barluenga Mur

sos estando marcados por la falta de financiación, infraestructuras y personal que caracterizó a esa época. Con todo, nunca se planteó otra cosa que realizar una investigación competitiva de calidad que fuese homologable en el ámbito internacional. Ese fue su *leitmotiv* y es el legado de su vida científica. Fiel a esa idea, su trayectoria internacional

como investigador independiente se inició en Zaragoza dos años después de su regreso a España.

Dirigió en Zaragoza sus primeras Tesis Doctorales y por su capacidad para transmitir su propio entusiasmo y determinación, algunos de sus primeros doctorandos junto con un grupo de nuevos licenciados de la Universidad de Zaragoza se trasladaron con él a la Universidad de Oviedo en 1975 constituyendo un nuevo grupo de investigación. Esa llegada a la Cátedra de Química Orgánica de la Universidad de Oviedo fue traumática para todos; el departamento carecía de todo, en sus propias palabras “cuando digo de todo es de todo”. Por su tenacidad, capacidad de trabajo y poder de persuasión logró el apoyo decidido del profesor Teodoro López Cuesta, rector de la Universidad de Oviedo, sin el que no habría sido posible comenzar la investigación en la antigua Facultad de Ciencias. Pese a todo, hubieron de pasar más de dos años antes de que Barluenga pudiera enviar su primer artículo realizado en la Universidad de Oviedo.

Su labor se centró desde ese momento en desarrollar una amplia actividad docente, no hay que olvidar que Barluenga fue también un muy buen docente, realizar una extensa investigación de calidad, equipar el Departamento hasta conseguir una dotación acorde con la de un centro de investigación internacional y también en conseguir, junto con profesores de otras disciplinas que se habían incorporado al claustro, la construcción de una nueva Facultad de Química. Barluenga colaboró también desde diferentes puestos en la administración en el cambio de escenario en el que se desarrollaba la investigación. En este sentido, es de destacar su actividad como Presidente de la Ponencia de Química de la C.A.I.C.Y.T que implantó modelos internacionales para la evaluación y concesión de proyectos de investigación.

Otro aspecto muy destacado de la vida universitaria del Prof. Barluenga fue su labor como creador de escuela. Por su grupo han pasado a lo largo de los años alrededor de 200 investigadores. De ellos más de 120 han sido sus doctorandos, a los que siempre ha inculcado y exigido, como a él mismo, laboriosidad y rigor en su trabajo científico y la exigencia de unos altos estándares de calidad en la investigación. Un buen número de esos discípulos son hoy profesores en universidades españolas y europeas o trabajan, entre otras ocupaciones, en industrias del sector farmacéutico español o en multinacionales.

La investigación que realizó Barluenga ha sido extensa y de gran calidad. Sus trabajos en los diferentes campos que abordó fueron de referencia rápidamente y recogidos

en revisiones y textos especializados. Son destacables sus aportaciones seminales en la activación de sistemas insaturados con sales mercúricas que, entre otras, permitieron definir condiciones de diaminación de alquenos; la estabilización y funcionalización de compuestos organolíticos b-funcionalizados; el uso de azadienos como precursores de sistemas cíclicos nitrogenados desde 4 a 8 eslabones y diferente naturaleza; la química electrófila de yodo con la preparación y estudio de la reactividad del compuesto IPy2BF₄, conocido en la actualidad como *Barluenga reagent*; sus numerosos trabajos en la aplicación de los carbenos de Fischer a la síntesis orgánica o los más recientes acoplamientos cruzados, catalizados por paladio o sin metal, de tosilhidrazonas, son una muestra de los campos de la química que cultivó a lo largo de su carrera científica. El prestigio internacional que alcanzó con su investigación le llevó a impartir conferencias plenarias/invitadas en más de un centenar de congresos tanto nacionales como internacionales y otras tantas en universidades y centros de investigación o empresas de Europa, América y Asia, entre otras actividades.

La trayectoria científica del profesor Barluenga fue ampliamente reconocida. Cabe destacar los premios Alexander von Humboldt, Solvay de la CEOE, Dupont (primera edición), Iberdrola de Ciencia y Tecnología, Jaime I de investigación, Hermanos Elhuyar-Hans Goldschmidt, el premio nacional en ciencias y tecnologías químicas “Enrique Moles”, el premio de la fundación García-Cabrero, y otras distinciones como la Medalla de Oro de la Real Sociedad Española de Química, la Insignia de Oro de la Universidad de Oviedo, la Medalla de Asturias en 2009 (categoría de plata), la primera medalla Félix Serratos del ICIQ y la medalla del ANQUE. Fue académico correspondiente de la Academia Nacional de Ciencias Argentina, socio honorífico de Sociedad Química Italiana y doctor Honoris Causa por las Universidades de Alcalá de Henares y La Rioja.

Hemos perdido sin duda a uno de los científicos más destacados de nuestro país, que ha desempeñado un papel central en la química española estos últimos cuarenta años y que ha seguido, usando sus propias palabras allá por el año 1972 al comienzo de su carrera universitaria, “su vocación por la enseñanza superior y la investigación”. Nosotros también hemos perdido a un maestro y amigo al que recordaremos siempre.

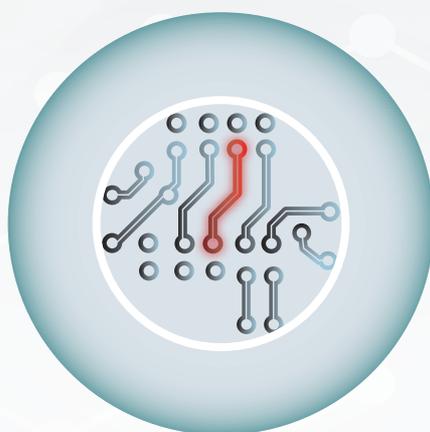
ALFREDO BALLESTEROS, GREGORIO ASENSIO
Y FRANCISCO JAVIER FAÑANÁS

MATERIALS TO DRIVE INNOVATION



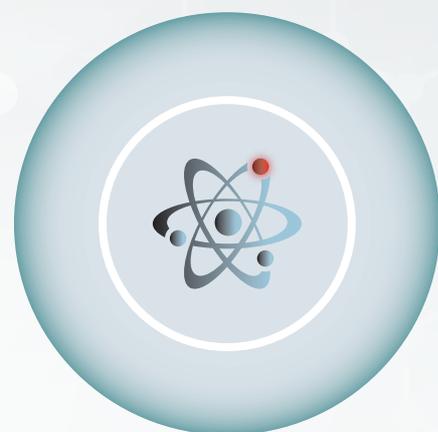
BIOMEDICAL

- 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

*Enabling Science to
Improve the Quality of Life*

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

World Headquarters
3050 Spruce St.
St. Louis, MO 63103
(314) 771-5765
sigma-aldrich.com