

ANALES DE QUÍMICA

Revista de la Real Sociedad Española de Química

Segunda época

www.rseq.org/anales

Volumen 104

Número 3

Julio-Septiembre 2008

Páginas 169-252

CLICK



ISSN 1575-3417

ARTÍCULO DE PORTADA

D. Díaz y col.
Cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos

QUÍMICA Y MEDIO AMBIENTE

F. García y José A. Dobado
Química sostenible: una alternativa creíble

AULA Y LABORATORIO DE QUÍMICA

G. Pinto y col.
Aportaciones sobre el aprendizaje activo de la química



- Aldrich Química
- Bruker
- DuPont
- Feique
- Fundación 3M
- Janssen Cilag
- Keraben
- Lilly España

Real Sociedad Española de Química • Junta de Gobierno

Presidente

Nazario Martín León

Vicepresidentes

Miquel A. Pericàs Brondo

Pilar Goya Laza

Secretario General

Jesús Jiménez Barbero

Tesorera

Paloma Yáñez-Sedeño Orive

Editor General

Pascual Román Polo

Vocales

Ana Carmen Albéniz Jiménez

Marta Bruix Bayés

Juan C. Carretero González

M.^a Ángeles Monge Bravo

Pedro J. Pérez Romero

José Manuel Pingarrón Carrazón

Miguel Ángel Sierra Rodríguez

Ex-Presidente

Luis Antonio Oro Giral

Presidentes de Secciones Territoriales

Alicante

Miguel Yus Astiz

Aragón

Concepción Gimeno Floría

Asturias

Marta Elena Díaz García

Cataluña

Juan Bertrán Rusca

Castilla – La Mancha

Félix Angel Jalón Sotes

Extremadura

Vacante

Galicia

Carlos Saa Rodríguez

Granada

Juan Manuel Salas Peregrín

Islas Baleares

Vacante

Islas Canarias

Vacante

La Rioja

Pedro J. Campos García

Madrid

Otilia Mó Romero

Málaga

Juan Teodomiro López Navarrete

Navarra

Vacante

País Vasco

M.^a Dolores Badía Urrestarazu

Salamanca

Miguel Ángel Bañares Muñoz

Sevilla

Manuel Gómez Guillén

Valencia

Gregorio Asensio Aguilar

Valladolid

Rafael Pedrosa Saez

Presidentes de Grupos Especializados

Adsorción Julián José Garrido Segovia

Calorimetría José M.^a Resa Díaz de Otazu

Coloides e Interfases Roque Hidalgo Álvarez

Cristalografía y Crecimiento Cristalino Santiago García Granda

Didáctica e Historia Pilar Escudero González

Electroquímica Enrique Brillas Coso

Física Atómica y Molecular Gustavo García Gómez Tejedor

Física del Estado Sólido Xavier Obradors Berenguer

Fotoquímica Fernando Castaño Almendral

Hidratos de Carbono José Luis Chiara Romero

Nanociencia y Materiales Moleculares David Amabilino

Polímeros José Manuel Pereña Conde

Química Agrícola M.^a Luisa González San José

Química del Estado Sólido Teófilo Rojo Aparicio

Química Inorgánica Jaime Casabó Gispert

Química Orgánica Rafael Suau Suárez

Química Organometálica Javier Cabeza de Marco

Química Productos Naturales Alejandro Fernández Barrero

Química, Historia y Sociedad Pascual Román Polo

Reología Antonio Santa María Ibarburu

Resonancia Magnética Nuclear Miquel Pons Vallés

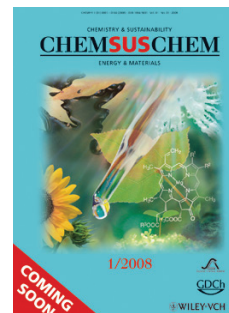
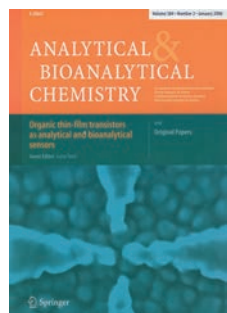
Termodinámica Jaime Amorós Arnau

Representantes

ANQUE Baldomero López Pérez

RSEF Enrique López Cabarcos

Revistas patrocinadas por la Real Sociedad Española de Química



SUMARIO

Editorial / Pascual Román Polo 172

Investigación Química

Cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos / David Díaz Díaz, M. G. Finn, K. Barry Sharpless, Valery V. Fokin, Craig J. Hawker 173–180

Diseño experimental para la calibración y validación de ácido cítrico y ácido tartárico por espectrofotometría uv-visible normal y derivada / Fuensanta Sánchez Rojas, Catalina Bosch Ojeda, María Espinosa Bosch, Antonio Jesús Ruiz Sánchez 181–188

Adición conjugada estereocontrolada. Desde el uso de auxiliares quirales a la organocatálisis asimétrica / Jose Luis Vicario, Dolores Badía, Luisa Carrillo 189–196

Química y Medio Ambiente

La química en la mitigación del cambio climático. Captura y retención del dióxido de carbono / Ramón Mestres Quadreny 197–204

Química sostenible: una alternativa creíble / Francisco García Calvo-Flores, José A. Dobado 205–210

Aula y Laboratorio de Química

Aportaciones sobre el aprendizaje activo de la química / Gabriel Pinto Cañón, Pilar Escudero González, Manuela Martín Sánchez 211–214

Obtención de cristales en niveles no universitarios / Carmen Reyero Cortiña, Manuela Martín Sánchez, Juan Gabriel Morcillo Ortega, Eugenia García García, M.^a Teresa Martín Sánchez 215–219

Experimento de química para el estudio de las reacciones ácido-base y oxidación-reducción con alumnos de bachillerato / M.^a Carmen Guillén Miró 220–223

Historia de la Química

Evolución histórica de algunas técnicas de trabajo en la química de los productos naturales orgánicos / Juan Ramón Herrera Arteaga, Alvaro Díaz Torres 224–233

La química y la biología bases de la bioquímica. Nacimiento de una nueva ciencia / José C. Illana Rubio 234–239

Noticias de la RSEQ, Científicas Relevantes y Reseña de Libro

Noticias de la RSEQ / XXII Reunión Bienal de Química Orgánica (Tarragona, 25–28/6/2008) • II Escuela de Verano sobre Historia de la Química (Logroño, 9–11/7/2008) • ICIQ *Summer School* 2008 (Tarragona, 21–25/7/2008) • 6^o Congreso Internacional sobre la Historia de la Química: "*Neighbours and Territories: the Evolving Identity of Chemistry*". (Leuven, Bélgica, 28/8–1/9/2007) • Joan Antoni Bas, premio "EPMA 2007" en reconocimiento a sus servicios para el progreso de la pulvimetalurgia • La UNE distingue al *Libro Rojo* de la IUPAC en español con el premio a la mejor traducción (Madrid, 21/07/2008) 240–245

Noticias Científicas Relevantes 247–250

La cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos catalizada por cobre(I) se ha establecido como la reacción más efectiva y versátil dentro de la denominada química "click".

ANALES de la Real Sociedad Española de Química

Editor General
Pascual Román

Universidad del País Vasco, Bilbao
editor.general@rseq.org

Secretaría de Publicaciones

M.^a Ángeles Herranz
Universidad Complutense de Madrid,
Madrid
secretaria.publicaciones@rseq.org

Comisión de Publicaciones

M.^a Luisa Blázquez
Universidad Complutense de Madrid,
Madrid
Pedro José Campos
Universidad de La Rioja, Logroño
Miguel Ángel Ciriano
Consejo Superior de Investigaciones
Científicas-Universidad de Zaragoza,
Zaragoza
Baudilio Coto
Universidad Rey Juan Carlos,
Móstoles, Madrid
Manuela Martín
Universidad Complutense de Madrid,
Madrid
Emilio Morán
Universidad Complutense de Madrid,
Madrid
Armando Velázquez
IES El Burgo de Las Rozas, Madrid
Paloma Yáñez-Sedeño
Universidad Complutense de Madrid,
Madrid

Secretaría Administrativa

Lourdes Lozano
Real Sociedad Española de Química,
Madrid

Facultad de Ciencias Químicas Universidad Complutense

Ciudad Universitaria
28040 Madrid
Tel (+34) 913 944 356
Fax (+34) 915 433 879
www.rseq.org

Diseño, Realización y Publicidad

Centauro Multimedia, S.L.
info@centauromultimedia.com
Luis Buñuel 2, bajo F-0
Ciudad de la Imagen
28223 Pozuelo • Madrid
Tel (+34) 902 933 093

Depósito Legal: M232–1958.
ISSN: 1575–3417

EDITORIAL



En diciembre de 2003, la Asamblea General de las Naciones Unidas proclamó el Decenio Internacional para la Acción, "El agua, fuente de vida" 2005–2015. Su principal objetivo consiste en promover las actividades encaminadas a cumplir los compromisos contraídos en relación con el agua y cuestiones conexas. El agua es esencial para la vida y fundamental para el desarrollo sostenible, incluida la preservación de nuestro medio natural y el alivio de la pobreza y el hambre. El agua es indispensable para la salud y el bienestar humanos. Entre los temas que ocupan un lugar fundamental en el Decenio "El agua, fuente de vida" se encuentran: la escasez, el acceso al saneamiento y los servicios de salud, el agua y las cuestiones de género, el fomento de la capacidad, la financiación, la valoración, la ordenación integrada de los recursos hídricos, las cuestiones relativas a las aguas transfronterizas, el medio ambiente y la diversidad biológica, la prevención de los desastres, la agricultura y la alimentación, la contaminación y la energía.

La Asamblea General de la ONU declaró el Año 2008, Año Internacional del Saneamiento. El Día Mundial del Agua 2008, que se celebró este año el jueves 20 de marzo, hizo énfasis en cuestiones relacionadas con el saneamiento. El 22 de marzo, el Director General de la UNESCO invitaba a los ciudadanos de todo el mundo a renovar el compromiso de la UNESCO para promover la ciencia y el conocimiento con miras al uso sostenible de los recursos de agua dulce del mundo y para reiterar la importancia fundamental del suministro de agua potable y de saneamiento para todos.

De los 1.386 millones de kilómetros cúbicos de agua que existen en nuestro planeta –cantidad que permanece constante con el paso de los siglos–, el 97% es agua salada y del 3% restante, no toda es aprovechable como agua dulce. La mayor parte se halla en estado sólido formando los casquetes polares, los glaciares, las nieves perpetuas y el permafrost. El agua dulce se halla en los acuíferos, la humedad de los suelos, los lagos, la atmósfera, los pantanos, los ríos y la biosfera. El ciclo del agua contribuye a su irregular distribución sobre nuestro planeta, donde hay regiones en las que es fácil acceder a este bien escaso, mientras que en otras es muy difícil conseguir unos pocos litros diarios para sobrevivir.

El agua es el elemento vivificador a través del cual el filósofo griego, Tales de Mileto, hace más de 2.500 años, trató de explicar el mundo material que le rodeaba. Luego sería sustituida por el aire, el fuego y la tierra como elementos únicos capaces de justificar el origen de todas las cosas. Más tarde, Empédocles de Agrigento introdujo la teoría de los cuatro elementos, que asumida por Aristóteles fue divulgada en el mundo occidental y se perpetuaría hasta bien entrado el siglo XVIII. No sólo los griegos, sino que en otras culturas, sus filósofos, como los chinos, tibetanos, japoneses e hindúes también consideraron al agua como un elemento fundamental para explicar la cosmología.

El agua ha desempeñado un papel esencial en la mayor parte de las culturas, las religiones y sus ritos. Es la sustancia esencial que constituye la mayor parte del organismo de los seres vivos, siendo indispensable para la vida. Así, en los seres humanos está presente en los recién nacidos alcanzando el máximo del 78% de su peso corporal y disminuye al crecer en un porcentaje que varía con la edad, el sexo y la constitución de las personas.

Bajo el lema "Agua y Desarrollo Sostenible" se ha celebrado la Exposición Internacional Expo Zaragoza 2008 desde el 14 de junio al 14 de septiembre, con el agua como tema central. La Expo Zaragoza ha sido el escaparate donde más de un centenar de países, las comunidades autónomas de España y un gran número de empresas e instituciones han querido contribuir a este magno acontecimiento para recordar la importancia del agua en nuestras vidas y la obligación de cuidarla y mimarla para procurar un desarrollo sostenible. Han tenido lugar un gran número de actividades, exhibiciones, congresos, cursos, conferencias y eventos en torno al agua, abundando en temas como la potabilidad, depuración, saneamiento, abastecimiento, regulación, oficios, cultura, ornamentación, historia, riqueza y gestión de los recursos hídricos.

El pabellón de España con el lema "Ciencia y creatividad" ha tratado de mostrar una visión moderna, científica y creativa de nuestro país en relación con el agua, poniendo especial énfasis en su origen, propiedades, evolución, usos, gestión y la trascendencia de este recurso natural al que todos debemos contribuir a respetar.

Los químicos debemos ser especialmente sensibles con este recurso renovable, escaso y finito por la importancia de esta sustancia capaz de dar la vida a partir de una de las moléculas más sencillas y fascinantes, comparable al oxígeno, el ADN o la hemoglobina, por citar algunos de los compuestos, que generan, sostienen y transmiten la vida.

Pascual Román
Editor General

Cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos

David Díaz Díaz,^{a*} M. G. Finn,^b K. Barry Sharpless,^b Valery V. Fokin^b y Craig J. Hawker^c

Resumen: El concepto de la química "click" fue introducido por el Prof. Sharpless y colaboradores en el año 2001 para definir una nueva metodología sintética que utiliza exclusivamente las transformaciones químicas más prácticas y fiables. Dentro del grupo de reacciones que han sido identificadas con estos requisitos, la cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos de Huisgen, y en especial la versión catalizada por cobre (I), se ha establecido como la más efectiva y versátil. En los últimos años, su empleo se ha extendido exponencialmente en numerosas aplicaciones dentro de diversos campos científicos incluyendo la síntesis orgánica, la biología molecular y la fabricación de nuevos materiales.

Palabras clave: Química "click", cicloaddición, azidas, alquinos, 1,2,3-triazol.

Abstract: The concept of the "click" chemistry was introduced by Prof. Sharpless and coworkers in 2001 to define a modular synthetic approach that uses only the most practical and reliable chemical transformations. Among a number of reactions that meet these criteria, the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of azides and alkynes, in particular the copper(I)-catalyzed version, has been established as the most effective and versatile. In the last years, its use has been spread exponentially in numerous applications within a variety of scientific fields including organic synthesis, molecular biology, and synthesis of new functional materials.

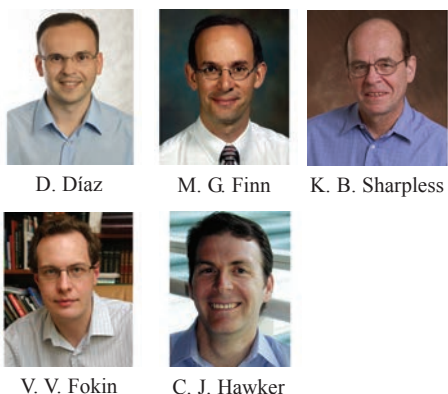
Keywords: "Click" chemistry, cycloaddition, azides, alkynes, 1,2,3-triazole.

Introducción

Si bien la diversidad de reacciones químicas desarrolladas durante los últimos 100 años es sumamente amplia, muchos de estos procesos presentan limitaciones significativas dentro del contexto científico contemporáneo. Esto hace que el descubrimiento y la selección de métodos sintéticos más simples y universales sea una tarea esencial en los laboratorios de química orgánica. Afortunadamente tenemos el mejor manual de instrucciones que podríamos imaginar: la Naturaleza. La simplicidad y eficacia de toda la química que ocurre en la Naturaleza es abrumadora. Sistemas biológicos sumamente complejos se forman a partir de un conjunto modesto de monómeros que se enlazan entre sí mediante reacciones orgánicas muy eficientes. Por ejemplo, todas las proteínas provienen de 20 aminoácidos que se unen reversiblemente mediante grupos amidas. Hace ya varias décadas el profesor Cornforth apreció la importancia de combinar eficacia con versatilidad para la síntesis de sistemas complejos. Este afirmó: "Como el carpintero o el tallista aprende a trabajar con el

grano de madera o el hueso, aprendí que cada sustancia tiene su propia naturaleza y su manipulación puede ser fácil o difícil según el procedimiento escogido".^[1]

Esta visión ha servido de inspiración para inaugurar una era importante de la química moderna: la química "click".^[2] No se trata tanto de una disciplina científica como de una filosofía sintética inspirada en la química combinatoria que lleva a cabo la propia Naturaleza. Introducido por el profesor Sharpless en el año 2001, este nuevo concepto permite la fabricación de una mayor diversidad de estructuras complejas a partir de la unión, vía enlaces C-heteroátomo, de una serie de moléculas más pequeñas mediante un número selecto de reacciones muy eficientes. De este modo, lo importante no es tanto el número de reacciones disponibles como la tolerancia de las mismas a las variaciones en la naturaleza de sus componentes (*—estos procesos son denominados ortogonales—*). Si bien existe una gama considerable de reacciones químicas que en principio podrían reunir estos criterios, los ejemplos más destacados provienen a menudo de cuatro grandes clases de reacciones que encajan perfectamente dentro del marco de la química "click" (Figura 1):



D. Díaz

M. G. Finn

K. B. Sharpless

V. V. Fokin

C. J. Hawker

^{a*} The Dow Chemical Company; Bachtobelstrasse 3, CH 8810 Horgen, Switzerland

^b Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, CA 92037, USA

^c Materials Research Laboratory, University of California Santa Barbara, Santa Barbara, CA 93106, USA
C-e: ddiaz-diaz@dow.com

Recibido: 16/04/2008. Aceptado: 29/05/2008.

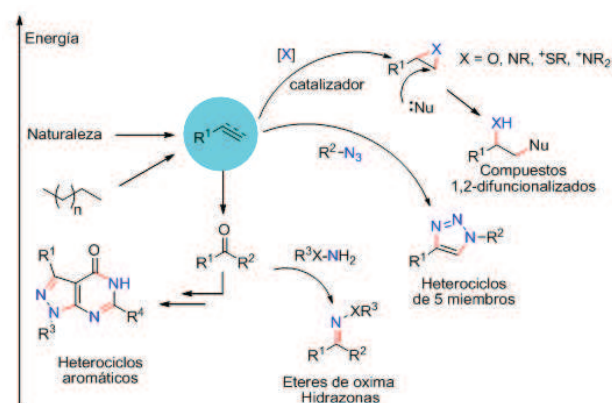


Figura 1. Química "click": reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo altamente favorables energéticamente.

1. reacciones de cicloaddición como las 1,3-dipolares,^[3] o las cicloaddiciones [4+2] como las hetero Diels-Alder;^[4]
2. reacciones de sustitución nucleofílica/apertura de anillo, sobre todo de electrófilos heterocíclicos tales como epóxi-

dos, aziridinas, sulfatos, iones aziridinio e iones episulfonio; 3. reacciones del grupo carbonilo de tipo no aldólica, como la formación de éteres de oxima, hidrazonas y heterociclos aromáticos;

4. reacciones de adición a enlaces múltiples C-C, en particular reacciones de oxidación tales como la epoxidación,^[5] dihidroxilación,^[6] aziridinación,^[7] y adiciones de haluros nitrosilo y sulfonilo.^[8] Por último, algunas reacciones tipo Michael también pueden considerarse dentro de este grupo.

Estas reacciones se basan en materiales de partida complementarios que poseen un alto contenido energético (>20 kcal/mol), lo que favorece su acoplamiento espontáneo e irreversible. En general, una reacción se considera estrictamente de tipo "click" si reúne las siguientes características:^[9]

- Es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y mediante el uso de reactivos rápidamente disponibles;
- es tolerante a una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción en varios tipos de interfases como sólidos/líquidos, líquidos/líquidos, o incluso sólidos/sólidos;
- es altamente selectiva y regioespecífica;
- da lugar a la formación del producto de reacción de forma cuantitativa;
- es insensible al oxígeno o al agua;
- la etapa de aislamiento del producto final es sencilla sin necesidad de una purificación cromatográfica.

De entre las muchas reacciones ensayadas, el proceso de cicloadición 1,3-dipolar^[10] entre azidas y alquinos se ha establecido como la reacción prototipo dentro de las clasificadas como "click". Esta reacción es termodinámicamente favorable y fue descrita por primera vez por Huisgen en 1960,^[3] y constituye la ruta más eficiente para sintetizar 1,2,3-triazoles. Dicho proceso requiere elevadas temperaturas, generalmente condiciones de reflujo en disolventes como tolueno o tetracloruro de carbono, y periodos de reacción prolongados comprendidos generalmente entre 12 y 60 horas.^[11] Bajo estas condiciones térmicas se forman los dos posibles regioisómeros (1,4 y 1,5) en una proporción prácticamente equimolar (Figura 2). Sin embargo, en determinadas circunstancias se puede alcanzar cierto nivel de regioselectividad. De este modo, el uso de acetilenos altamente deficientes en electrones favorece la formación del isómero 1,4, mientras que el uso de azidas deficientes en electrones favorece la producción del isómero 1,5.^[11] A pesar del gran contenido energético que presentan tanto los alquinos como las azidas, estos grupos funcionales son de los menos reactivos en química orgánica. De hecho, una vez instaladas, estas funcionalidades pueden permanecer inalteradas a lo largo de subsiguientes reacciones químicas.^[12] Esta estabilidad cinética a temperatura ambiente es la responsable de la buena tolerancia frente a biomoléculas, oxígeno molecular, agua^[13] y a la mayoría de las condiciones experimentales encontradas en medio orgánico o biológico.^[14] Si bien el valor práctico de esta reacción radica principalmente en la facilidad de introducción de los grupos azidas y alquinos en compuestos orgánicos, el gran impacto de la misma tuvo lugar después del descubrimiento del proceso catalizado por cobre (I), el cual no sólo aumenta la velocidad de reacción hasta 10⁷ veces,^[15] sino que además da lugar a una absoluta regioselectividad con la formación exclusiva del isómero 1,4 (Figura 2). Meldal y colaboradores describieron en el año 2002 estos beneficios al

emplear CuI y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) para la síntesis de 1,2,3-triazoles en distintos disolventes utilizando alquinos inmovilizados en una fase sólida.^[16] A esta contribución le siguió inmediatamente otra de Sharpless, Fokin y colaboradores, describiendo el uso de sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato sódico en agua para llevar a cabo la cicloadición entre alquinos terminales no activados y azidas de alquilo/arilo.^[14] La posibilidad de poder llevar a cabo la reacción en agua le proporcionó un mayor valor añadido a la misma. Al tratarse de una reacción extremadamente exotérmica, la producción a gran escala de los cicloaductos se ve facilitada porque la propia agua actúa de refrigerante de la reacción, a la vez que evita la interferencia de grupos funcionales próticos tales como alcoholes, ácidos carboxílicos, aminas y amidas, los cuales están presentes en numerosas moléculas orgánicas biológicamente activas.^[17] Su alto grado de fiabilidad, su completa especificidad, la biocompatibilidad de los reactivos, los protocolos sencillos de purificación (generalmente filtración del producto precipitado y lavado), y su baja sensibilidad a efectos estéricos, ha hecho de esta reacción uno de los métodos más poderosos para llevar a cabo la unión irreversible de dos bloques moleculares de distinta naturaleza de una forma rápida y eficiente.

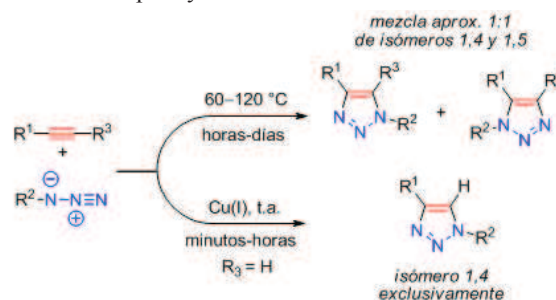


Figura 2. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos bajo condiciones térmicas y catalizada por Cu(I).

Las propiedades físico-químicas y biológicas del bloque estructural 1,2,3-triazol hacen de esta arquitectura un excelente mimético del enlace peptídico (Figura 3) pero con la ventaja de ser inactivo a la hidrólisis enzimática.^[9,18] Además estos heterociclos aromáticos son pocos reactivos en medios oxidantes o reductores, a diferencia de otros heterociclos relacionados. La diferencia estructural más notable entre 1,2,3-triazoles y amidas radica en el aumento de la distancia entre los átomos de carbono conectados a las posiciones 1 y 4 del anillo de triazol en 1.1 Å respecto a la distancia en las amidas (Figura 3). Por otro lado, mediante cálculos ab initio RHF/6-311G** el momento dipolar para el anillo de triazol se ha establecido alrededor de 5.0 Debye, mientras que el valor para la *N*-metilacetamida está comprendido entre 3.7 y 4.0 Debye.^[19] Este gran momento dipolar junto con la posibilidad de establecer dos puentes de hidrógeno en los nitrógenos en las posiciones 2 y 3 induce una considerable acidez al hidrógeno en la posición 5, lo que aumenta aún más la equivalencia electrónica con la función amida del enlace peptídico.^[18,20]



Figura 3. Similitudes topológicas y electrónicas entre amidas y 1,2,3-triazoles.

Consideraciones sintéticas y mecánísticas

Fuentes de azidas

Existe diversos métodos para la instalación de un grupo azida en una molécula orgánica.^[21] En general, las azidas alifáticas se sintetizan mediante la sustitución nucleofílica de un halógeno con un exceso de azida sódica. Esta reacción puede llevarse a cabo igualmente tanto en disolventes orgánicos, tales como *N,N*-dimetilformamida^[21] o dimetilsulfóxido,^[22] como en agua o en sistemas bifásicos.^[23] La adición de pequeñas cantidades de ioduro sódico suele realizarse para facilitar esta reacción. Por otro lado, las azidas aromáticas se preparan principalmente mediante dos métodos:^[24] 1) a través de la reacción de arilhidrazinas con ácido nitroso generado in situ con un ácido mineral y nitrito sódico,^[21,25] 2) diazotización de arilaminas con ácido nitroso y posterior reacción con azida sódica.^[26] La azida formada suele separarse fácilmente después de un simple proceso de extracción y lavado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la necesidad de las azidas puede llegar a convertirse en un inconveniente, especialmente al trabajar a gran escala (kgs). Por un lado, la azida sódica posee una toxicidad similar al cianuro sódico,^[21] siendo además materiales sumamente energéticos y potencialmente explosivos, especialmente en el caso de aquellas de bajo peso molecular. *En líneas generales se acepta que una proporción atómica N:(C+O) > 1:3 permite el aislamiento seguro de la azida. Una proporción de 1:2 o menor exige una precaución extrema durante el proceso de aislamiento. En cualquier caso, es recomendable, como norma general, no calentar ni almacenar las azidas en ausencia de un disolvente. Por último, la combinación de azida sódica con ciertos metales (p.ej. cobre) y disolventes halogenados (p.ej. diclorometano) puede resultar explosiva.*

Fuentes de alquinos

El grupo propargilo (HC≡C-CH₂-) proporciona la manera más sencilla de instalar el alquino terminal a partir de una amina, alcohol o haluro propargílico. La reacción más común la constituye la propargilación de fenoles con cloruro/bromuro de propargilo^[23,27] o con un alcohol propargílico en presencia de *tert*-butóxido potásico.^[28] Otros sistemas propargílicos como el ácido propiónico (HC≡C-COOH)^[16] y derivados del ácido 4-pentinoico^[29] constituyen también sistemas de gran utilidad para la introducción de la unidad acetilénica en compuestos orgánicos. Para evitar la participación del grupo alquino en reacciones de polimerización radicalarias, en ocasiones, se utilizan alquinos protegidos con la función trimetilsililo.^[30]

Fuentes de Cu(I)

Existen tres estrategias generales para asegurar la presencia de iones Cu(I) en el medio de reacción, la elección de una u otra dependerá de las condiciones experimentales de la reacción.

a) *Reducción de sales de Cu(II)*: La reducción in situ de sales de Cu(II) posee la ventaja de no requerir atmósferas inertes a pesar de la inestabilidad del estado de oxidación +1 del cobre en presencia de oxígeno.^[27] La mayor velocidad de reacción de la comproporciónación^[31] junto al simple tratamiento final en el método de reducción favorece la

preferencia del metal por el estado reducido. En disolución se utiliza tradicionalmente el sulfato de cobre pentahidratado^[14,32] como fuente de cobre y ascorbato sódico^[33] como agente reductor (Figura 4).

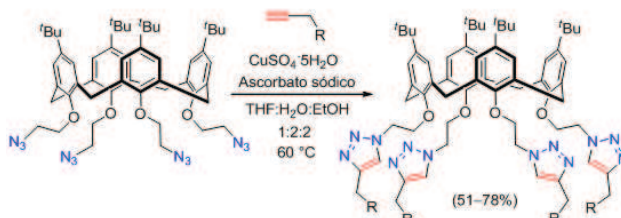


Figura 4. Cicloadiación de alquinos sobre calixarenos-azidas catalizada por Cu(I) generado in situ por reducción de Cu(II).

b) *Oxidación de cobre metálico*: La oxidación de cobre metálico (añadido en forma de alambre) en presencia de sales de Cu(II) proporciona otro método efectivo para la generación de una cantidad suficiente de iones Cu(I) como para activar la cicloadiación entre alquinos y azidas (Figura 5). Sin embargo, este método requiere en general tiempos de reacción mayores que otros métodos, así como una mayor cantidad de Cu(II).^[34] Por otro lado, el empleo de nanopartículas de Cu(0) proporciona una alternativa para la generación del catalizador comparable, en eficacia, a otros protocolos.^[35] Si bien este método es compatible con una alta variedad de grupos funcionales, se requiere generalmente la presencia del hidrocloreto de una amina si las nanopartículas no se encuentran agregadas.^[36] Recientemente se demostró que el uso de sistemas combinados de óxido de cobre y nanopartículas de Cu(0) con un tamaño comprendido entre 7 y 10 nm,^[37] o bien Cu(0) en forma de nanoagregados, con diámetros del orden de 2 nm y una superficie específica de 168 m²/g, evita la necesidad de la sal de amina. Diversos experimentos indican que la reacción ocurre preferentemente sobre la superficie de estos agregados metálicos.^[38] Sin embargo, este método tampoco está exento de algunas desventajas que podrían comprometer su práctica generalizada, tanto en la academia como en la industria. Así, y a diferencia de otros métodos, la solvatación de las nanopartículas de Cu(0) requiere un medio ligeramente ácido con un valor de pH alrededor de 5, lo cual implica la previa protección de los grupos sensibles al medio ácido que puedan existir. Por otro lado, los nanoagregados de Cu(0) no son comerciales y el precio de nanopartículas de Cu(0) es al menos siete veces superior a otras fuentes de cobre utilizadas para esta reacción.

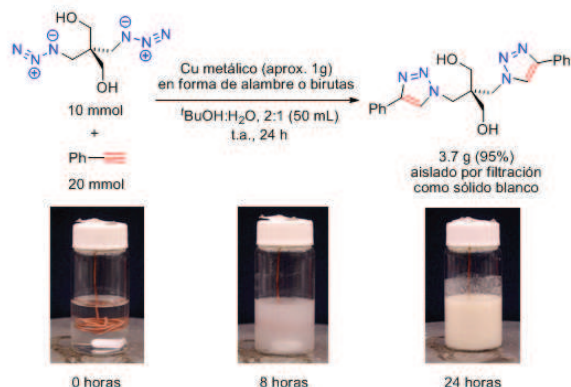


Figura 5. Reacción de cicloadiación catalizada por Cu metálico.

c) *Adición de sales de Cu(I)*: La adición directa de sales solubles de Cu(I) es también un método muy extendido para llevar a cabo la reacción en disolventes orgánicos. En la práctica, el empleo de un exceso molar (relativo a la cantidad de cobre) de ciertas bases de nitrógeno como trietilamina, piridina, 2,2-bipiridina, 2,6-ludidina, DIPEA, o *N,N,N*-pentametilietilentetramina (PMDETA), favorecen la reacción de cicloadición al reducir al mínimo la formación de subproductos.^[16,18,39] Sin embargo la ausencia de estudios detallados y comparativos sobre el papel de las bases no permite afirmar categóricamente el papel específico de las mismas.^[40] No obstante se cree que su función es la de estabilizar el estado de oxidación +1 del metal. De este modo, sistemas donantes de nitrógeno, incluyendo bases y ciertos disolventes como acetonitrilo,^[41] ayudan a prevenir la degradación del Cu(I) por oxidación o desproporción.

Uso de ligandos

En muchos casos la adición de ciertos heterociclos capaces de formar quelatos con el cobre aumenta la velocidad de la reacción de cicloadición, probablemente al proteger el ion Cu(I) de interacciones que conducirían a su degradación, inhibiendo también así los acoplamientos de alquinos terminales tipo Ullman o Cadiot-Chodkiewicz catalizados por Cu(II).^[42] Por ejemplo, el tris(benciltriazol) **1** (Figura 6),^[42] que resulta de la cicloadición de azida bencílica y amina tripropargílica, reduce al mínimo la cantidad de cobre necesaria para la cicloadición sin la necesidad de extender el tiempo de reacción. El empleo de este ligando excluye además la necesidad de la base nitrogenada en disolventes orgánicos (ver el apartado c) del capítulo anterior), ya que el centro nitrogenado terciario puede actuar a la vez como donante electrónico y como aceptor de protón ayudando así a la estabilización del Cu(I). Otros ligandos solubles en agua como el ácido disulfónico batofenantrolina (BPS) **2** o tris(carboxietilo)fosfina (TCPE)^[43] han sido utilizados también con éxito en numerosos procesos de bioconjugación.^[44]

Después de la introducción del ligando **1**,^[42] se ha descrito la utilización con éxito de otros muchos ligandos, incluyendo bipiridinas ricas en electrones y sistemas quirales del tipo 2,6-bis(oxazolin-2'-il)piridina (pybox) **4**.^[45] Es muy interesante resaltar que estos ligandos quirales añaden también un cierto grado de enantioselectividad a la reacción. En este sen-

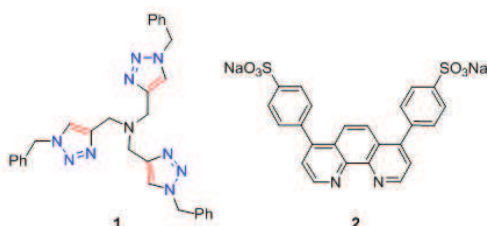


Figura 6. Ligandos tris[1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il]metil]amina (TBTA) (**1**) y ácido disulfónico batofenantrolina (**2**) para la cicloadición de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

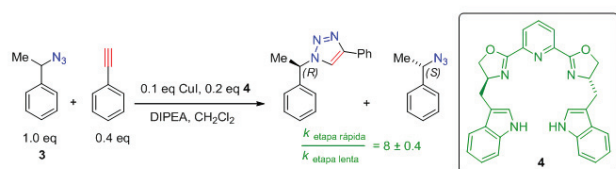


Figura 7. Resolución cinética de 1-(1-azidoetil)benceno (**3**).

tido, Fokin, Finn y colaboradores han descrito niveles modestos de selectividad durante la resolución cinética de la azida racémica **3** (Figura 7), utilizando una proporción de Cu(I)/ligando **4** de 2:1.^[45]

Condiciones típicas de reacción

En condiciones acuosas, el ascorbato de sodio y el sulfato de cobre pentahidratado suelen añadirse a temperatura ambiente a una mezcla de la azida y el alquino bajo una agitación vigorosa (Figura 8).^[14] El disolvente en el que se lleva a cabo la reacción está generalmente formado por una mezcla *tert*-butanol/agua en distintas proporciones dependiendo de la solubilidad de la azida y el alquino. La cantidad necesaria del agente reductor suele ser 5–10% molar, mientras que la del catalizador tan solo 1–5% molar. La mezcla alcohol/agua facilita la solubilización de los reactivos lipofílicos a la vez que conserva las propiedades aportadas por el agua en términos de refrigeración y fuente de enlaces de hidrógeno ya mencionadas. Igualmente, las mezclas de agua con algunos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) ofrece muy buenos resultados, ya que los 1,2,3 triazoles formados suelen ser relativamente insolubles en este medio facilitando el aislamiento y la purificación de los productos a través de un simple proceso de filtrado y lavado.^[14] Aunque muchas reacciones se describen como finalizadas entre las 12 y 24 horas,^[14,17,23,42] un ligero calentamiento suele acortar los tiempos de reacción. Cuando la reacción se lleva a cabo en un medio acuoso utilizando directamente sales de Cu (I) se aconseja utilizar acetonitrilo como codisolvente, aunque no es esencial,^[42] y una base nitrogenada del tipo de las descritas anteriormente. En general, la fuente de Cu(I) suele ser CuI, CuBr, CuBr·PPh₃, CuOTf·C₆H₆ o [Cu(CH₃CN)₄][PF₆].^[14,19,46] También es recomendable añadir una pequeña cantidad de una disolución aproximadamente 2M de ascorbato sódico con el objetivo de preservar el estado de oxidación +1 del cobre. Otros disolventes como el tetrahidrofurano (THF), *N,N*-dimetilformamida (DMF) o tolueno,^[47] también pueden emplearse en el papel de codisolvente o como disolvente único en cuyo caso suele ser obligatoria la previa desgasificación del mismo. Una vez completada la reacción el cobre residual se suele eliminar mediante lavados con una disolución de un agente complejante tal como el ácido etilenediamina tetraacético (EDTA), hidróxido amónico/citrato o ditiocarbamato.^[32,48] Los protocolos en medios orgánicos, especialmente aquellos que utilizan diclorometano como codisolvente, se utilizan con éxito, especialmente, en la síntesis y/o modificación de sistemas poliméricos gracias a su mayor solubilidad en este disolvente.^[23,30,32,49]

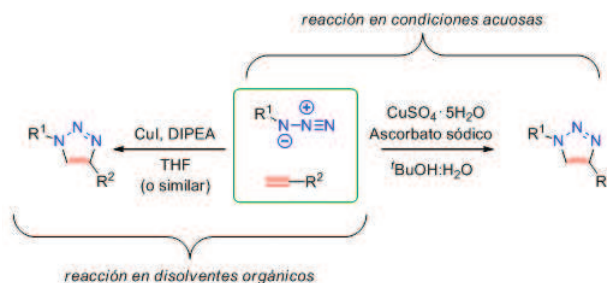


Figura 8. Condiciones experimentales típicas para la cicloadición de azidas y alquinos catalizada por Cu(I) en función del disolvente utilizado.

Mecanismo de la reacción catalizada por Cu(I)

Numerosos estudios indican una compleja dependencia del mecanismo de la reacción con la concentración, la naturaleza del disolvente, el ligando y la fuente de Cu(I) utilizada.^[50] Si bien se ha propuesto un mecanismo concertado para la cicloadiación dipolar térmica de azidas y alquinos, los cálculos DFT sobre los complejos monoméricos cobre-acetilenos indican que este mecanismo está muy desfavorecido frente a un mecanismo por etapas para el caso del proceso catalizado por Cu(I) (Figura 9). La cicloadiación directa de un complejo cobre-acetileno a una azida requeriría una energía de activación superior a la exigida por el proceso no catalizado.^[2,14] Por otro lado, la barrera energética más baja descrita para un proceso concertado es de 23.7 kcal/mol, un valor demasiado alto para ser responsable del sorprendente aumento de la velocidad de reacción en presencia de Cu(I).^[34] Sin embargo, un proceso de cicloadiación por etapas catalizado por una especie monomérica de Cu(I) bajaría esta barrera de activación en 11 kcal/mol, lo que sería suficiente para justificar dicho aumento en la velocidad de reacción.^[34] El ciclo catalítico que se propone para esta reacción se basa en los precedentes sobre la inserción de Cu(I) en alquinos terminales^[51] y la falta de reactividad de los alquinos internos en esta reacción.^[14,16] De este modo se ha propuesto la formación del complejo acetiluro de cobre **6** como inicio del proceso catalítico (Figura 9). En disolventes orgánicos, como el acetonitrilo, la formación de este complejo requiere la disociación endotérmica del ligando (0.6 kcal/mol). Sin embargo, en disolución acuosa la formación del acetiluro de cobre es exotérmica (11.7 kcal/mol), lo que justifica el aumento de la velocidad de reacción observado en agua.^[52] Asimismo, los cálculos teóricos indican que la coordinación del cobre reduce considerablemente el pKa del alquino (C-H) permitiendo así la desprotonación del acetileno en sistemas acuosos sin la adición de una base.^[34] De hecho, estos acetiluros de cobre han llegado a identificarse incluso a pH ácido en disoluciones acuosas.^[53]

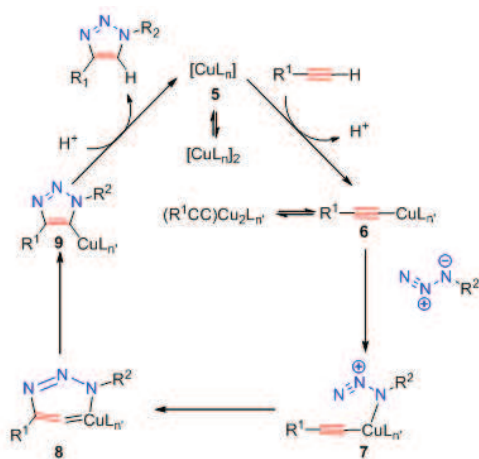


Figura 9. Ciclo catalítico propuesto para la cicloadiación de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

Después de la formación del acetiluro de cobre **6**, el desplazamiento de un ligando por parte de la azida genera un complejo acetiluro de cobre-azida como la especie **7** (Figura 9).^[34] La complejación de la azida activa promueve el ataque nucleofílico del nitrógeno N3 sobre el carbono C4 del acetiluro

generando así el metalociclo **8**.^[54] De esta forma la azida queda posicionada favorablemente para la contracción transanular subsiguiente generando el metalociclo triazol-cobre **9**,^[34] el cual evoluciona por un proceso ácido-base^[34,55] con moléculas de disolvente liberando el producto y el catalizador para iniciar un nuevo ciclo. Los estudios mecanísticos también sugieren que los intermedios triazol-Cu **8** o **9** pueden tener una vida media significativa, aún en disolución acuosa.^[32]

Estudios cinéticos ponen de manifiesto que el proceso obedece a una catálisis de segundo orden en el cobre.^[55] El papel del segundo átomo de cobre no está inequívocamente establecido; éste podría actuar activando la función azida o bien en una posterior complejación del acetiluro de cobre **6**, lo que aumentaría sustancialmente la reactividad hacia la ciclación, debido a la disminución de la densidad de carga en el acetileno y orientando adecuadamente al sustrato.^[16] Por otro lado, en condiciones de exceso de cobre, el orden de la reacción se estableció entre uno y dos en el alquino. El uso de concentraciones mayores de alquino tiene un efecto de saturación del Cu(I) inhibiendo de este modo la cicloadiación.^[55] En este sentido, los acetiluros de cobre comerciales, los cuales ya están saturados en acetileno, no muestran actividad catalítica alguna, lo cual acentúa la importancia de la disociación del ligando durante la catálisis.^[55,56] Si bien aún existen dudas respecto a la naturaleza exacta del complejo activo implicado en el proceso catalítico, los resultados más recientes indican que se trata de una especie con dos centros metálicos, uno o dos alquinos como ligandos, y un grupo azida.

Recientemente se ha descubierto la catálisis de esta cicloadiación a temperatura ambiente también mediante sales de otros metales tales como Ru, Ni, Pb y Pt.^[57] Es muy interesante resaltar que algunos de estos nuevos catalizadores, en especial algunos de Ru, favorecen la formación del aducto de triazol 1,5-disustituido en lugar del 1,4- obtenido mediante la catálisis por Cu(I).

Reacciones múltiples en una sola etapa

Teniendo en cuenta la mala reputación de las azidas entre los químicos orgánicos, la generación in situ de las mismas y su utilización posterior sin la necesidad de su aislamiento podrían suponer, en principio, un aumento en las aplicaciones de esta reacción, particularmente si se mantiene la eficacia de la misma. En esta línea, Wang y colaboradores^[58] han llevado a cabo con éxito la generación in situ de monosacáridos con un grupo azida y la subsiguiente cicloadiación catalizada por Cu(I) con una gran variedad de alquinos terminales (Figura 10).

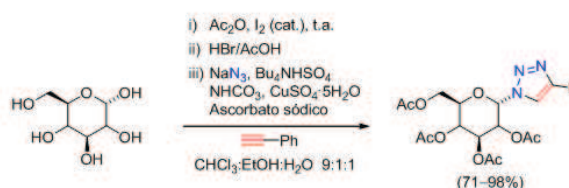


Figura 10. Síntesis de triazol-glicósidos en un solo paso.

Uno de los ejemplos más espectaculares está recogido en la Figura 11,^[59] donde se llevan a cabo cuatro transformaciones en un mismo recipiente: olefinación de Wittig, condensación de Knoevenagel, cicloadiación de Diels-Alder, y cicloadiación de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

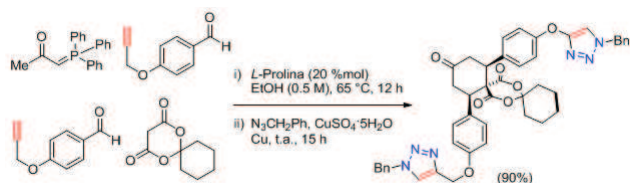


Figura 11. Reacciones de Wittig, Knoevenagel, Diels-Alder y cicloadición de azida y alquino catalizada por Cu(I) en un solo paso.

Reacciones promovidas por microondas

Aunque la reacción de cicloadición entre azidas y alquinos catalizada por Cu(I) no suele requerir ningún tipo de calefacción adicional, recientemente se ha descubierto que la irradiación de microondas permite reducir tiempos de reacción superiores a 12 horas a tiempos inferiores a 1 hora.^[32,60] En este procedimiento, y en lo que al catalizador se refiere, se suele utilizar tanto las sales solubles de Cu(I)^[23] como la combinación Cu(0)/Cu(II).^[14] En general, en esta versión la reacción comparte el mismo alcance y compatibilidad de grupos funcionales que los protocolos a temperatura ambiente. Obviamente, este aumento de la velocidad de reacción ocurre tanto para la cicloadición como para cualquier otra reacción no deseada,^[45] sin que se hayan observado de forma general ventajas considerables en lo que se refiere a rendimiento y pureza del producto obtenido respecto a la metodología tradicional.^[60] Sin embargo, este aumento en la velocidad de reacción puede ayudar a solventar algunas de las dificultades observadas en disolventes acuosos con otros protocolos. De este modo, aquellos productos insolubles o muy solubles en mezclas agua/alcohol, y que por lo tanto son difíciles de extraer mediante un tratamiento final acuoso, pueden obtenerse rápidamente mediante la reacción asistida por microondas en disolventes orgánicos anhidros utilizando cantidades muy bajas de catalizador.

Al igual que ocurre en el procedimiento clásico el efecto de los sustituyentes en la unidad acetilénica puede afectar de forma dramática al éxito de la reacción promovida por microondas.^[16,61] Así, los alquinos deficientes en electrones reaccionan más rápidamente, probablemente debido a una formación más fácil de la especie acetiluro de Cu(I). El uso de microondas está especialmente recomendado para reacciones múltiples en una única etapa donde se utilicen azidas potencialmente inestables. De esta forma ha sido posible la síntesis directa de una gran variedad de triazoles en tiempos muy cortos de reacción y en altos rendimientos (86–93%) a partir de los haluros de alquilo correspondientes.^[14]

Reacciones en fase sólida

Aunque el gran alcance de la reacción de cicloadición de alquinos y azidas catalizada por Cu(I) se ha demostrado en disolución, el éxito de la misma en fase sólida la ha consagrado como en una herramienta esencial en el descubrimiento de nuevos fármacos a través de la química combinatoria. Los primeros resultados han demostrado una baja sensibilidad de la reacción frente a las condiciones experimentales, incluyendo el tipo de resina, o posteriores transformaciones químicas. Sin embargo, el excesivo homoacoplamiento de alquinos, especialmente al emplear azidas estéricamente impedidas, puede limitar este procedimiento.^[16] Recientemente se han podido llevar a cabo reacciones con buenos

rendimientos sobre resinas sustituidas por grupos azida utilizando concentraciones de alquino de hasta 1.25 M.^[62] La catálisis tanto por sales de Cu(I) como mediante la reducción in situ de sales de Cu(II) han demostrado también una alta eficacia en la síntesis en fase sólida^[61] en varios disolventes orgánicos incluyendo THF,^[62] DMF^[16] y acetonitrilo/DMSO (4:1).^[63] La formación eficiente de 1,2,3-triazoles sobre resinas de diferente naturaleza, incluyendo sistemas polares, como acrilato de polietilenglicol (PEGA) (Figura 12), y apolares, como poliestireno, ha demostrado la robustez de la química "click" en fase sólida.

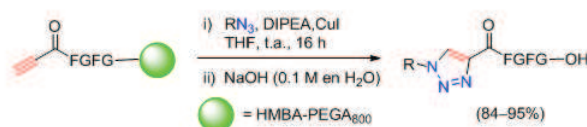


Figura 12. Cicloadición catalizada por Cu(I) de azidas sobre alquinos unidos a una fase sólida.

Reacciones intramoleculares

A pesar del alcance sintético demostrado por esta reacción, aún son pocos los ejemplos de acoplamientos intramoleculares. Un buen ejemplo de cicloadición intramolecular en disolución lo constituye la formación del macrociclo **11** (Figura 13) en un 80% de rendimiento mediante un proceso de dimerización del trisacárido **10** en condiciones no acuosas.^[64] En este caso, el uso de CuI y DBU en tolueno resultó ser la combinación más eficiente de entre un gran número de condiciones donde se estudiaron diversas fuentes de Cu(I), ligandos y disolventes. Sin embargo, no hay datos concluyentes de que estas condiciones sean exclusivas para el proceso intramolecular, y que la reacción no sea sustrato-dependiente. Ejemplos similares se han descrito sobre fases sólidas con unidades peptídicas convenientemente funcionalizadas (Figura 14).^[63]

A pesar de la gran eficacia de esta reacción, existen algunas

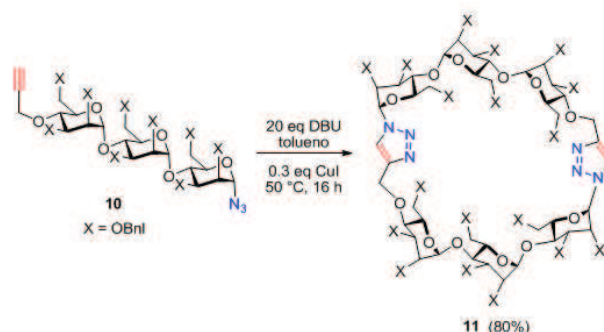


Figura 13. Dimerización del trisacárido **10** vía química "click".

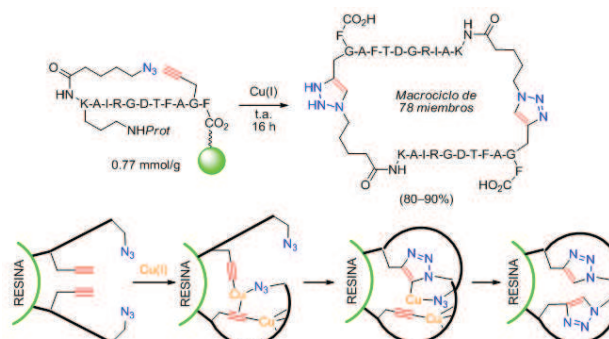


Figura 14. Ciclodimerización de péptidos en fase sólida y posibles intermedios.

circunstancias que pueden limitar su aplicación. Tal y como se ha indicado anteriormente, tanto el uso de azidas muy deficientes en electrones (p.ej. acil- y sulfonilazidas) como el de polialquinos con cadenas suficientemente flexibles como para producir una saturación de Cu(I) por un efecto de policoordiación, pueden inhibir la cicloadiación, favoreciendo a su vez la reacción de homoacoplamiento de alquino.^[32,39,65]

Conclusiones

Muchos son los químicos que durante décadas han estado buscando reacciones del tipo "click" para solventar problemas de rendimientos, aislamiento, selectividad y compatibilidad con grupos funcionales que poseen muchas metodologías tradicionales. Dentro del marco de la versatilidad química y el control definido por la química "click", la reacción de cicloadiación de azidas y alquinos catalizadas por Cu(I) ha supuesto una auténtica revolución en la química en los últimos años. La gran ventaja que supone el poder llevar a cabo esta reacción tanto en sistemas acuosos como orgánicos o bifásicos, su alta selectividad, conversión y tolerancia hacia grupos funcionales, así como la facilidad para aislar los productos de reacción la han convertido en sólo 6 años en una valiosa herramienta al alcance del químico sintético para aplicaciones muy diversas dentro de campos altamente competitivos como son la síntesis orgánica, la investigación biomédica y el diseño de nuevos materiales funcionales. La naturaleza aromática, extraordinariamente estable, del anillo de triazol, su considerable momento dipolar y su habilidad para formar enlaces de hidrógeno han sido igualmente cruciales para esta expansión. Finalmente, y aún conscientes de la necesidad de estudios continuados tanto prácticos como teóricos, así como de las mejoras que aún pueden conseguirse respecto a la cicloadiación de azidas y alquinos, es necesario recordar que la química "click" no es una única reacción. En favor del esfuerzo de muchos químicos sintéticos, cualquier otra reacción que reúna los requisitos esenciales de un proceso "click" puede tener un impacto similar o mayor que el que ha tenido su buque insignia.^[66]

Agradecimientos

D. D. D. agradece a los Profs. Victor S. Martín y José Juan Marrero Tellado sus acertadas sugerencias.

Bibliografía

- [1] <http://www.careersinscience.gov.au/pdf/topdogs/cornforth.pdf>
- [2] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [3] R. Huisgen en 1,3-Dipolar cycloaddition – introduction, survey, mechanism, Vol. 1, (Ed. A. Padwa), Wiley, 1984, pp. 1–176.
- [4] K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558–3588, y referencias citadas.
- [5] H. Adolfsson, A. Converso, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3991–3994.
- [6] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [7] A. V. Gontcharov, H. Liu, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 783–786, y referencias citadas.
- [8] E. Kühle, *Synthesis (Mass.)* **1970**, *11*, 563–586.

- [9] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128–1137, y referencias citadas.
- [10] "1,3" se refiere a la numeración de los átomos del dipolo que sufre la reacción de cicloadiación. La designación [3+2] se refiere al número de átomos que cada reactivo proporciona al anillo generado.
- [11] W. Lwowski, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1 (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, pp. 621.
- [12] M. Peer, *Spec. Chem. Mag.* **1998**, *18*, 256–263.
- [13] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2009, y referencias citadas.
- [14] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599, y referencias citadas.
- [15] P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. van der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223–4225.
- [16] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [17] L. V. Lee, M. L. Mitchell, S.-J. Huang, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588–9589.
- [18] W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366–15367, y referencias citadas.
- [19] W. P. Purcell, J. A. Singer, *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 4316–4319, y referencias citadas.
- [20] M. H. Palmer, R. H. Findlay, A. J. Gaskell, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2* **1974**, *4*, 420–428.
- [21] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [22] K. Malagu, P. Guerin, J. C. Guillemin, *Synlett* **2002**, 316–326, y referencias citadas.
- [23] M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmüller, C. J. Hawker, T. P. Russell, P. Wu, V. V. Fokin, *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663–3678.
- [24] M. E. C. Biffen, J. Miller, B. D. Paul, en *The Chemistry of the Azido Group* (Ed.: Patai), Interscience, New York, **1971**, p. 147.
- [25] R. A. Evans, M. W. Wong, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4009–4017.
- [26] D. Clarke, R. W. Mares, H. McNab, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1799–1804.
- [27] D. D. Diaz, S. Punna, P. Holzer, A. K. McPherson, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4392–4403, y referencias citadas.
- [28] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, J. B. Matson, A. K. Nugent, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5436–5443.
- [29] J. L. Mynar, T. L. Choi, M. Yoshida, V. Kim, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Chem. Commun.* **2005**, 5169–5171, y referencias citadas.
- [30] B. S. Sumerlin, N. V. Tsarevsky, G. Louche, R. Y. Lee, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2005**, *38*, 7540–7545, y referencias citadas.
- [31] Conmutación o comproporciónación es el proceso químico donde un elemento pasa de tener dos estados de oxidación diferentes a un único estado de oxidación. El proceso contrario se conoce como dismutación o desproporción.
- [32] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928–3932.
- [33] M. B. Davies, *Polyhedron* **1992**, *11*, 285–321.
- [34] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.

- [35] H. A. Orgueira, D. Fokas, Y. Isome, P. C.-M. Chane, C. M. Baldino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911–2914, y referencias citadas.
- [36] J. S. Thayer, *Adv. Organomet. Chem.* **1995**, *38*, 71–74, y referencias citadas.
- [37] G. Molteni, C. L. Bianchi, G. Marinoni, N. Santo, A. Ponti, *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 1137–1139, y referencias citadas.
- [38] M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* **2004**, *6*, 215–218.
- [39] P. Cadiot, W. Chodkiewicz, en *Chemistry of Acetylenes*, (Ed. H. G. Viehe), Dekker, New York **1969**, pp. 597–647.
- [40] F. Reck, F. Zhou, M. Girardot, G. Kern, C. J. Eyermann, N. J. Hales, R. R. Ramsey, M. B. Gravestock, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499–506.
- [41] I. M. Kolthoff, J. Coetzem, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1852–1858, y referencias citadas.
- [42] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855.
- [43] J. A. Burns, J. C. Butler, J. Moran, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2648–2650.
- [44] A. E. Speers, B. F. Cravaat, *Chem. Bio.* **2004**, *11*, 535–546, y referencias citadas.
- [45] J.-C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543–4546.
- [46] R. Gujadhur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4791–4793.
- [47] B. Y. Lee, S. R. Park, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105–5109.
- [48] M. Malkoch, R. Vestberg, N. Gupta, L. Mespouille, P. Dubois, A. F. Mason, J. L. Hedrick, Q. Liao, C. W. Frank, K. Kingsbury, C. J. Hawker, *Chem. Commun.* **2006**, 2774–2776.
- [49] H. F. Gao, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4960–4965, y referencias citadas.
- [48] V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. D. Díaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705–12712, y referencias citadas.
- [49] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- [50] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507, y referencias citadas.
- [51] B. M. Mykhalichko, O. N. Temkin, M. G. Mys'kiv, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *69*, 957–984.
- [52] D. J. Darensbourg, W.-Z. Lee, M. J. Adams, J. C. Yarbrough, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2811–2822, y referencias citadas.
- [53] V. O. Rodionov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215.
- [54] J. Diez, M. P. Gamasa, J. Gimeno, E. Lastra, A. Aguirre, S. García-Granda, *Organometallics* **1993**, *12*, 2213–2220, y referencias citadas.
- [55] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.
- [56] S. Chittaboina, F. Xie, Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2331–2336, y referencias citadas.
- [57] D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323–5331, y referencias citadas.
- [58] B. Khanetsky, D. Dallinger, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884–892.
- [59] J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, *20*, 1051–1053.
- [60] L. Bettinetti, S. Löber, H. Hübner, P. Gmeiner, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 309–316.
- [61] S. Punna, J. Kuzelka, Q. Wang, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2215–2220.
- [62] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638–1639.
- [63] P. Siemsem, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- [64] Para una lista continuamente actualizada de las referencias sobre la química "click" ver:
www.scripps.edu/chem/sharpless/click.html.



La Real Sociedad Española de Química (RSEQ) y Sigma-Aldrich tienen el placer de invitarlo al V Simposio de Investigadores Jóvenes Real Sociedad Española de Química-Sigma Aldrich, que tendrá lugar en la Universidad de Santiago de Compostela los días 9 a 12 de noviembre de 2008.



V Simposio de Investigadores Jóvenes
Real Sociedad Española de Química - Sigma Aldrich
Santiago de Compostela, 9-12 noviembre 2008

Ssij-rseq@usc.es • http://www.usc.es/Ssij_RSEQ



Diseño experimental para la calibración y validación de ácido cítrico y ácido tartárico por espectrofotometría uv-visible normal y derivada

Fuensanta Sánchez Rojas^{a*}, Catalina Bosch Ojeda^a, María Espinosa Bosch^b, Antonio Jesús Ruiz Sánchez^c

Resumen: El objetivo general del presente trabajo ha sido el desarrollo y aplicación de metodologías analíticas basadas en la combinación de medidas espectroscópicas de ultravioleta con métodos quimiométricos de diseño de experimentos para establecer la matriz de calibración y posterior análisis de los resultados obtenidos. Los analitos seleccionados para este estudio han sido el ácido cítrico y el ácido tartárico. El ácido cítrico es un ácido orgánico tricarbóxico que está presente en la mayoría de las frutas, sobre todo en cítricos como el limón y la naranja. El ácido tartárico es un ácido orgánico bastante extendido en la naturaleza. Se encuentra en la uva, y en pequeñas cantidades en pepinos y patatas. Se presenta en forma de sal en algunos vegetales y en sus zumos.

Palabras clave: Ácido cítrico, Ácido tartárico, Diseño experimental, ANOVA, Regresión lineal múltiple

Abstract: The aims of this work has been the development and application of analytical methodologies based on the combination of spectroscopic measures of ultraviolet with chemometric methods of experiments design to establishing the matrix of calibration and later analysis of the obtained results. Citric acid and tartaric acid have been the selected analytes for this study. Citric acid is a tricarboxylic organic acid that is present in most of the fruits, mainly in citruses like the lemon and the orange. Tartaric acid is an organic acid extended enough in the nature. It is in the grape, and in small amounts in cucumbers and potatoes. It appears in form of salt in some vegetables and their juices.

Keywords: Citric acid, Tartaric acid, Experimental design, ANOVA, Multiple lineal regression.

Introducción

El ácido cítrico se encuentra en forma de sólido translúcido o blanco. Se ofrece en forma granular; es inodoro, sabor ácido fuerte, fluorescente al aire seco. Cristaliza a partir de soluciones acuosas concentradas calientes en forma de grandes prismas rómbicos, con una molécula de agua, la cual pierde cuando se calienta a 100°C, fundiéndose al mismo tiempo. Se obtenía originalmente por extracción física del ácido del zumo de limón. Hoy en día la producción comercial de ácido cítrico se realiza sobre todo por procesos de fermentación que utilizan dextrosa o melaza de caña de azúcar como materia prima y *Aspergillus niger* como organismo de fermentación. La fermentación puede llevarse a cabo en tanques profundos (fermentación sumergida, que es el método más común) o en tanques no profundos (fermentación de superficie). La fermentación produce ácido cítrico líquido que luego se purifica, concentra y cristaliza.

El ácido cítrico ha llegado a ser el acidulante preferido por la industria de las bebidas, debido a que es el único que otorga a las bebidas gaseosas, en polvo o líquidas, propiedades refrescantes, de sabor y acidez naturales. El ácido cítrico y sus sales de sodio y potasio, actúan como conservantes en las bebidas y jarabes, contribuyendo al logro del gusto deseado mediante la modificación de los sabores dulces. Se aprovecha su capacidad para remover metales extraños que causan tur-

bidez, deterioran el color, el sabor y la vitamina C. El ácido cítrico supone casi las tres cuartas partes del consumo total de acidulantes.^[1]

En la industria de frutas y vegetales encuentran aplicación el ácido cítrico y sus sales de sodio y potasio como mejoradores del sabor y conservantes, contribuyendo a asegurar el sabor original, la apariencia natural y la consistencia normal de los productos.

Se encuentra un amplio y seguro uso del ácido cítrico y sus sales en industrias tales como las de caramelos, postres, jaleas, dulces, compotas, conservas de carnes, salsas para ensaladas, productos derivados del huevo y pescados. También se usa para mejorar el sabor del helado, relleno de tortas y cremas de fruta. También tiene ciertas aplicaciones en los sectores de la carne y el pan (tratamiento de harina y aditivo en la cocción). En la tabla 1 se resumen los principales usos del ácido cítrico, en el sector de la alimentación.

En general, el ácido cítrico y sus sales, se usan también como constituyentes de formulaciones cosméticas, contribuyendo a mejorar la vida, la eficiencia y la apariencia del producto final. Fácilmente se observa su uso en productos para el cuidado del cabello, perfumes, cremas, lociones desodorantes, quita-esmaltes y jabones.

Por otro lado, cuando el ácido cítrico se combina con bicarbonato de sodio y otras sales, al agregarse agua se produce una bebida salina gaseosa, efervescente y refrescante. Esta combinación es especialmente efectiva en productos donde se desea una disolución rápida, buena apariencia visual y sabores singulares. Uno de los principales usos del ácido cítrico es en la producción de Alka Seltzer. El ácido cítrico provee además en las drogas la necesaria estabilización de los ingredientes activos por su acción antimicrobial y antioxidante. En el sector farmacéutico también tiene demanda el citrato de sodio, además de usarse en jarabes, es anticoagulante especial para bancos de sangre.

El ácido tartárico se encuentra en forma de sólido translúcido o blanco. Se ofrece en forma granular; es inodoro, sabor ácido fuerte y es estable al aire y a la luz. Su fórmula química es: COOH-CHOH-CHOH-COOH, donde los dos carbonos secundarios son asimétricos y equivalentes, pues ambos están unidos a idénticos radicales (-COOH, -H, -OH, -CHOH-COOH)



F. Sánchez

C. Bosch

M. Espinosa

A. J. Ruiz

^{a*} Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 20971 Málaga

^b Departamento de Farmacia, Hospital General Universitario Virgen del Rocío, 41013 Sevilla

^c Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, 29071 Málaga

C-e: fsanchez@uma.es

Recibido: 11/01/2008. Aceptado: 16/04/2008.

Tabla 1. Usos del ácido cítrico en el sector alimenticio.

Sector	Uso
Bebidas	Saborizante y regulador de pH; incrementa la efectividad de los conservantes microbianos.
Dulces y conservas	Acidulante y regulador de pH para lograr óptima gelificación.
Caramelos	Acidulante y regulador de pH con el objetivo de alcanzar la máxima dureza de los geles.
Verduras procesadas	En combinación con ácido ascórbico, previene la oxidación.
Alimentos congelados	Ayuda a la acción de los antioxidantes, inhibe el deterioro del sabor y el color.
Frutas y hortalizas enlatadas	Disminuye el pH, al actuar como quelante; previene la oxidación enzimática y la degradación del color, resalta el sabor.
Aceites y grasas	Previene la oxidación.
Confitería y repostería	Se utiliza como acidulante, resaltador de sabores y para optimizar las características de los geles.
Quesos pasteurizados y procesados	En forma de sal, como emulsificante y texturizante.
Productos de la pesca	Para bajar el pH en presencia de otros conservantes o antioxidantes.
Carnes	Se utiliza como auxiliar del procesado y modificador de textura.
Lácteos	Estabilizante en cremas batidas.

por lo que existen dos formas ópticamente activas y dos inactivas (una, el ácido tartárico racémico, mezcla de las dos variedades activas y otra, el ácido mesotartárico, inactivo por compensación intramolecular). Todas las variedades son sólidas, cristalinas, incoloras y muy solubles en agua y en alcohol. Sus principales aplicaciones se recogen en la tabla 2.

Tabla 3. Determinaciones conjuntas de ácido cítrico y ácido tartárico

Muestra	Técnica	Comentario	Otros analitos	Ref
—	Valoración potenciométrica	Calibración multivariante, PLS	Ác. ascórbico	2
Vinos	Inyección secuencial(SI)-FTIR	PLS, rápido <3 min	Azúcares, alcohol, ác. málico, láctico, acético	3
Refrescos, azúcares	SI-FTIR	PLS	Ácido málico	4
Refrescos, azúcares	SI-FTIR	Extracción con fase sólida, PLS	Azúcares, ác. málico	5
Vino Txacoli (blanco y tinto), mosto de uva	HPLC, C ₁₈ , UV 254 nm	HPLC, C ₁₈ , UV 254 nm	0,1-10 g L ⁻¹ tart. 0,05-0,5 g L ⁻¹ cit.	6
Vinos	HPLC, FTIR	Fase móvil 0,005M H ₂ SO ₄ 1-10 mg mL ⁻¹	Glucosa, fructosa, glicerol, etanol, ác. acético, láctico, málico, succínico	7
Miel	HPLC, UV 210 nm	Eliminación de matriz con extracción en fase sólida, fase móvil H ₂ SO ₄	Ác. pirúvico, galacturónico, citramálico, glicólico, fórmico, acético, butírico, etc.	8
Cosméticos	HPLC, UV	Fase inversa, régimen isocrático	α-hidroxiácidos	9
Vino blanco (dulces y secos)	RP-HPLC, UV 210 nm	Fase móvil H ₃ PO ₄ DER=3,2% tar. DER=10,4% citr.	Ác. málico	10
—	LC, detección potenciométrica	Electrodo de membrana	Ác. malónico, málico, fumárico, succínico, pirúvico, etc	11
Alimentos, bebidas	HPLC, detección electroquímica	LD=0,5-7 μM	Ác. málico, láctico, fórmico, acético	12
Cerveza	HPLC, fase inversabatidas.	—	Ác. oxálico, málico, succínico, vitamina C	13
Vinagre balsámico	HPLC, columna cambio iónico	Método adiciones estándar	Glucosa, fructosa	14

Tabla 2. Principales aplicaciones del ácido tartárico.

Sector	Aplicación
Alimenticio	Como acidulante para vinos, mostos y derivados
	Como acidulante y estimulante del sabor en los bombones, congelados, confituras, néctares de frutas, helados alimentarios, gelatinas y pastas
	En las conservas de frutas, legumbres y pescados, en las que interviene como antioxidante sinérgico que además estabiliza el pH, el color, el sabor y el valor nutritivo
	En las grasas y aceites, en los que su efecto antioxidante evita que se pongan rancios
	En la preparación de bebidas gaseosas
	Como emulsionante y conservante en la fabricación de panes y de bollería industrial
Farmacéutico	Como excipiente o soporte del principio activo ayudando a corregir la alcalinidad
	Su fácil utilización, su estabilidad y su gran solubilidad lo convierten en una fuente de acidez muy apreciada para la preparación de antibióticos, píldoras y pastillas efervescentes
	Medicina para las cardiopatías y compuestos terapéuticos que combaten el SIDA
Químico	Producto reactivo de laboratorio, galvanotecnica, fotografía
	Para preparación de tártaros
	Como secuestrante de iones metálicos
Construcción	En la industria del cemento y del yeso, en las que su capacidad para retrasar el fraguado facilita las manipulaciones
	Para el pulido y la limpieza de metales

En la tabla 3 se resume la mayor parte de la investigación realizada, que se encuentra recogida en la bibliografía, desde los últimos diez años, y que tienen como objetivo las determinaciones conjuntas de ácido cítrico y ácido tartárico en diferentes muestras de alimentos y en formulaciones farmacéuticas utilizando diferentes técnicas de detección.

...Continuación Tabla 3. Determinaciones conjuntas de ácido cítrico y ácido tartárico

Muestra	Técnica	Comentario	Otros analitos	Ref.
Cerveza, alimentos, zumo de frutas, leche, vino, refrescos	HPLC C ₁₈ , reacción fotoquímica, detección quimioluminiscente	Irradiación con luz visible en presencia de Fe ³⁺ y UO ₂ ²⁺ , luminol	Ác. láctico, málico, oxálico	15
Vinos, Zumo de frutas	HPLC, columna de exclusión de iones, detección potenciométrica	0,1-40nmol (20 µL inyección)	Ác. acético, láctico, málico, succínico	16
Vinos griegos (blanco y tinto)	HPLC-fase inversa, UV 230 nm,	Elución isocrática con KH ₂ PO ₄ 0,02M	Siete ácidos orgánicos	17
Zumo de frutas	HPLC-fase inversa,	Fase móvil H ₃ PO ₄ /agua	Vitamina C, ác. oxálico, málico propiónico	18
Vino tinto, mosto	HPLC-fase inversa, UV	Fase móvil acetonitrilo/agua	Ác. málico, láctico, acético, etc	19
Café	GC, HPLC UV 210 nm	HPLC mejor que GC	Ác. oxálico, succínico, fumárico, málico,	20
Vinagre balsámico (Módena)	GC, HPLC C ₁₈	Extracción fase sólida para reducir interferencias, mejor HPLC para tartárico y cítrico	Ác. málico, succínico, glucónico	21
Mosto, vino	HPLC, exclusión iónica	Alcohol n-propílico (5%) y THF (4%) como modificador orgánico en la fase móvil. Diseño factorial para optimización de variables	Glicerina, etanol, ác. málico, succínico, fumárico, acético, glucosa, fructosa	22
Brandy de Jerez	HPLC, exclusión iónica, detección conductimétrica	pH 6,5	Ác. málico, fumárico, succínico, fórmico, acético	23
Vinagre	HPLC, exclusión iónica,	Elución isocrática, Diseño factorial	Ác. málico, láctico, acético	24
Zumo de frutas	Cromatografía de exclusión iónica, UV 210 nm	Elución isocrática con H ₂ SO ₄ ; DER=1,5%-9,8%	Once ácidos orgánicos	25
Vino tinto	Cromatografía de exclusión de iones, Detección amperométrica	Electrodo estable 10 días; LD=3,28x10 ⁻⁶ M tar. 3,62 x10 ⁻⁶ M citr.	Ác. málico, acético, fórmico, succínico	26
Vinagre	Cromatografía iónica, columna de grafito, detección conductimétrica	Fase móvil ácido salicílico, tiempo de separación 15 min	Ác. acético, láctico, succínico, málico, Cl ⁻ , NO ₂ ⁻ , NO ₃ ⁻	27
Alimentos	Cromatografía iónica, columna de grafito,	Fase móvil benzoato, tiempo de separación 10 min	Ác. acético, láctico, succínico, málico	28
Zumos de frutas	GC, resina cambio iónico, CO ₂ supercrítico	LD=10 µg mL ⁻¹ tart.	Ác. fumárico, isocítrico, málico succínico	29
Vinagre de Módena	GC	4,0-9,7 g Kg ⁻¹ tart. 0,6-1,5 g Kg ⁻¹ citr. Análisis multivariante	Azúcares, ác. málico, succínico	30
Frutas, miel	GC-MS	1-20 ng	Ác. oxálico, glicólico, pirúvico, levulínico, succínico, málico, palmítico, oleico, etc	31
Vinos	Cromatografía de cambio iónico, detección conductimétrica	pH 4,15; Fase móvil ácido ftálico 0,975 mM; LD=4,7 mg L ⁻¹ cítrico.	Ác. acético, láctico, succínico, málico	32
Alimentos, bebidas	Electroforesis capilar, Detección UV indirecta	LD= 2x10 ⁻⁶ M	Ác. acético, láctico, succínico, málico, carbónico, aspártico, oxálico, ascórbico, glucónico	33
Zumo de uva, vino	Electroforesis capilar Detección UV indirecta	5-125 mg L ⁻¹ ; ác. glicólico como estándar interno	Ác. málico, succínico, acético, láctico	34
Vino blanco, zumo de frutas	Electroforesis capilar	pH 4,9; relleno del capilar con ác. 6-aminohexanoico 20mM y ác. 2,4-dihidroxibenzoico5Mm	Ác. málico, succínico, acético, láctico	35
Pienso	Electroforesis capilar	Recuperaciones entre 85,1-107,3%	Ác. fórmico, fumárico, málico, acético, láctico, propiónico	36
Orina	Electroforesis capilar, detección electroquímica	-	Ác. policarboxílicos	37
Zumo de frutas	Electroforesis capilar de zona, detección amperométrica	pH 6,2, CPB y β-CD como flujo electroosmótico	Ác. di- tri- carboxílicos	38
Agua	Electroforesis capilar de zona	LD= 90-200 µg L ⁻¹	Ác. orgánicos bajo PM	39
Suelo, tejidos vegetales	Electroforesis capilar de zona; detección UV indirecta a 185 nm	Capilar de sílice fundida con electrolito (fosfato 25 mM, TTAB 0,5 mM y acetonitrilo 15% a pH=6)	11 ác. orgánicos, y algunos aniones	40

...Continuación Tabla 3. Determinaciones conjuntas de ácido cítrico y ácido tartárico

Vino	Isotacoforesis, detección conductimétrica	pH= 2,9; DER= 3,5%	13 ác. orgánicos e inorgánicos	41
Frutas	Electroforesis capilar directa UV 200 nm	pH 7,2; Presión inyección=15 psi; Potencial =-15 kV	α -hidroxiácidos	42
Vinos	Electroforesis capilar, detección UV 185 nm	Adición Ca y Mg como complejantes en el electrolito, pH 9,3;	Ác. fórmico, fumárico, succínico, oxálico, málico, acético, láctico	43
Cerveza	Electroforesis capilar de zona-ESIMS	LD<0,05-0,7 mg L ⁻¹	11 ácidos de bajo peso molecular	44
Vinos	Electroforesis capilar, detección UV, inyección electrocinética	Ác. 2,6-piridin-dicarboxílico como electrolito de fondo, EDTA como enmascarante de trazas de metales	Ác. málico, succínico, acético, láctico	45
Vinos	Electroforesis capilar de zona, detección conductimétrica	DER= 3-5%; tiempo de análisis 10 min	22 ácidos orgánicos e inorgánicos	46
Bebidas	Electroforesis capilar de zona, detección directa UV 185 nm	Separaciones en menos de 3,5 min;; modificador de flujo osmótico TTAOH 2,5 mM; tampón fosfato pH 6,4	Ác. oxálico, fórmico, málico, succínico, maleico, glutámico, pirúvico, acético, láctico, butírico, benzoico, sórbico, ascórbico, glucónico	47

El conocimiento de la metodología estadística es un arma imprescindible para la obtención, análisis e interpretación de los datos que proceden de observaciones sistemáticas o de experimentaciones proyectadas, específicamente para conocer los efectos de uno o varios factores que intervienen en los fenómenos en estudio. Gran parte de la investigación en el campo de la ingeniería e industria es empírica y emplea en forma extensiva la experimentación. Los métodos estadísticos pueden incrementar grandemente la eficiencia de estos experimentos y, a menudo, reforzar las conclusiones obtenidas. Elegir el método adecuado de análisis es de suma importancia.

Dos métodos de análisis muy utilizados en la práctica son el análisis de variancia y el de regresión lineal, ambos pertenecientes a la familia de los modelos lineales generalizados. Frecuentemente, los métodos de regresión son utilizados para analizar datos que provienen de estudios que no fueron diseñados, este es el caso del estudio de fenómenos no controlados o de registros históricos; también son muy útiles en experimentos diseñados. Por lo general, el análisis de variancia en un experimento diseñado ayuda a determinar qué factores son importantes, usándose el de regresión para construir un modelo cuantitativo que relaciona los factores importantes con la respuesta. Usualmente el investigador se decide por alguna de las dos técnicas de análisis, dependiendo de los objetivos de su estudio, pero pocas veces se hace un estudio comparativo de ambas técnicas. Esta investigación pretende, precisamente, comparar ambas técnicas de análisis, para un conjunto de datos provenientes de un experimento controlado, determinar si existen diferencias entre ellas, tanto en los resultados obtenidos como en su aplicación práctica y la riqueza de análisis que ofrece cada una. En nuestro caso, el experimento controlado consiste en un procedimiento espectrofotométrico para el análisis simultáneo de ácido cítrico y ácido tartárico.

Experimental

Reactivos, instrumentación y software

- Disoluciones patrón de ácido cítrico y ácido tartárico de 1 g L⁻¹.
- Espectrofotómetro Varian Cary 50 UV-VIS.
- Programa Statgraphics plus 5.1 para el diseño experimental y los estudios estadísticos.

Estudio preliminar

Las características espectrales de ambos analitos en soluciones homogéneas de ácido cítrico y ácido tartárico se establecen previamente. Debido al gran solapamiento espectral obtenido, es imposible la determinación simultánea de los mismos, mediante medidas espectrofotométricas convencionales, sin errores significativos.

Matriz de calibración y análisis de datos

La matriz de calibración se ha diseñado estadísticamente sobre un intervalo de concentraciones entre 1 y 6 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de cada analito. Se ha realizado un diseño factorial multinivel (2⁴) que consiste en 32 ejecuciones. El diseño se ejecuta en 2 bloques y el orden de los experimentos se ha realizado totalmente de forma aleatoria para protegerlo contra los efectos de variables ocultas. Los valores experimentales de las variables de diseño que se han empleado se detallan en la tabla 4. Se registraron los espectros y se obtuvieron la primera, segunda, tercera y cuarta derivada de los mismos con el software del espectrofotómetro y se archivaron para ser usados en la calibración y predicción posterior.

Para el análisis de los datos se realizó un ajuste de los mismos a partir de un modelo cuadrático y otro de regresión lineal múltiple.

Resultados y discusión

Datos de absorbancia

Los resultados obtenidos para el modelo cuadrático a la longitud de onda seleccionada se recogen en la tabla 5. La tabla de análisis de la variancia (ANOVA) divide la variabilidad de la absorbancia en distintos segmentos separados para cada uno de los efectos. En este caso, 4 de los efectos tienen los p-valoros inferiores a 0,05; indicando que son significativamente diferentes de cero al 95,0% de nivel de confianza.

La ecuación de regresión del modelo ajustado es:

$$\text{Absorbancia} = 0,710777 + 0,00790571 \cdot [\text{ácido cítrico}] - 0,00759497 \cdot [\text{ácido tartárico}] - 0,000109052 \cdot [\text{ácido cítrico}]^2 +$$

Tabla 4. Matriz de calibración

Ejecución	Bloque	Ácido cítrico (mg L ⁻¹)	Ácido tartárico (mg L ⁻¹)
1	1	6	6
2	1	4,4	1
3	1	1	1
4	1	4,4	6
5	1	4,4	2,8
6	1	1	2,8
7	1	2,8	1
8	1	2,8	6
9	1	6	1
10	1	1	4,4
11	1	2,8	2,8
12	1	6	2,8
13	1	2,8	4,4
14	1	4,4	4,4
15	1	1	6
16	1	6	4,4
17	2	4,4	4,4
18	2	2,8	1
19	2	6	1
20	2	1	4,4
21	2	2,8	2,8
22	2	6	2,8
23	2	1	1
24	2	4,4	1
25	2	4,4	6
26	2	6	6
27	2	2,8	6
28	2	1	6
29	2	1	2,8
30	2	4,4	2,8
31	2	6	4,4
32	2	2,8	4,4

$$0,000355154 \cdot [\text{ácido cítrico}] \cdot [\text{ácido tartárico}] + 0,00312037 \cdot [\text{ácido tartárico}]^2$$

Para una mayor comprensión de la influencia de las variables sobre la absorbancia, en la Figura 1 se representa la variación de dicha respuesta a lo largo de los respectivos intervalos de ensayo y en la Figura 2 se muestra la no existencia de interacción entre ellas. Además, en la Figura 3 se representa el diagrama de Pareto en el que aparecen ordenados gráficamente los efectos de los factores y de las interacciones, trazando una línea divisoria de los que se consideran significativos y los que no.

Por tanto, a la vista de los resultados anteriores, se procede a eliminar los efectos insignificantes, que son AA y AB, con lo que la nueva ecuación obtenida es:

$$\text{Absorbancia} = 0,707252 + 0,00840555 \cdot [\text{ácido cítrico}] - 0,00633417 \cdot [\text{ácido tartárico}] + 0,00312037 \cdot [\text{ácido tartárico}]^2$$

Tabla 5. Modelo cuadrático para absorbancia

Fuente	Suma de cuadrados	g.l.	Media de cuadrados	F-ratio	P-valor
A: ácido cítrico	0,00774984	1	0,00774984	16,29	0,0005
B: ácido tartárico	0,0264476	1	0,0264476	55,61	0,0000
AA	0,0000029877	1	0,0000029877	0,01	0,9375
AB	0,0000479724	1	0,0000479724	0,10	0,7534
BB	0,00244621	1	0,00244621	5,14	0,0322
Bloques	0,0037845	1	0,0037845	7,96	0,0092
Error total	0,0118904	25	0,0037845		
Total (corr.)	0,0522649	31			

R-cuadrado = 77,2497 %

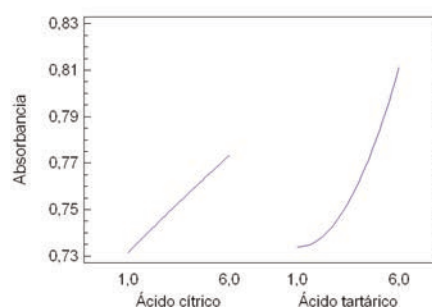


Figura 1. Gráfico de efectos principales

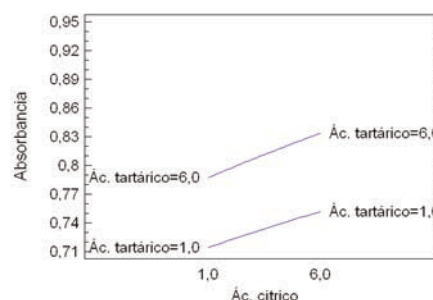


Figura 2. Gráfico de interacción

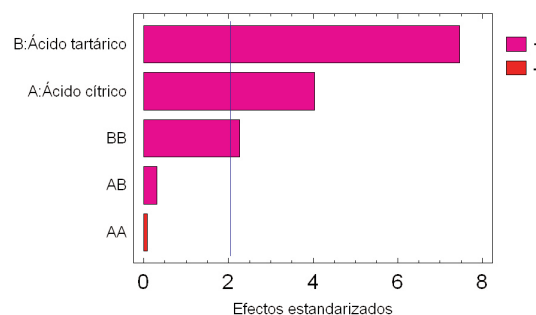


Figura 3. Gráfico de Pareto estandarizado

A continuación se realiza el ajuste del modelo de regresión lineal múltiple para la variable absorbancia, utilizando las concentraciones de ácido cítrico y ácido tartárico como variables independientes. La tabla 6 muestra los resultados del ajuste a un modelo de regresión lineal múltiple para describir la relación entre absorbancia y dos variables independientes. La ecuación del modelo ajustado es:

$$\text{Absorbancia} = 0,680037 + 0,00840555 \cdot [\text{ácido cítrico}] + 0,0154396 \cdot [\text{ácido tartárico}]$$

Tabla 6. Modelo lineal múltiple

Análisis de regresión múltiple					
Parámetro	Estimación	Error estándar	Estadístico T	P-valor	
Constante	0,680037	0,0127573	53,3059	0,0000	
A. cítrico	0,00840555	0,00238329	3,52687	0,0014	
A. tartárico	0,0154396	0,00238329	6,47829	0,0000	
Análisis de Varianza					
Fuente	Suma de cuadrados	GL	Cuadrado medio	Cociente-F	P-valor
Modelo	0,0340928	2	0,0170464	27,20	0,0000
Residuo	0,0181721	29	0,000626624		
Total (Corr.)	0,0522649	31			
R-cuadrado = 65,2308 %					

La segunda etapa del proceso de calibración consiste en obtener las variables dependientes de una o varias muestras, que junto con los coeficientes de regresión permiten predecir el valor de las variables independientes. Esta etapa se denomina de predicción y el conjunto de datos utilizados constituye el grupo o "set de predicción". Cuando esta operación se realiza con un conjunto de muestras de composición conocida, recibe el nombre de validación del procedimiento.

Al igual que la etapa anterior, la predicción se ha efectuado empleando los dos procedimientos descritos anteriormente. Los resultados obtenidos se exponen en la tabla 7, de los cuales se deduce que los dos análisis conducen a resultados muy parecidos.

Tabla 7. Resultados para la estimación de la absorbancia

Ácido cítrico (mg L ⁻¹)	Ácido tartárico (mg L ⁻¹)	Valor observado	Valor ajustado Regresión lineal	Valor ajustado Modelo cuadrático
1	1	0,718	0,703882	0,714454
1	2	0,733	0,719322	0,716575
1	3	0,75	0,734762	0,724937
2	2	0,725	0,727727	0,724864
3	3	0,763	0,751573	0,742007
2	4	0,77	0,758607	0,748539
3	6	0,804	0,797892	0,806669
2	1	0,76	0,712288	0,722388
3	1	0,82	0,720693	0,730103
1	4	0,728	0,750201	0,73954
1	5	0,745	0,765641	0,760384
1	6	0,781	0,78108	0,787468
4	1	0,738	0,729099	0,737601
5	1	0,746	0,737504	0,74488
6	1	0,752	0,74591	0,751942

Datos de derivadas

Al igual que en el apartado anterior, para el análisis de los datos obtenidos empleando los espectros derivados (1ª, 2ª, 3ª y 4ª derivada) se realizó un ajuste de los modelos cuadrático y lineal múltiple. Los resultados obtenidos para el valor P mediante ANOVA se detallan en la tabla 8 así como los valores de R-cuadrado.

Como puede observarse en la tabla 8 sólo son significativos los efectos correspondientes al ácido cítrico (A) y al ácido tartárico (B), por lo que se pueden eliminar los efectos AA, AB y BB. De esta forma, las ecuaciones obtenidas por el modelo cuadrático coinciden exactamente con las del modelo de regresión lineal múltiple recogidas en la tabla 9.

Tabla 8. Análisis obtenido por el modelo cuadrático para las derivadas

Orden de la derivada	Valor P					R-cuadrado (%)
	Fuente					
	A: ác. cítrico	B: ác. tartárico	AA	AB	BB	
1ª derivada	0,0066	0,0000	0,6594	0,9559	0,0828	90,4688
2ª derivada	0,0075	0,0000	0,6428	0,9156	0,0768	90,75
3ª y 4ª derivada	0,0073	0,0000	0,6470	0,9413	0,0851	90,458

Tabla 9. Ecuaciones de los modelos ajustados por regresión lineal múltiple

Orden de la derivada	Ecuación
1ª derivada	$Y = 0,0368322 + 0,000627719 \cdot [\text{ácido cítrico}] + 0,00125934 \cdot [\text{ácido tartárico}]$
2ª derivada	$Y = 0,0138489 + 0,00023033 \cdot [\text{ácido cítrico}] + 0,000475979 \cdot [\text{ácido tartárico}]$
3ª y 4ª derivada	$Y = 0,0302764 + 0,000511195 \cdot [\text{ácido cítrico}] + 0,00103331 \cdot [\text{ácido tartárico}]$

La tabla 9 muestra las ecuaciones del modelo ajustado a un modelo de regresión lineal múltiple para describir la relación entre la señal y las dos variables independientes.

Del mismo modo que en el apartado anterior, la predicción se ha efectuado empleando los dos procedimientos descritos. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 10, de los cuales se deduce que los dos análisis conducen a resultados similares cualquiera que sea el orden de la derivada.

Conclusiones

El ácido cítrico y ácido tartárico son dos ácidos orgánicos muy interesantes desde el punto de vista de sus aplicaciones, por lo que han sido escogidos para la realización de este estudio, en el cual se han obtenido las calibraciones individuales de ácido cítrico y ácido tartárico, utilizando señales en absorbancia, y en derivadas desde la primera a la cuarta.

Para la calibración conjunta se ha hecho uso del programa Statgraphics plus 5.1 para la creación de la matriz de calibración, utilizando un diseño factorial multinivel (2⁴) que consiste en 32 ejecuciones. El diseño se ejecuta en 2 bloques y el orden de los experimentos se ha realizado de forma totalmente aleatoria para protegerlo contra los efectos de variables ocultas.

Tabla 10. Resultados para la estimación de las derivadas

Ác. cítrico (mgL ⁻¹)	Ác. tartárico (mgL ⁻¹)	Orden de la derivada								
		Primera			Segunda			Tercera y Cuarta		
		Valor obs.	Modelo regresión lineal	Modelo cuadrático	Valor obs.	Modelo regresión lineal	Modelo cuadrático	Valor obs.	Modelo regresión lineal	Modelo cuadrático
1	1	0,0384	0,0387193	0,0392012	0,0144	0,0145552	0,0147232	0,0315	0,0318209	0,0321972
1	2	0,0373	0,0399786	0,0394694	0,0148	0,0150311	0,0148264	0,0319	0,0328542	0,0324236
1	3	0,0369	0,0412379	0,0402441	0,0150	0,0155071	0,0151229	0,0322	0,0338875	0,0330646
2	2	0,0380	0,0406063	0,0403557	0,0150	0,0152615	0,0151616	0,0320	0,0333654	0,0331589
3	3	0,0411	0,0424934	0,0418788	0,0161	0,0159678	0,015735	0,0342	0,0349099	0,034414
2	4	0,0414	0,043125	0,0423987	0,0165	0,0162134	0,0159387	0,0343	0,035432	0,0348416
3	6	0,0455	0,0462714	0,0472035	0,0170	0,0173957	0,0177566	0,0378	0,0380098	0,0387832
2	1	0,0389	0,039347	0,0400938	0,0145	0,0147855	0,015063	0,0323	0,0323321	0,0329395
3	1	0,0408	0,0399747	0,0408614	0,0152	0,0150158	0,0153535	0,0338	0,0328433	0,0335745
1	4	0,0423	0,0424973	0,0415252	0,0159	0,0159831	0,0156126	0,0347	0,0349208	0,0341203
1	5	0,0393	0,0437566	0,0433128	0,0172	0,0164591	0,0162956	0,0366	0,0359541	0,0355907
1	6	0,0487	0,0450159	0,0456069	0,0183	0,0169351	0,0171719	0,0400	0,0369874	0,0374757
4	1	0,0388	0,0406024	0,041504	0,0146	0,0152462	0,0155949	0,0356	0,0333545	0,0341024
5	1	0,0381	0,0412301	0,0420215	0,0170	0,0154765	0,0157872	0,0367	0,0338657	0,034523
6	1	0,0403	0,0418579	0,042414	0,0174	0,0157068	0,0159303	0,0371	0,0343769	0,0348364

Se han analizado los datos obtenidos mediante un modelo cuadrático y un modelo de regresión lineal múltiple. La validación del procedimiento se ha llevado a cabo mediante el análisis ANOVA y de regresión lineal múltiple para cada uno de los datos obtenidos, esto es absorbancia, primera derivada, segunda derivada, tercera derivada y cuarta derivada concluyendo que los dos análisis conducen a resultados similares.

Bibliografía

- [1] H. A. Wittcoff, B. G. Reuben, "Productos Químicos Orgánicos Industriales. Tecnología, Formulaciones y Usos" 2, México **2000**, 408–412.
- [2] M. Akhond, J. Tashkhourian, B. Hemmateenejad, *J. Anal. Chem.*, **2006**, *61*, 804–808.
- [3] R. Shindler, R. Vonach, B. Lendl, R. Kellner, *Fresenius Z. Anal. Chem.*, **1998**, *362*, 130–136.
- [4] M. J. Ayora-Cañada, B. Lendl, *Anal. Chim. Acta*, **2000**, *417*, 41–50.
- [5] H. Lethanh, B. Lendl, *Anal. Chim. Acta*, **2000**, *422*, 63–69.
- [6] A. Escobal, J. González, C. Iriando, C. Laborra, *Food Chem.*, **1997**, *58*, 381–384.
- [7] R. Vonach, B. Lendl, R. Kellner, *J. Chromatog. A*, **1998**, *824*, 159–167.
- [8] M. J. Del Nozal, J. L. Bernal, P. Marinero, J. C. Diego, J. I. Frechilla, M. Higes, J. Llorente, *J. Liquid Chromatog. Related Technol.*, **1998**, *21*, 3197–3214.
- [9] I. Nicoletti, C. Corradini, E. Cogliandro, A. Cavazza, *Inter. J. Cosmetic Sci.*, **1999**, *21*, 265–274.
- [10] M. Kordis-Krapez, V. Abram, M. Kac, S. Ferjancic, *Food Technol. Biotechnol.*, **2001**, *39*, 93–99.
- [11] D. Zielinska, I. Poels, M. Pietraszkiewicz, J. Radecki, H. J. Geise, L. J. Nagels, *J. Chromatog. A*, **2001**, *915*, 25–33.
- [12] I. G. Casella, M. Gatta, *J. Agricultural Food Chem.*, **2002**, *50*, 23–28.
- [13] C. Zhanguo, L. Jiuru, *J. Chromatog. Sci.*, **2002**, *40*, 35–39.
- [14] D. Sanarico, S. Motta, L. Bertolini, A. Antonelli, *J. Liquid Chromatog. Related Technol.*, **2003**, *26*, 2177–2187.
- [15] T. Pérez-Ruiz, C. Martínez-Lozano, V. Tomás, J. Martín, *J. Chromatog. A*, **2004**, *1026*, 57–64.
- [16] A. Kotani, Y. Miyaguchi, E. Tomita, K. Takamura, F. Kusu, *J. Agricultural Food Chem.*, **2004**, *52*, 1440–1444.
- [17] A. Zotou, Z. Loukou, O. Karava, *Chromatographia*, **2004**, *60*, 39–44.
- [18] M. D. Pundlik, *J. Indian Chem. Soc.*, **2004**, *81*, 721–723.
- [19] Z. Kerem, B. A. Bravdo, O. Shoseyov, Y. Tugendhaft, *J. Chromatog. A*, **2004**, *1052*, 211–215.
- [20] G. N. Jham, S. A. Fernandes, C. F. García, A. A. da Silva, *Phytochemical Anal.*, **2002**, *13*, 99–104.
- [21] M. Cocchi, P. Lambertini, D. Manzini, A. Marchetti, A. Ulrici, *J. Agricultural Food Chem.*, **2002**, *50*, 5255–5261.
- [22] F. Chinnici, U. Spinabelli, A. Amati, *J. Liquid Chromatog. Related Technol.*, **2002**, *25*, 2551–2560.
- [23] D. A. Guillén, C. G. Barroso, L. Zorro, V. Carrascal, J. A. Pérez-Bustamante, *Analisis*, **1998**, *26*, 186–189.
- [24] M. L. Morales, A. G. González, A. M. Troncoso, *J. Chromatog. A*, **1998**, *822*, 45–51.
- [25] D. H. Guo, L. Xia, *Chinese J. Chromatog.*, **2001**, *19*, 276–278.
- [26] J. Xu, Y. Wang, Y. Xian, M. Liu, L. Jin, Tanaka K., *Chromatographia*, **2003**, *57*, 751–756.
- [27] A. Sakuragawa, M. Nakane, *Bunseki Kagaku*, **2004**, *53*, 851–856.
- [28] K. Yoshikawa, M. Okamura, M. Inokuchi, A. Sakuragawa, *Bunseki Kagaku*, **2005**, *54*, 1215–1218.
- [29] T. J. Barden, M. Y. Croft, E. J. Murby, R. J. Wells, *J. Chromatog. A*, **1997**, *785*, 251–261.
- [30] M. Cocchi, C. Durante, M. Grandi, P. Lambertini, D. Manzini, A. Marchetti, *Talanta*, **2006**, *69*, 1166–1175.
- [31] I. Molnar-Perl, A. Vasanits, K. Horvath, *Chromatographia*, **1998**, *48*, 111–119.

- [32] C. Mongay, A. Pastor, C. Olmos, *J. Chromatog. A*, **1996**, 736, 351–357.
- [33] C. H. Wu, Y. S. Lo, Y. H. Lee, T. I. Lin, *J. Chromatog. A*, **1995**, 716, 291–301.
- [34] T. Kandl, S. Kupina, *American J. Enology Viticulture*, **1999**, 50, 155–161.
- [35] M. S. Nutku, F. B. Erim, *J. Microcolumn Separations*, **1999**, 11, 541–543.
- [36] E. Ishikuro, H. Hibino, T. Soga, H. Yanai, H., *J. Sawada, Food Hygienic Soc. Japan*, **2000**, 41, 261–267.
- [37] W. C. Yang, Y. Q. Dai, A. M. Yu, H. Y. Chen, *J. Chromatog. A*, **2000**, 867, 261–269.
- [38] W. C. Yang, A. M. Yu, Y. Q. Dai, H. Y. Chen, *Anal. Chim. Acta*, **2000**, 415, 75–81.
- [39] J. Hagberg, J. Dahlen, S. Karlsson, B. Allard, *Inter. J. Environ. Anal. Chem.*, **2000**, 78, 385–396.
- [40] R. Naidu, Z.L. Chen, *Chromatographia*, **2001**, 54, 495–500.
- [41] M. Masar, D. Kaniansky, R. Bodor, M. Johnck, B. Stanislawski, *J. Chromatog. A*, **2001**, 916, 167–174.
- [42] S. Vorarat, C. Aromdee, Y. Podokmai, *Anal. Sci.*, **2002**, 18, 893–896.
- [43] M. V. G. Moreno, C. J. Jurado, C. G. Barroso, *Chromatographia*, **2003**, 57, 185–189.
- [44] J. Hagberg, *J. Chromatog. A*, **2003**, 988, 133–139.
- [45] A. De Villiers, F. Lynen, A. Crouch, P. Sandra, *European Food Res. Technol.*, **2003**, 217, 535–540.
- [46] M. Masar, K. Poliakova, M. Dankova, D. Kaniansky, B. Stanislawski, *J. Sep. Sci.*, **2005**, 28, 905–914.
- [47] I. Mato, J. F. Huidobro, J. Simal-Lozano, M. T. Sancho, *Anal. Chim. Acta*, **2006**, 565, 190–197.



Microtechnology for single crystal diffraction



MicroMounts™
Easier crystal retrieval

Less background X-ray scatter

No vibrations in the cryostream

MicroTools™
Microfabricated tools for common crystal manipulation tasks including:

- (1) dislodging
- (2) separating
- (3) transferring
- (4) cutting
- (5) repositioning and (6) measuring crystals as small as 20 microns.





diffractia.com
Estructuras Analíticas, S.L.

www.diffractia.com
info@diffractia.com

Adición conjugada estereocontrolada. Desde el uso de auxiliares quirales a la organocatálisis asimétrica

Jose Luis Vicario, Dolores Badía, Luisa Carrillo

Resumen: La reacción de adición conjugada se emplea en síntesis orgánica para la elongación y/o funcionalización de cadenas carbonadas. En esta reacción pueden generarse uno o dos centros estereogénicos en posiciones α y/o β al grupo alectroatractor. El control estereoquímico del proceso puede ser ejercido mediante el empleo de auxiliares quirales unidos al aceptor conjugado o de catalizadores quirales. En relación a este segundo aspecto, en los últimos años se han utilizado compuestos orgánicos quirales de pequeño tamaño que no contienen átomos metálicos como catalizadores, denominados organocatalizadores. En este artículo se resumen las principales investigaciones llevadas a cabo en nuestro grupo de investigación en el campo de las adiciones conjugadas estereocontroladas empleando tanto auxiliares quirales como organocatálisis asimétrica.

Palabras clave: Adiciones conjugadas, Síntesis asimétrica, Auxiliar quiral, Organocatálisis, Reacción aza-Michael.

Abstract: The conjugate addition reaction is a widely employed tool for the synthesis of functionalized carbon chains. In this reaction several stereogenic centers can be formed at the α - and/or β -position of the activating group and stereochemical control can be achieved by introducing a chiral auxiliary linked to the conjugate acceptor or, alternatively, by employing a chiral catalyst. Regarding to the last topic, in the last years the use of chiral small organic molecules as catalysts (also referred to as organocatalysts) in several asymmetric transformations has been a field of intense research. In this paper, we present our main recent efforts directed toward the development of new asymmetric methodologies for carrying out conjugate addition reactions using chiral auxiliaries and organocatalysis.

Keywords: Conjugate additions, Stereocontrolled synthesis, Chiral auxiliary, Organocatalysis, Aza-Michael reaction.

Introducción

La reacción de adición conjugada es una metodología ampliamente utilizada en síntesis orgánica para la elongación y/o funcionalización de cadenas carbonadas, permitiendo el ensamblaje de moléculas estructuralmente complejas que a su vez dan lugar a productos utilizables como precursores en sucesivas transformaciones.^[1] Ésta fue introducida por primera vez a finales del siglo XIX por Komnenos^[2] quien describió la adición de la sal sódica de malonato de dietilo a etilidenmalonato de dietilo. Sin embargo, tuvieron que pasar unos años para que se realizara un estudio más exhaustivo de esta reacción. Fue Arthur Michael el que llevó a cabo la adición de β -cetoésteres sobre cinamato de etilo,^[3] de tal manera que, hoy en día, se conoce como reacción de Michael aquella que se realiza entre carbaniones estabilizados y sistemas insaturados en conjugación con un grupo carbonílico.

La reacción de Michael adquirió gran importancia en química orgánica de producción de esteroides después de que Robinson introdujera la reacción de anelación que lleva su nombre.^[4] A pesar de ser esta última una reacción con grandes limitaciones, sigue siendo muy utilizada para el cierre de anillos conducente a nuevos compuestos carbonílicos cíclicos α,β -insaturados.^[5]

A partir de los primeros estudios llevados a cabo sobre la reacción de adición conjugada, se fueron desarrollando rápidamente nuevas variantes que permitieron preparar una gran diversidad de compuestos con distintas funcionalidades mediante el empleo de nucleófilos nitrogenados, oxigenados,

azufrados, hidruros, compuestos organometálicos y un largo etc.^[6] así como modificando el tipo de grupos activantes del enlace múltiple C-C utilizando ésteres, amidas, ácidos, cetonas, iminas y sulfonas α,β -insaturadas además de nitroalquenos entre otros.^[7]

A la hora de llevar a cabo una reacción de adición conjugada, cuando una olefina activada contiene centros proquirales en posición α y/o β la generación de uno o dos centros estereogénicos ocurre paralelamente a la reacción. Por ello es de gran interés poner a punto procedimientos que permitan controlar la estereoquímica de este proceso, para así obtener nuevos compuestos ramificados o funcionalizados enantioméricamente enriquecidos.^[8] Las diferentes estrategias descritas para conseguir un alto estereocontrol pueden clasificarse atendiendo a la posición donde se incorpora la información quiral durante la reacción. De esta manera pueden emplearse: (a) aceptores conjugados intrínsecamente quirales; (b) auxiliares quirales que se unen al aceptor conjugado o al nucleófilo y se retiran una vez cumplida su función de controlar la estereoquímica del proceso; (c) cantidades estequiométricas de un ligando quiral y (d) catalizadores quirales (Figura 1).

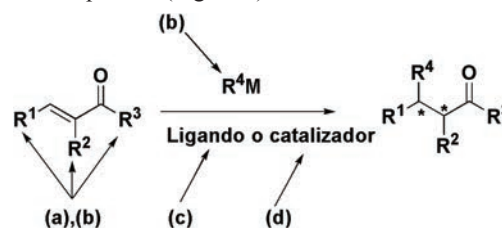


Figura 1: Posición de incorporación de la información quiral

En este contexto, se procederá a continuación a comentar nuestras investigaciones en el campo de las reacciones de adición conjugada estereocontrolada.

Adición conjugada de heteronucleófilos nitrogenados. Síntesis de β -aminoácidos

El desarrollo de procedimientos para la síntesis de β -aminoácidos y sus derivados es de gran interés para los químicos orgánicos sintéticos^[9] ya que tanto los β -aminoácidos como



J. L. Vicario

L. Carrillo

D. Badía

Departamento de química Orgánica II - Facultad de Ciencia y Tecnología - Universidad del País Vasco - Apartado 644

C-e: jose Luis.vicario@ehu.es

Recibido: 12/03/2008. Aceptado: 29/05/2008.

sus derivados son compuestos de gran valor sintético y farmacológico. Su estructura se encuentra presente en numerosos productos naturales y fármacos como los derivados β -lactámicos y ciertos aminoazúcares,^[10] además de ser precursores de β -péptidos sintéticos.^[11]

Considerando que los β -aminoácidos y muchos de sus derivados presentan centros de quiralidad en su estructura, la versión estereocontrolada de su preparación es la que presenta mayor interés sintético. En este sentido, entre las diferentes metodologías descritas en la bibliografía para la síntesis asimétrica de estos derivados, las más empleadas son la reacción tipo Mannich de enolatos sobre iminas^[12] y la adición conjugada de nucleófilos nitrogenados sobre compuestos carbonílicos α,β -insaturados, también denominada reacción aza-Michael.^[13] (Figura 2)

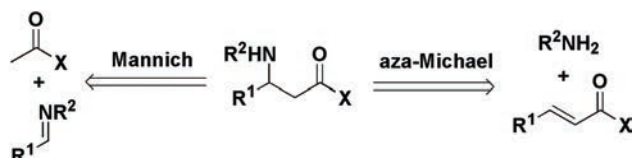


Figura 2. Dos de las metodologías más empleadas para la síntesis de β -aminoácidos.

En cuanto a la introducción de la información quiral, son muy pocos los casos descritos en la bibliografía en los que se han empleado auxiliares quirales directamente unidos a la parte carbonílica del aceptor en reacciones aza-Michael.^[14] La principal razón es que dicha información quiral se encuentra alejada del centro de reacción. Por ello, en la mayor parte de los ejemplos descritos se usan auxiliares quirales capaces de adoptar conformaciones muy rígidas consecuencia de efectos estéricos, electrónicos o de quelaciones.

En este contexto, teniendo en cuenta nuestra experiencia en el empleo de (*S,S*)-(+)-seudofedrina en reacciones estereocontroladas *via* enolatos nos cuestionamos si dicho aminoalcohol podría controlar una reacción asimétrica a larga distancia introduciendo estereocontrol en la posición β al carbonilo mediante una reacción de adición conjugada de nucleófilos nitrogenados a amidas α,β -insaturadas de pseudofedrina (Figura 3). Esta reacción daría lugar a precursores inmediatos de β -aminoácidos quirales (Figura 3).

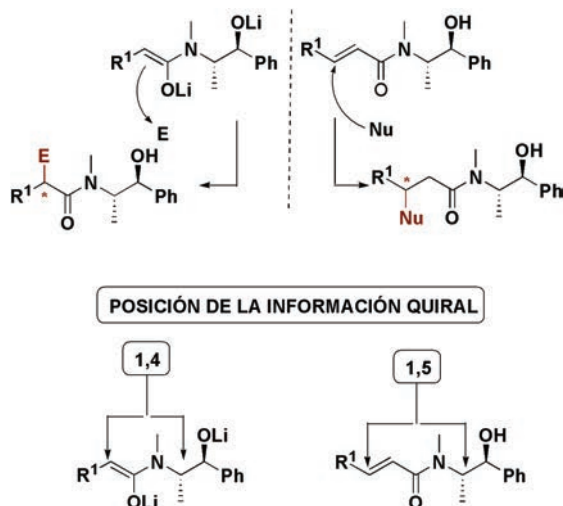
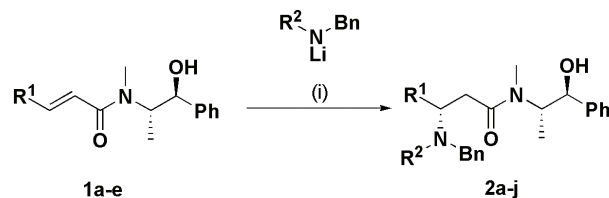


Figura 3. Posición de la información quiral en adiciones *via* enolatos de amidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina vs adiciones conjugadas de Nu a amidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina.

Las amidas **1a-e** se sintetizaron fácilmente por un procedimiento sencillo de *N*-acilación de (*S,S*)-(+)-seudofedrina,^[15] disponible comercialmente, con los correspondientes cloruros de acilo, algunos de los cuales también son comerciales y otros se preparan a partir de sus ácidos carboxílicos. Una vez que se dispuso de las amidas **1** se procedió a realizar un barrido de posibles nucleófilos nitrogenados y de condiciones de reacción sobre la amida **1a**, encontrándose que el empleo como nucleófilos de simples aminas, como la bencilamina, *N*-bencilmetilamina y dibencilamina, no proporcionaba la β -aminoamida deseada, recuperándose el producto de partida inalterado, mientras que nucleófilos más reactivos como el *N,N*-dibencilamiduro de litio y el *N*-bencil-*N*-metilamiduro de litio rendían el producto de adición 1,4 limpiamente sin detectarse producto de adición 1,2. Se observó que la naturaleza del disolvente ejercía un papel importante en la diastereoselectividad del proceso comprobándose que un disolvente coordinante como THF conducía a una menor diastereoselección comparado con tolueno. Asimismo, la temperatura juega un papel crucial, tanto en lo que concierne al rendimiento como a la diastereoselección, obteniéndose los mejores resultados cuando se trabajó a -90°C . Una vez optimizadas las condiciones de reacción, éstas se aplicaron una serie de amidas incorporando diferentes patrones de sustitución en el sistema conjugado (Esquema 1), obteniéndose las β -aminoamiditas **2** tras purificación por cromatografía en columna. Como puede observarse en el esquema, en todos los casos se obtuvo el producto de adición 1,4 con rendimientos de buenos a excelentes con excepción de los sustratos con $\text{R}^1 = t\text{Bu}$, muy impedido, o $\text{R}^1 = \text{Ph}$ donde la conjugación del sistema se extiende. Cuando la reacción se llevó a cabo con un nucleófilo de menor tamaño como *N*-bencil-*N*-metilamiduro de litio, se observó un descenso apreciable en la diastereoselectividad del proceso excepto para $\text{R}^1 = \text{Me}$.



Reactivos y condiciones: (i) Tolueno, -90°C o tolueno/TMEDA, -90°C

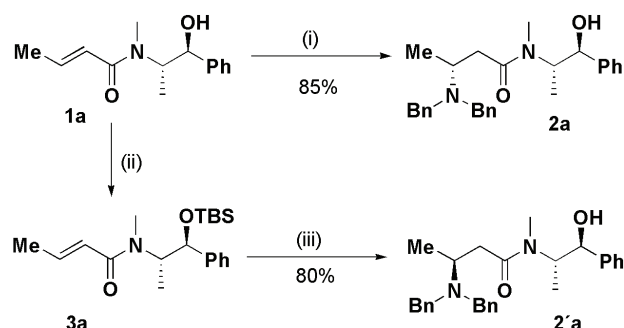
Esquema 1. Reacción aza-Michael sobre amidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina.

Tabla 1. Reacción aza-Michael sobre amidas de (*S,S*)-(+)-seudofedrina.

R^1	R^2	e.d. (%)	Rto. (%)	R^1	R^2	e.d. (%)	Rto. (%)
Me	Bn	>99	85	Me	Me	>99	88
Et	Bn	90	85	Et	Me	42	50
<i>i</i> -Pr	Bn	70	62	<i>i</i> -Pr	Me	60	53
<i>t</i> -Bu	Bn	>99	55	<i>t</i> -Bu	Me	76	52
Ph	Bn	96	15	Ph	Me	41	94

El grupo hidroxilo libre de la molécula de pseudofedrina ha de sufrir un rápido intercambio protón-litio en la primera fase de la reacción con amiduros de litio. Se cree que este alcóxido juega un papel importante en el desarrollo estereoquímico del proceso. Para corroborar esta hipótesis se pensó que la modificación de la función hidroxílica con grupos de dife-

rente naturaleza podría influir en la disposición conformacional del auxiliar en el momento de la adición. Para ello, se prepararon una serie de éteres protegidos de la amida **1a** con sustituyentes alquilo o sililo siguiendo procedimientos estándar. De este modo se obtuvieron varias enamidas modificadas en el hidroxilo de la molécula de pseudofedrina con grupos tales como metilo (pequeño volumen estérico), bencilo y trimetilsililo (tamaño medio), y otros más voluminosos como TBS, TBDPS y TIPS. A continuación, se llevó a cabo la adición conjugada sobre estos derivados en las condiciones optimizadas para la enamida **1a** con Bn_2NLi obteniéndose en todos los casos las correspondientes β -aminoamidas con buenos rendimientos (Esquema 2). En cuanto al control estereoquímico, tras varios experimentos, se llegó a la conclusión que la mejor relación diastereomérica (rd= 99: 1) se obtenía cuando se utilizaron los grupos de mayor tamaño, TBS o TBDPS.

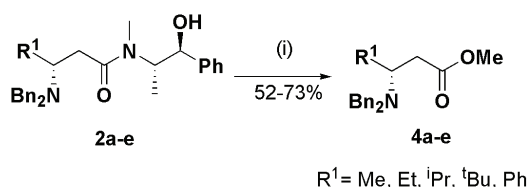


Reactivos y condiciones: (i) Bn_2NLi , tolueno, -90°C ; (ii) TBSOTf, 2,6-lutidina, CH_2Cl_2 , ta; (iii) 1. Bn_2NLi , tolueno, -90°C . 2. TBAF, THF, ta

No obstante, el hecho más destacable es la inversión del curso estereoquímico del proceso ya que, en todos los casos, se obtiene el producto de configuración contraria en el nuevo centro estereogénico creado durante la adición conjugada con respecto al proceso de adición sobre las enamidas con el grupo hidroxilo libre. Por tanto, es posible obtener compuestos β -aminocarbonílicos con la configuración que se desee partiendo del mismo material de partida quiral a través de una reacción asimétrica aza-Michael diastereodivergente simplemente llevando a cabo una sencilla protección del grupo hidroxilo del auxiliar quiral.

Transformación de los aductos de la reacción aza-Michael en otros productos de interés

Las β -aminoamidas enantioenriquecidas obtenidas se sometieron a varios procesos de derivatización. Así, en primer lugar, los aductos aza-Michael **2a-e** se transformaron en los correspondientes β -aminoésteres **4a-e**, compuestos de interés tanto desde el punto de vista sintético como farmacológico.

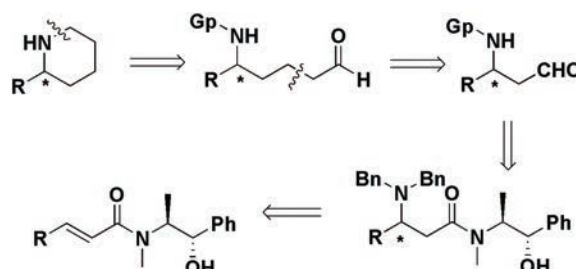


Reactivos y condiciones: (i) Me_2CO_3 , NaOMe, CH_2Cl_2 , ta

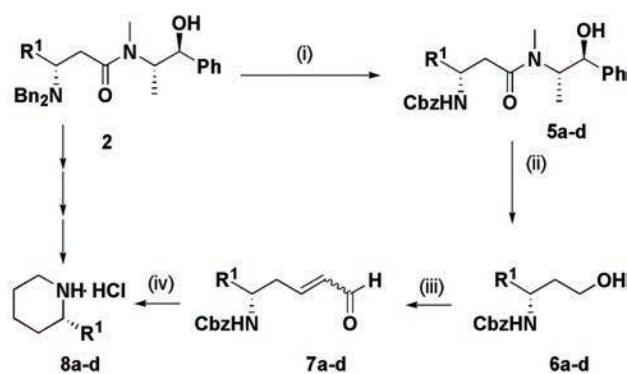
Esquema 3. Retirada del auxiliar quiral. Síntesis asimétrica de β -aminoésteres.

En este punto se determinó la configuración del centro estereogénico creado durante la adición conjugada por correlación química. Así, la debencilación del *N,N*-dibencil- β -aminoéster **4a** (H_2 , Pd/C) proporcionó el (-)-3-aminobutanoato de metilo, un compuesto conocido^[16] con un valor de rotación óptica negativo para el isómero de configuración *R*. Esta asignación configuracional se extendió a todas las β -aminoamidas **2** obtenidas en la reacción aza-Michael.

Una metodología muestra un valor añadido si los aductos obtenidos resultan ser precursores estratégicos de moléculas de interés. En este sentido, nuestros esfuerzos se centraron en la transformación de los productos obtenidos en 2-alkilpiperidinas ópticamente activas. Una aproximación retrosintética se muestra en el Esquema 4.



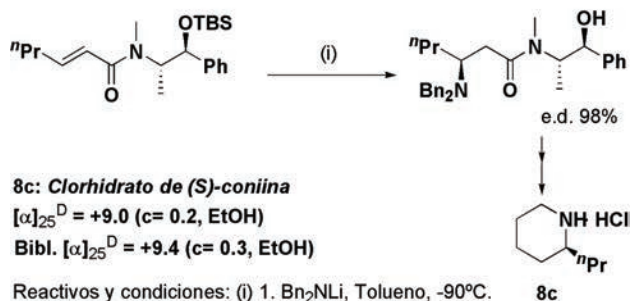
Esquema 4. Propuesta retrosintética para la síntesis enantiodivergente de 2-alkilpiperidinas.



8a $\text{R}^1 = \text{Me}$, clorhidrato de (*R*)-pípecolina, $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +3.9$ ($c = 1.1$, EtOH) Bibl. $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +3.97$ ($c = 2.0$, EtOH)

8b $\text{R}^1 = \text{Et}$, **8c** $\text{R}^1 = \text{tBu}$, **8d** $\text{R}^1 = \text{Ph}$

Reactivos y condiciones: (i) 1. H_2 , Pd/C; 2. Cbz_2O , NaOH_{aq} ; (ii) LiNH_2BH_3 , THF, 0°C ; (iii) 1. DMSO, $(\text{COCl})_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -60°C 2. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$, CH_2Cl_2 , refl.; (iv) 1. H_2 , Pd/C; 2. HCl.



8c: Clorhidrato de (*S*)-coniina $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +9.0$ ($c = 0.2$, EtOH) Bibl. $[\alpha]_{25}^{\text{D}} = +9.4$ ($c = 0.3$, EtOH)

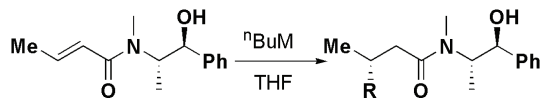
Reactivos y condiciones: (i) 1. Bn_2NLi , Tolueno, -90°C . 2. TBAF, THF, ta

Esquema 5. Síntesis diastereodivergente de 2-alkilpiperidinas ópticamente activas

Así, la desconexión del enlace C6-N del anillo piperidínico da lugar a un derivado de estructura δ -amino aldehído, el cual puede obtenerse a partir del adecuado β -aminoaldehído, convenientemente protegido, mediante un proceso de elongación de la cadena. Este último derivado puede ser preparado directamente desde las β -amino amidas obtenidas mediante la reacción aza-Michael optimizada. Además, esta estrategia permite acceder a alcaloides piperidínicos con la configuración deseada en C2, dependiendo de la metodología empleada en la reacción aza-Michael, es decir, utilizando como sustrato bien amidas de pseudoefedrina α,β -insaturadas con el grupo hidroxilo libre o protegido. Así, se obtuvieron los alcaloides naturales (*R*)-pipecolina y (*S*)-coniina, ejemplos de piperidinas con distinta configuración en su centro estereogénico, además de otros alcaloides no naturales. En todos los casos se empleó el mismo auxiliar quirral, (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina, sin tener que emplear su enantiómero para obtener productos de configuración contraria (Esquema 5).

Adición conjugada de reactivos organometálicos

Observados los buenos resultados que había mostrado la (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina como auxiliar quirral en las reacciones aza-Michael, decidimos probarla en reacciones de adición conjugada de reactivos organometálicos sobre amidas α,β -insaturadas derivadas de dicho auxiliar. Para ello, se procedió en primer lugar a estudiar la viabilidad de la adición sobre un sustrato modelo, la crotonamida **1a**, de manera que se optimizaran las condiciones de reacción (Esquema 6).

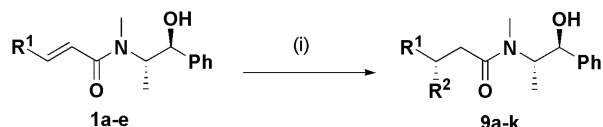


Esquema 6. Reacción de adición conjugada de reactivos organometálicos sobre la crotonamida de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

Tabla 2. Reacción de adición conjugada de reactivos organometálicos sobre crotonamida de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

ⁿ BuM	T(°C)	t	Rto (%)	ed (%)
ⁿ BuMgCl (2 equiv)	-40	24h	83	76
(ⁿ Bu) ₂ CuLi• LiCl (2 equiv)	-78	72h	72	62
ⁿ BuLi (2 equiv)	-105	15min	92	64
ⁿ BuLi (1 equiv)	-105	15min	80	64
ⁿ BuLi (2 equiv), LiCl (5 equiv)	-105	15min	84	86

De este modo, como puede verse en el esquema anterior, de los reactivos butilorganometálicos probados el que mejor resultados proporcionó fue el ⁿBuLi en presencia de exceso de LiCl como aditivo, cuya influencia en el curso estereoquímico en el que intervienen amidas de pseudoefedrina es de sobra conocido.^[17] Establecido el protocolo óptimo, procedimos a aplicar estas condiciones de reacción a una serie de enamidas de pseudoefedrina con diferentes reactivos organolíticos (Esquema 7).



Reactivos y condiciones: (i) R²Li (2 equiv), LiCl (5 equiv), THF, -105°C, 15-30 min

Esquema 7. Reacción de adición conjugada de reactivos organolíticos sobre enamidas de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

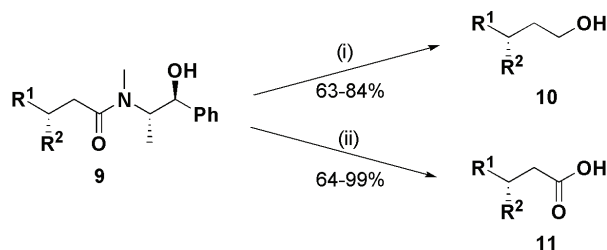
En general, observamos que la reacción procedía con buenos rendimientos y estereoselectividades para cualquier sustituyente R¹ de la enamida e independientemente de la naturaleza del reactivo organolítico empleado. Además, en todos los casos, la reacción fue regioselectiva, sin observarse productos secundarios de adición 1,2 (Tabla 3). La única excepción fue el empleo de MeLi como nucleófilo en cuyo caso únicamente se observó la cetona resultante de una adición 1,2 al carbonilo.

Tabla 3. Reacción de adición conjugada de reactivos organometálicos sobre enamidas de (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina.

Comp.	R ¹	R ²	Rto. (%)	e.d. (%)
9a	Me	<i>n</i> -Bu	84	86
9b	Me	<i>i</i> -Pr	80	79
9c	Me	<i>t</i> -Bu	52	80
9d	Me	Ph	86	89
9e	Et	<i>n</i> -Bu	73	96
9f	Et	Ph	82	85
9g	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	73	96
9h	<i>n</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	94	80
9i	<i>n</i> -Pr	Ph	82	88
9j	<i>t</i> -Bu	Ph	84	95
9k	Ph	<i>t</i> -Bu	61	82

Transformación de los aductos de la reacción de adición conjugada en otros productos de interés

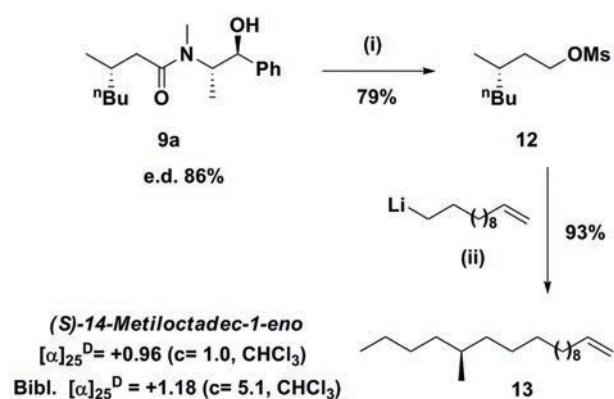
Al igual que con los aductos aza-Michael las amidas enantioenriquecidas **9** se transformaron en otros productos de interés como alcoholes y ácidos carboxílicos por eliminación del auxiliar quirral mediante sencillos procedimientos (Esquema 8) que transcurrieron manteniendo la integridad del centro estereogénico preformado durante la adición conjugada.



Reactivos y condiciones: (i) LiNH₂BH₃, THF, ta. (ii) H₂SO₄ 4M, dioxano, refl

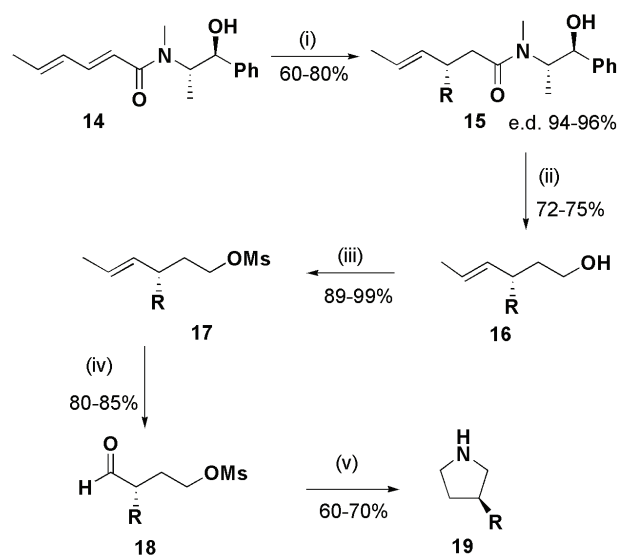
Esquema 8. Retirada del auxiliar quirral. Síntesis asimétrica de alcoholes y ácidos carboxílicos.

Como una aplicación de la metodología se procedió desde el aducto conjugado **9a**, a la síntesis del (*S*)-(+)-14-metilocatadec-1-eno **13**, una feromona sencilla producida por la hembra de la especie *Lyonetia Clerkella L* que presenta un único centro estereogénico y tiene la función de atraer al macho de la especie (Esquema 9). Este insecto produce casi completa defoliación de los árboles que infecta y reduce el cultivo y la producción de frutos de árboles frutales como el manzano, el peral o el melocotonero. Para llevar a cabo su síntesis en primer lugar se procedió a la transformación de **9a** en el alcohol mesilado mediante tratamiento con amidotrihidrobor-



Reactivos y condiciones: (i) 1. LiNH_2BH_3 , THF, t.a. 2. MsCl.
 (ii) THF, -78°C a t.a.

Esquema 9. Síntesis asimétrica de la feromona (S)-(+)-14-metiloctadec-1-eno.



Reactivos y condiciones: (i) RLi, LiCl, THF, -105°C . (ii) LiNH_2BH_3 , THF, t.a. (iii) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a. (iv) $1.\text{O}_3$, CH_2Cl_2 , -78°C . $2.\text{Me}_2\text{S}$, -78°C . (v) BnNH_2 , NaBH_3CN , MeOH, t.a.

Esquema 10. Adición conjugada de reactivos organometálicos sobre aceptores $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados. Síntesis asimétrica de 3-alquilpirrolidinas

to de litio (LAB) y posteriormente, sin purificación, con cloruro de mesilo en presencia de trietilamina, en THF. El mesilato se trató con el reactivo organolítico formado por intercambio litio halógeno del 11-cloroundec-1-eno comercial. La feromona natural **13** se obtuvo como único producto de la reacción con un 93% de rendimiento.

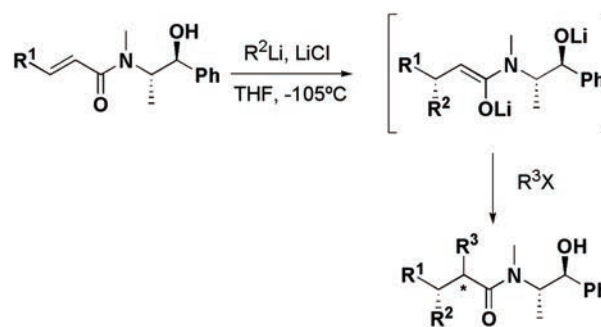
Más interesante, si cabe, ha sido la aplicación de la reacción de adición conjugada sobre aceptores $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados (Esquema 10). Así, cuando la dienamida de pseudoefedrina **14** se trata con reactivos organolíticos en las condiciones anteriormente puestas a punto sobre simples enamidas, se observa que la reacción tiene lugar de modo totalmente regioselectivo hacia el producto de adición conjugada **15**, sin observarse producto de adición 1,2 ni 1,6 con niveles de estereoselección excelentes. La derivatización de los aductos conjugados siguiendo la secuencia mostrada en el esquema

permitió la síntesis de pirrolidinas enantioenriquecidas sustituidas en C3.

Reacción tandem adición conjugada/ α -alquilación

Parte del interés de las reacciones de adición conjugada recae en el potencial de atrapar el enolato intermedio con un reactivo electrófilo, típicamente en reacciones aldólicas, de Mannich, de Michael, de Dieckmann, halogenaciones o en procesos de α -alquilación en una secuencia tandem.^[18] Este último, el proceso tandem adición conjugada- α -alquilación con un haluro de alquilo es el menos descrito en relación al resto ya que los haluros de alquilo tienen dificultades para reaccionar en las condiciones en las que se lleva a cabo la adición conjugada y requieren, muchas veces, de aditivos de tipo HMPA para que la reacción tenga lugar con rendimientos aceptables. Es por ello que normalmente se emplean haluros de alilo o el yoduro de metilo.

En este punto de nuestras investigaciones y dados los buenos resultados obtenidos en la reacción de adición conjugada de reactivos organometálicos así como en las reacciones de α -alquilación de enolatos de amidas de pseudoefedrina,^[19] decidimos estudiar la viabilidad de llevar a cabo un proceso tandem de adición conjugada- α -alquilación.



LIMITACIONES:

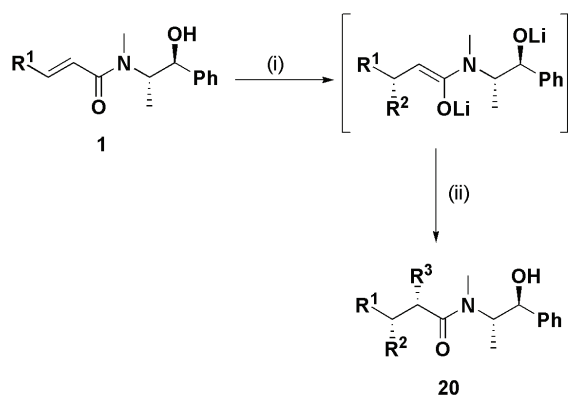
Baja reactividad del enolato intermedio.
Necesidad de aditivos (HMPA, DBU, etc.).
Empleo de agentes alquilantes reactivos (MeI, haluros de bencilo, haluros de alilo, etc.).

POSIBILIDADES:

Los enolatos de litio derivados de amidas de pseudoefedrina se alquilan con buenos rendimientos y diastereoselectividades.
La alquilación se acelera en presencia de LiCl.
La adición conjugada genera un enolato de litio.

Esquema 11. Limitaciones y posibilidades de la adición conjugada/ α -alquilación.

Nuestros experimentos en este sentido comenzaron, como es habitual, por la optimización de las condiciones de reacción del proceso. Para ello, se llevó a cabo la reacción sobre la amida **1a** con PhLi bajo las condiciones previamente optimizadas y, cuando la conversión fue completa, se añadió una disolución de MeI (5equiv) en THF a -0°C . De este modo se obtuvo el correspondiente aducto **20** en sólo 4h de reacción y con buen rendimiento y diastereoselectividad (Esquema 12). Menores temperaturas suponían mayores tiempos de reacción sin mejoras apreciables de rendimiento o diastereoselección. A continuación procedimos a extender las condiciones optimizadas a una gran variedad de amidas, reactivos organolíticos y haluros de alquilo con excelentes resultados como se puede observar en la tabla.



Reactivos y condiciones: (i) R²Li, LiCl, THF, -105°C. (ii) R³X, THF, 0°C

Esquema 12. Reacción tandem de adición conjugada/α-alquilación sobre amidas de pseudoefedrina.

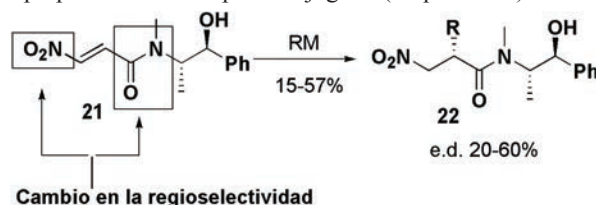
Tabla 4. Reacción tándem de adición conjugada/α-alquilación

R ¹	R ²	R ³	Rto. (%)	r. d.
Me	Ph	Me	77	93:4:3:<1
Me	Ph	Et	96	95:5:<1:<1
Me	Ph	Alilo	70	93:4:2:1
Me	Ph	Bn	78	94:4:<1:<1
Me	<i>n</i> -Bu	Me	67	91:5:3:<1
Me	<i>n</i> -Bu	Et	73	91:6:2:<1
Me	<i>n</i> -Bu	Alilo	71	96:10:4:<1
Me	<i>n</i> -Bu	Bn	63	89:8:3:<1
Et	Ph	Me	75	95:4:<1:<1
Et	Ph	Et	80	97:2:<1:<1
Et	Ph	Alilo	77	95:4:1:<1
Et	Ph	Bn	67	99:<1:<1:<1
<i>n</i> -Pr	Ph	Me	86	99:<1:<1:<1
<i>n</i> -Pr	Ph	Et	82	95:4:1:<1
<i>n</i> -Pr	Ph	Alilo	70	95:4:<1:<1
<i>n</i> -Pr	Ph	Bn	73	99:<1:<1:<1
<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	Alilo	77	96:3:<1:<1
<i>t</i> -Bu	Ph	Me	70	96:3:2:<1
<i>t</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	Me	35	97:2:<1:<1

Reacción de adición conjugada sobre nitroalquenos: de los auxiliares quirales a la organocatálisis

En sistemas carbonílicos α,β-insaturados la existencia de grupos electroattractores en posición β puede dar lugar a un cambio en la regioselección ocasionando la adición del nucleófilo en el carbono en α. Un grupo fuertemente electroattractor en este sentido es el grupo nitro. Por ello, decidimos utilizar esta estrategia para introducir grupos en posición α al grupo carbamoilo de las enamidas de (*S,S*)-pseudoefedrina. Nuestras investigaciones en este sentido se llevaron a cabo sobre nitroacrilamidas de pseudoefedrina con reactivos organometá-

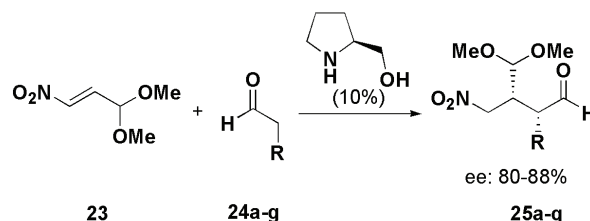
licos de diferente naturaleza observándose que si bien la reacción tenía lugar con regioselectividad total en el carbono en α al grupo carbamoilo, los rendimientos eran moderados y la diastereoselectividad baja, además de la dificultad añadida en la preparación del aceptor conjugado (Esquema 13).



Esquema 13. Reacción de adición conjugada sobre nitroenamidas de pseudoefedrina.

En este punto de nuestras investigaciones decidimos dar un paso adelante en lo concerniente a la síntesis enantioselectiva e introducimos en el campo de la organocatálisis asimétrica. Como es sabido, en los últimos años la organocatálisis ha emergido como una poderosa herramienta para la preparación de compuestos enantiopuros.^[20] Entre las transformaciones asimétricas publicadas en este campo, la adición de Michael de enolatos de compuestos carbonílicos a nitroalquenos ha despertado la atención de numerosos investigadores.^[21] Así, nos centramos en el empleo como aceptor de la β-nitroacroleína dimetilacetil, un nitroalqueno funcionalizado muy empleado en reacciones de adición conjugada, comenzando nuestro trabajo por la identificación del mejor catalizador, limitando nuestro estudio a pirrolidinas disponibles comercialmente. Para ello se llevó a cabo la reacción entre el nitroalqueno **23** y el propionaldehído **24a** en proporción 1:1 en THF como disolvente y a temperatura ambiente. De todos los organocatalizadores ensayados, los mejores resultados, promediando rendimientos y enantioselectividades, se obtuvieron empleando prolinol como catalizador. A continuación, se procedió a optimizar la reacción con respecto al disolvente y a la temperatura, siendo las mejores condiciones el empleo de *i*-PrOH a temperatura ambiente, conduciendo al aducto **25a** con buen rendimiento y enantioselección en un tiempo corto de reacción. Estas condiciones se extendieron a diferentes aldehídos con cadenas alquílicas, ramificadas o funcionalizadas mostrando en todos los casos que la reacción procedía con comparables niveles de enantioinducción (Esquema 14).

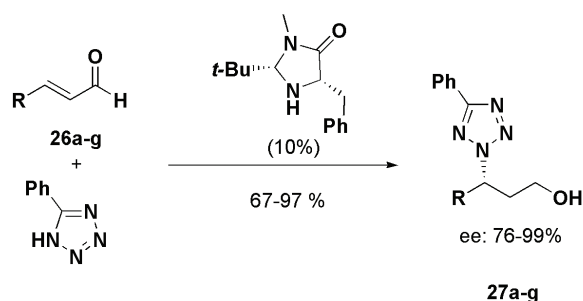
En este punto decidimos explorar la posibilidad de llevar a cabo reacciones aza- Michael organocatalíticas enantioselectivas.



a: R= Me; b: R= Et; c: R= hex; d: R= hept;
e: R= *i*-Bu; f: R= CH₂OBn

Reactivos y condiciones: L-Prolinol (10%), *i*-PrOH, t.a.

Esquema 14. Reacción de adición conjugada sobre nitroacroleína dimetilacetil.



a: R= Me; b: R=Et; c: R=*n*-Pr; d: R=*i*-Pr; e: R=*n*-Bu; f: R= *n*-C₅H₁₁; g: R= (Z)-EtCH=CH(CH₃)₂

Reactivos y condiciones: 1. catalizador (10%), CH₃CH₂CN, -80°C. 2. LiBH₄, -78°C

Esquema 15. Reacción aza-Michael de heterociclos nitrogenados sobre aldehídos α,β -insaturados.

tivas utilizando heterociclos nitrogenados como nucleófilos.^[22] Para ello empleamos como modelo la reacción entre 5-feniltetrazol y crotonaldehído. Los experimentos realizados mostraron que los catalizadores que daban mejores resultados eran imidazolidinonas quirales, concretamente la (2*S*,5*S*)-2-*tert*-butil-5-fenilmetil-3-metil-4-imidazolidinona fue la que proporcionó los mejores rendimientos y enantioselectividad utilizando propionitrilo como disolvente en presencia de TFA a baja temperatura. Estas condiciones se aplicaron a un amplio rango de aldehídos α,β -insaturados (Esquema 15) con buenos resultados. Dada la inestabilidad de los aductos aza-Michael se llevó a cabo la reducción *in situ* de los mismos a los correspondientes alcoholes primarios. La configuración absoluta se determinó por correlación química comparando el poder rotatorio descrito para el (*R*)-3-(5-feniltetrazolil)pentan-1-ol con el aducto **27b** obtenido.

Agradecimientos

Las investigaciones descritas han sido financiadas por la Universidad del País Vasco (Subvención general a Grupos de Investigación y Cátedra UNESCO (UNESCO06/06)) y el Ministerio de Educación y Ciencia (CTQ2005-02131/BQU)

Bibliografía

- [1] (a) A. Alexakis en *Transition Metals for Organic Synthesis*, M. Beller, C. Bolm Eds., Wiley, Weinheim, 2004. (b) J. Christoffers *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4862–4867. (c) A. Alexakis; C. Benhaim *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221–3236. (d) B. E. Rossiter; N. M. Swingle *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806. (e) P. Perlmutter *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Baldwin, J. E.; Magnus, FRS & P. D. Eds. Pergamon Press, Oxford, **1992**, vol. 9.
- [2] T. Komnenos *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145–169.
- [3] A. Michael *J. Prakt. Chem.* **1887**, *3*, 113–114.
- [4] W. S. Rapson; R. Robinson *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285–1288.
- [5] (a) T. Ling; E. Poupon; E. J. Rueden; S. H. Kim; E. A. Theodorakis *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12261–12267. (b) R. E. Gawley *Synthesis* **1976**, 777–794.
- [6] (a) L.-W. Xu; C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633–639. (b) *Stereoselective Synthesis [Houben-Weyl]*, Helmchen, G.; Hoffmann, R. W.; Muzler, J.; Schaumann, E. Eds., Thieme, Stuttgart, New York, 1996, Vols. E21c y E21e.
- [7] Para una revisión de adiciones conjugadas sobre nitrilos véase: (a) F. F. Fleming; Q. Wang *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035–2077. Sobre nitroderivados véase: (b) R. Ballini; G. Bosica; D. Fiorini; A. Palmieri; M. Petrini *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933–971. Sobre iminas véase: (c) M. Iguchi; K. Yamada; K. Tomioka en *Topics in Organometallic Chemistry*, D. M. Hodgson; J. M. Brown; A. Fürstner; P. Hofmann; G. van Koten; M. Reetz; P. Dixneuf; L. S. Hegedus; P. Knochel; S. Murai Eds. Springer-Verlag, Berlin, **2003**, vol. 5, pp. 37–59.
- [8] Para revisiones de adiciones conjugadas en síntesis estereoselectiva véase: (a) J. Leonard; E. Díez-Barra; S. Merino *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2051–2061. (b) J. d'Angelo; D. Desmaele; F. Dumas; A. Guingant, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459–505. (c) H.-G. Schmalz en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, B. M. Trost; I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 199–236. (d) D. A. Oare; C. H. Heathcock en *Topics in Stereochemistry*, E. L. Eliel; S. H. Wilen Eds. Nueva York, **1989**, pp. 227–407. Véase también ref. 1e.
- [9] Revisiones: (a) J. A. Ma *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290–4299. (b) M. Liu; M. P. Sibi *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991–8035. (c) S. Abele; D. Seebach *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1–15. (d) G. Cardillo; C. Tomasini *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 117–128.
- [10] (a) A. Kuhl; M. G. Hahn; M. Dumic; J. Mittendorf *Amino Acids* **2005**, *29*, 89–100. (b) G. Lelais; D. Seebach *Biopolymers* **2004**, *76*, 206–243. (c) D. D. Dhavale; M. Matin; T. Sharma; S. G. Sabharwal *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3295–3305. (d) T. C. Boge; G. I. Georg en *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*; E. Juaristi Ed.; Wiley-VCH: New York, **1997**; Chapter 1, pp1–43.
- [11] (a) T. Kimmerlin; D. Seebach *J. Pept. Res.* **2005**, *65*, 229–260. (b) J. M. Langenhan; I. A. Guzei; S. H. Gellman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2402–2405.
- [12] (a) M. Benaglia; M. Cinquin; F. Cozzi *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563–572. (b) S. Denmark; J.-C. Nicaise; en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; E. N. Jacobsen; A. Pfaltz; H. Yamamoto Eds.; Springer: Heidelberg, **1999**; Vol. 2, pp. 923–961. (c) S. Kobayashi; H. Ishitani *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094. (d) M. Arend; B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1045–1070.
- [13] Para una revisión sobre las reacciones aza-Michael catalíticas ver: (a) L.-W. Xu; C.-G. Xia *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633–639. Para revisiones sobre adiciones conjugadas asimétricas incluyendo reacciones aza-Michael ver: (b) J. Christoffers *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4862–4867. (c) T. Hayashi; K. Yamasaki *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829–2844. (d) N. Krause, A. Hoffmann-Roder *Synthesis* **2001**, 171–196. (e) M. P. Sibi; S. Manyem *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033–8061. (f) N. Krause *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 283–285. (h) B. E. Rossiter; N. M. Swingle *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771.
- [14] (a) D. R. Williams; A. L. Nold; R. J. Mullins *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5374–5382. (b) S. G. Davies; J. Dupont; R. J. C. Easton; O. Ichihara; J. McKenna; M.; A. D. Smith; J. A. A. de Sousa *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4184–4209. (c) M. Sani; L. Bruche; G. Chiva; S. Fustero; J. Piera; A. Volonterio; M. Zanda *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2060–2063. (d) G. Cardillo; L. Gentilucci; M. Gianotti; A. Tolomelli *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1165–1167. (e) A. Volonterio; P. Bravo; M. Zanda *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1827–1830. (f) N. Shida; C.

- Kabuto; T. Niwa; T. Ebata; Y. Yamamoto *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4068–4075. (g) J. d'Angelo; J. Maddaluno *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112–8114.
- [15] A. G. Myers; B. H. Yang; L. McKinstry; D. J. Kopecky; J. L. Gleason *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [16] P. Murer; B. Rheiner; E. Juaristi; D. Seebach *Heterocycles* **1994**, *39*, 319–344.
- [17] (a) K. Rück *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 433–435. (b) K. W. Henderson; A. E. Dorigo; Q.-Y. Liu; P. G. Williard; P. v. R. Schleyer; P. R. Bernstein *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1339–1347.
- [18] (a) Guo, H.-C.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 354–366. (b) Taylor, R. J. K. *Synthesis* **1985**, 364–392. (c) Chapdelaine, M. J.; Hulce, M. *Org. React.* **1990**, *38*, 225–653.
- [19] J. L. Vicario; D. Badía; E. Domínguez; L. Carrillo *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4610–4616.
- [20] (a) A. Berkessel; H. Groger en *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2005**. (b) Número especial dedicado a organocatálisis: *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413–5883.
- [21] Revisiones: (a) J. L. Vicario, D. Badía; L. Carrillo *Synthesis* **2007**, 2065–2092. (b) S. B. Tsogoeva *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716. (c) D. Almaçi; D. A. Alonso; C. Nájera *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365. (d) S. Sulzer-Mosse; A. Alexakis *Chem. Commun.* **2007**, 3123–3135. Para algunos ejemplos seleccionados ver: (e) D. Enders; M. R. M. Huttl; C. Grondal; G. Raabe *Nature* **2006**, *441*, 861–863. (f) C. Palomo; S. Vera; A. Mielgo; E. Gomez-Bengoa *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984–5987. (g) S. Mosse; M. Laars; K. Kriis; T. Kanger; A. Alexakis *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2559–2562. (h) N. Mase; K. Watanabe; H. Yoda; K. Takabe; F. Tanaka; C. F. Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966–4967. (i) W. Wang; J. Wang; H. Li *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369–1371. (j) Y. Hayashi; H. Gotoh; T. Hayashi; M. Shoji *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215. (k) N. Mase; R. Thayumanavan; F. Tanaka; C. F. Barbas, III. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527–2530. (l) A. Alexakis; O. Andrey *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611–3614. (m) J. M. Betancort; C. F. Barbas III. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737–3740.
- [22] Para algunos ejemplos seleccionados de reacciones aza-Michael organocatalíticas ver: (a) T. E. Hortsmann; D. J. Guerin; S. J. Miller *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3635–3638. (b) Y. K. Chen; M. Yoshida; D. W. C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328–9329. (c) J. Wang; H. Li; L. Zu; W. Wang *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391–1394. (d) I. Ibrahim; R. Rios; J. Vesely; G.-L. Zhao; A. Cordova *Chem. Commun.* **2007**, 849–851. (e) H. Jiang; J. B. Nielsen; M. Nielsen; K. A. Jorgensen *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9068–9075. (f) P. Diner; M. Nielsen; M. Marigo; K. A. Jorgensen *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983–1987. (g) S. Fustero; D. Jimenez; J. Moscardo; S. Catalan, C. del Pozo *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5283–5286 (h) M. P. Sibi; K. Itoh *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8064–8065.



15-17-Oct IST

1PYChem

15-17
October 2008

INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO – LISBON
IST Congress Center

Portuguese Young Chemists Meeting
1ST PYChem

THE PORTUGUESE YOUNG CHEMISTS GROUP AS THE PLEASURE TO INVITE YOU FOR THE 1ST PORTUGUESE YOUNG CHEMISTS MEETING -1ST PYCHEM- WHICH WILL BE HELD IN LISBON FROM THE 15TH TO 17TH OF OCTOBER 2008. THE CONFERENCE VENUE WILL BE THE INSTITUTO SUPERIOR TÉCNICO CONFERENCE CENTRE IN LISBON.

website: www.spq.pt/gqj/1pychem
email: 1pychem@spq.pt

ORGANISATION

La química en la mitigación del cambio climático. Captura y retención del dióxido de carbono

Ramón Mestres Quadreny

Resumen: La mitigación del calentamiento climático requiere controlar el contenido de CO₂ atmosférico. La reducción de las emisiones antropogénicas puede ser el resultado no sólo de una disminución en la producción del CO₂, sino también de su captura y confinamiento cuando se genera. Los sumideros naturales de CO₂ del ciclo natural del carbono constituyen el sistema más poderoso de control del CO₂ en la atmósfera. Se hace necesario conocer sus mecanismos a fin de diseñar contribuciones químicas y tecnológicas que aumenten su capacidad.

Palabras clave: Cambio climático, dióxido de carbono, captura, confinamiento, ciclo del carbono.

Abstract: Mitigation of climatic change requires controlling the amount of CO₂ in the atmosphere. Reduction of anthropogenic emissions of CO₂ can be the result of shorter production, or of its capture and storage when generated. Natural sinks of CO₂ of the natural carbon cycle constitute the most powerful system for the control of atmospheric CO₂. Good knowledge of their mechanisms is needed in order to design technologic and chemical contributions to increase their capacity.

Keywords: Climate change, carbon dioxide, capture, storage, carbon cycle.

Introducción

La contribución humana al calentamiento climático tiene lugar por perturbación del balance energético que se mantiene de manera natural entre la radiación solar, la superficie terrestre, la atmósfera y el espacio exterior. El aumento de los aerosoles en la atmósfera o la modificación del albedo causadas por la actividad humana presentan efectos claramente inferiores a los debidos al incremento de los gases invernadero en la atmósfera, de los que el dióxido de carbono destaca por su mayor contribución.^[1,2] La mitigación del calentamiento climático pasa en gran medida por el control del contenido de CO₂ en la atmósfera.

Como medidas y líneas de actuación para la reducción del contenido de CO₂ en la atmósfera pueden resultar convenientes las tres fases siguientes: 1) Reducción de la generación de dióxido de carbono; 2) Reducción de las emisiones de dióxido de carbono a la atmósfera; 3) Captura del dióxido de carbono presente en la atmósfera. Se trata de un planteamiento similar al que cabría proponer para cada uno de los demás gases invernadero: metano, monóxido de dinitrógeno (N₂O, más frecuentemente mencionado como óxido nitroso), el ozono troposférico y los gases halocarbonados.

La generación de CO₂ está principalmente relacionada con la combustión de materiales fósiles en la producción de energía. Una reducción del uso de energía, una mejora en la eficiencia de su generación, o el empleo de fuentes de energía no generadoras de CO₂ deben conducir a una reducción en la producción global de CO₂. En otra fase de actuación, es con-

cebible una reducción de las emisiones por medio de la captura y confinamiento del dióxido de carbono en el momento de su generación, evitando su difusión en la atmósfera. El dióxido de carbono ya presente en la atmósfera es de hecho capturado por diversos sumideros naturales, tal como la biomasa, con lo que resulta concebible, como una tercera estrategia, la reducción de su concentración atmosférica mediante un incremento de la capacidad de los sumideros, naturales o no. En un artículo anterior^[3] se presentaron diversas formas de contribución de la química a la reducción de la generación del CO₂, la primera de las estrategias. Las medidas para la mitigación del calentamiento climático tendían entonces a facilitar un menor consumo energético, a mejorar la eficiencia en el uso de los combustibles fósiles y a promover el empleo de fuentes renovables de energía, incluida la biomasa. En el presente artículo se pretende dar una visión de las otras dos fases señaladas para la reducción del contenido de CO₂ en la atmósfera: la reducción de las emisiones del CO₂ producido y la captura del ya presente en la atmósfera. Como entonces, puede valer la pena insistir en la convicción del autor de que *la mitigación del calentamiento climático no tiene una solución única. Debe ser acometida mediante la aplicación de múltiples medidas: muchas y modestas.*

Reducción de las emisiones

Generación y emisión de dióxido de carbono a la atmósfera son equivalentes en la práctica cuando la generación se produce en un vehículo de transporte, o en un edificio, pero no es necesariamente así en centrales eléctricas u otras fuentes estacionarias de CO₂, en las que resulta factible su captura de entre los gases efluentes. La opción no supone tan sólo la captura, sino que requiere también el confinamiento o fijación del dióxido de carbono capturado (*Carbon dioxide Capture and Storage*; CCS en sus siglas inglesas).^[4] La reducción de las emisiones de las fuentes estacionarias puede significar una disminución importante en la cantidad global de las emisiones. En efecto, la estimación de emisiones antropogénicas de CO₂ en el periodo entre 2000 y 2005 oscila entre 25,3 y 27,5 GtCO₂/año, con un valor medio de 26,5 GtCO₂/año.^[1] De esta cantidad, alrededor de 13,5 corresponden a las fuentes



R. Mestres

Universidad de Valencia,
Red Española de Química Sostenible,
Alvarez de Castro, 63 - 08100 Mollet del Vallés, Barcelona
C-e: ramon.mestres@uv.es
Recibido: 18/12/2007. Aceptado: 06/02/2008.

estacionarias, que incluyen la generación de electricidad, producción de cemento, hierro y acero e industrias químicas y petroquímicas. Pueden resultar ilustrativos los valores de las emisiones debidas al consumo de energía en el año 2000 a escala global, que se presentan en la Tabla 1.^[5] En ella no se han tenido en cuenta otras emisiones antropogénicas; por ejemplo, a los cambios en el uso del suelo se atribuye un valor estimado entre 0,5 y 2,7 GtCO₂/año.

Tabla 1. Distribución sectorial de emisiones de CO₂ (MtCO₂) a escala global, debidas a consumo de energía en el año 2000.^[5]

Producción pública de electricidad y calor	8.016,9
Otros productores de electricidad	946,5
Otras industrias energéticas	1.233,7
Industrias de manufactura y construcción	4.324,7
Transporte	4.830,6
Comercio y servicios públicos	716,8
Residencial	1.877,5
Otros sectores	649,4
Total emisión de CO₂ por sectores	22.596,1

El interés de la captura del CO₂ de las fuentes estacionarias de cara al futuro se incrementa al considerar que el principal material fósil que se empleará durante varios siglos será el carbón y que, de llegar a aplicarse de manera generalizada la electricidad en los vehículos de transporte y en los edificios, la producción de CO₂ relacionada con la energía tendrá su origen de manera casi exclusiva en fuentes estacionarias.

Captura del dióxido de carbono

No se puede obviar la consideración inicial de que la captura y confinamiento del dióxido de carbono tiene necesariamente un coste energético y en consecuencia económico. En primer lugar, la captura no es cuantitativa; como mucho pueden esperarse valores entre un 85 y un 95% de retención. Más importante, la captura y la compresión comportan un consumo energético que se calcula entre un 10 y un 40% de la producción de la central. En conjunto se estima que una central equipada con un sistema CCS reduce entre un 80 y un 90 % sus emisiones a la atmósfera en relación a otra de producción equivalente no equipada con el sistema de captura, pero la producción energética requiere un consumo extra de combustible, con las consiguientes implicaciones económicas.^[6,7] Esta situación reclama notables mejoras tecnológicas, con importante peso de la química, pero la puesta en marcha generalizada de centrales eléctricas con captura de dióxido de carbono es hoy por hoy una cuestión fundamentalmente económica y política.^[6-11]

La captura del CO₂ generado en una combustión no es exactamente una novedad. De hecho, viene efectuándose desde hace tiempo en la producción de hidrógeno para la síntesis de amoníaco, aunque con frecuencia para ser expelido luego a la atmósfera. También es capturado el CO₂ que se encuentra presente hasta en un 20% en el gas natural. Las tecnologías empleadas en estos procesos significan el punto de partida de los procedimientos para la captura de CO₂ en la generación de energía a partir de combustibles carbonados. Actualmente se habla de tres estrategias o sistemas de captura: post-combustión, pre-combustión y oxi-combustión (*oxifuel*). Las tres

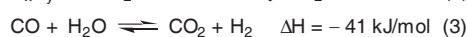
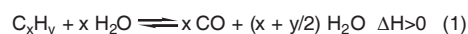
estrategias son en principio aplicables a cualquier combustible, carbón, gas natural, petróleo, o biomasa, aunque con mejor o peor adecuación en cada caso. Una característica común al consumo de carbón como combustible en cualquiera de los sistemas es que los gases resultantes contienen óxidos de azufre (SO_x), además de partículas sólidas y trazas de cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno y mercurio.^[7]

El sistema de captura post-combustión es el que se ha venido empleando en la producción industrial de dióxido de carbono por combustión de materiales carbonados. El gas que emerge de la combustión está simplemente enriquecido en CO₂ y requiere una separación previa a su compresión. La captura se efectúa ordinariamente por absorción con un disolvente, el CO₂ es recuperado luego por calentamiento y el disolvente empleado de nuevo. En principio este sistema es adaptable a las centrales que consumen combustibles fósiles o biomasa actualmente en funcionamiento.

El CO₂ en los gases de combustión viene acompañado de nitrógeno, oxígeno, agua y de cantidades menores de óxidos de nitrógeno (NO_x) y, en su caso, de los contaminantes propios del carbón. Tras su enfriamiento, los gases pasan a través de los disolventes, que suelen ser alcanolaminas. Debido a la dilución del CO₂, los disolventes deben emplearse en gran volumen, con notable consumo de energía en su desplazamiento y con necesidad de equipamientos de elevado tamaño. Las alcanolaminas sufren una descomposición parcial, con formación de amoníaco y sales que hay que separar por filtración. Estas limitaciones de los disolventes conducen al intento de su sustitución por membranas metálicas, cerámicas o poliméricas. Parecen especialmente interesantes las membranas que se basan en líquidos soportados, como aminas, carbonato potásico en glicerol, o dendrímeros. Se han propuesto recientemente las poliaminas dispersas en tamiz molecular.^[12] Se trabaja también en el desarrollo de adsorbentes sólidos, que permiten la adsorción a temperatura elevada. Los adsorbentes en estudio son óxidos y carbonatos de sodio, potasio y calcio sobre un soporte sólido.

Las técnicas de absorción del CO₂ citadas pueden ser aplicadas en otras fuentes estacionarias, como son las refinerías de petróleo, la industria química, metalurgia del hierro y el acero, la producción de cemento y de cal, y alcanzar reducciones de alrededor de un 70% en sus emisiones.^[6,7]

La estrategia de pre-combustión (*Integrated Gasification Combined Cycle*; IGCC en sus siglas inglesas) se basa en la gasificación del carbón u otro combustible carbonado, con la conversión en un primer paso en gas de síntesis por reacción con agua (ecuación 1), o por oxidación parcial (ecuación 2), y en un segundo paso (ecuación 3), por acción de vapor de agua, en gas de combustión que contiene principalmente CO₂ e hidrógeno. Se trata de hecho del proceso de producción de hidrógeno a partir de combustibles fósiles.^[7]



El gas resultante contiene entre un 15 y un 60% de CO₂, que una vez separado, deja un hidrógeno impurificado por hidrocarburos y nitrógeno, que se transforma en energía eléctrica en un proceso combinado de turbinas de gas y vapor. La

separación del CO₂ puede realizarse con disolventes como el éter dimetilico de polietilenglicol, o metanol frío. La solubilidad del CO₂ en estos disolventes depende de la presión y de la temperatura, de manera que puede recuperarse por simple descompresión o ligero calentamiento. Al partir de unos gases con un contenido elevado de CO₂, las cantidades de absorbentes y las necesidades energéticas son menores que en la captura post-combustión. Cuando el combustible es carbón, además de los contaminantes citados arriba pueden contener sulfuro de hidrógeno, que es separado con una mezcla de sulfolano, alcanolaminas y agua. Otros sistemas de separación se basan en la N-metilpirrolidona, o en el carbonato potásico, pero la técnica que parece tener más futuro es la basada en membranas selectivas, que pueden implicar una reducción importante de costes y requerir instalaciones más simples y flexibles.

Algunas nuevas técnicas objeto de experimentación para mejorar las separaciones y el desplazamiento de los equilibrios de conversión (ecuaciones 1–3) pueden ser la absorción de CO₂ en la propia reacción (*Sorption Enhanced Reaction*; SER en sus siglas inglesas) y el empleo de reactores de membrana. En la primera técnica las transformaciones se realizan en presencia de un catalizador y de hidrotalcitas o silicatos de litio, que permiten la adsorción del dióxido de carbono formado. Se consigue una eficiencia del 48,3% y una captura del 90% del CO₂, que se obtiene con un 99% de pureza. Algunas membranas inorgánicas que pueden operar a 1000°C permiten la separación del hidrógeno a medida que se forma. Esto favorece el desplazamiento de la conversión y emplear temperaturas de 500–600°C, inferiores a las convenientes para el primer paso (ecuación 1), que es endotérmico, y superiores a las convenientes para el segundo (ecuación 2), que es exotérmico. El CO₂ y el agua resultantes vienen acompañados de restos de hidrógeno y las recuperaciones del primero son del orden del 90%. Se ensayan membranas microporosas de alúmina, de sílica, o de carbón, así como zeolitas y materiales metálicos.^[7]

Todavía está en fase experimental la estrategia del oxi-fuel, en la que el aire es previamente desnitrógeno por destilación criogénica o mediante membranas selectivas, con lo que la combustión se efectúa con oxígeno, o mejor, mezcla de oxígeno y agua o parte del CO₂ efluente de la combustión. Si se usa sólo oxígeno, la temperatura es excesivamente alta (3.500°C). Los gases de salida contienen un 70% de CO₂, junto a un 30% de vapor de agua que condensa por enfriamiento, dejando un 80–95% de CO₂ que contiene algo de nitrógeno, argón y oxígeno. La eficiencia de la captura se aproxima al 100%. No carece de significación el hecho de que este sistema evita en gran medida la formación de óxidos de nitrógeno (NO_x). Su principal inconveniente reside en la separación del nitrógeno, que lo hace más costoso que los otros procedimientos. Los riesgos asociados al manejo de una combustión en atmósfera de oxígeno son otro freno al desarrollo de la técnica.

Una posible estrategia indirecta de oxi-fuel para facilitar la captura del dióxido de carbono producido a partir de gas natural, es el denominado de combustión química indirecta (*Chemical Looping Combustion*), que se basa en ciclos químicos consistentes en la reducción endotérmica de un óxido metálico, por ejemplo hierro, níquel o cobre, a metal por el

gas natural, con formación de CO₂ y vapor de agua. El metal es reoxidado con aire en un segundo paso fuertemente exotérmico. En un ejemplo interesante, la energía consumida en la captura del CO₂ se compensa por medio de energía solar térmica.^[7,13] Algunos de los atractivos del proceso consisten en que la separación del CO₂ no requiere consumo de energía ni equipos costosos y que la formación de NO_x resulta muy baja. El óxido metálico se mueve en lecho fluido para su desplazamiento entre los dos reactores, la temperatura de reacción se puede mantener entre 800 y 1200°C. El proceso es adecuado para combinar con turbinas de gas o de vapor.

Cuando se comparan sistemas de producción de electricidad con y sin captura de CO₂ se observa que la captura comporta reducciones en la eficiencia de la generación de electricidad. Así en plantas con gasificación de carbón (IGCC) se observan eficiencias de 38 y 43% sin captura y 31 y 33% con captura. A partir de gas natural los valores son de 56% sin captura, 49% en captura post-combustión, 48% en pre-combustión y 47% en sistema oxi-fuel.^[7] Otra forma de observar el coste de la captura de CO₂ es por medio del incremento de consumo de combustible por kWh producido que se presenta en la Tabla 2. Las diferencias de consumo de combustible dependen más del tipo de combustible y de los equipos concretos que de las estrategias empleadas.

Tabla 2. Incremento del consumo de combustible por kWh debido a la captura del CO₂(%).^[7]

Combustible y sistema de combustión[a]	Total	Separación del CO ₂	Compresión y purificación del CO ₂	Procesado del combustible	Producción de CO ₂
Carbón, post-combustión	27	17	10		
Carbón, post-combustión	24	14,5	9,5		
Carbón, IGCC	20	5	5	10	
Carbón, IGCC	25	7	5	13	
Carbón, oxi-fuel	24,5		12		12,5
Gas, postcombustión	17	13	4		
Gas, postcombustión	13	8	5		
Gas, precombustión	17	1,5	3,5	12	
Gas, oxi-fuel	24,5		6,5		18

[a] Los sistemas repetidos corresponden a centrales distintas

Confinamiento del Dióxido de Carbono

Los métodos hoy por hoy considerados técnicamente posibles para evitar almacenar el CO₂ generado y capturado son el confinamiento geológico, el confinamiento oceánico y la conversión química o empleo industrial. El primero emplea formaciones geológicas, tales como pozos de petróleo, de gas, o carbón y formaciones salinas profundas. El segundo supone la inyección en zonas profundas del océano. La retención química contempla principalmente la transformación del dióxido de carbono en carbonatos inorgánicos.

Las estimaciones acerca del transporte y confinamiento del CO₂ capturado indican costes inferiores a los de la captura, pero la capacidad, la garantía de la retención, la tecnología adecuada y el impacto ambiental del confinamiento son hasta el momento inciertos. El confinamiento del dióxido de carbono capturado, ya sea geológico u oceánico, hace surgir dos cuestiones fundamentales: el tiempo de retorno del gas a la atmósfera y la capacidad mundial de confinamiento. Los estudios realizados indican que una buena selección de formaciones salinas y de pozos petrolíferos y de gas puede asegurar un lapso de retorno de más de 100 años y, con bastante probabilidad más de 1000 años. La capacidad estimada de estos lugares a nivel mundial se cifra en unas 2000 Gt de CO₂, una capacidad que puede considerarse suficiente, a tenor de las emisiones anuales actuales y previsibles.^[4,14] La inyección del CO₂ en el océano puede permitir una retención entre un 65 y un 100% en los primeros 100 años.^[4,15] Queda por resolver el efecto del aumento de concentración de ácido carbónico y de hidrogenocarbonatos en el océano y la consiguiente disminución de pH; una cuestión suficientemente importante como para reclamar estudios rigurosos previos a cualquier acción generalizada. Debe tenerse en cuenta que esta disminución de pH se sumaría a la que ya se está dando desde el comienzo de la era industrial (0,1) y la que se prevé (0,14 a 0,35) como consecuencia del incremento de concentración de CO₂ en la atmósfera.^[1,4]

A las cuestiones básicas anteriores deben añadirse las de tipo tecnológico, relativas al transporte y procedimientos de inyección, aunque de hecho el confinamiento geológico viene empleándose ya en el beneficio de pozos petrolíferos. Sin embargo, son todavía más importantes la carga económica y las dificultades legales que acompañan a la captura, el transporte y el confinamiento del dióxido de carbono.^[9,10]

En este punto resulta pertinente la idea manifestada ya hace algunos años por P. Anastas, expresada aquí de forma no literal: *el cambio climático se resuelve si se consigue la conversión económica del dióxido de carbono en un material útil de gran consumo*. En consonancia con lo anterior, puede añadirse que cualquier uso a gran escala del dióxido de carbono que incremente su valorización económica, puede favorecer el desarrollo de las tecnologías necesarias para su captura, aun en el caso de que este uso no suponga una retención duradera.^[8]

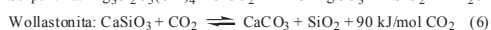
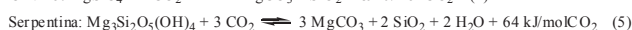
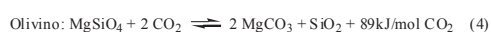
Sin duda la estrategia de reducción de las emisiones de dióxido de carbono a la atmósfera en la que la química puede contribuir más poderosamente consiste precisamente en su conversión química. Esta opción ofrece un reto interesante para la química, y puede significar una valorización del dióxido de carbono, respondiendo así a la cuestión económica expuesta arriba.

Una conversión química del dióxido de carbono destinada a la mitigación del calentamiento climático debe implicar volúmenes muy importantes. El uso del CO₂ en la síntesis de un producto farmacéutico es por lo general poco significativa para este propósito, aunque pueda resultar interesante el empleo de una materia de partida de bajo coste, con escasas implicaciones de seguridad y toxicidad y que contribuya a la valorización del CO₂.

Gran parte del reto para el químico radica en que el empleo del CO₂ como materia de partida se enfrenta a una seria limi-

tación de carácter termodinámico. En efecto, el valor fuertemente negativo de la entalpía y la energía libre de formación del dióxido de carbono brinda pocas opciones a su conversión en procesos exotérmicos, a no ser que se empleen reactivos con valores positivos de entalpía de formación, cuya preparación habrá requerido un consumo elevado de energía y, en consecuencia habrán implicado una generación previa de CO₂. La mineralización trata de producir rápidamente el proceso que se ha estado dando a escala geológica de tiempo, durante millones de años, de envejecimiento de los silicatos alcalinotérreos para dar carbonatos. Es una de las formas que puede llevar a la fijación de grandes volúmenes de dióxido de carbono, a costa de silicatos minerales o de residuos industriales de carácter alcalino, como las cenizas de centrales que usan carbón (25–35 % de CaO), de la industria del acero, o residuos del cemento. Para tener una idea de los volúmenes de minerales que exige la mineralización, una tonelada de dióxido de carbono requiere entre 1,6 y 3,7 toneladas de roca.^[4,16]

La reacción fundamental en la mineralización consiste en un proceso exotérmico en que un silicato y el dióxido de carbono dan un carbonato alcalinotérrico y sílice, de acuerdo por ejemplo, con unas ecuaciones 4 a 6, que dependen del silicato de partida.^[16]



El interés por la mineralización como forma de reducción de las emisiones se apoya en la abundancia natural de los silicatos utilizables y en la estabilidad de los productos resultantes. El procedimiento está en fase de experimentación y presenta numerosos problemas de tipo económico, ambiental y, de momento, también químico. La tecnología del proceso está poco madura, con problemas cinéticos de solubilización y precipitación. Se forman capas de sílice o de carbonato sobre la superficie del silicato, con lo que la conversión no resulta completa. No está resuelto el aprovechamiento de la energía liberada en estos procesos exotérmicos. Otra cuestión a resolver es cual es el destino del carbonato y de la sílice. Uno de los grandes retos estriba en dar utilidad a estos productos, de forma que el proceso pueda llegar a resultar rentable en su conjunto. Por el momento se habla de la posibilidad de utilización en forma de briquetas para la construcción.^[16]

La Tabla 3 puede ilustrar la capacidad, el coste económico, el tiempo de retorno a la atmósfera y las implicaciones ambientales de las formas de confinamiento geológico, oceánico y de la mineralización del CO₂.^[6] Por lo que se refiere a los riesgos ambientales de aplicación de las diversas formas de confinamiento, ya se ha hecho mención de algunos de los efectos que pueden darse en el confinamiento oceánico. En cuanto a la mineralización, el impacto ambiental esperado es el debido a la necesidad de movimiento de grandes cantidades de material.

Se puede también pensar en la fijación del dióxido de carbono mediante la fabricación de productos de interés industrial, distintos de la mineralización. Para ello hay que contar con la limitación termodinámica comentada arriba, por la que los procesos que usan CO₂ como materia prima suelen ser endotérmicos. Por otro lado, los productos industriales de gran volumen que actualmente se obtienen a partir del dióxi-

Tabla 3. Capacidad de confinamiento de CO₂ en EEUU, costes de transporte y confinamiento, tiempo de retención y riesgo ambiental.^[6]

Opción de confinamiento	Capacidad (GtC)	Costes de transporte y confinamiento (\$/tC)	Tiempo de retención	Riesgo ambiental
Pozos agotados de petróleo o gas	25–30	de 5 a 70	Alto	Bajo
Pozos activos [a]	Baja	de –30 a –15 [b]	Alto	Bajo
Metano de las minas de carbón[c]	5–10	de –95 a –70 [b]	Medio	Medio
Acuíferos profundos	1–150	de 5 a 45	Medio	Medio
Océano	1.000–10.000	de 10 a 50	Medio	Alto
Mineralización	Muy alta	de 110 a 370	Muy Alto	Alto

[a] La inyección de CO₂ en pozos activos incrementa la extracción de crudo; [b] Puede ser económicamente rentable; [c] La inyección de CO₂ en minas de carbón puede facilitar la extracción de metano.

do de carbono, como son la urea o el metanol, devuelven con relativa rapidez el producto a la atmósfera (Tabla 4). Una mejor retención supone su transformación en polímeros del tipo poliuretano o policarbonato. En cualquier caso, los materiales sintéticos preparados a partir de dióxido de carbono no suponen un consumo de CO₂ que se aproxime dimensionalmente al volumen que se debe fijar para reducir apreciablemente las emisiones a la atmósfera. Es muy probable sin embargo que la disponibilidad de grandes cantidades de dióxido de carbono generadas en las centrales eléctricas por combustión de combustibles fósiles o de biomasa mueva al desarrollo de procesos basados en esta materia prima. Si bien este consumo puede no suponer una retención que mitigue apreciablemente las emisiones de CO₂ a la atmósfera, la disponibilidad de una materia de partida de bajo coste puede conducir a nuevos procesos o materiales económicamente rentables y facilitar indirectamente la instalación de equipos de captura de CO₂ en las fuentes estacionarias.^[16–21]

Tabla 4. Productos y usos industriales del dióxido de carbono.^[16]

Producto	Cantidad anual (Mt/año)	Duración
Urea	90	6 meses
Metanol	24	6 meses
Carbonatos inorgánicos	8	décadas-siglos
Carbonatos orgánicos	2,6	décadas-siglos
Poliuretanos	10	décadas-siglos
Usos industriales	10	días
Alimentación	8	meses

Se puede contemplar con cierto interés la posibilidad de transformación del CO₂ capturado en combustibles líquidos, una opción que se podría considerar enmarcada en el capítulo de almacenamiento o acumulación de la energía o en el desarrollo de nuevos combustibles. Un ejemplo consiste en la hidrogenación de CO₂ para dar metanol, con una cantidad de hidrógeno que provendría de la electrolisis del agua con empleo de energía solar.^[16]

Otra posibilidad de empleo del dióxido de carbono capturado podría darse en forma de conversión directa en biomasa, como podría ser la producción de microalgas. Para ello se

debería contar con la correspondiente radiación solar, pero es bien conocido que la eficiencia de la conversión de energía solar en biomasa es muy baja y las primeras estimaciones son más bien pesimistas.^[16] Algunas estimaciones puede resultar ilustrativas acerca de esta limitación: para la alimentación de una central de 100 mW, la biomasa necesaria requeriría unas dimensiones del área de recepción solar de 50 km².^[16] La situación puede ser mejorada no obstante por el adecuado diseño de captación y transmisión de la luz solar y del fotobioreactor.^[22] Así, existen proyectos de utilización de microalgas para la obtención de gasóleos y biogasóleos con un diseño de reactores que permiten áreas extensas de iluminación en un volumen reducido.^[23]

Reducción del contenido de CO₂ presente en la atmósfera

El último gran grupo de posibles estrategias destinadas a mitigar el efecto invernadero causado por el dióxido de carbono atiende a la reducción de su contenido en la atmósfera mediante un mayor consumo del dióxido de carbono existente en ella.

La comparación de las dimensiones de emisión y captura que conforman el ciclo natural del carbono con las de las emisiones derivadas de la actividad humana (Figura 1),^[24] indica de manera inmediata que los peligros asociados al calentamiento climático pueden derivarse de manera muy sustancial de la alteración que se pueda producir en los factores que determinan este ciclo. Además, sugiere que las acciones con mayores posibilidades de repercusión en la mitigación se han de encontrar en la potenciación de los medios que ofrece la propia naturaleza. Aunque las aportaciones de la química no resulten aquí tan inmediatas y evidentes como en las estrategias relativas a la generación y a la emisión de CO₂, el carácter global de las cuestiones relativas al calentamiento climático y la interrelación existente de hecho entre todas las estrategias para su mitigación, hace conveniente la introducción aquí de algunas circunstancias relativas a la captura del CO₂ atmosférico.

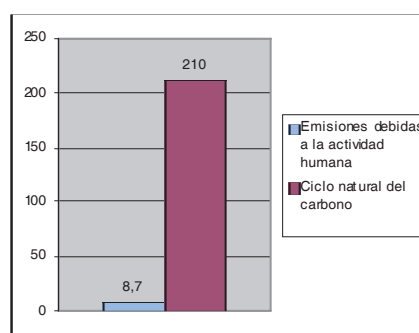


Figura 1. Cantidades anuales de carbono (GtC/año) emitidas a la atmósfera como CO₂.

El estudio de la Bibliografía científica reciente relativa al flujo de carbono entre la atmósfera y los océanos y la superficie continental resulta sumamente interesante, pero revela una gran complejidad, un estado de conocimiento todavía muy limitado y un elevado grado de incertidumbre. Se habla de sumideros (*sinks*) del carbono, tales como el océano o la materia vegetal terrestre, que captan CO₂ de la atmósfera y lo convierten en otras especies químicas del carbono. Estos su-

mideros devuelven a su vez CO_2 a la atmósfera por procesos de respiración, lo que lleva a completar la visión hablando del retorno (*feedback*), normalmente aplicado a sumideros o sistemas, que resulta negativo si la captura de CO_2 es mayor que la emisión y positivo en caso contrario. La actividad humana, los accidentes y los cambios en las condiciones climáticas pueden modificar el valor y el signo del retorno de un ecosistema concreto. La complejidad se incrementa cuando, además del ciclo del CO_2 se tienen en cuenta los otros gases invernadero y el albedo. Se aplica el retorno entonces de una manera más general, como contribución de un ecosistema al calentamiento climático.^[28–30]

El océano como sumidero del CO_2 depende de un proceso que se inicia con la disolución del gas en la superficie, sigue con la producción de materia viva (biota) y termina con el hundimiento de materia orgánica e inorgánica en las partes profundas y en los sedimentos, como se muestra en la Figura 2.^[25] La absorción está determinada a largo plazo por los equilibrios químicos de conversión en los iones HCO_3^- y CO_3^{2-} y a corto plazo por la mezcla por advección de las capas superiores e inferiores del océano, que constituye el principal cuello de botella del proceso.

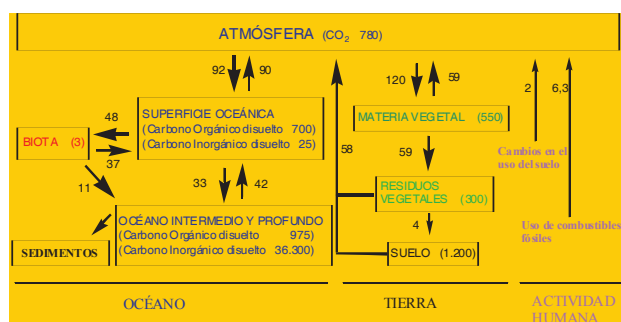


Figura 2. Ciclo global del carbono en la década 1990–2000. Cantidades de carbono (GtC) y flujos anuales (GtC/año).

Es fácil comprender que un incremento en la presión parcial de CO_2 atmosférico puede determinar un incremento en su solubilización en el agua y un desplazamiento de los equilibrios entre los iones CO_3^{2-} y HCO_3^- , favorable a un mayor contenido de carbono en el agua. Por el contrario, es de suponer que el aumento de la temperatura del agua y de la concentración de iones hidrogenocarbonato y carbonato, así como la consiguiente disminución del pH del medio, son factores todos ellos en contra de la absorción de dióxido de carbono por el océano. El aumento de temperatura en zonas frías puede hacer más difícil por otra parte la mezcla vertical, y con ello ralentizar el hundimiento de carbono a zonas más profundas. La producción de biota, que contribuye de manera importante al hundimiento de materia orgánica, está limitada por la escasez de nitrógeno, fósforo y hierro, y se desconoce como puede venir afectada por los cambios futuros de temperatura y de pH.

El carácter limitante del hierro en el desarrollo del fitoplancton ha movido a la iniciación de proyectos de estudio de fertilización de zonas marinas con sales de hierro, en los que están implicadas empresas de diversos países, como el llevado a cabo conjuntamente por equipos de Japón y Canadá en el Océano Pacífico Norte.^[31,32] Son todavía muchas las incógnitas a resolver antes de poder plantear una aplicación destina-

da a incrementar la captura de CO_2 atmosférico.

Los mecanismos en tierra son complejos y poco comprendidos. En cualquier caso aparecen vinculados a la materia vegetal, que captura el CO_2 por el proceso fotosintético y lo emite por respiración, como se presenta en la Figura 2.^[25] Parte del carbono de los residuos vegetales queda de manera permanente en el suelo, pero otra parte sufre descomposición con generación de CO_2 .

Resulta sumamente difícil en este momento formular una predicción claramente fiable acerca de la evolución en el futuro de los balances de los sistemas sumidero/retorno. Una cuestión inmediata es en qué medida el aumento de concentración de dióxido de carbono en la atmósfera afecta al proceso fotosintético. Es un hecho confirmado por numerosas experiencias que la mayor concentración de CO_2 provoca una mayor capacidad fotosintética y una mayor foliación en las plantas.^[25,28,33] Es la denominada fertilización por el CO_2 , un efecto que parece no resultar lineal y que puede venir potenciado a su vez por la fertilización por nitrógeno.^[34] Por otro lado no se puede olvidar que se está produciendo un aumento de la temperatura y que esto debe conducir a un incremento de la respiración y con ello, a una mayor emisión de CO_2 . La incertidumbre se incrementa al observar que los cambios climáticos de temperatura y humedad ambiental provocan modificaciones en la vegetación de amplias zonas del planeta, con efectos de difícil predicción.

Un incremento de captura de CO_2 por los sumideros de carbono podría contribuir poderosamente a la mitigación del cambio climático. La visión actual no ofrece opciones evidentes directamente dependientes de la química, sino que demanda más bien el desarrollo adecuado de la biomasa vegetal, capaz de incrementar la absorción del dióxido de carbono y de reducir su emisión. Guarda este tema una íntima relación con la política de preservación de la naturaleza y de la utilización de prácticas adecuadas en la agricultura.^[12,25] Resulta patente el conflicto entre la agricultura y otras formas de vegetación, en particular los bosques, por las respectivas contribuciones al equilibrio sumidero-emisor. Existe unanimidad en la presentación de los bosques, especialmente las selvas tropicales,^[35] como los mayores sumideros terrestres, mientras que el monocultivo y algunas prácticas agrícolas son ocasión de retornos positivos. La extensión de los cultivos resulta necesaria para satisfacer las necesidades alimentarias, de materiales industriales y de biocombustibles, pero la expansión del monocultivo para la producción energética puede contribuir de manera global a un incremento de las emisiones de CO_2 frente a su absorción. Así, cuando se compara el ahorro de emisiones conseguido por hectárea por medio del empleo de combustibles derivados de diversa materia vegetal, como se presenta en la Tabla 5, se observan valores muy bajos, excepto para la caña de azúcar y la materia leñosa. Pero más notable resulta la comparación entre el ahorro de emisiones derivadas de estas producciones y la emisión asociada a la conversión de la selva tropical en un cultivo o el ahorro de emisiones estimadas en la conversión de campos de cultivo en diversos tipos de bosque.^[36] Para algunos autores, el simple crecimiento de los bosques es preferible al empleo de materia leñosa para la producción de combustibles.^[37] Se ha considerado también el incremento del empleo de madera en la construcción o en el mobiliario como forma de retención prolongada de carbono.^[8]

Tabla 5. Emisiones por hectárea evitadas a lo largo de 30 años por conversiones de biomasa en biocombustibles y por cambios de aplicación del terreno (en tC/ha).^[36]

Etanol a partir de caña de azúcar	53–59
Etanol a partir de trigo	7–16
Etanol a partir de remolacha	24–42
Etanol a partir de maíz	0,0–15
Biodiesel a partir de colza	10–15
Diesel a partir de biomasa leñosa	48–66
Conversión de selva tropical en campo de cultivo	–(156–305)
Conversión de campo de cultivo en selva tropical	120–240
Conversión de campo de cultivo en pinar	96
Conversión de campo de cultivo en prado	30

Cuestiones económicas aparte, la dificultad en la adopción de la política adecuada para mitigar el calentamiento climático viene incrementada por la necesidad de predicción de los efectos que puede producir una mayor superficie terrestre cubierta por materia vegetal. Por ejemplo, el suelo árido, especialmente el terreno silíceo, presenta un albedo superior al de un prado o un bosque. Significa esto que el incremento de absorción de CO₂ asociado a un aumento de vegetación en una zona puede venir compensado por la disminución del albedo. Un estudio sugiere que la sustitución de los bosques del hemisferio boreal por prados produciría en conjunto un enfriamiento, al compensar el mayor albedo la mayor emisión de CO₂.^[38]

Es posible que la ingeniería genética pueda conseguir la modificación de algunas especies vegetales para potenciar su capacidad fotosintética y la producción de materia lignocelulósica adecuada para una elevada producción de energía o para una fijación estable del carbono. Para el mismo fin de incrementar la captura de CO₂ atmosférico, sería conveniente conseguir especies menos sensibles a las plagas, resistentes al fuego, a la sequía, a las temperaturas extremas.^[39]

Recientemente se ha propuesto una nueva tecnología para la retención del dióxido de carbono, consistente en la carbonización de la biomasa. Al proceso natural de carbonización de la biomasa le corresponde una escala de tiempo de decenas y centenares de millones de años. Sin embargo el proceso de carbonización ha sido utilizado por el hombre desde los tiempos más primitivos. En el Amazonas, por ejemplo se utiliza carbón de origen vegetal para la mejora de la calidad del suelo. Un tratamiento hidrotérmico de biomasa a unos 200°C, en condiciones ligeramente ácidas durante un período entre 4 y 24 horas, produce una buena carbonización en un procedimiento de gran simplicidad y capacidad de escalado. El proceso es exotérmico y tan solo precisa el aporte de calor para su inicio. El producto, es perfectamente estable, puede tener aplicación en la mejora de suelos agrícolas, sin retorno del carbono a la atmósfera en muchos años.^[40]

Como una de las escasas iniciativas de tipo tecnológico de captura del CO₂ atmosférico, se ha propuesto un proceso industrial basado en su reacción con una disolución de hidróxido sódico, seguida de su precipitación como carbonato de calcio, la calcinación de éste último y la hidratación del óxido de calcio. El cálculo energético global, con estimación de las eficiencias de cada paso del ciclo, hace comparable económicamente este proceso a la captura post-combustión en la generación de electricidad.^[41]

Como conclusión, se ha mostrado en este escrito el papel de la química en las tecnologías necesarias para conseguir una reducción de las emisiones a la atmósfera del CO₂ producido en la generación de energía a partir de combustibles fósiles. Especial relevancia tiene la química en la captura del CO₂ generado, en su confinamiento por mineralización o por conversión química industrial. También se han presentado los mecanismos de la naturaleza para la captura del CO₂ atmosférico, en los que la tecnología química no tiene unas aportaciones inmediatas para favorecer esta captura.

Bibliografía

- [1] IPCC. *Climate Change 2007: The Physical Basis, Summary for Policy Makers*, Paris, February 2007; <http://ipcc-wg1.ucar.edu/wg1/wg1-report.html>, visitado el 1/11/2007.
- [2] J. Hansen, M. Sato, R. Ruedy, A. Lacis, V. Oinas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 9875–9880.
- [3] R. Mestres, *An. Quím.* **2008**, *104*, 126–133.
- [4] IPCC Special Report. *Carbon Dioxide Capture and Storage, Summary for Policy makers*, prepared by Working Group III of the Intergovernmental Panel on Climate Change, Montreal, September 2005; http://www.mnp.nl/ipcc/pages_media/spec_reports-new.html, visitado el 7/12/2007.
- [5] IPCC Special Report. J. Gale (Coordinating Lead Author), *Carbon Dioxide Capture and Storage*, prepared by Working Group III of the Intergovernmental Panel on Climate Change (Eds.: B. Metz, O. R. Davidson, H. de Coninck, M. Loos, L. Meyer). Cambridge University Press, Cambridge, **2005**, p 75–103.
- [6] S. Anderson, R. Newell, *Annu. Rev. Environ. Resour.* **2004**, *29*, 109–142.
- [7] IPCC Special Report. K. Thambimthru, M. Soltanieh, J. C. Abanades (Coordinating Lead Authors), *Carbon Dioxide Capture and Storage*, prepared by Working Group III of the Intergovernmental Panel on Climate Change (Eds.: B. Metz, O. R. Davidson, H. de Coninck, M. Loos, L. Meyer). Cambridge University Press, Cambridge, **2005**, p 105–178.
- [8] F. X. Han, J. S. Lindler, C. Wang, *Naturwissenschaften* **2007**, *94*, 170–182.
- [9] D. P. Schrag, *Science* **2007**, *315*, 812–813.
- [10] OCDE/IEA, *Near-Term Opportunities for Carbon Dioxide Capture and Storage*, **2007**, p 3–41, http://www.iea.org/Textbase/publications/free_new_Desc.asp?PUBS_ID=195; visitado el 17/12/2007.
- [11] S. Haszeldine, *Chemistry World* **2007**, *4* (10), 42–46.
- [12] X. Xu, C. Song, B. G. Miller, A. W. Scaroni, *Fuel Process. Technol.* **2005**, *86*, 1457–1472.
- [13] H. Hong, H. Jin, *Int. J. Green Energy* **2005**, *2*, 397–407.
- [14] IPCC. Special Report, S. Benson, P. Cook (Coordinating Lead Authors), *Underground Geological Storage*, prepared by Working Group III to the Fourth Assessment Report in the Intergovernmental Panel on Climate Change, (Eds.: B. Metz, O. R. Davidson, H. de Coninck, M. Loos, L. Meyer), Cambridge, University Press, Cambridge **2007**, pp 195–276.
- [15] IPCC. Special Report, K. Caldeira, M. A. Akai (Coordinating Lead Authors), *Ocean Storage*, prepared by Working Group III to the Fourth Assessment Report in the Intergovernmental Panel on Climate Change, (Eds.: B. Metz, O. R. Davidson, H. de Coninck, M. Loos, L. Meyer), Cambridge, University Press, Cambridge **2007**, pp 319–337.

- [16] IPCC. Special Report, M. Mazzoti (Coordinating Lead Author), *Mineral Carbonation and Industrial Uses of Carbon Dioxide*, prepared by Working Group III to the Fourth Assessment Report in the Intergovernmental Panel on Climate Change, (Eds.: B. Metz, O. R. Davidson, H. de Coninck, M. Loos, L. Meyer), Cambridge, University Press, Cambridge **2007**, pp 319–337.
- [17] C. Song, *Catalysis Today* **2006**, *115*, 2–32.
- [18] M. Aresta, A. Dibenedetto, I. Tommasi, *Energ. Fuel.* **2001**, *15*, 269–273.
- [19] M. Aresta, A. Dibenedetto, *Catalysis Today* **2004**, *98*, 455–462.
- [20] T. Sakakura, J. C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365–2387.
- [21] D. J. Darensbourg, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2388–2410.
- [22] C. Stewart, M. A. Hessami, *Energy Convers. Mgmt.* **2005**, *46*, 403–420.
- [23] Y. Chisti, *Biotechnology Advances* **2007**, *25*, 294–306.
- [24] En esta sección resulta preferible la expresión de las cantidades de CO₂ y materia carbonada en su equivalente como carbono, en consonancia con la bibliografía. La conversión resulta muy simple mediante el factor $44/12 = 3,67$.
- [25] R. A. Houghton, *Annu. Rev. Earth Planet Sci.* **2007**, *35*, 313–347.
- [26] M. R. Raupach, G. Marland, P. Ciais, C. Le Quéré, J. G. Canadell, G. Klepper, C. B. Field, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 10288–10293.
- [27] J. G. Canadell, C. Le Quéré, M. R. Raupach, C. B. Field, E. T. Buitenhuis, P. Ciais, T. J. Conway, N. P. Gillett, R. A. Houghton, G. Marland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 18866–18870.
- [28] C. B. Field, D. B. Lobell, H. A. Peters, N. R. Chiariello, *Annu. Rev. Environ. Resour.* **2007**, *32*, 1–29.
- [29] A. S. Manne, R. G. Richels, *Energ. J.* **2006**, 393–404.
- [30] P. S. Shine, W. T. Sturges, *Science* **2007**, *315*, 1804–1805.
- [31] J. Harrison, *Deep-Sea Res. Pt. II*, **2006**, *53*, 2006–2011.
- [32] E. Kintisch, *Science* **2007**, *318*, 1368–1370.
- [33] M. Liberloo, I. Tulva, O. Raïm, O. Kull, R. Ceulemans, *New Phytol.* **2007**, *143*, 537–549.
- [34] H. D. Matthews, *Global Change Biol.* **2007**, *13*, 1068–1078.
- [35] R. E. Gullison, P. C. Frumhoff, J. G. Canadell, C. B. Field, D. C. Nepstad, K. Hayhoe, R. Avissar, L. M. Curran, P. Friedlingstein, C. Nobre, *Science* **2007**, *316*, 985–986.
- [36] R. Righelato, D. V. Spracklen, *Science* **2007**, *317*, 902–902.
- [37] M. U. F. Kirschbaum, *Biomass Bioenerg.* **2003**, *24*, 297–310.
- [38] G. Bala, K. Caldeira, M. Wickett, T. J. Phillips, D. B. Lobell, C. Delire, A. Mirin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 6550–6555.
- [39] A. J. Ragauskas, C. K. Williams, B. H. Davison, G. Britovsek, J. Cairney, C. A. Exkert, W. Frederick Jr., J. P. Hallett, D. J. Leak, C. L. Liotta, J. R. Mielenz, R. Murphy, R. Templer, T. Tschaplinski, *Science* **2006**, *311*, 484–489.
- [40] M. M. Titirici, A. Thomas, M. Antonietti, *New. J. Chem.* **2007**, *31*, 787–789.
- [41] F. Zeman, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 7588–7583.

LANGUAGE
English will be the official language of the symposium.

EXHIBITION
Companies are invited to present the latest technologies and instrumentation, advanced methodologies and applications during the Symposium Exhibition.

ORGANIZING COMMITTEE
Chair
Paul Kosma (BOKU)
Co-Chair
Walther Schmid (University of Vienna)
Arnold Stütz (TU Graz)
Günter Allmaier (TU Vienna)
Dietmar Haltrich (BOKU)
Hanspeter Kählig (University of Vienna)
Leopold März (BOKU)

SECRETARIAT
Local Organizing Committee
Department of Chemistry
University of Natural Resources and Applied Life Sciences (BOKU)
Muthgasse 18, A-1190 Vienna
Austria
T + 43-1-36006-6055
F + 43-1-36006-6059
loc@boku.ac.at

eurocarb 15
VIENNA, AUSTRIA
JULY 19-24, 2009

15th european carbohydrate symposium

BOKU University of Natural Resources and Applied Life Sciences Vienna

universität wien
University of Vienna

GRANING DESIGN ANGELEBENSTZUF
PHOTOGRAPHIC WERTUNGEN/ALLESAMT KONT. TUNING VORPUNKT
PHOTOGRAPHIC UND GRANING DESIGN/ANGELEBENSTZUF

Química sostenible: una alternativa creíble

Francisco García Calvo-Flores y José A. Dobado

Resumen: La Química Sostenible o Química Verde nace en la década de los 90 del siglo XX. Mediante sus principios, los químicos han ido mejorando los procesos productivos industriales y diseñando nuevas metodologías en los laboratorios para minimizar el impacto sobre el medio ambiente de las actividades relacionadas con la Química. También se han desarrollado procesos que utilizan materias primas renovables y reducen la energía necesaria para llevarlos a cabo. A través de redes de investigadores y diversos organismos, los químicos se han ido asociando para impulsar y desarrollar tecnologías más eficaces y respetuosas con el medio ambiente.

Palabras clave: Química Sostenible, Química Verde, Principios de la Química Sostenible, Principios de Ingeniería Sostenible, Química Medioambiental.

Abstract: The Sustainable Chemistry or Green Chemistry was born in the 90's of the twentieth century. Through their principles, chemists have been improving industrial production processes and designing new methodologies in laboratories to minimize the environmental impact of activities related to chemistry, as well as designing processes using renewable-raw materials and reducing the energy needed to carry them out. Through networks of various agencies and researchers, chemists have been combining to boost and developing technologies more respectful of the environment.

Keywords: Sustainable Chemistry, Green Chemistry, Principles of Green Chemistry, Principles of Green Engineering, Environmental Chemistry.

Introducción

La Química es una Ciencia que contribuye de forma sustancial a la mejora de la calidad de vida y al bienestar del hombre actual, aportando soluciones específicas a problemas concretos. Por ejemplo, gracias a la Química se dispone en la actualidad de fármacos que ayudan a superar enfermedades que hace sólo unos pocos años eran consideradas mortales. Así mismo, existen en el mercado compuestos fitosanitarios que aumentan la producción de cultivos fundamentales para la alimentación del hombre y su ganado, y que los protegen de plagas de muy diversa índole. Igualmente, han aparecido, en los últimos años, nuevos materiales aplicables a diferentes sectores como pueden ser el transporte, industria textil, informática, etc.

Esta rama de la Ciencia avanza constantemente, generando nuevos beneficios a la sociedad, contribuyendo al desarrollo económico y la mejora de las condiciones de vida. Paralelamente al avance y evolución de la Química, han ido apareciendo una serie de nuevos riesgos derivados de la fabricación, transporte, manipulación y eliminación de sustancias que, o bien no se encontraban en la Naturaleza con anterioridad, o que, aún siendo de origen natural, su presencia no resulta nociva por la baja concentración con la que aparecen en el medio.

Como consecuencia de estos nuevos riesgos, se generan problemas de contaminación y toxicidad de sustancias producidas por la industria química, laboratorios de investigación, o laboratorios docentes, que repercuten negativamente sobre el medio ambiente.



F. García

J. A. Dobado

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias.
Universidad de Granada.

Campus Fuentenueva, c/ Severo Ochoa s/n. 18071 Granada (España).

C-e: fgarciac@ugr.es; dobado@ugr.es

Recibido: 18/12/2007. Aceptado: 06/03/2008.

Los profesionales de la Química no han quedado al margen de la creciente preocupación sobre los temas medioambientales que existe en la sociedad. Al contrario, han contribuido al diseño de nuevas tecnologías, que permiten ejercer un mayor control de los focos de contaminación, y también han desarrollado procedimientos que por sí mismos son más respetuosos con el medio que nos rodea. Estas actuaciones han ido encaminadas bien a una mejora en las tecnologías utilizadas, o bien al diseño de sustancias que realizan las mismas funciones que otras ya existentes, pero con un impacto ambiental mucho menor. Simultáneamente, se han desarrollado procesos que utilizan materias primas renovables y que reducen la energía necesaria para llevarlos a cabo. Bajo este contexto, nace la llamada Química Sostenible^[1] o Química Verde,^[2] entendida como la actividad dentro de la Química que *se ocupa del diseño de productos y procesos que reducen o eliminan la producción y el uso de sustancias peligrosas o tóxicas*. La Química Sostenible o Química Verde no debe considerarse como una especialidad dentro de la Química, tal y como sucede con la división clásica de Química Orgánica, Inorgánica, Analítica, o Ingeniería Química, sino más bien como una estrategia global que debe impregnar la actividad de los químicos.

Química y sociedad

La percepción sobre la Química que presenta la sociedad actual ha evolucionado en los últimos años en un sentido bastante negativo. En los años 50 y 60, la aparición de nuevos productos y materiales se consideraba como el resultado de una evolución positiva del desarrollo de la Ciencia en general, y de la Química, en particular. A partir de los años 70, y especialmente en las décadas de los 80 y 90, la Química ha adquirido una mala imagen en la sociedad. El apelativo *químico* o *química* se ha convertido en sinónimo de negativo, peligroso, o socialmente pernicioso. En ocasiones, dicha idea es consecuencia de hechos reales, en otros muchos casos se debe a una percepción distorsionada de la realidad.

A esta asociación equívoca de ideas contribuyen tres cuestiones fundamentales:

1. Falta de formación científica en los niveles educativos

básicos: La disminución del número de horas que los planes de estudios actuales dedican a materias de contenido científico, motiva que el conocimiento que tienen la mayoría de los estudiantes de enseñanzas medias sea muy limitado. Una vez superada la etapa de estudiante, una mayoría presenta escaso interés por temas de ciencia y una formación deficiente.

2. Insuficiente divulgación de sus resultados científicos fuera de su ámbito profesional: En muchas ocasiones, la comunidad científica no realiza el esfuerzo suficiente por abrirse a la sociedad, haciendo pedagogía sobre la relación directa existente entre avance científico y mejora sobre la calidad de vida. Por tanto, resulta deseable una mayor implicación en la difusión del conocimiento, de los profesionales de la Química, bien de forma individual o bien a través de sociedades y agrupaciones científicas.

3. Medios de comunicación: En la sociedad actual, el papel que representan los medios de comunicación para la difusión de conocimientos es fundamental. Es cierto que hay publicaciones especializadas de divulgación científica o programas de radio y televisión dedicados a la difusión de la Ciencia pero, desgraciadamente, la mayoría de las noticias que aparecen en los medios de comunicación, sobre temas relacionados con la Química, inciden en los aspectos más negativos como: vertidos incontrolados, accidentes, sustancias tóxicas, contaminación, etc. Este hecho, unido a la escasa preparación de muchos profesionales de la información sobre temas científicos, hace que las noticias de ciencia lleguen al gran público bastante distorsionadas. Todo lo anterior constituye una barrera que por el momento es difícil de superar y que separa Ciencia y sociedad.

Dada la preocupación existente en la sociedad por los impactos negativos de la Química en el entorno, se ha generado, entre los profesionales de la Química, un interés creciente por eliminar las malas prácticas, disminuir en lo posible el impacto negativo sobre el medio de la actividad de laboratorios y fábricas, y mejorar la imagen de esta Ciencia frente a la sociedad. En ese sentido, se ha realizado en los últimos años un considerable esfuerzo en esta dirección. Como ejemplo y resumen de esta tendencia, es de reseñar el contenido del código de conducta^[3] para profesionales de la Química, aprobado en 1994 por la *American Chemical Society* (ACS) y revisado en 2007.

Según dicho código, los químicos tienen como responsabilidad profesional:

- "servir al interés público, al avance del conocimiento científico..."
- "preocuparse activamente de la salud y el bienestar de sus colegas, de los consumidores y de la comunidad en general..."
- "sus comentarios públicos sobre temas científicos deben ser hechos con cuidado y precisión, de forma que las declaraciones públicas no sean exageradas, prematuras o con falta de rigor..."
- "esforzarse en comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo..."
- "minimizar la contaminación y proteger el medioambiente..."

Precedentes de la Química Sostenible

En los últimos años han aparecido una serie de documentos y publicaciones institucionales que recogen el sentir de la sociedad, como fruto de la preocupación de diferentes estamentos por los problemas medioambientales, que se han generado por las malas prácticas en la producción y utilización de sustancias químicas peligrosas.

En primer lugar, Naciones Unidas, a través de su programa para el Medio Ambiente (*United Nations Environment Programme*),^[4] impulsó la firma, en 1988, de la "*Declaración Internacional sobre una Producción más Limpia*".^[5] En este programa, se describe una "*estrategia preventiva integral de procesos, productos y servicios, en aras del bien social, sanitario, medioambiental y la seguridad*", basados en conceptos como, Ecoeficiencia,^[6] Productividad Ecológica^[7] y Prevención de la Contaminación.^[8]

También son de destacar las aportaciones surgidas desde el mundo de la industria, impulsadas por el Consejo Mundial para el Desarrollo Sostenible^[9] (*World Business Council for Sustainable Development*). Dicha entidad internacional está constituida por más de 125 grandes empresas de 35 países, relacionadas con 20 sectores industriales. Dicho consorcio se agrupa en torno a tres conceptos:

- Crecimiento económico^[10]
- Equilibrio ecológico^[11]
- Desarrollo social^[12]

Este consejo se ha convertido en un foro que, desde 1990, promueve el desarrollo sostenible dentro del mundo de la Industria. En tercer lugar, cabe señalar a la *Agencia de Protección del Medio Ambiente* de EEUU (*Environmental Protection Agency, EPA*),^[13] que, en 1990, a través un documento denominado *Acta de Prevención de la Contaminación (Pollution Prevention Act)*,^[14] establece las políticas a seguir en EEUU para "*prevenir o reducir la contaminación en cualquier ocasión que sea posible*". A partir de este momento, una oficina dentro de la EPA, la *Oficina para la Prevención de Contaminación y Sustancias Tóxicas (Office for Pollution Prevention and Toxics, OPPT)*,^[15] promueve la preparación y fabricación de nuevos productos químicos menos peligrosos para la salud humana y para el medio ambiente. El objetivo marcado es la sustitución de las sustancias peligrosas usadas en la industria, y la mejora de los métodos de producción ya existentes, para minimizar el impacto ambiental. Con estas bases, se crea, en 1991, un proyecto específico dentro del programa "Diseño para el Medio Ambiente" de la EPA (*Design for the Environment, DfE*), que se denomina "Rutas Sintéticas Alternativas" para la Prevención de la Contaminación (*Alternative Synthetic Pathways for Pollution Prevention*). Dicho programa se considera como el punto de partida de la Química Verde o Química Sostenible. Paralelamente, la administración Clinton puso en marcha el denominado "Certamen Presidencial sobre Química Verde" (*Presidential Green Chemistry Challenge*), que surge de la colaboración entre el programa "Diseño para el Medio Ambiente" de la EPA (DfE) y la comunidad científica. Dicho certamen ha contribuido de forma sustancial al desarrollo de la Química Sostenible. Desde 1996, se otorgan cinco premios anuales centrados en las siguientes áreas prioritarias de la Química Sostenible: "*Rutas sintéticas alternativas*", "*Condiciones de*

reacción alternativas", y "Diseño de compuestos químicos más seguros".

Las categorías para cada uno de los premios son:

- 1) Investigadores del mundo académico en alguna de las áreas prioritarias.
- 2) Proyectos de Química sostenible desarrollados por pequeñas y medianas empresas.
- 3) Procedimientos sintéticos alternativos.
- 4) Condiciones de reacción alternativos.
- 5) Diseño de compuestos químicos más seguros.

Entre estos premios, los tres últimos están convocados para el sector industrial, dentro de las áreas prioritarias que marca la agencia.

Principios de la Química Sostenible

P.T. Anastas^[16] y J.C. Warner,^[17] en su libro *Green Chemistry: Theory and Practice*,^[18] recogen, en los denominados "doce principios", las ideas básicas que propicia la Química Verde. Estos autores sistematizaron los campos de actuación y los objetivos hacia los que dirigir el esfuerzo de investigadores e ingenieros, si se quiere hacer de la Química una actividad menos agresiva con el medio. Dichos principios son los siguientes:

- 1. Prevención:** Es mejor prevenir, desde el principio y en cualquier proceso, la generación de residuos que eliminarlos una vez que se han creado.
- 2. Economía Atómica:** El concepto de economía atómica fue introducido en 1991^[19] por B.M. Trost,^[20] como una medida de la eficiencia de una reacción. La idea se basa en el diseño de métodos sintéticos en los que la incorporación al producto final de todos los materiales usados en la síntesis sea la mayor posible. Esto provoca que los pasos necesarios para la obtención de una sustancia sean lo más selectivos posibles y se minimice la formación de subproductos y, por tanto, de residuos.
- 3. Uso de tecnologías más seguras:** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
- 4. Diseño de productos químicos más seguros:** Los productos químicos deberán diseñarse para efectuar la función deseada, reduciendo al mínimo su toxicidad.
- 5. Uso de disolventes y productos auxiliares más seguros:** El uso de las sustancias auxiliares, como por ejemplo, disolventes, agentes de separación, grupos protectores, etc., deberán reducirse e incluso, si es posible, eliminarse. En caso de ser necesarios, deberán ser lo menos agresivos con el medio ambiente.
- 6. Eficiencia energética:** Los requerimientos energéticos deberán clasificarse por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible la incidencia en el medio ambiente y los costes de producción. Se intentarán llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura ambiente y presión atmosférica.
- 7. Uso de materias primas renovables:** Las materias primas deben ser preferentemente renovables en lugar de no renovables, siempre que, desde el punto de vista técnico y económico, sea posible.

8. Reducción de derivados: La formación de derivados debe ser reducida al mínimo o, si es posible, evitarla, porque esto requiere reactivos y disolventes adicionales que generan más residuos.

9. Catálisis: Es preferible potenciar el uso de catalizadores lo más selectivos posible, frente al empleo de reactivos en cantidades estequiométricas.

10. Degradación controlada: Los productos químicos deberán diseñarse de modo que en el final de su vida útil no persistan en el medio ambiente y se degraden de forma controlada.

11. Análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación: Se desarrollarán al máximo los procedimientos y metodologías analíticas que permitan monitorizar y controlar en tiempo real la formación de sustancias potencialmente peligrosas.

12. Reducción del potencial de accidentes químicos: Se elegirán las sustancias para la realización de los procesos químicos de forma que se minimicen los riesgos de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

La aplicación de los principios de Química Sostenible al campo industrial ha conducido a Anastas y Zimmerman a formular los denominados doce principios de Ingeniería Verde o Sostenible (*Green Engineering*).^[21]

- 1. "Esencial" mejor que "circunstancial":** Los diseñadores de procesos deben esforzarse para que los métodos de aporte de energía y materia sean, por sí mismos, lo menos peligrosos dentro de lo posible.
- 2. Prevención en lugar de tratamiento:** Es mejor prevenir la formación de desechos que tratar o limpiar los posibles residuos.
- 3. Diseñar para la separación:** Las operaciones de separación y purificación deben diseñarse minimizando el consumo de materia y energía.
- 4. Maximizar la eficiencia:** Productos finales, sistemas y procedimientos han de idearse para hacer máxima la eficiencia en el uso de masa, energía o espacio.
- 5. "Producción" mejor que "materias primas":** Deberán favorecerse los esfuerzos para la mejora de productos finales, sistemas y procesos, y disminuir el esfuerzo en el uso y manipulación de materias de partida y energía.
- 6. Conservar la complejidad:** La complejidad de un sistema y el factor entrópico asociado al mismo, deben considerarse como una inversión por sí misma, cuando se toman decisiones en el diseño del reciclado, reutilización o aprovechamiento.
- 7. "Durabilidad" mejor que "inmortalidad":** Aumentar la estabilidad del producto a lo largo de su vida útil, evitando la supervivencia de los materiales, una vez que ha cumplido su ciclo vital, con el objetivo de evitar problemas de contaminación.
- 8. Afrontar la necesidad, minimizar el exceso:** Diseñar para lo superfluo o accesorio se debe considerar como un defecto.
- 9. Minimizar la diversificación de las materias primas:** En un sistema de productos multicomponentes la diversidad de los materiales de partida debe minimizarse para facilitar su reciclado y mantener el valor de los materiales usados.

10. Integrar los flujos de materia y energía: El diseño de productos, sistemas y procesos deben incluir la interconexión entre los diferentes flujos de materia y energía.

11. Diseño de un uso comercial de productos más allá de su vida útil: Los productos, sistemas y procesos deben diseñarse desde un principio para dar un uso comercial a los bienes producidos, una vez que ha finalizado la vida útil de los mismos.

12. "Renovable" mejor que "agotable": Los suministros de materia y energía deberían ser renovables en lugar de agotables.

Objetivos de la Química Sostenible

Los mencionados doce principios de la Química Sostenible son aplicables tanto a las diversas ramas de la industria química como a la actividad desarrollada en laboratorios de investigación y laboratorios docentes a cualquier nivel. Partiendo de estos principios, es posible marcar los siguientes objetivos generales que permitan hacer "verdes", es decir, reducir el impacto ambiental de las condiciones de reacción y las tecnologías aplicadas para desarrollarlas.

- Reducir los residuos que se generan en cualquier proceso de preparación o manipulación de sustancias químicas.
- Preparar materiales por procedimientos mejorados que disminuyan los efectos no deseados sobre el medio ambiente.
- Sustituir aquellos materiales que, por su toxicidad intrínseca, resulten peligrosos por otros con las mismas propiedades y aplicaciones, y que causen menor impacto sobre el medio ambiente.
- Reducir la energía necesaria para producir sustancias de interés, bien por el uso de procedimientos de menor duración, o bien por el uso de energías renovables que supongan un menor costo energético con igual eficiencia.
- Reducir la toxicidad o peligrosidad general de las sustancias necesarias para obtener un determinado compuesto y la del propio compuesto.
- Reducir los costos, eliminando toda manipulación que no sea estrictamente necesaria y disminuyendo los tiempos que se invierten en la preparación de una sustancia.
- Impulsar todas las acciones necesarias para hacer la Química compatible con un desarrollo sostenible.

Estado actual de la Química Sostenible

La Química Sostenible se ha ido consolidando, a lo largo de los últimos años, como una alternativa creíble a los procedimientos y métodos tradicionales, tanto en el mundo de la industria química como en la investigación pura o aplicada o en la docencia. Con el transcurso de los años se han consolidado diversas líneas de actuación que conforman toda una infraestructura mundial relacionada, directa o indirectamente, con la Química Sostenible. Se pueden considerar tres niveles organizativos:

a) Organismos nacionales o internacionales para la delimitación de los sectores estratégicos.

En primer lugar, hay que considerar las instituciones nacionales o internacionales que marcan las directrices y canalizan los fondos y ayudas destinados a investigación (públicos o

privados) ejerciendo, en muchos casos, una labor de coordinación y comunicación entre los distintos sectores interesados. Ya se ha comentado el papel de la EPA en EEUU como entidad impulsora de proyectos y actividades relacionadas con la Química Verde. La UE, como parte del inicio de una política científica europea común, ha propiciado la creación de un total de 27 plataformas tecnológicas para el desarrollo científico e industrial en sectores estratégicos, con una amplia participación del sector empresarial privado. Una de estas plataformas es la Plataforma Tecnológica Europea de Química Sostenible (*European Technology Platform for Sustainable Chemistry*),^[22] que tiene por objetivo promover la investigación en Química e Ingeniería Química en tres campos fundamentales:

- Biotecnología industrial.
- Tecnología de materiales.
- Reacciones y diseño de procesos.

b) Redes de investigadores

En otro plano de actuación, se situarían las redes de investigadores, formadas por agrupaciones de científicos. Entre todos ellos, destaca el *Green Chemistry Institute*^[23] patrocinado por la ACS. A este Instituto se unen otras redes de investigadores de carácter nacional pertenecientes a los siguientes 24 países, constituyendo una auténtica red mundial de Química Sostenible (Tabla 1).

Tabla 1. Países de procedencia de investigadores asociados al *Green Chemistry Institute*.

Argentina	Australia	Brasil
Canadá	China	España
Estonia	Etiopía	Finlandia
Grecia	Hungría	India
Italia	Japón	México
Nepal	N. Zelanda	Reino Unido
Senegal	Sudáfrica	Suecia
Taiwan	Tailandia	Uruguay

En lo que a España se refiere, se encuentra la denominada Red Española de Química Sostenible (REQS),^[24] un consorcio integrado por 242 entidades, distribuidas en 6 sectores:

- 33 Asociaciones.
- 20 Centros Tecnológicos.
- 99 Empresas.
- 34 Centros Universitarios.
- 26 Organismos Públicos de diversa índole.
- 30 Agencias, Sociedades y Centros Observadores.

La REQS tiene por objetivo "*promover el desarrollo de procesos de producción y transformación que no contaminen, que sean respetuosos con el medio ambiente y que preserven al máximo los recursos naturales, así como posicionarse como interlocutor válido en esta materia, ante la sociedad, el sector productivo y las administraciones públicas*".

Debemos destacar la existencia de un Programa Interuniversitario de Doctorado en "Química Sostenible", que ha recibido la mención de calidad del MEC y que lleva impartándose varios cursos consecutivos, organizado por la REQS.

c) Institutos o Grupos de investigación de actividad exclusiva en Química Sostenible.

Un tercer grupo lo constituyen entidades, institutos de investigación o grupos de investigación, en muchos casos con carácter interdisciplinar, que centran su actividad en métodos específicos de *Química Sostenible*. En la Tabla 2, se muestran algunos ejemplos de grupos de investigación o institutos de otros países.

Tabla 2. Institutos y grupos de investigación pertenecientes a otros países con sus respectivas áreas de interés.

Organismo (país)	Áreas de interés
Center for Green Manufacturing ^[a] U. de Alabama (EEUU)	Líquidos iónicos
Center for Sustainable and Green Chemistry ^[b] U. Técnica de Dinamarca (Dinamarca)	Combustibles y productos químicos a partir de fuentes renovables
Clean Technology ^[c] U. de Nottingham (Reino Unido)	Fluidos supercríticos
Institute for Green Oxidation Chemistry ^[d] U. de Carnegie Mellon (EEUU)	Nuevos catalizadores para la activación del peróxido de hidrógeno
Leeds Cleaner Synthesis Group ^[e] U. de Leeds (Reino Unido)	Nuevos métodos sintéticos
Leicester Green Chemistry Group ^[f] U. de Leicester (Reino Unido)	Líquidos iónicos, fluidos supercríticos y catálisis
Queen's University Ionic Liquid Laboratories ^[g] U. de Queen's, Belfast (Reino Unido)	Líquidos iónicos
The NSF Science and Technology Center for Environmentally ^[h] Con sede en la U. de Carolina del Norte, y participación de varias universidades (EEUU y Canadá)	Investigación multidisciplinar desarrollada con tecnologías relacionadas con el uso del CO ₂
The Reading Centre for Surface Science and Catalysis ^[i] U. de Reading (Reino Unido)	Catálisis
Green Chemistry Group U. de York (Reino Unido) ^[j]	Catálisis y nuevos materiales a partir de fuentes renovables

[a] <http://bama.ua.edu/~cgm>

[b] <http://www.csg.dtu.dk>

[c] <http://www.nottingham.ac.uk/supercritical/beta>

[d] <http://www.chem.cmu.edu/groups/Collins>

[e] <http://www.chem.leeds.ac.uk/People/CMR>

[f] <http://www.le.ac.uk/chemistry/greenchem>

[g] <http://quill.qub.ac.uk>

[h] <http://www.nsfstc.unc.edu>

[i] <http://www.chem.rdg.ac.uk/dept/catrg>

[j] <http://www.york.ac.uk/res/gcg/GCG>

Conclusiones

La Química sostenible se ha ido conformando, a lo largo de los últimos años, como una forma viable de abordar el desarrollo de la Química. La aplicación de los doce principios de la Química Verde en la industria e investigación, ya sea pura o aplicada, así como en la docencia va avanzando, debido al enorme interés por las distintas líneas de trabajo que propugna esta Química sostenible. Por todo ello, se hace necesario una mayor difusión e incorporación de estos contenidos

y directrices en la docencia de la Química, como parte de la formación académica de los futuros profesionales. Bajo esta perspectiva, adquieren todo su sentido las palabras pronunciadas por D. Busch,^[25] presidente de la ACS en el año 2000:

"La *Química Verde* representa los pilares que mantendrán nuestro futuro sostenible. Es imprescindible enseñar el valor de la *Química Verde* a los químicos del mañana".

Bibliografía de Química Sostenible

- *Green Chemistry: Theory & Practice*, P. T. Anastas, J. C. Warner; OUP, Oxford, 2ª Ed. (2000).
- *Real-World Cases in Green Chemistry*, M. C. Cann, M. E. Connelly, ACS (2000).
- *Green Engineering: Environmentally Conscious Design of Chemical Processes*, D. T. Allen, D. R. Shonnard, Prentice Hall PTR (2001).
- *Introduction to Green Chemistry*, A. Matlack, CRC, 1st Ed. (2001).
- *Advancing Sustainability through Green Chemistry and Engineering*, (ACS Symposium Series), R. L. Lankey, P.T. Anastas (Eds.), ACS (2002).
- *Handbook of green chemistry and technology*, J.H. Clark, D. Macquarrie (Eds.), Wiley-Blackwell (2002).
- *Green Chemistry: An Introductory Text*, M. Lancaster, RSC, 1a Ed. (2002).
- *Greener Approaches to Undergraduate Chemistry Experiments*, M. M. Kirchhoff, ACS (2002).
- *Going Green: Integrating Green Chemistry into the Curriculum*, K. Parent, M. Kirchhoff (Eds.), ACS (2004).
- *Green Organic Chemistry, Strategies, Tools, and Laboratory Experiments*, K. M. Doxsee, J. E. Hutchison, Thomson-Brooks/Cole Publishing Co. (2004).
- *Green Chemistry and the Ten Commandments of Sustainability*, S. E. Manahan, ChemChar Research Inc., 2ª Ed. (2005).
- *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction*, A. Perosa, F. Zecchini, Wiley-Interscience (2007).
- *Green Chemistry and Engineering*, M. Doble, A. Kumar, Academic Press, 1a Ed. (2007).
- *Green Chemistry and Catalysis*, R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld, Wiley-Interscience (2007).

Libros en español

- *Química Verde: Experimentos de Laboratorio para un Curso Universitario de Química*, M. M. Kirchhoff, ACS (2002).
- *Química Verde*, X. Domènech, Rubes Editorial (2005).
- *Procesos Orgánicos de Bajo Impacto Ambiental: Química Verde*, M. P. Cabildo Miranda, C. Cornago Ramírez, S. Escolásticos León, M.A. Esteban Santos, M.A. Farrán Morales, M Pérez Torralba, D. Sanz del Castillo, UNED (2006).

Publicaciones periódicas de Química Sostenible

En la tabla 3 se listan algunas revistas específicas junto a la editorial y la fecha de inicio de su publicación.

Tabla 3. Publicaciones específicas de Química Sostenible

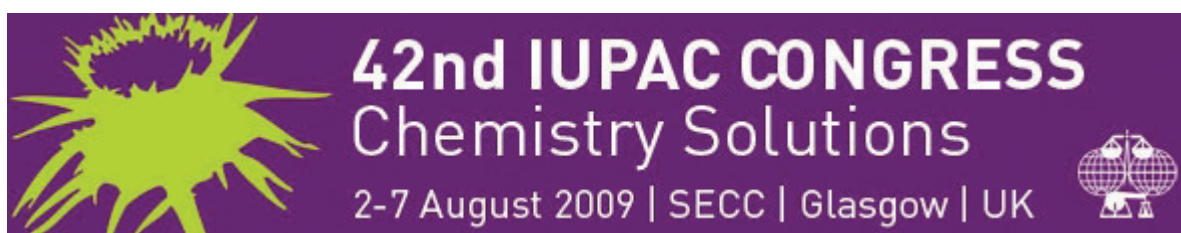
Revista	Editorial	Inicio de la publicación
<i>Journal of Cleaner Production</i> ,	Elservier	1993
<i>Green Chemistry</i>	Royal Society of Chemistry	1999
<i>Green Chemistry Letters and Reviews</i>	Taylor & Francis, Routledge, Psychology Press	2007
<i>Clean Technologies and Environmental Policy</i>	Springer-Verlag	2008

Números especiales de revistas

- *Pure and Applied Chemistry*, 72 (7), 2000.
- *Account of Chemical Research*, 35 (9), 2002.
- *Science*, 297 (5582), 2002.
- *Chemical Reviews*, 107 (6), 2007.

Bibliografía y Notas

- [1] R. Mestres, *An. Quím.*, 2003, 99, 58–65.
- [2] Está aceptado, en la sociedad actual, el calificativo verde como beneficioso, o al menos, no agresivo con el medio ambiente.
- [3] Aprobado por el Consejo de la ACS de Marzo de 2007 y adoptado por Junta Directiva de este organismo en Junio de 2007.
- [4] <http://www.unep.org>
- [5] Documento original en: <http://www.unep.org/pc/cp/declaration/translations/spanish.htm>
- [6] Resultado alcanzado por el reparto de bienes y servicios a precios competitivos que satisfacen las necesidades humanas y aportan calidad de vida, a la vez que reducen progresivamente el impacto ecológico y la intensidad de recursos a lo largo del ciclo vital, a un nivel similar a la capacidad de carga calculada para la Tierra.
- [7] Los ecosistemas generan recursos a partir de sus propios desechos que se aprovechan *in situ* de manera que se establece un equilibrio entre los componentes del propio ecosistema.
- [8] Minimizar la generación de residuos durante el proceso de producción y no el tratamiento posterior de los mismos, ya que dicho tratamiento no supone una disminución *per se* de los residuos globales.
- [9] Según la ONU, se define desarrollo sostenible como el "que satisfaga las necesidades del presente, sin poner en peligro la capacidad de las generaciones futuras para atender sus propias necesidades".
- [10] El concepto de crecimiento económico se refiere al incremento porcentual del producto interior bruto de una economía en un periodo de tiempo.
- [11] A nuestro alrededor, vemos multiplicarse las pruebas del daño causado por el hombre en muchas regiones de la Tierra: niveles peligrosos de contaminación del agua, aire, tierra y seres vivos; grandes trastornos del equilibrio ecológico de la biosfera; destrucción y agotamiento de recursos insustituibles y graves deficiencias, nocivas para la salud física, mental y social del hombre, en el medio por él creado, especialmente en aquel en que vive y trabaja (*Report of the United Nations Conference on the Human Environment, Stockholm, 5–16 de Junio de 1972*).
- [12] El desarrollo social ha sido uno de los pilares de las Naciones Unidas desde su fundación y está estrechamente vinculado con el desarrollo económico. La ONU ha hecho hincapié en el desarrollo social como parte fundamental para garantizar la mejora de la vida de todas las personas.
- [13] <http://www.epa.gov>
- [14] Documento original en: <http://www.epa.gov/opptintr/p2home/p2policy/act1990.htm>
- [15] <http://www.epa.gov/opptintr/opptabt.htm>
- [16] Paul T. Anastas es director del *Green Chemistry Institute de la American Chemical Society*, considerado como el padre de la Química Sostenible.
- [17] John C. Warner es presidente del Instituto *Warner Babcock de Química Verde*.
- [18] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, OUP, New York, 1998.
- [19] B. M. Trost, *Science* 1991, 254, 1471–1477.
- [20] Barry M. Trost es profesor de la Universidad de Stanford. <http://www.stanford.edu/group/bmtrost>
- [21] P. T. Anastas, J. B. Zimmerman, *Env. Sci. & Tech.*, 2003, 37, 95–101.
- [22] <http://www.suschem.org>
- [23] <http://www.acs.org>
- [24] <http://www.pte-quimicasostenible.org>
- [25] Daryle H. Busch es profesor de la Universidad de Kansas. <http://www.chem.ku.edu/busch>



Aportaciones sobre el aprendizaje activo de la química

Gabriel Pinto Cañón,^a Pilar Escudero González^b y Manuela Martín Sánchez^c

Resumen: Se aportan una serie de ideas y consideraciones sobre el aprendizaje activo de la Química, cuestión ampliamente debatida desde hace décadas para la enseñanza de niveles previos al universitario y que, en este último, está siendo objeto de discusión recientemente, principalmente debido al conocido como "Proceso de Bolonia". Las ideas tratadas en este artículo son, en buena medida, fruto del trabajo asociado a la preparación de una Jornada y de un libro (escrito por cerca de 150 autores de distintos niveles educativos), ambos con el título de "Aprendizaje Activo de la Física y la Química".

Palabras clave: Didáctica de la Química, aprendizaje activo, proceso de Bolonia.

Abstract: This paper summarizes ideas about the active learning of Chemistry. This concept, which has been the object of debate for many decades at pre-university levels, has been extensively discussed since the beginning of this century for the university level in European countries, promoted by the renowned "Bologna Process". This paper summarizes the presentations that were the focus of an international conference of physical and chemical education specialists, held in Madrid in July 2007, on "Active learning in physics and chemistry". A product of this conference was the edition of a book of proceedings, including 58 works by 146 authors.

Keywords: Chemical education, active learning, Bologna process.

Introducción

El concepto de "aprendizaje activo" es ampliamente destacado como una herramienta esencial para la innovación educativa, en las diversas etapas de la enseñanza, e incluye distintas metodologías docentes, como son: aprendizaje basado en problemas, proyectos, trabajo en el laboratorio, tutorías, aprendizaje cooperativo y discusión de casos prácticos, entre otras. Estos métodos se facilitan en muchas ocasiones con el empleo de las Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC). Un buen número de ejemplos al respecto, que incluyen desde prácticas de laboratorio no limitadas a "seguir una receta", a exposiciones en el aula de experimentos químicos con la ayuda del retroproyector, así como los resultados de nuevos métodos docentes, se han publicado recientemente en esta revista.^[1-7]

A nivel universitario, el nuevo enfoque metodológico, asociado al proceso de construcción del Espacio Europeo de Educación Superior, mediante el conocido como "Proceso de Bolonia",^[8,9] implica que el sistema educativo español actual, como otros del entorno europeo, apoyado en la "enseñanza", debe transformarse en otro fundado en el "aprendizaje", lo que supone una mayor implicación y autonomía del estudiante y un nuevo papel del profesorado como agente creador de entornos de aprendizaje que estimule a los alumnos.



G. Pinto

P. Escudero

M. Martín

^a Grupo de Innovación Educativa de Didáctica de la Química, E.T.S. de Ingenieros Industriales, Universidad Politécnica de Madrid, José Gutiérrez Abascal 2, 28006 Madrid.

^b Grupo de Didáctica e Historia de la Física y de la Química de las RR. SS. EE. de Física y de Química, Facultad de Química, Avda. Complutense s/n, 28040 Madrid.

^c Departamento de Didáctica de las Ciencias Experimentales, Facultad de Educación, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid.

C-e: gabriel.pinto@upm.es; rsequim@rect.ucm.es; mmartins@edu.ucm.es

Recibido: 17/09/2007. Aceptado: 13/02/2008.

Para los lectores interesados en consultar y analizar las implicaciones docentes del nuevo marco educativo en la universidad española, se recomienda la consulta del documento sobre "Propuestas para la renovación de las metodologías educativas en la Universidad", elaborado por la Secretaría General del Consejo de Coordinación Universitaria.^[10]

Por otra parte, en los últimos años, diversos estudios han resaltado una disminución alarmante en el interés de alumnos preuniversitarios por cursar estudios de Ciencias Experimentales y Matemáticas. A pesar de los numerosos proyectos y acciones concretas que están siendo aplicadas para acabar con esta tendencia, entre los que se puede destacar la celebración del Año de la Ciencia en España,^[11] los signos de mejora son todavía poco optimistas. Además, entre la población en general, la adquisición de conocimientos científicos, en una sociedad cada vez más dependiente del uso del conocimiento, es un proceso que se encuentra también con importantes lagunas. Recientemente, en este sentido, la Comisión Europea encargó a un grupo de expertos, bajo la dirección de Michel Rocard, ex Primer Ministro de Francia, el estudio, desarrollo y gestión de iniciativas que puedan ponerse en práctica así como la elaboración de proyectos con el fin de provocar un cambio radical en el interés de los jóvenes hacia los estudios de Ciencias. Un primer documento,^[12] cuya portada se muestra en la Figura 1, recoge las conclusiones y recomendaciones de este grupo de expertos, recogidas bajo el título de: "*Science education now: a renewed pedagogy for the future of Europe*". En resumen, el documento recomienda que los pro-



Figura 1. Portada del documento *Science Education now: A Renewed Pedagogy for the Future of Europe*.^[12]

fesores de áreas científicas, promuevan una educación basada en la indagación (*inquiry-based science education, IBSE*) para estimular el interés de los alumnos, al ofrecer un mayor espacio para la observación y la experimentación. Este tipo de educación, equivalente a una "aproximación inductiva", se contraponen al método tradicional o deductivo, en el que el docente presenta los conceptos, sus implicaciones lógicas (deductivas) y ofrece ejemplos de aplicaciones. En el método "tradicional", los alumnos deben manejar nociones abstractas que hacen difícil empezar a enseñar Ciencia antes de la Educación Secundaria. No obstante, el propio documento aludido, señala que las aproximaciones tradicional e inductiva no son excluyentes, y se recomienda que se combinen en la práctica docente, de forma que se acomoden a los tipos de alumnos.

La eficacia del aprendizaje activo no se limita a aspectos motivacionales, sino que la Psicología del aprendizaje muestra, desde hace años, que con ese tipo de aprendizaje se retienen mejor los conocimientos.^[13,14] Así Dale,^[15] hace casi medio siglo, concluía que, después de dos semanas, se tiende a recordar el 10% de lo leído, el 20% de lo oído, el 30% de lo visto, el 50% de lo que se oye y ve, el 70% de lo que se discute y explica, y el 90% de lo que se explica y se hace. En resumen, la implicación activa promueve el recuerdo de conceptos, frente a una implicación pasiva. Y la sabiduría popular también lo avala (se atribuye a Confucio, o en general a la sabiduría oriental, el pensamiento: "me lo contaron y lo olvidé, lo vi y lo entendí, lo hice y lo aprendí").

Entre los múltiples autores que han investigado sobre la práctica docente de la Química mediante métodos activos por parte del alumno, y de forma especial en cuanto a aprendizaje cooperativo, se señalan algunos trabajos de Oliver-Hoyo y Allen.^[16,17] Planteamientos no sólo referidos a la Química, sino también a otras Ciencias Experimentales, pueden analizarse en diversos textos.^[18,19]

En otras palabras, lo expuesto anteriormente se resume, desde la Didáctica de las Ciencias, en la dicotomía entre las corrientes conductivistas y constructivistas del aprendizaje, como se trató en un trabajo anterior.^[20] Los autores de este artículo consideramos, sin embargo, que la cuestión central de los docentes en general, en los distintos niveles educativos, no es seguir al pie de la letra los dictados de una teoría pedagógica u otra, sino conocer las bases y la práctica de cada una de ellas, para aplicarlas a la realidad docente de cada momento. Afortunadamente, los docentes de Física y de Química, conocemos y trabajamos con conceptos como equilibrio y resonancia, que nos pueden ayudar a entender estos planteamientos no excluyentes.

Con la perspectiva general que se ha resumido en los párrafos anteriores, auspiciada tanto por el "Grupo de Didáctica e Historia de la Física y de la Química" de las Reales Sociedades Españolas de Química y de Física, como por el Grupo de Innovación Educativa de "Didáctica de la Química", de la Universidad Politécnica de Madrid,^[21] se organizó una Jornada monográfica sobre "Aprendizaje Activo de la Física y la Química". Su objeto principal fue compartir y discutir experiencias, metodologías y resultados alcanzados en distintos entornos educativos. El hecho de unir en un evento a docentes de estas dos áreas de conocimiento se debe, en primer lugar, a las fuertes implicaciones entre la Física y la Química pero, también, a que en España, el profesorado de ambas, en los niveles preuniversitarios, es común.

La Jornada se celebró en la E.T.S. de Ingenieros Industriales de la Universidad Politécnica de Madrid, el 10 de julio de 2007, lo que constituyó el *Tercer Foro Biental de Profesores de Física y Química* celebrado en este Centro.

Participaron, entre asistentes y autores, cerca de 300 profesores de treinta universidades, algo más de sesenta centros de educación secundaria y otras Instituciones de casi toda la geografía española, con aportaciones también de docentes de otros países, como Argentina, Chile, Estados Unidos, México, Perú, Portugal y República Sudafricana.

La Jornada citada forma parte de una acción global sobre "Didáctica de la Química y Vida Cotidiana" que incluye también la edición y mantenimiento de páginas en Internet sobre el tema.^[22] Uno de los objetivos de esta acción general es promover la colaboración entre docentes de diversos niveles educativos y entornos, desarrollando herramientas para su empleo en las tareas de formación, al objeto de que las nuevas generaciones aprecien cómo la Química ayuda a la mejora de las condiciones de vida y a aspectos como el desarrollo sostenible.

El foro de discusión, centrado en la aludida Jornada, dirigido esencialmente a docentes de Física y de Química que realizan su labor en los diferentes niveles educativos, cubrió un amplio espectro de perspectivas y se organizó en forma de exposiciones orales, carteles y discusiones.

Para la celebración de la Jornada, aparte de las entidades ya citadas como organizadoras, se contó con el patrocinio de la Sección Territorial de Madrid de la Real Sociedad Española de Química, la Universidad Politécnica de Madrid, el Instituto Superior de Formación del Profesorado, el Foro Permanente Química y Sociedad, el Foro de la Industria Nuclear Española, el *International Center for First-Year Undergraduate Chemistry Education* (ICUC) y el Instituto de Ciencias de la Educación de la Universidad Politécnica de Madrid.

Temas abordados en la jornada específica sobre el tema

Fruto de la citada Jornada fue la elaboración de un libro,^[23] en el que se recogen 58 trabajos elaborados por un total de 146 autores. Este texto está disponible de forma gratuita, junto con otros análogos ("Didáctica de la Química y Vida Cotidiana" y "Didáctica de la Física y la Química en los Distintos Niveles Educativos") que se publicaron a raíz de los dos Foros similares celebrados en 2003 y 2005, respectivamente.^[22]

Durante la Jornada se presentaron y discutieron aspectos relacionados con el aprendizaje activo de Física y de Química, agrupados en los siguientes apartados: recursos didácticos para el aprendizaje de la Física y la Química, nuevo enfoque metodológico universitario (modelo de crédito ECTS, *European Credit Transfer and Accumulation System*), metodologías educativas basadas en las tecnologías de la información y la comunicación, y trabajos experimentales. Finalmente, tuvieron cabida otros aspectos, como son las soluciones aportadas desde otros países y los proyectos educativos integrales, entre otros.

En vez de detallar todo lo tratado en la Jornada, para lo que se sugiere la lectura del libro correspondiente, se esbozan aquí, en los siguientes párrafos, algunas de las ideas o sugerencias que se consideran más relevantes, de entre lo tratado.

Metodología educativa

- El reto de la pregunta del profesor al alumno en el aula, tanto en clases experimentales como de teoría, es un aspecto destacado. Por otra parte, el profesor debe conseguir que los alumnos sean capaces de plantearse preguntas con relación a un tema concreto.
- Es necesaria la conexión entre aspectos de Física y de Química, así como de otras áreas.
- Desde una edad temprana, los alumnos deben implicarse en el conocimiento científico, pero sin confundirlo con aspectos mágicos o confusos.
- Al fragmentar temas o tópicos, se plantea el problema de la pérdida de perspectiva del conjunto del tema o de la asignatura.
- El análisis histórico de los avances de la Física y de la Química es una fuente importante para el aprendizaje de estas Ciencias. En este sentido, y como herramienta que puede promover la implicación activa de los alumnos, se propusieron durante la Jornada varios ejemplos de reconstrucción de experimentos históricos.

Nuevo enfoque metodológico universitario

- La innovación docente se debe hacer de forma paulatina. No se debe imponer, sino que se debe sugerir, de forma que el profesor considere que la idea es buena y sea interesante seguir ese nuevo camino.
- La coordinación de profesores es esencial para la metodología docente que aportan aspectos como el modelo de crédito ECTS.
- Cuando se plantea a los alumnos, en proyectos docentes piloto o experimentales, la elección entre enseñanza "tradicional" o con el "modelo ECTS", suelen elegir el segundo, pero con frecuencia se ven abrumados por una gran cantidad de trabajo.
- Cuestiones como aprendizaje basado en problemas o en casos, aprendizaje cooperativo, realización de mapas conceptuales (y otros organizadores gráficos) por parte de los alumnos, etc., se consideran, de forma genérica, como positivas, pero deben ser objeto de una preparación y planificación adecuada de los profesores, así como de una formación conveniente para los alumnos. De hecho, buena parte del fracaso observado en planes piloto y ensayos de estos métodos, provienen de una falta de preparación.
- Es difícil enfocar el modelo ECTS con alumnos que no quieren participar activamente en el proceso educativo o que se alejan del modelo una vez iniciado el curso.
- Los cursos cero o propedéuticos, a nivel universitario, tienen ventajas, pero también inconvenientes, que deben valorarse con cuidado en cada caso.

Empleo de trabajos experimentales

- La posibilidad de realizar experimentos en el aula de teoría, con participación de alumnos, facilita el aprendizaje. A modo de ejemplo, la distinta atracción de un pequeño chorro de agua o de tetracloruro de carbono, hacia una varilla de vidrio cargada eléctricamente, es un experimento sencillo, que sirve para observar el carácter polar o apolar de las moléculas implicadas. La observación mediante la proyección con retroproyector del efecto de un trozo de sodio en agua, o la observación en el aula del calentamiento de una

bebida "autocalentable" (por disolución de una sal en agua), pueden servir para proponer completos y variados ejercicios a resolver por los alumnos. Este tipo de experimentos, que en ocasiones también se pueden proponer para que los lleven a cabo en casa, son estimulantes para los alumnos y pueden ser eficaces como aproximación al aprendizaje basado en problemas (ABP).

- Con medios simples, como plastilina o papel (ver Figura 2), se pueden elaborar, de forma cooperativa, modelos moleculares incluso de cierta complejidad.
- Los experimentos que se realizan o se proponen deberían estar adecuados al nivel de los alumnos.
- Se necesitan integrar los aspectos experimentales y teóricos.

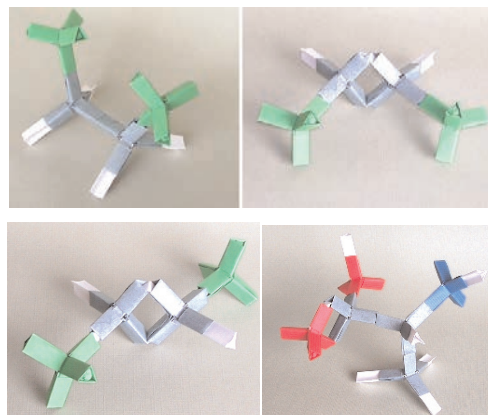


Figura 2. Ejemplos de geometrías moleculares diseñadas por los alumnos con papel, en el aula, presentados por la profesora Garrido.^[23]

Metodologías educativas basadas en las TIC

- Las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) y, especialmente, los programas informáticos adecuados y la comunicación mediante Internet, son herramientas que facilitan la labor educativa. De forma especial, se señala la importancia de las simulaciones, como herramienta complementaria en el aprendizaje de conceptos físicos y químicos.

Relaciones y clima en el aula

- En clases universitarias, con 300 alumnos en el aula, puede haber una implicación más activa que en otra de 40 alumnos, pero depende mucho del profesor.
- Temas que aparentemente son "áridos" en el aprendizaje, como la tabla periódica de los elementos, pueden facilitarse mediante juegos y preguntas. En la Figura 3, por ejemplo, se ilustra una actividad de aprendizaje cooperativo de la cinética de desintegración nuclear, mediante cálculos con caramelos en el aula.



Figura 3. Aspecto de trabajo cooperativo en un aula, para el aprendizaje de conceptos de cinética nuclear mediante el empleo de caramelos, propuesto por los profesores Ochando y Pou.^[23]

- El contacto directo con el estudiante estimula su protagonismo.
- A veces es complicado aplicar enseñanza cooperativa en grupos con alumnos que cursan diversas materias o que son repetidores.

Evaluación

- La evaluación de los alumnos en aprendizaje cooperativo es en la actualidad objeto de amplia discusión.
- La evaluación continua favorece el trabajo del alumno.

Recursos necesarios

- Los nuevos planteamientos educativos exigen mayor dedicación del profesor. Esta dedicación puede disminuirse con el transcurso del tiempo, al tener preparados ejercicios, prácticas, evaluaciones, etc., pero siempre será mayor que con la enseñanza "tradicional". En cualquier metodología conseguir que trabajen más y mejor los alumnos también supone un mayor trabajo por parte del profesor.
- La capacidad de trabajo de los alumnos es importante. La nueva metodología educativa se centra en los alumnos, y este protagonismo no es siempre bien asumido por éstos que, en ocasiones, encuentran más seguridad en los planteamientos docentes centrados en la actividad del profesor.
- El trabajo en equipo de profesores es importante.

Aparte de estas ideas, también se señaló, a lo largo de la Jornada, que una complejidad del proceso de enseñanza y aprendizaje de la Física y de la Química, como en otras áreas, es la distinta formación, preparación e interés de los alumnos, lo que hace que los métodos educativos no deban ser uniformes. Se observó, de igual modo, que el planteamiento y los problemas que surgen en la realidad educativa española no son una excepción, y que son comunes también a otros países y entornos.

Conclusiones

Desde diversos entornos, y desde hace unos años, se promueve un cambio metodológico en la Didáctica de la Física y de la Química, en el sentido de incrementar la participación activa de los alumnos en su proceso de aprendizaje. Este cambio, que fue objeto de debate desde hace décadas en niveles preuniversitarios, lleva siendo discutido ampliamente, para los niveles universitarios de países europeos, desde principios de este siglo, auspiciado por el conocido como "proceso de Bolonia". Al objeto de buscar "catalizadores adecuados" para ello, se siguen diversas actividades, entre las que se ha destacado aquí la celebración de una Jornada y la elaboración de un texto específico, sobre el aprendizaje activo de la Física y la Química. Aparte de las ideas ya destacadas en este trabajo, se incide también en la necesidad de realizar eventos, foros, y otras actividades, que promuevan el intercambio de impresiones entre los docentes de los diversos niveles educativos y entornos.

Agradecimientos

Se agradece la financiación recibida para la celebración de la Jornada aludida en el texto por parte de: Real Sociedad Española de Química, Universidad Politécnica de Madrid (*Proyectos IE060535052 e IE070535020*), Instituto Superior de Formación del Profesorado, Foro Permanente Química y Sociedad, Foro de la Industria Nuclear Española, *Internatio-*

nal Center for First-Year Undergraduate Chemistry Education (ICUC), e Instituto de Ciencias de la Educación de la U.P.M. Asimismo, se agradece la colaboración en la citada Jornada de los miembros de los Comités de Honor, Científico y Organizador, y Local y, de forma especial, la de los moderadores de las sesiones, que fueron los profesores: Julio Casado, José María Hernández, José Luis Mier, Raimundo Pascual y Ángel Valea. También se agradecen las valiosas sugerencias de los tres evaluadores de este artículo.

Bibliografía

- [1] G. Pinto, *An. Quím.*, **2003**, 99(1), 44–52.
- [2] M. Martín Sánchez, M. T. Martín Sánchez, *An. Quím.*, **2003**, 99(1), 62.
- [3] C. Cambón, M. Martín Sánchez, E. Rodríguez, *An. Quím.*, **2005**, 101(3), 29–35.
- [4] G. Pinto, A. Chavez, L. Yunqi, J. Xu, *An. Quím.*, **2005**, 101(3), 37–43.
- [5] M. Martín Sánchez, J. G. Morcillo, M. T. Martín Sánchez, *An. Quím.*, **2005**, 101(3), 44–46.
- [6] F. D. Torossi, *An. Quím.*, **2006**, 102(3), 43–49.
- [7] J. M. Merino de la Fuente, F. Herreros Mateos, *An. Quím.*, **2007**, 103(2), 41–46.
- [8] R. Pagani, *An. Quím.*, **2004**, 100(2), 5–11.
- [9] G. Pinto, *Chem. Educator*, **2005**, 10, 317–319.
- [10] Secretaría General del Consejo de Coordinación Universitaria, "Propuestas para la renovación de las metodologías educativas en la Universidad": http://www.mec.es/educac/univ/html/metodologias/docu/PROPUESTA_RENOVACION.pdf.
- [11] Año de la Ciencia en España: <http://www.ciencia2007.es/WebAC2007>
- [12] European Commission, Community Research, *Science Education now: A Renewed Pedagogy for the Future of Europe*: http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/report-rocard-on-science-education_en.pdf.
- [13] R. Felder, G. Felder, E. J. Dietz, *J. Eng. Educ.*, **1998**, 87(4), 469–480.
- [14] J. Kovac, *J. Chem. Educ.*, **1999**, 76, 120–124.
- [15] E. Dale, *Audio-visual methods in teaching* (3^a ed.), Ed. Holt, Renhart and Winston, New York, **1969**.
- [16] M. T. Oliver-Hoyo, D. D. Allen, *J. Chem. Educ.*, **2004**, 81, 441–448.
- [17] M. T. Oliver-Hoyo, D. D. Allen, *J. Chem. Educ.*, **2005**, 82, 944–949.
- [18] N. Sanmartí, *Didáctica de las Ciencias en la Educación Secundaria Obligatoria*, Ed. Síntesis Educación, Madrid, **2002**.
- [19] M. Martín Sánchez, J.G. Morcillo Ortega (Eds.), *Reflexiones sobre la Didáctica de las Ciencias Experimentales*, Ed. Artext, Madrid, **2000**.
- [20] G. Pinto, *An. Quím.*, **2001**, 97(4), 29–36.
- [21] Grupo de Innovación Educativa de "Didáctica de la Química", de la Universidad Politécnica de Madrid: <http://quim.iqui.etsii.upm.es/didacticaquimica/inicio.htm>.
- [22] Didáctica de la Química y Vida Cotidiana: <http://quim.iqui.etsii.upm.es/vidacotidiana/Inicio.htm>.
- [23] G. Pinto Cañón (Ed.), *Aprendizaje Activo de la Física y la Química*, Ed. Equipo Sirius, Madrid, **2007**.

Obtención de cristales en niveles no universitarios

Carmen Reyero Cortiña,^a Manuela Martín Sánchez,^a Juan Gabriel Morcillo Ortega,^a
Eugenia García García^a y M.^a Teresa Martín Sánchez^{b*}

Resumen: Los alumnos de niveles no universitarios, sobre todo de ESO y de Bachillerato, muestran gran interés por los trabajos experimentales en las clases de Química o Geología, siendo la formación de cristales uno de los que más poderosamente llama su atención. En este artículo se proponen distintas formas de obtener cristales, así como ejemplos prácticos acerca de cómo los alumnos pueden comprobar la influencia del medio en la forma de los mismos.

Palabras clave: Enseñanza de la Química, trabajos prácticos, cristalización, estructuras cristalinas, educación secundaria.

Abstract: High School students show a great interest about experimental activities in Chemistry and Geology subjects, being growing crystals one of the most attractive for them. Not only does this paper propose different ways to obtain crystals but also many practical suggestions for students so they can prove by themselves the relationship between the growing environment and the crystals morphology.

Keywords: Teaching Chemistry, practical works, crystallization, crystal structures, secondary education.

Introducción

Uno de los temas de Química que más llama la atención de los alumnos de Secundaria es la comprobación acerca de como se organiza la materia para la formación de cristales. Según hemos comentado en otros trabajos^[1] este interés fue incluso el punto de partida de grandes vocaciones científicas: Dorothy Hodgkin, Premio Nobel de Química 1964, cuenta en sus memorias que su interés por la Química nació cuando, estudiando en la escuela primaria, aprendió a obtener cristales con los productos que le facilitaba un amigo de sus padres.

La investigación acerca de los cristales ha adquirido enorme importancia en estos momentos en los que asistimos a una incesante búsqueda de nuevos materiales, y cuando se ha comprobado que conseguir una determinada forma cristalina puede servir para, por ejemplo, optimizar las propiedades de los medicamentos, como puede ser el caso de una simple aspirina.^[2] La forma de cristalización hace que las propiedades, incluyendo la estabilidad, solubilidad y velocidad de disolución, higroscopicidad y biocompatibilidad, sean diferentes e incluso puede dar lugar a que, en una determinada forma, un medicamento resulte eficaz, mientras que en otra sea un producto perjudicial para la salud.

Nuestra finalidad al abordar este tema ha sido que los alumnos, además de disfrutar con la obtención de cristales, se den cuenta de que la capacidad de autoorganización de la materia se rige por las leyes generales relacionadas con los átomos y las moléculas, y de que esta capacidad forma parte tanto de las estructuras vivas como de las de las inertes. Como hemos podido comprobar existe en algunas ocasiones una convergencia formal entre determinadas estructuras de los seres vivos y de los inertes,^[3] como es el caso de algunos cristales de aspecto arborescente.

A continuación, proponemos una serie de trabajos de tipo experimental que realizamos con alumnos de niveles no universitarios con el objetivo de que conozcan no sólo cuáles son las condiciones de cristalización, sino también cómo puede variar la forma de los cristales obtenidos según el medio en el que se han formado, o incluso según las condiciones.

Estos trabajos también los hemos llevado a cabo con alumnos universitarios de una asignatura de carácter genérico impartida en nuestro departamento, dirigida a alumnos de otras facultades y directamente relacionada con la formación del profesorado de Educación Secundaria. En dicha asignatura ("Didáctica de la Geología"), estos alumnos encuentran extraordinariamente útil conocer y comprender procesos y condiciones de cristalización, necesarios para explicar y razonar adecuadamente, con una base química, cualquier cuestión relacionada con la génesis de minerales y rocas.

Este artículo tiene dos partes:

1. En la primera, se refieren una serie de experimentos relacionados con las diferentes condiciones en las que se puede producir la cristalización.
2. En la segunda parte se hace referencia a otras actividades experimentales relacionadas con otros aspectos relativos a la cristalización:

- Influencia del medio
- Formación de sales dobles
- Jardín cristalino
- La cristalización como fuente de calor
- Observación a través del microscopio del crecimiento de cristales



C. Reyero



M. Martín



J. G. Morcillo



E. García



M. T. Martín

^a Departamento de Didáctica de las Ciencias Experimentales. Facultad de Educación, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid.

^{b*} IES Fernando de Rojas. Colombia, 46. 37003 Salamanca.

C-e: mtmartin@ono.com

Recibido: 19/09/2007. Aceptado: 21/05/2008.

1. Condiciones de cristalización

Para que la materia pueda reorganizarse formando determinadas estructuras, las moléculas o iones deben estar en movimiento y perder dicha movilidad en unas determinadas condiciones:

- Con tiempo suficiente (lentamente).
- En reposo.
- Disponiendo de espacio suficiente para orientarse.

Los cristales más perfectos se obtienen en las naves espaciales porque, en ausencia de gravedad, sólo actúan las fuerzas entre los iones o moléculas. Este es el motivo por el cual entre los diferentes programas que se desarrollan en cualquier vuelo espacial, siempre alguno o algunos se refieren a la obtención de cristales.

Estas condiciones se pueden conseguir mediante procesos físicos o químicos:

A. Procesos físicos:

1.A.1 Evaporación del disolvente: es el proceso por el que, en la naturaleza, se originan algunas de las rocas sedimentarias de precipitación química, concretamente las llamadas evaporíticas. En el laboratorio la evaporación de una disolución de cualquier sal que no sea higroscópica puede ilustrar este proceso. En nuestro caso, utilizamos una disolución muy concentrada de sulfato de cobre(II) pentahidratado, que se deja en reposo para que el disolvente se vaya evaporando. Cantidades adecuadas son 15,0 g de sulfato de cobre(II) pentahidratado en 50 mL de agua. Tras pulverizar el sulfato de cobre en un mortero se coloca en un vaso de precipitados, se añade el agua y se calienta. A continuación, se vierte la disolución en un cristizador, dejándola en reposo hasta que aparezcan los cristales. Dicha aparición depende de la humedad del ambiente y de la concentración de la disolución, pero suele ocurrir en un período inferior a veinticuatro horas. Los cristales formados pertenecen al sistema triclinico.

1.A.2 Fusión: la cristalización a partir de fundidos, muy común en la naturaleza al ser el proceso por el que se forman las rocas plutónicas y volcánicas, se puede ilustrar fundiendo azufre y dejándolo enfriar lentamente en un recipiente que esté en reposo. El azufre debe ser la variedad conocida en el mercado como "azufre cañón", no debe utilizarse el conocido como "flor de azufre" por su deficiente cristalización. Se pulveriza el azufre cañón en un mortero, después de haberlo troceado previamente a golpe de martillo, y se coloca el polvo en un tubo de ensayo llenándolo hasta las tres cuartas partes. Se calienta hasta fundir lentamente y con cuidado, ya que el azufre sublima con facilidad y un calentamiento rápido provocaría la emisión de vapores que podrían arder produciendo dióxido de azufre. A continuación, se vierte el azufre fundido sobre un papel doblado como un filtro liso, colocado sobre el correspondiente embudo (Figura 1). Tras dejarlo en reposo, se observará atentamente hasta que aparezca una especie de nata en la superficie del fundido. En ese momento, se procederá a retirar el papel cónico del embudo y a abrirlo para que quede plano, separándose la parte fundida de lo ya cristalizado (si se dejara enfriar y cristalizar el fundido en su totalidad en el interior del cono de papel se formaría

una masa en la que no sería posible la observación de cristales individuales). Si se procede tal cual se ha indicado, se apreciará la existencia de cristales aciculares transparentes (Figura 2), que pertenecen al sistema monoclinico, y que se van haciendo opacos a medida que progresa el enfriamiento en su totalidad (pasan a ser rómbicos). El cambio de una variedad alotrópica a la otra^[4] se puede apreciar perfectamente.



Figura 1. Azufre fundido sobre papel de filtro.



Figura 2. Cristales aciculares de azufre.

1.A.3 Sublimación: En las zonas volcánicas la sublimación es un fenómeno relativamente frecuente, por brusco enfriamiento de los gases emitidos en fisuras superficiales. Es sencillo ejemplificar este tipo de cristalización en el laboratorio, a partir del yodo o de la naftalina.

Si se calienta una pequeñísima cantidad de yodo en un vaso sobre el que se haya colocado una cápsula con agua fría el yodo sublima y, al chocar los vapores con la cápsula fría superior, cristaliza formando pequeños cristales en forma de rombos, negro-violáceos y brillantes. La observación de dichos cristales debe realizarse con una lupa binocular, para que puedan apreciarse perfectamente su brillo metálico y su forma.

En el caso de la naftalina, se depositan dos bolas troceadas en un vaso, sobre el que se coloca un cucurucho de papel (Figura 3). Tras colocar el vaso sobre una rejilla en buen estado se calentará lentamente, recogiendo los vapores en el interior del cono. Se deja enfriar, se levanta el cono y, si se ha hecho de forma correcta, estará lleno de unos delicados cristales transparentes de forma arborescente. Los alumnos pueden comparar los cristales de la naftalina, que se rompen fácilmente al tocarlos con el dedo, con los de la sal común, mucho más resistentes, y buscar cuál es la causa de tal diferencia.

La utilización de naftalina resulta imprescindible, no sirviendo los otros tipos de productos que se comercializan como antipolillas. Asimismo, es necesario insistir en la importancia de realizar el proceso de calentamiento lentamente, por seguridad del experimento, y en la utilización de una rejilla limpia y en buen estado, para evitar que pudieran arder los vapores de naftalina en el caso de que salieran al exterior del cono a causa de un calentamiento demasiado brusco (si tal cosa ocurriera, retirar el mechero y cubrir el vaso y el cono de papel con una bayeta que debe tenerse preparada).



Figura 3. Cono de papel para recoger los cristales de naftalina.

B. Procesos químicos

1.B.1 Cristalización por una reacción química muy lenta

Ejemplos de este tipo de cristalización son los llamados árboles metálicos. Estas reacciones ocurren lentamente debido a que uno de los reactivos es sólido, y como consecuencia de la lentitud, el metal producto de la reacción cristaliza. Se pueden lograr introduciendo un metal más activo en una disolución de un metal menos activo, y en el laboratorio se pueden ilustrar diferentes ejemplos:

- Árbol de plata: hilos de cobre en una disolución diluida de nitrato de plata (Figura 4).
- Árbol de plomo: un trocito de cinc en una disolución diluida de nitrato de plomo(II)
- Árbol de cobre: un clavo de hierro en una disolución de sulfato de cobre(II), a la que se le añaden unos cristales de sal común gruesa.

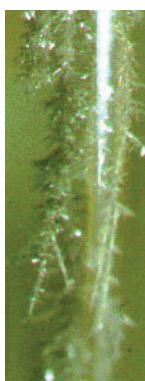


Figura 4. Árbol de plata.

El método de trabajo consiste en depositar la disolución de la sal del metal menos activo en un tubo de ensayo, y dentro de ella introducir un trocito o unos hilos del metal más activo. Esto último se consigue fácilmente colocando una cerilla o un palillo atravesado en la parte superior del tubo, del que cuelgue el metal sujeto por un hilo de la longitud adecuada para que quede inmerso en la disolución (Figura 5). El proceso es lento y se deberá dejar en reposo durante, al menos, un día.

Como se ha mencionado anteriormente, en el caso del árbol de cobre es muy importante añadir unos cristales de sal gruesa para acelerar la reacción, ya que contribuye a que se rompa la capa de óxido que recubre al hierro. También en otros casos similares es una buena técnica para conseguir que un metal reaccione con mayor rapidez.



Figura 5. Formación de un árbol metálico.

1.B.2 Formación de un sólido amorfo por una reacción rápida, disolución del mismo por calentamiento, y posterior cristalización por enfriamiento lento

Los alumnos conocen teóricamente la importancia de la velocidad de la cristalización en la naturaleza y su relación con la formación de rocas cristalinas de mayor o menor tamaño de grano, o la formación de sólidos amorfos en forma de, por ejemplo, vidrios volcánicos. El siguiente experimento reproduce estas circunstancias, aunque evidentemente a otras escalas temporales y espaciales.

Yoduro de plomo(II), lluvia de oro: Si se mezclan dos disoluciones una de yoduro de potasio y otra de nitrato de plomo(II), se forma un precipitado amarillo de yoduro de plomo(II) en forma de polvo mate, típico de una sustancia amorfa. Si, posteriormente, se calienta se disuelve dicho precipitado ya que el yoduro de plomo(II) es soluble en caliente. Cuando esta disolución se deja enfriar, proceso más lento que el calentamiento, se forma de nuevo yoduro de plomo(II) en el seno de la disolución, pero ahora cristalizado en forma de unas escamas de color amarillo brillante, dando la impresión de que llueve oro.

Si la mezcla anterior de disoluciones de yoduro de potasio y nitrato de plomo(II) se realizara lentamente, se obtendrían directamente los cristales de yoduro de plomo(II) para lo cual se procedería de la siguiente manera:

En un extremo de una cápsula Petri con agua se colocan unos cristales de yoduro de potasio y, en el extremo diametralmente opuesto, otros cristales de nitrato de plomo(II). A medida que se van alcanzando los respectivos iones por difusión en el agua, lo que ocurre lentamente, aparece un polvo cristalino, amarillo, brillante de yoduro de plomo(II).

Los alumnos deberán reflexionar acerca de por qué el yoduro de plomo(II) no aparece exactamente ocupando la parte central de la cápsula, fijándose hacia donde está desplazado y buscar explicaciones de por qué la velocidad de difusión de los distintos iones es diferente.

2. Otras actividades experimentales relacionadas con la cristalización

2 A. Influencia del medio

La forma de los cristales de una determinada sustancia puede variar si en el medio existe otra cuyos iones o moléculas influyan en el desplazamiento de los de la primera. De hecho existen numerosas investigaciones para la obtención de cristales en diferentes medios con objeto de mejorar las características de determinadas sustancias.

Los alumnos pueden comprobar fácilmente la influencia del hábitat en la cristalización añadiendo a la disolución de una sal pequeñas cantidades de otra sustancia. Nuestros alumnos han comprobado las diferentes formas de los cristales de NaCl, cuando se obtienen dejando cristalizar una disolución acuosa de cloruro de sodio puro, en relación a los cristales obtenidos cuando se le añaden unas gotas de una disolución diluida de nitrato de plomo(II) o unos mililitros de ácido acético.^[7]

También es posible observar unos curiosos cristales de aspecto filamentosos si a una disolución saturada de cloruro de sodio se le añaden unas gotas de una disolución de polivinilo o polietanol.

La consecución de cristales de cloruro de sodio que carezcan de grandes vértices o aristas resulta de gran importancia bajo el punto de vista industrial. Debido al carácter higroscópico de la sal común, las aristas y vértices contribuyen a que los cristales se peguen unos a otros, lo que constituye un problema para el manejo de la sal en cantidades industriales (todos conocemos cómo la sal se apelmaza en los saleros sobre todo los días húmedos, y las dificultades para manejarla en tal caso en esos recipientes). En la bibliografía se encuentran descritas investigaciones^[5] que muestran la consecución de cristales de cloruro de sodio bastante redondeados, de mucho más fácil manejo, al obtenerse dodecaedros rómbicos en vez de cubos por haberse llevado a cabo la cristalización en presencia de glicina. Según una patente de 1953, se obtienen cristales dendríticos y estrellados en la sal de uso común^[6] añadiendo a la disolución de la sal, antes de dejarla en reposo para cristalizar, una pequeñísima proporción de iones ferrocianuro (5–20 ppm), mejorándose de esta forma las propiedades de solubilidad y evitándose el apelmazamiento. Aunque el ferrocianuro es tóxico, en la proporción mencionada resulta inofensivo.

Berzelius ya hacía alusión a la importancia del medio en la cristalización. En su obra^[8] refiere el procedimiento para conseguir cristales de "nitro" (sin duda, se refiere al nitrato de potasio) muy grandes disolviendo la sustancia en agua de cal hirviendo. Si se disuelven 2 partes de nitro y 3 de sulfato de sodio en agua tibia, se reparte la disolución en dos frascos, y en uno se introduce un cristal de nitro y en el otro de sulfato de sodio, se podrá observar como en el primero empezará a cristalizar el nitro y en el segundo el sulfato de sodio.

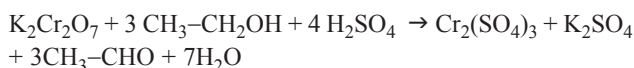
2B. Cristales de sales dobles

Los cristales de sales dobles más fáciles de obtener y más espectaculares son los de los alumbres, sales dobles de un metal trivalente y un metal monovalente, que cristalizan con 12 moléculas de agua ($M^+M^{3+})(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$. Por otra parte,

tienen la particularidad de que un cristal de un alumbre determinado crece en la disolución de otro distinto sin ningún problema, con lo cual se pueden conseguir vistosos cristales con capas de diferentes colores.

Para conseguir los cristales de cualquier alumbre es suficiente con disolver una mezcla equimolecular de un sulfato monovalente y uno trivalente: pueden ser de aluminio y potasio, de cromo y potasio, etc., y posteriormente evaporar al baño maría hasta que se vean residuos sólidos en la parte superior de la disolución, dejando por último enfriar en reposo hasta cristalización.

El alumbre de cromo y potasio se puede obtener también haciendo reaccionar dicromato de potasio con etanol en medio sulfúrico:



Los alumnos pueden ajustar la reacción y realizar los cálculos de los reactivos necesarios (sulfúrico del 98% y densidad 1,84 g/mL y etanol del 80%) para que reaccionen con 15 g de dicromato de potasio. Se disuelve el dicromato en 100 mL de agua, se añade el sulfúrico concentrado y se coloca el recipiente de reacción dentro de un cristizador con hielo. Muy lentamente se va añadiendo el alcohol, de manera que la temperatura sea del orden de 10°C y no se superen los 50°C, porque a temperatura alta se puede formar sulfato de cromo(III) de color verde, no cristalizando entonces el alumbre. El etanol formado en la reacción pasa a la atmósfera. Se deja en reposo hasta que aparezcan los cristales octaédricos de alumbre de cromo y potasio, normalmente muy pequeños y de color violeta. Si se quieren conseguir cristales de mayor tamaño, se aíslan algunos de los ya formados, y el resto se disuelve en la menor cantidad de agua posible (sin sobrepasar los 50°C). A esta disolución se añaden como germen los cristales seleccionados y se deja cristalizar a la temperatura ambiente.

2C. Jardín cristalino

El procedimiento para conseguir lo que se conoce como "jardín cristalino" consiste en lo siguiente: en un recipiente amplio, un cristizador por ejemplo, se deposita una capa de unos 10 cm, formada por una mezcla a partes iguales de silicato de sodio (vidrio soluble) y agua. En dicha disolución se espolvorean, de forma que caigan en diferentes zonas del fondo del recipiente, cristales de sales solubles de distintos colores, como sulfato de cobre(II), sulfato de hierro(II) cloruro de manganeso(II), nitrato de hierro(III), cloruro de cobalto(II), cloruro de magnesio, cloruro de hierro(III), etc. Estos cristales se van disolviendo y, al entrar en contacto con el silicato de sodio, se origina el silicato insoluble del metal correspondiente, en forma de una especie de columna hueca por cuyo interior sigue subiendo la disolución de la sal del cristal correspondiente. Las columnas siguen creciendo a medida que las diferentes disoluciones llegan a la parte superior de cada una de las columnas y se van formando los silicatos insolubles correspondientes. De esta forma crecen columnas de diferentes colores, tamaños, formas y espesores, asemejándose el aspecto de la formación final a un jardín lo cual ha motivado su nombre. Durante muchos años se ha utilizado con fines didácticos, sin embargo en la actualidad se está utilizando como trabajo de investigación tratando, por

una parte, de explicar los fenómenos relacionados con la presión osmótica, gradiente de concentraciones, etc. Incluso se han sustituido los cristales columnares por tubos capilares para hacer llegar la disolución de las sales correspondientes a la disolución de silicato de sodio.^[9]

2D. La cristalización como fuente de calor

Se pueden conseguir disoluciones sobresaturadas de acetato de sodio que, al entrar en contacto con determinados materiales, cristalizan rápidamente desprendiendo calor. Este es el fundamento de determinados dispositivos que se comercializan para calentar bebidas como el café, o para calentar articulaciones (muñeca, rodilla, etc).

En un tubo de ensayo grande se mezclan 20 partes de acetato de sodio trihidratado con 3 partes de agua (medidos en masa), y se cierra con un tapón de goma. Se introduce en un vaso de agua caliente agitándose hasta la total disolución, obteniéndose una disolución sobresaturada de $\text{NaCH}_3\text{COO}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Se deja enfriar sin agitar, ya que al encontrarse la solución sobresaturada en estado metaestable, cualquier agitación provocaría la aparición de cristales. Si una vez frío se agita, de forma que la disolución entre en contacto con el tapón, se produce una rápida cristalización y se libera calor. El acetato de sodio trihidratado se puede sustituir por tiosulfato de sodio pentahidratado.

Esa disolución de acetato de sodio trihidratado también se utiliza para obtener formaciones cristalinas en forma de estalactita. Para ello, se disuelven en un matraz redondo 150 g de acetato de sodio trihidratado en 40 mL de agua destilada calentado lentamente a la llama de un mechero, mientras se agita el matraz circularmente, hasta disolución completa. A continuación se tapa el matraz para evitar que caiga polvo ambiental, lo que provocaría la cristalización. Esta disolución se puede mantener durante meses si se hace correctamente y el matraz está limpio, ya que como se ha indicado la presencia de impurezas o partículas daría como resultado la cristalización. Para la formación de las estalactitas, se colocan unos cristallitos de acetato en una cápsula Petri, y sobre ellos se va vertiendo poco a poco la disolución del matraz, la cual irá cristalizando instantáneamente a medida que va cayendo, formándose una columna de cristales que aumenta de tamaño a medida que se va añadiendo más disolución.

2E. Observación con el microscopio de la formación de cristales

Aunque la formación de cristales en la naturaleza es un proceso lento, es posible contemplar en el laboratorio el crecimiento de los mismos. Para ello, con un cuentagotas o una varilla se deja caer en un portaobjetos una gota de una disolución saturada de nitrato de potasio, pudiéndose observar a continuación a través del microscopio el crecimiento de cristales aciculares. Frankenheim (1801–1869), científico alemán especialista en cristalografía,^[10] mencionaba el hecho de que esas agujas se transforman convirtiéndose en romboedros: "si una aguja se toca con un romboedro se transforma rápidamente en este último", aunque no nos ha sido posible llevar a cabo tal comprobación.

Conclusiones e implicaciones didácticas

Las dificultades de los alumnos a la hora de adquirir el concepto de cristal son de sobra conocidas.^[11] Se trata de un caso claro en el que el significado cotidiano del término choca frontalmente con el concepto científico, de manera que los alumnos asumen el significado coloquial del término "cristal" e identifican como cristal todo aquello que tenga las características macroscópicas de los vidrios, no relacionando materia amorfa y materia cristalina con ausencia o no de ordenación. Por otra parte, la estructura de la materia cristalina resulta uno de los conceptos más difíciles de asimilar por los alumnos que, con frecuencia, sólo memorizan los dibujos de los textos sin llegar a comprenderlos.^[12]

Igualmente se han señalado^[13] los obstáculos que interfieren en la construcción de los conceptos de "vidrio" y "cristal", y como dichos obstáculos dificultan la comprensión de aspectos relacionados con los materiales que forman la Tierra y con los procesos que ocurren en ella. Para los alumnos, el proceso de cristalización equivale a un "secado" (en el caso de formación de rocas evaporíticas) o a un "endurecimiento" (en el caso de cristalización de magmas), y el concepto de "orden" lo asumen en el sentido de "clasificación", y por tanto los cristales no corresponden a una organización precisa de la materia.

Lo anterior nos indica que la puesta en práctica de experiencias como las anteriormente expuestas resulta de enorme importancia desde el punto de vista de la enseñanza-aprendizaje. Si, en palabras de Pozo,^[14] "lo que no se percibe, no se concibe", la realización de este tipo de trabajos prácticos permite que los alumnos observen y reflexionen acerca de procesos con los que no suelen interactuar en la vida cotidiana, y les ofrece la oportunidad de percibir cómo y por qué se producen, lo que repercute en una mejor conceptualización de los mismos.

Bibliografía

- [1] M. Martín Sánchez, J. G. Morcillo, M. T. Martín, *An. Quím.* **2005**, *101(3)*, 44–46.
- [2] A. M. Thayer, *Chem. Eng. News* **2007**, *18*, 17–30.
- [3] M.^a A. García Collantes, M. Martín, M.^a T. Martín, E. Silván, *Quím. Ind.* **1996**, *43*, 459–516.
- [4] M. Martín Sánchez, J. G. Morcillo, C. Reyero, M. T. Martín, *An. Quím.* **2006**, *102(2)*, 42–44.
- [5] A. Ballabh, D. Rivedi, P. Dadistar, P. Ghosh, A. Pramanik, V. G. Kumar *Cryst. Growth Des.* **2006**, *6(7)*, 1591–1594.
- [6] C. F. Davison, M. R. Slabaugh, *J. Chem. Ed.* **2003**, *80(2)*, 155–156.
- [7] J. A. Marks, *Sch. Sci. Review* **1977**, *58(204)*, 480.
- [8] J. J. Berzelius, en *Tratado de Química Mineral y Vegetal* Trad. Rafael Sáez y Palacio, Madrid, Imprenta de José María Alonso 1846–1852, t. II, p. 68.
- [9] M. Gross, *Ed. Chem.* **2003**, July, 88–89.
- [10] C. G. Gillespie, *Dictionary of Scientific Biography*, **1972–1980**, Charles Scribner's Sons, Vol. 5, p.124.
- [11] C. Reyero, *Docencia e Investigación* **1999**, XXIV, 2^a época (9), 129–142.
- [12] H. Durán, G. Gold, *Enseñanza de las Ciencias*, **1987**, n^o extra, 95–96.
- [13] H. Goix, *Aster*, **1995**, *20*, 105–138.
- [14] J. I. Pozo, M. P. Pérez, A. Sanz, M. Limón. *Enseñanza de las Ciencias* **1991**, *9(1)*, 83–94.

Experimento de química para el estudio de las reacciones ácido-base y oxidación-reducción con alumnos de bachillerato

M.^a Carmen Guillén Miró

El presente trabajo ha recibido el premio Salvador Senent otorgado por el grupo de Didáctica e Historia de la Química de la RSEQ

Resumen: El presente trabajo es un proyecto de innovación educativa y un experimento de Química que se ha llevado a cabo con alumnos de Bachillerato. Ha consistido fundamentalmente en la determinación de parámetros característicos, tales como acidez, azúcares reductores, vitamina C, índice de formol, contenido en zumo y en pulpa de los frutos cítricos más representativos de nuestra Región de Murcia. Ha servido para el estudio de ácidos y bases, reacciones de hidrólisis, y procesos redox. También se han realizado volumetrías de oxidación-reducción y se ha medido la variación del potencial del medio con el pH.

Palabras clave: Índice de formol, vitamina C, hidrólisis, volumetrías de oxidación-reducción.

Abstract: The present paper is an educative innovation project and an experience of Chemistry which has been carried out by students of a high school. They have determined characteristic parameters of citrus fruits, such as acidity, sugars, vitamin C, formol index, percentage of juice and flesh. Moreover this experience has been useful for studying acids and bases, hydrolysis reactions, pH, redox processes and also for measuring the variation of juice potential with pH.

Keywords: Vitamin C, formol index, hydrolysis, reduction and oxidation processes.

1. Introducción

Este trabajo ha sido concebido como una experiencia para que los alumnos de Bachillerato pudieran disfrutar de una química activa, alejando de ellos la idea de peligrosidad de los reactivos químicos y fomentándoles el espíritu crítico que debe acompañar a toda actividad científica.

En general, en Bachillerato el uso de los laboratorios es a menudo difícil por la imposibilidad de encajar las prácticas en los rígidos horarios oficiales. Con esta experiencia, se pretende demostrar cómo en Química es posible durante todo el curso escolar, realizar prácticas breves, que no exigen preparación excesivamente compleja y por supuesto carentes de peligrosidad. También ha servido para poner al alumno en contacto con las manipulaciones químicas, observando "in situ" la realidad que se estudia en los libros y concienciarlo de la utilidad de la asignatura en el análisis de sustancias.

2. Objetivos

Los objetivos didácticos que se pretendían alcanzar son los siguientes:

- Conectar la actividad del aula con el medio natural del entorno en cuanto al conocimiento de la composición principal de ciertos alimentos básicos.
- Fomentar en el alumnado el estudio crítico de la actividad científica.
- Establecer comparaciones entre los resultados obtenidos, al analizar un mismo parámetro en materiales diferentes.
- Estimular a los alumnos a que investiguen por sí mismos, busquen bibliografía y amplíen las determinaciones efectuadas.



M. C. Guillén

Departamento de Física y Química del I.E.S. Rector Fco Sabater de Cabezo de Torres (Murcia)

C-e: carmen.guillen2@educarm.es

Recibido: 08/01/2008. Aceptado: 16/05/2008.

- Demostrar la utilidad de la Química en el estudio del mundo que nos rodea, desmitificando los peligros de esta apasionante ciencia y dignificando la importante labor que los químicos desarrollan.
- Estudiar detalladamente ciertas reacciones ácido-base así como el mecanismo de los indicadores utilizados.
- Interpretar gráficas de valoración ácido-base.
- Comprender el significado de los términos fuerte y débil de los ácidos y bases e identificar razonadamente pares conjugados en diferentes reacciones realizadas.
- Reconocer en las diferentes reacciones realizadas el oxidante y reductor, los pares redox conjugados, la utilidad de los potenciales estándar y la evolución de los mismos con el pH.

3. Grado de consecución

En el presente trabajo se ha hecho un estudio exhaustivo de las reacciones de ácidos y bases y de los procesos de oxidación-reducción, que era el objetivo primordial del mismo. En este sentido se puede afirmar que los objetivos se han cumplido correctamente, que la experiencia ha sido positiva, y que los alumnos han podido disfrutar de una química activa tal y como se pretendía. Han desarrollado el sentido de la observación y de la rigurosidad científica, ya que cuando algún resultado no era muy correcto o alguna de las medidas efectuadas se desviaba de los límites adecuados se volvía a repetir.

Como contrapartida, hay que destacar el hecho de que al existir tan solo un pH-metro/potenciómetro alguna sesión práctica se ha ralentizado, ya que este instrumento de medida tenía que rotar de grupo en grupo y este retraso se ha tenido que recuperar en la siguiente sesión.

Hay que destacar que las siete sesiones programadas se han llevado a cabo correctamente, los alumnos han trabajado mucho y muy bien, los resultados científicos son acordes con los datos que aporta la bibliografía, y, desde el punto de vista didáctico, se han reforzado los conocimientos teóricos que se explican en clase y se han adquirido destrezas manipulativas con el material de laboratorio.

4. Determinaciones

Se han llevado a cabo las siguientes determinaciones experimentales:^[2]

Mediante una licuadora se ha extraído el zumo de los dife-

rentes frutos. Una parte de este zumo se filtra para analizar los azúcares, el índice de formol, la vitamina C. Sobre otra parte sin filtrar se determina la acidez, el pH y el porcentaje en pulpa. El contenido en zumo y pulpa se expresan en porcentaje en peso respecto del zumo total sin filtrar.

4.1

Las medidas de pH se han efectuado sobre una porción de zumo sin filtrar empleando un pH-metro Crison, modelo 507. Con ayuda de este instrumento, se ha medido también el potencial del medio.

4.2 Acidez

El contenido en acidez de los zumos cítricos se mide determinando la cantidad de NaOH necesaria para neutralizar el ácido existente en un cierto volumen de zumo. El punto de equivalencia, que se alcanza a pH = 8,1, se observa por el viraje del indicador fenolftaleína. La acidez se expresa como porcentaje del ácido presente en grandes cantidades. Para los zumos cítricos se expresa en porcentaje en peso de ácido cítrico presente en el zumo filtrado. Se relacionó este porcentaje con el pH del zumo en cuestión, estableciendo una comparación entre los diferentes zumos de los cítricos estudiados.

4.3 Contenido en pulpa

Para determinar el contenido en pulpa se ha utilizado una centrifugadora modelo Centrosix con dispositivo de seguridad y temporizador de 0 a 30 minutos. La centrifugación dura 10 minutos aproximadamente. La velocidad de la centrífuga es función del diámetro efectivo. Se ha efectuado esta operación sobre 10 mL de zumo sin filtrar, al término de la misma se ha medido el volumen de zumo centrifugado y por diferencia se calcula la cantidad de pulpa depositada en el fondo. Ambos resultados se expresan en tanto por ciento en peso respecto del zumo total.

4.4 Vitamina C

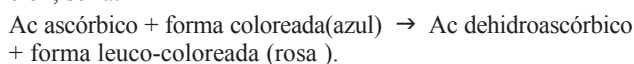
Para realizar esta determinación se han utilizado los siguientes reactivos:

- Disolución de ácido metafosfórico-acético (30g de ácido metafosfórico, 80 mL de ácido acético glaciar y agua destilada hasta 100 mL).
- Disolución de colorante (50 mg de sal sódica del 2,6 diclorofenol-indofenol, 40 mg de carbonato ácido de sodio y agua destilada hasta 200 mL).
- Disolución patrón de ácido ascórbico (100 mg de ácido ascórbico y agua destilada hasta 100 mL).

El procedimiento experimental ha sido el siguiente: Se añaden 5 mL de ácido metafosfórico-acético a 2 mL de disolución recién preparada de ácido ascórbico, que contenga 50 mg/100mL, y se valora rápidamente con el colorante hasta la aparición de un débil color rosa estable.

Para valorar la muestra se diluyen 10 mL de zumo a 100mL y de aquí se toman 2 mL, se añaden 5 mL de ácido metafosfórico-acético, se realiza la valoración con la disolución del colorante hasta la aparición de un débil color rosa debido a la reducción por el ácido ascórbico. La reacción que es cuantita-

tiva y prácticamente específica para esta sustancia en disolución, sería:



Los alumnos realizaron los cálculos de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

Disolución patrón de ascórbico $V_p \cdot M/1000 = g \text{ de ascórbico} / M$
 Disolución problema de zumo $V_m \cdot M/1000 = g \text{ de Vit C} / M$
 $V_p =$ volumen de la disolución patrón y $V_m =$ volumen de la disolución de muestra

Se calculan de esta forma los gramos de vitamina C del zumo en cuestión. Los resultados se expresan en mg/100 mL de zumo.

4.5 Índice de formol

Esta determinación se basa en la formación de compuestos ácidos al reaccionar el formaldehído sobre los aminoácidos neutros de los zumos cítricos. Los reactivos que se han utilizado son:

- Disolución de NaOH 0,1 N y 0,25 N
- Disolución de formaldehído al 35 %

Sobre 10 mL de zumo filtrado y diluido, se añade gota a gota la cantidad de NaOH 0,25 N necesaria para que el pH de la mezcla quede situado entre 6 y 7. Posteriormente se añade NaOH 0,1 N hasta alcanzar un pH = 8,1. A continuación se añaden 10 mL de formaldehído que han sido previamente ajustados a pH 8,1 y se efectúa una nueva valoración con la ayuda del pH-metro. La cantidad de disolución de NaOH 0,1 N utilizada, expresada en mL de este compuesto y referida a 10 mL de zumo, es el índice de formol de la muestra analizada.

En esta determinación se estudiaron y repasaron los grupos funcionales de las sustancias que intervienen.

4.6 Azúcares

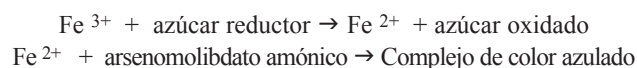
Esta determinación se realizó cuantitativamente y cualitativamente. Para la determinación cuantitativa se ha utilizado un colorímetro portátil modelo 4002, provisto de cinco filtros y se ha medido la absorción de la muestra a 515 nm. Los reactivos utilizados han sido:

- Disolución A (160 g de carbonato de sodio anhidro, 150 g de hidrógeno fosfato de sodio heptahidratado, 4 g de hexaciano hierro III de tripotasio y agua destilada hasta 1 litro).
- Disolución de arsenomolibdato amónico (25 g de molibdato amónico tetrahidratado, 3 g de hidrogenoarseniato de sodio, 20 mL ácido sulfúrico concentrado, agua destilada hasta 500 mL).
- Ácido sulfúrico al 5% en volumen.

El procedimiento seguido fue: se añaden 1 mL de zumo de frutos, 6 mL de la disolución A en tubo de ensayo y se calienta suavemente al baño María durante 10 minutos. Se enfría, se añaden 10 mL de sulfúrico al 5% y 4 mL de arsenomolibdato amónico, se lleva a un matraz de 100 mL y se completa el volumen con agua destilada. Posteriormente se mide la absorción a 515 nm.

Con esta prueba se ha estudiado la acción de los azúcares reductores (glucosa y fructosa) sobre el Fe^{3+} presente en la disolución A. En caliente, a $100^{\circ}C$ y durante 10 minutos ambos azúcares se oxidan en la misma proporción y el Fe^{3+} se reduce a Fe^{2+} , al añadir arsenomolibdato se produce un complejo de color verde-azulado, cuya intensidad de color es proporcional a la cantidad de azúcar.

Las reacciones que tienen lugar son:



La cantidad total de azúcares reductores contenidos en la muestra se ha calculado, haciendo uso de la expresión: $A = D \cdot L / 0,331$ (métodos oficiales de análisis de la A.O.A.C.)^[2] en donde:

A = azúcares reductores totales, L = lectura de la absorción, D = factor de dilución.

Esta prueba se realizó también cualitativamente utilizando el licor de Fehling,^[3] formado por dos disoluciones: A (70 g de sulfato de cobre (II). 5 H_2O y agua destilada hasta 1 litro de disolución). B (350 g de tartrato de sodio y potasio, 100 g de hidróxido de sodio y agua destilada hasta 1 litro de disolución). Este método consiste en la reducción por el azúcar de los iones Cu^{2+} a Cu^+ . En medio básico los iones Cu^+ forman un precipitado de óxido de cobre (I) de color rojo ladrillo. Se realizó la prueba sobre los diferentes zumos de frutos y sobre glucosa pura. La reacción que tiene lugar es la siguiente:



En medio básico se forma un precipitado rojo de Cu_2O .

5. Metodología y resultados

La metodología científica empleada se ha basado en dos aspectos fundamentales: a) determinación de datos experimentales. b) interpretación de estos datos y ordenación de los mismos de forma coherente, rigurosa y sistemática.

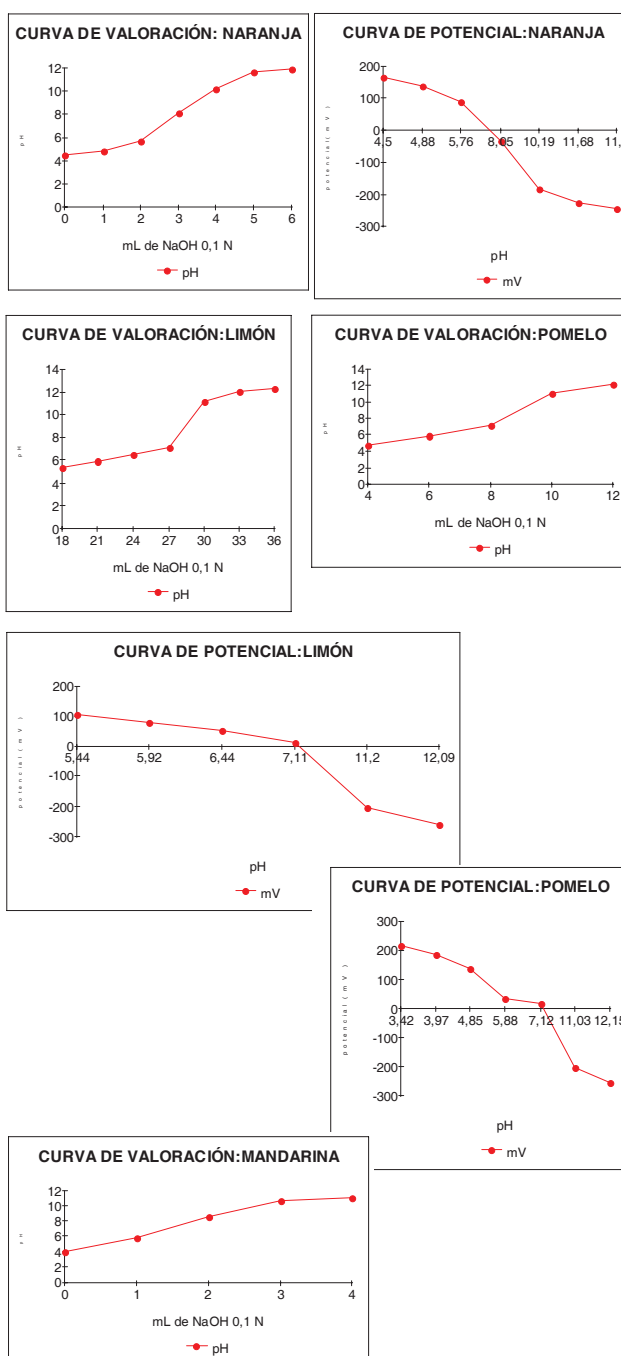
La metodología pedagógica se ha planteado de acuerdo con los contenidos desarrollados y los objetivos prefijados, de forma que el alumno desarrolle una serie de capacidades que se detallan a continuación:

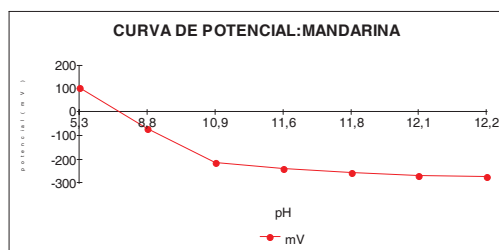
- Observación.
- Manejo de técnicas y operaciones de laboratorio.
- Reconocimiento de la precisión del trabajo en laboratorio.
- Recopilación de datos para la obtención de parámetros característicos de los frutos estudiados.
- Comunicación de resultados obtenidos y puesta en común de los mismos con el resto de alumnos de la clase.
- Interpretación de resultados y valoración de los mismos.
- Juicio crítico sobre los datos obtenidos.
- Realización e interpretación de gráficas.

A continuación se exponen los resultados de los análisis que se han realizado sobre los diferentes frutos.

	NARANJA	LIMÓN	POMELO	MANDARINA
Zumo(%)	47,1	54,7	51,1	41,6
Pulpa(%)	5,9	4,7	4,4	18,3
Densidad (g/cm ³)	1,05	1,03	1,05	1,09
pH	3,6	2,5	3,0	4,0
Acidez(%)	1,9	6,3	2,7	1,6
Vit C (mg/100mL)	50,2	37,6	38,9	43,9
Azuc Red(%)	2,2	1,5	1,6	2,4
I.F(mLNaOH 0,1N/10mL zumo)	0,9	2,3	1,5	2,0

Las gráficas siguientes muestran la variación del pH y del potencial de los diferentes zumos al añadir NaOH 0,1 N





6. Conclusiones

Este experimento realizado sobre frutos cítricos ha sido, como ya se ha expuesto en párrafos anteriores, útil para el estudio de una química activa en la que se han utilizado diversas sustancias, se han estudiado sus reacciones químicas, y se han aplicado al conocimiento de nuestro entorno ambiental. Se pretendía entre otras cosas reivindicar la química como asignatura especialmente formativa, alejando los defectos con los que frecuentemente se enseña química: abuso de ejercicios de formulación, aprendizaje de memoria de leyes, estudio de estructuras que no corresponden a la realidad, sofisticados procesos de oxidación-reducción que a veces tampoco se dan en la práctica.

Se han cumplido los objetivos conceptuales propuestos, en cuanto a una correcta y diferenciada comprensión de los conceptos de ácido-base, así como de su fuerza o debilidad relacionándolos con su disociación y estructura. Al conocimiento de este tipo de sustancias por su comportamiento en disolución, de la escala de pH y de los indicadores y su mecanismo de actuación, relacionándolos con la teoría y experimentación volumétrica. Se ha relacionado la acidez de los diferentes zumos cítricos con el pH, estableciendo comparaciones entre ellos, igualmente se ha hecho con el contenido en azúcares reductores.

Se ha podido estudiar el concepto de potencial y su relación con el pH del medio. Se han estudiado reacciones de oxidación-reducción, haciendo una distinción entre oxidantes y reductores. También se ha hecho hincapié sobre la energía asociada a las reacciones químicas.

Se han realizado gráficas y cálculos por parte de los alumnos, que han trabajado correctamente, con dedicación, puntualidad y orden. La siguiente fotografía muestra un momento de su trabajo.



Con este experimento se pretendía contribuir a la mejor formación del alumno y a su iniciación en el trabajo de investigación científica. Han utilizado las curvas de valoración por ellos obtenidas para la determinación del punto de equivalencia por el método gráfico.

Hemos puesto de manifiesto nuevamente la importante conexión entre estas dos ciencias experimentales, la Física y la Química, en el empleo del fotocolorímetro para estudiar la absorción de la muestra a una longitud de onda determinada, relacionándola con la concentración de dicha muestra.^[2]

Se ha aprovechado para el estudio de los grupos funcionales de las sustancias orgánicas, que intervienen en los procesos utilizados, y también para valorar la importancia en la alimentación humana de determinadas sustancias presentes en los zumos estudiados.

Desde el punto de vista científico ha servido para constatar resultados con las aportaciones bibliográficas existentes sobre este tema.^[2] En este sentido hay que destacar que los resultados de los análisis efectuados concuerdan con los datos obtenidos por diferentes investigadores sobre el tema de los cítricos.^[1]

Este trabajo aporta a los alumnos de Bachillerato, tan próximos a llegar a las aulas universitarias, donde deberán enfrentarse a complicadas prácticas, manejo de material instrumental etc, una cierta seguridad con la confianza de un trabajo bien realizado y a conciencia.

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a la Consejería de Educación, Ciencia e Investigación de la Región de Murcia, a la Dirección General de Innovación Educativa por la ayuda económica que nos ha facilitado la posibilidad de llevar este proyecto a la práctica. También nuestra consideración al Centro de Profesores y Recursos nº 1 de Murcia, por la supervisión del mismo y al grupo de Didáctica e Historia de la Química de la Real Sociedad Española de Química que nos ha otorgado el Premio " Salvador Senent".

Bibliografía

- [1] O. Carpena, F. Romojaro y A. León, *Composición mineral del zumo de limón murciano*. Memoria I.O.A.T.S. **1973**.
- [2] M. C. Guillén Miró, *Aspectos biológicos y tecnológicos de la conservación de limón*, Tesis Doctoral, Cebas, Murcia. **1978**, 401-413.
- [3] American Chemical Society, *Química un proyecto de la ACS*. Reverté, Barcelona **2005**.

Evolución histórica de algunas técnicas de trabajo en la química de los productos naturales orgánicos

Juan Ramón Herrera Arteaga^{a*} y Álvaro Díaz Torres^b

Resumen: En el presente artículo los autores pasan revista a la evolución histórica de varias técnicas de trabajo en laboratorio, especialmente en el campo de la Química Orgánica, priorizando en aquellas tendentes a la determinación estructural de las moléculas. Se finaliza con dos ejemplos históricos en los casos de la Penicilina y los Esteroides.

Palabras clave: Química Orgánica, productos naturales, técnicas de laboratorio, penicilina, esteroides.

Abstract: We are presenting in this article the historical evolution of some Organic Chemistry laboratory techniques, focusing mainly in the ones used for the determination of the structure of molecules. We will finish with two historical examples like the structure of the Penicillin and Steroids.

Keywords: Organic Chemistry, natural products, laboratory techniques, penicillin, steroids.

Los productos naturales

La denominación de *Productos Naturales* se aplica a aquellos compuestos orgánicos que se encuentran en la naturaleza en los organismos vivos, sean plantas o animales. La variedad de tipos de productos naturales orgánicos, así como su número, son realmente inmensos. Los productos naturales intervienen en una complicada variedad de funciones del organismo en que se encuentran. Pueden estar constituyendo una sustancia estructural del organismo, pueden determinar su color; ser tóxicos y servir para protegerlo de sus enemigos; intervenir en procesos metabólicos, reproductivos, u otros procesos vitales del organismo; o constituir curiosos subproductos, de función biológica desconocida. Debido a su importancia y desafiante variedad, los productos naturales han fascinado a los químicos orgánicos desde el comienzo de la Química Orgánica como ciencia, y muchos de los descubrimientos básicos más importantes de ésta se hicieron en el campo de la investigación de los productos naturales.^[1]

Sin duda fue la necesidad vital de subsistir lo que llevó al hombre, además de a buscar alimentos para aliviar el hambre, a conseguir sustancias para calmar el dolor. Probablemente fueron estos motivos primarios los que condujeron a observar la conducta de los animales salvajes para, basado en ello, establecer algo más tarde la primera clasificación útil de las plantas, diferenciando cuáles eran beneficiosas para su vida y cuáles debía evitar por ser venenosas o perjudiciales para su salud. Diversas culturas, tanto del Viejo como del Nuevo Mundo, han dejado señas evidentes del uso de las plantas para variados fines.



J. R. Herrera

A. Díaz

^{a*} Departamento de Física y Química. I.E.S. Adeje. c/ La Cruz, 45. 38670. Los Olivos. Adeje (Tenerife).

^b Departamento de Física y Química. I.E.S. Tomás de Iriarte. c/ Diego de Almagro, 1. 38010. Santa Cruz de Tenerife.

C-e: jherarte@gobiernodecanarias.org;
adiator@gobiernodecanarias.org

Recibido: 19/03/2007. Aceptado: 16/05/2007.

La consolidación de la Química Orgánica

La Química Orgánica, tal como hoy la conocemos, arranca de las postrimerías del siglo XVIII en que se hizo por primera vez el esfuerzo de aislar sustancias orgánicas puras en lugar de extractos. Durante el período de 1769 a 1786, el alemán de nacimiento, C. Scheele (1742–1786), que vivió y trabajó como boticario en Suecia, aisló diversos compuestos orgánicos puros a partir de fuentes naturales, como el *ácido tartárico*, el *láctico* o el *glicerol*, y llevó a cabo estudios químicos sobre ellos. En la historia de la Química Orgánica un punto de inflexión se produjo en 1828, año en que el químico F. Wöhler (1800–1882), calentando accidentalmente el compuesto cianato amónico, obtuvo una sustancia blanca, la urea, un compuesto propio de la orina, sin participación de ningún organismo vivo. Posteriormente, en 1843–4, H. Kolbe preparó ácido acético a partir de sustancias completamente inorgánicas.

A partir de entonces, uno de los trabajos más comunes e importantes en Química Orgánica ha sido determinar la fórmula estructural de un compuesto recién aislado de una fuente natural o que se ha sintetizado.^[2]

En ese momento, ya se disponía de un instrumental, aparatos y técnicas que, junto a importantes desarrollos teóricos, iban a permitir, en pocos años, un gran despegue de la Química Orgánica. La herencia recibida de la alquimia, sobre todo su parte material y técnica, los trabajos de J. von Liebig (1803–1873) sobre el análisis elemental orgánico iniciado por A. Lavoisier, en 1784, el concepto de isomería introducido por J. J. Berzelius (1823), la representación de edificios moleculares iniciada por F. A. Kekulé (1858) y la destrucción de la doctrina de la fuerza vital realizada por Wöhler y Kolbe al obtener por síntesis numerosos compuestos orgánicos, iba a darle el empujón que en pocos años iban a transformarla en una espléndida y próspera ciencia.^[3]

Hacia la mitad del siglo XIX, los químicos ya eran capaces de determinar los elementos y radicales presentes en un compuesto orgánico. Asimismo, poseían métodos para sintetizar un compuesto a partir de otros más sencillos. Un aspecto, sin embargo, se resistía a todos sus esfuerzos: la estructura de los compuestos orgánicos. Se sabía, por ejemplo, que tanto el alcohol etílico como el dimetiléter tenían la misma fórmula (C_2H_6O), pero sus propiedades eran muy diferentes. La diferencia entre ellos debía estar en la forma en que estaban ordenados sus átomos esto es a la estructura de sus moléculas.

Los químicos se enfrentaban a un problema excesivamente difícil para la época. Querían entender las estructuras de las moléculas orgánicas, pero el único medio de que disponían para investigar tales estructuras se basaba en las reacciones químicas que las transformaban en otras que, a su vez, la mayoría de las veces, les eran también desconocidas. Los caminos que seguían eran ciertamente tortuosos. Finalmente, en 1857, dos hombres, Kekulé en Heidelberg y Couper en La Sorbona, en París, introdujeron la "tetraatomicidad" del carbono (término propuesto por Kekulé) y una cierta representación de las moléculas mediante fórmulas gráficas.

Por otro lado, el desarrollo de nuevos medicamentos de laboratorio, extraídos de plantas o sintetizados se remonta a comienzos del siglo XIX, cuando los químicos aislaron por primera vez componentes tales como la morfina de la Adormidera (*Papaver somniferum*), o la cocaína de la Coca (*Erythroxylum coca*). A partir de este momento, los científicos hicieron avances tremendos para comprender, por un lado, el efecto que ciertas sustancias químicas aisladas tienen sobre el cuerpo y, por otro, el funcionamiento del cuerpo sano o enfermo.

Desde la década de 1860 los científicos, como Louis Pasteur, empezaron a identificar los microorganismos responsables de las enfermedades infecciosas, como la tuberculosis o la malaria. Era natural que el primer objetivo de los investigadores fuera el de hallar medicinas que atacaran directamente a los microorganismos como medio de librar al cuerpo de la amenaza. Esto condujo, por ejemplo, al descubrimiento por A. Fleming, en 1928, de la penicilina. Sin embargo, aunque los científicos del siglo XX fueron los primeros en evaluar científicamente los antibióticos, no fueron los primeros en usarlos. Los mohos antibióticos habían sido cultivados y utilizados contra las infecciones en el antiguo Egipto, en el Perú del siglo XIV y en la medicina tradicional europea.

En las décadas posteriores a la segunda guerra mundial, cuando los antibióticos empezaron a usarse, parecía que comenzaba una nueva era en la que las infecciones serían superadas y las enfermedades mortales como la sífilis, la neumonía o la tuberculosis dejarían de estar entre las principales causas de muerte en el mundo desarrollado. La medicina moderna también brindó otras drogas sumamente eficaces como los Esteroides y los antiinflamatorios.

La herencia recibida

Por su relación e importancia en la aparición de la Química Orgánica, hagamos referencia a algunos de los hitos en la evolución de la forma de entender la enfermedad y su tratamiento.

Aunque se podría retroceder aún más en el tiempo, empezemos por Pedáneo Dioscórides (40–90 d.C.), cirujano militar romano en la época de los emperadores Nerón y Vespasiano, que nos legó el primer tratado europeo de herboristería, *De Materia Medica*, en el que estudia las partes activas de casi 600 plantas. Este texto ejerció una enorme influencia sobre la medicina occidental (Figura 1).

Por su parte, Galeno, médico del emperador romano Marco Aurelio, nacido en Pérgamo (131–201 d.C.), aprovechando la oportunidad que le brindó el ser quien atendía a los gladiadores en sus graves lesiones, aprendió anatomía y los mejores remedios para la curación de las heridas. Escribió cientos de libros, en los que expuso sus postulados sobre los principios de una farmacología racional, que tanta influencia tendrían posteriormente. Sus ideas se basaban en la existencia de ali-



Figura 1. Portada del tratado de Dioscórides, De Materia Medica.

mento, veneno y medicamento: el primero, que servía para el mantenimiento y desarrollo del organismo y que fundamentalmente tenía un origen animal; el veneno, que era el causante de alteraciones negativas en el cuerpo y tenía un origen principalmente mineral; y el medicamento o remedio, que producía en el cuerpo alteraciones positivas o beneficiosas, y era de origen vegetal. Estos postulados, sin grandes modificaciones, se mantendrían durante siglos. En las boticas galénicas se podían encontrar cantidades de medicamentos elaborados a partir de las distintas partes de las plantas. Así, a fin de obtener los principios activos de las plantas, éstas se manipulaban y transformaban de diversas formas. Era habitual, por ejemplo, el sumergir las plantas en agua durante algún tiempo (*maceración*), o hervirlas en agua (*cocimiento*), o añadirles agua hirviendo (*infusión*) e incluso, exprimir aquellas con alto contenido acuoso.

En la Baja Edad Media,^[4] aparece el libro *Consideraciones sobre la Quintaesencia*, atribuido a Ramón Llull (1232–1316) (Figura 2) y a Johannes de Rupescissa (1300–1365), que vino a enriquecer los procedimientos y técnicas de preparación de medicamentos. La *quintaesencia* del vino, el alcohol, pasa a ocupar un lugar primordial. La extracción alcohólica de las diferentes partes de las plantas, permitió la obtención de muchas sustancias, y usarlas como medicamentos. Todo ello favoreció el desarrollo de las técnicas de *destilación*, la aparición de licores, aguardientes, etc., y la consiguiente renovación de los métodos de trabajo farmacéutico.



Figura 2. Ramón Llull, predicador mallorquín

De enorme influencia fue la aportación de H. Brunschwygh, médico alquimista, fallecido después de 1534, que escribió varios tratados sobre la destilación. Una nueva concepción subyace en ellos: las esencias obtenidas por destilación son los verdaderos principios activos de los medicamentos. El objetivo primordial ya no es sólo *mezclar*, sino *extraer* y formar nuevos compuestos.

El principal impulsor de estas nuevas ideas fue Paracelso (1493–1541) (Figura 3), que defiende que el objetivo de la alquimia no debe ser el descubrimiento de técnicas de transmutación, sino la obtención de remedios para curar las enfermedades, es decir, que desplaza el centro de interés de la alquimia, el oro, hacia preparación de medicamentos. Una de sus aportaciones fue la de incluir a los minerales como fuentes de medicamentos.^[5]



Figura 3. Paracelso, alquimista y médico. Defendió el uso de minerales en medicina.

La alquimia apuntaba cada vez más hacia una etapa de claridad y racionalidad.^[6]

Seguidor de Paracelso, aunque menos imbuido de superstición, fue el médico alemán Andreas Libavius (1550–1616) (Figura 4), que, en 1597, publicó su obra *Alchemia*, en la que, con un estilo claro y conciso, primero describe los instrumentos, después las operaciones, y, por último, expone las sustancias y sus propiedades. Debió haber constituido un instrumento muy valioso para aquellos que desearon aprender una práctica técnica. Para hacernos una idea, en dicha obra define la alquimia como "el arte de perfeccionar los precipitados y extraer esencias puras de los cuerpos mezclados por medio de la separación de sus materias". Sugirió que las sustancias minerales pueden reconocerse por la forma que adoptan los cristales originados al evaporarse sus disolventes (*crystalización*). Es de destacar que fue Libavius quien proporciona las instrucciones para la preparación de ácidos fuertes.



Figura 4. Andreas Libavius, autor de *Alchemia*.

En el siglo XVII, las operaciones y técnicas utilizadas en la obtención de medicamentos se diversifican. Se hacía preciso ir separando las partes más groseras de los materiales para alcanzar, tras varias operaciones, el componente más puro. Aparte de la *pulverización*, *fusión* y *calcinación*, la *sublimación* y, sobre todo, la *destilación* (Figura 5), siguen siendo las más empleadas, sin embargo, se complementan con otras técnicas como: la *decantación* y la *filtración*, para separar los componentes sólidos; la separación de los aceites procedentes

de la primera destilación; la *destilación circular*, con el fin de purificar aún más un destilado; y la *extracción seca* de las partes más sutiles. Todo esto obligaba a disponer de muy diferentes aparatos. Así en un laboratorio de la época se podían encontrar almireces, morteros, tamices, filtros, embudos, baños de agua, hornos, alambiques, crisoles, etc. Se obtenían así una gran variedad de los denominados medicamentos químicos que tomaban la forma de *aceites*, *extractos*, *elixires*, *esencias*, *espíritus*, *tinturas*, y otros, procedentes de los tres reinos de la naturaleza.^[7]

El desarrollo de nuevos materiales y de métodos de medición cada vez más cuidadosos y precisos permitiría que, a partir del siglo XVIII, Lavoisier sentase las bases de la moderna Química.

En consecuencia, desde la perspectiva de la Química, es en el terreno práctico, en la invención y desarrollo de aparatos, instrumentos y técnicas, donde la alquimia realiza sus aportaciones más relevantes.



Figura 5. Torre de Mattioli, que permitía destilar grandes volúmenes de agua.

La determinación estructural de un compuesto orgánico. Evolución de los procesos físicos y químicos

1) Obtenida por el químico orgánico la sustancia objeto de estudio, ésta, o bien se trata de un compuesto ya descrito, y el trabajo se concretaría en su identificación, o bien es una sustancia nueva, y entonces habría que caracterizarla.

Si ya se ha descrito anteriormente, sólo se necesita demostrar que dicha sustancia es idéntica a la ya conocida. Por el contrario, si el compuesto es nuevo y no ha sido descrito antes, se debe desarrollar una prueba estructural mucho más elaborada. Aproximémonos a dicha problemática.

Lo primero que ha de hacer el químico es *aislar* y *purificar* la sustancia y determinar algunas de sus propiedades físicas, tales como su *punto de fusión*, *de ebullición*, *índice de refracción*, *solubilidad* en varios disolventes, etc. En la actualidad, además, realizaría un análisis espectroscópico de la misma, en particular el *ultravioleta (UV)*, el *infrarrojo (IR)* y el *resonancia magnética nuclear (RMN)*. Por su parte, el *espectro de masas (EM)* le proporcionaría una masa molecular muy precisa y la técnica de la *difracción de rayos X* la posición de los diferentes átomos en su molécula, a condición de que la sustancia sea cristalina.

Un *análisis elemental* le permitiría conocer los elementos químicos que están presentes y su fórmula empírica que, combinada con la masa molecular ya obtenida, permitiría obtener su fórmula molecular.

El químico se enfrenta con una difícil, pero atractiva, tarea: tiene ante sí un compuesto nuevo y debe comprobar su estructura.

Es el momento de estudiar su comportamiento frente a diferentes reactivos, de realizar una *degradación*, o sea, desmenuzar la molécula, identificar los fragmentos y deducir cuál debe haber sido la estructura original.

Para confirmar toda prueba estructural, debería *sintetizar* la sustancia desconocida por un método que no deje dudas acerca de su estructura.

2) Prestemos, ahora, atención a algunos aspectos relevantes de la evolución de los anteriores procesos:

a) Generalmente, el *aislamiento* y la *purificación* de las sustancias consumen gran parte del tiempo y del esfuerzo del químico. El aislamiento y purificación de los compuestos orgánicos son aspectos decisivos de cualquier investigación experimental en Química Orgánica, ya se refiera a la determinación de la estructura de un producto natural, a la síntesis de un antibiótico o al estudio fundamental de una reacción orgánica. Se comprende que los procedimientos empleados en el aislamiento y en la purificación sean a menudo similares, ya que el aislamiento es, en esencia, una purificación. La elección de un proceso particular para el aislamiento o la purificación viene determinada por la naturaleza física o química de la sustancia en cuestión, con la restricción importante de que el proceso en sí no debe alterar químicamente el producto final deseado.

Como ya se ha indicado, muchos son los procedimientos que los alquimistas ya utilizaban de forma sistemática.



Figura 6. Frederick Sanger, Premio Nobel en 1958, por su trabajo sobre la estructura de las proteínas.

Quizás el más importante de todos los métodos de separación sea el *cromatográfico*, que ha sido desarrollado para casi todo tipo de compuestos. La técnica de la cromatografía, introducida inicialmente por el botánico ruso Mijail S. Tsvett (1872–1919), vino a revolucionar el trabajo experimental de los químicos orgánicos.^[8] Aunque en un principio pasó desapercibida, a comienzos de los años cincuenta, fue la técnica que permitió a F. Sanger, aislar cada uno de los cincuenta aminoácidos que componían la insulina.

La técnica de la cromatografía, que se ha venido perfeccionando desde entonces hasta nuestros días, ha sido desarrollada para casi todo tipo de compuestos. En la actualidad, varias son las técnicas cromatográficas al uso: la de papel, la de capa fina y la de columna, entre las más habituales, siendo la de gases (CG) y la líquida de alta presión (HPLC) las más sofisticadas.

La cromatografía es considerada uno de los mayores triunfos para la investigación química.

Otro método de separación, que también tuvo especial

importancia en la separación y purificación de proteínas, fue ideado por el químico sueco A. W. K. Tiselius (1902–1971), quien, en 1927, ideó un método, la *electroforesis*, para separar las moléculas gigantes en base a las distribuciones de carga eléctrica sobre la superficie molecular.

b) Fue Lavoisier quien, en 1784, ideó el primer método de *análisis elemental*. Consistió en quemar una muestra de un compuesto orgánico, recogiendo y analizando los productos de combustión y, aunque tenía una precisión limitada, fue capaz de investigar la presencia de carbono e hidrógeno y de dar una somera idea de la cantidad presente de cada uno de ellos. Posteriormente, durante los años de 1811 a 1831 se desarrollaron mejores métodos analíticos, principalmente por Gay-Lussac, Thenard y Dumas en París; Berzelius en Estocolmo y von Liebig en Giessen, Alemania. Los químicos aprendieron a determinar no sólo la clase de elementos presentes en un compuesto, sino también las proporciones en que se encontraban: se partía de una cantidad determinada de sustancia y se recogían y pesaban el dióxido de carbono y el vapor de agua, productos de su combustión, con lo que ya se podía calcular la proporción de carbono e hidrógeno; con las aportaciones de Dumas y de Kjerdahl se pudo determinar la cantidad de nitrógeno; los demás elementos se transformaban convenientemente al estado iónico (haluros, sulfatos, fosfatos, etc.). La proporción de oxígeno se podía calcular por diferencia.

La desventaja del método de von Liebig en su forma original consistía en que se necesitaban 0,5 a 1,0 g de sustancia para cada análisis. El aislamiento de un compuesto orgánico en estado de alta pureza a partir de un producto natural era y es, con frecuencia, muy difícil y muchos compuestos que se han estudiado en los últimos años sólo han sido asequibles en cantidades mucho menores que las necesarias para ese análisis. Normalmente, el material disponible para los análisis era muy escaso, de modo que los análisis eran inciertos en el mejor de los casos, e imposibles muchas veces.

Fue el químico austriaco Fritz Pregl^[9] (Figura 7), en 1911, quien introdujo una eficaz técnica de microanálisis. Utilizando el método básico de von Liebig, pero perfeccionando el diseño de finas piezas de vidrio y de los distintos instrumentos y accesorios, especialmente la sensibilidad de la balanza empleada en el pesado. Pregl pudo perfeccionar el método hasta el punto de poderse realizar análisis con sólo 3–4 mg de sustancia. Los análisis de muestras pequeñas, hasta entonces impracticables, se convirtieron ahora en un proceso muy exacto.

Con el análisis elemental se puede obtener la *fórmula empírica*, es decir, la fórmula que expresa la relación correcta de los elementos mediante el menor grupo posible de



Figura 7. Fritz Pregl (1869–1930), introductor del microanálisis.

números enteros. La fórmula real, la *fórmula molecular* puede ser un múltiplo de aquella y, para ello, se necesita conocer la *masa molecular* del compuesto.

La determinación de la masa molecular de una sustancia gaseosa descansaba en determinar la masa de sustancia contenida en un volumen conocido (método de Dumas), o en hallar el volumen de gas producido por una masa dada de sustancia (método de Victor Meyer). Por otra parte, las propiedades coligativas de las disoluciones, al depender del número de moléculas de soluto disueltas en una masa dada de disolvente, permitían hallar la masa molecular de la sustancia disuelta. Los más habituales fueron los métodos basados en la disminución de la presión de vapor, en el descenso del punto de congelación y en la elevación del punto de ebullición, necesiándose para ello disponer de termómetros con una precisión de una centésima de grado. Un tipo de termómetro que proporcionaba una precisión de 0,002 °C, debido al alemán E. Beckmann (1853–1923), vino a resolver tal dificultad.

Es de señalar, por haber sido muy utilizado, hasta la aparición de los espectrómetros de masas, en los laboratorios de productos naturales, el *método del alcanfor de Rast*. Esta técnica, aplicable a muchas sustancias orgánicas solubles en el alcanfor, tiene la ventaja de que puede realizarse con un termómetro ordinario, que aprecie la décima de grado.

A medida que avanzó el siglo XX fueron introduciéndose métodos físicos que utilizaban la absorción de la luz, los cambios en la conductividad eléctrica y otras técnicas, hasta la aparición del instrumento denominado *espectrómetro de masas*.^[10] En este aparato es necesario ionizar las moléculas y obtener los iones formados en fase gaseosa. Actualmente, existen diferentes técnicas para realizarlo, tales como: Impacto electrónico (EI), Bombardeo con átomos rápidos (FAB), Electrospray (ESI) o Desorción/ionización por láser asistida por matriz (MALDI). Los iones generados son acelerados hacia un analizador y separados en función de su relación masa/carga. De las masas de esos iones es posible deducir la fórmula molecular exacta de la molécula original.

c) Los métodos cuyo fundamento son las *relaciones que existen entre los datos de tipo estructural y las propiedades físicas* revolucionaron el trabajo de investigación no sólo sobre el conocimiento de estructuras moleculares, sino también, sobre el análisis y los métodos de preparación de las sustancias, y ello, gracias a que, estos métodos permitían: la obtención de información más precisa acerca de una estructura molecular que la lograda por los métodos clásicos; la adquisición de dicha información en poco tiempo y registrada en una gráfica; la utilización de una cantidad de muestra pequeña que podía, generalmente, recuperarse; el análisis de mezclas complicadas de compuestos íntimamente relacionados; el descubrimiento de impurezas; un seguimiento continuo de los diversos procesos; la detección, identificación y medida de la concentración de intermedios de vida corta, cuya existencia era sólo especulativa hasta no hace mucho; en definitiva, el examen de un sistema sin interferir en su composición.

De hecho, muchos de los recientes éxitos en la determinación de estructuras en gran número de compuestos naturales, de gran complejidad, no se habrían logrado sin el empleo de estos métodos.

Fue desde finales del primer tercio del siglo XX, cuando se empezaron a emplear radiaciones electromagnéticas de longitudes de onda muy diferente para investigar diversos aspectos de la estructura molecular.

Los *espectros visible y ultravioleta*,^[11] cuya zona utilizable está comprendida aproximadamente entre 200 y 780 nm, están asociados a la transición de niveles electrónicos de energía. Por encima de 200 nm, la excitación de los electrones de orbitales p, d y π , y en especial de sistemas conjugados π , producen espectros útiles y medibles con facilidad. Fueron estudiados con dedicación durante los años 1930–1940, consiguiéndose una instrumentación adecuada alrededor de 1950, perfeccionándose constantemente.

Los principios del *espectro infrarrojo*^[12] fueron desarrollados principalmente en 1940; espectroscopios, que permitían hacer uso de la absorción, por parte de la sustancia a analizar, de la radiación electromagnética entre 2,5 y 35 μm , dando como resultado las vibraciones, bien de los átomos, de los enlaces individuales o de unidades estructurales superiores; fue a partir de 1950, cuando los sencillos instrumentos fueron adquiridos por muchos laboratorios.

El conocimiento del sistema conjugado, obtenido por el espectro ultravioleta, unido al de los grupos funcionales, aportado por el espectro infrarrojo, proporciona una visión considerable de los elementos estructurales que forman la estructura total. Sin embargo, esa información, no siempre da una idea muy clara de los "alrededores" y de la distribución relativa de estos elementos. Este conocimiento, afortunadamente, pudo ser conseguido por medio del espectro de resonancia magnética nuclear.

La *resonancia magnética nuclear*^[13,14] fue desarrollada desde mediados de 1950 con un crecimiento espectacular. Muchos laboratorios adquirieron aparatos al final de 1950 y el progreso en ellos continúa imparable hoy en día. La *resonancia magnética nuclear* utiliza las longitudes de onda más largas de la radiación electromagnética. Inicialmente las muestras se colocaban en un campo magnético intenso, para la época, de 5000 a 23.000 gauss e irradiaban a radiofrecuencias cuyo valor dependía del núcleo. Las proximidades químicas de los núcleos influyen sobre el campo magnético local y, por lo tanto, sobre la posición de absorción de cualquier núcleo. Además, el número y disposición de los núcleos magnéticos vecinos influyen en la aparición de la absorción de una manera bien determinada. El resultado, en especial con los núcleos de hidrógeno, siempre presentes, es una información considerable sobre la distribución de los grupos funcionales y restos hidrocarbonados de la molécula. Un paso muy importante en el desarrollo de la RMN se produjo en los años 70, al demostrarse que era posible someter una muestra a uno o varios pulsos de radiofrecuencia, obtener la señal de RMN emitida por los núcleos de la misma y transformarla en un espectro normal de RMN. Todo ello permitió el paso de la monodimensionalidad en la RMN a la bi-, y más tarde a la multidimensionalidad.^[15]

Una investigación estructural comenzará por la aplicación de las técnicas espectroscópicas que puedan ser realizadas rápidamente y no exijan el empleo de cristales moleculares bien formados. Si este método no conduce a una estructura determinada y el análisis no se muestra prometedor, es probable que haya que recurrir al análisis de rayos X.

La técnica de la *difracción de rayos X*,^[16] permite estudiar los centros de alta densidad electrónica (es el caso de los átomos), y es utilizada para determinar la posición de los átomos en una molécula. Esta técnica exige el empleo de cristales perfectamente formados y que contengan, preferentemente, un átomo al menos de un elemento relativamente pesado. La

compensación de esta premisa es la obtención de una estructura bien determinada en detalle estereoquímico.

d) Un principio fundamental de los estudios primitivos referente a la estructura es el del *cambio químico*. Éste se basa en el concepto de grupo funcional. Como muchas reacciones ocurren y afectan solamente al grupo funcional, el esqueleto carbonado permanece inalterado y se encuentran grupos nuevos que ocupan las mismas posiciones que los grupos originales.

Este principio permite al químico convertir un compuesto de estructura desconocida en otro afín de estructura conocida y, por tanto, determinar la naturaleza del esqueleto carbonado y las posiciones de los grupos funcionales en el compuesto desconocido.

Desafortunadamente, el principio del mínimo cambio sólo puede aplicarse con confianza a un número limitado de reacciones, aunque para un número mucho mayor, puede aceptarse mientras no haya pruebas en contra. Ciertas reacciones aplicadas a determinados tipos de estructuras, especialmente aquellas con grupos desplazables en los átomos de carbono primarios o secundarios contiguos a cadenas ramificadas, tienden a experimentar transposiciones.

Aunque al principio, las transposiciones sorprendieron e importunaron a los químicos orgánicos, ahora son bien conocidas y relativamente previsibles, se las anticipa y, por sus propias características, constituyen una prueba para determinados tipos de estructuras.

Los tipos de conversiones químicas más útiles como pruebas estructurales, son: síntesis de unidades conocidas, más pequeñas; la degradación a unidades más pequeñas de estructura conocida y el desplazamiento o formación de derivados para relacionar una estructura con otra conocida.

e) La confirmación de toda prueba estructural es la *síntesis* de la sustancia desconocida por un método que no deje dudas acerca de su arquitectura molecular.

En este proceso son los fundamentos de la teoría electrónica y estructural de la Química Orgánica los que van a permitir relacionar lógicamente las propiedades físicas y químicas de los compuestos orgánicos, y pasan a tener el mismo valor que las reglas que rigen, por ejemplo, los movimientos de las piezas de ajedrez, para el que pretende jugar al mismo.

Además, el químico que desea transformar un compuesto en otro debe poseer un conocimiento general de las reacciones orgánicas. Más aún, deberá contar con las especificaciones acumuladas en la literatura experimental orgánica desde el siglo XIX.

Con todo ello, en función de la complejidad del compuesto a sintetizar, de la naturaleza de las materias primas disponibles, y del ingenio del químico, una síntesis puede implicar desde una secuencia de dos pasos de reacción sencillos, hasta una obra maestra intelectual de veinte o más operaciones perfectamente planeadas.

No es menos importante indicar que casi toda la tecnología del mundo moderno reposa en la síntesis orgánica, que produce nuevos fármacos, plásticos, colorantes, detergentes, insecticidas y otros innumerables tipos de productos. Nuestra capacidad para predecir la utilidad de una estructura orgánica nueva, aún no preparada, es por ahora muy limitada, sobre todo si se trata de su utilidad farmacológica. Por esta razón, muchas industrias químicas llevan a cabo continuamente síntesis de toda clase de compuestos nuevos por muy complica-

dos y exóticos que sean.

En este contexto, la ayuda que proporciona el cálculo computacional se ha transformado en una herramienta imprescindible para el químico orgánico.

Aunque aún hoy en día, el conocimiento que se posee sobre el comportamiento químico de moléculas conformacionalmente flexibles y con varios grupos funcionales es bastante limitado, sin embargo, podemos decir que, con la tecnología y el conocimiento existente, cualquier molécula sería, a priori, susceptible de ser sintetizada, lo que no quita que el esfuerzo para lograrlo pueda llegar a ser enorme.^[17]

Describamos a continuación los casos históricos de la *Penicilina* y los *Esteroides*, enfatizando el protagonismo del advenimiento y aplicación de nuevas técnicas operativas como factores decisivos en el avance de sus respectivas investigaciones.

Ejemplificaciones históricas. La Penicilina y los Esteroides

a) La Penicilina

La penicilina ha sido uno de los productos naturales cuya historia ha constituido uno de los casos más apasionantes de la colaboración fructífera entre varias disciplinas científicas, tales como la Medicina, la Química, la Micología, la Bacteriología y la Fisiología. De todo ello parece claro que, hoy más que nunca, el concepto de *Equipo de Trabajo* ha sido y es esencial e indispensable para el avance de la Ciencia, por más que hayan habido y, sin duda, seguirán habiendo, ideas individuales brillantes en todos los ámbitos científicos. Lejos quedan en la actualidad los tiempos del "sabio" aislado del mundo exterior y guardando celosamente los resultados de sus "descubrimientos" de miradas indiscretas de personas indeseables.

Volviendo a nuestro tema, todo comenzó en 1928, en el que un joven y enérgico bacteriólogo escocés llamado Alexander Fleming, que formaba parte del equipo aglutinado alrededor de Almroth Wright, responsable del Laboratorio de Bacteriología del Hospital Saint Mary's de Londres, se encontraba trabajando repitiendo una investigación inconclusa que había iniciado un colega del equipo, Melvin Pryce, el cual causó baja en el laboratorio de Wright, sobre las mutaciones genéticas anormales de un tipo de bacterias, los estafilococos. Fleming tenía que examinar numerosas colonias de estafilococos cultivadas sobre gelosa en placas Petri (las cuales eran de vidrio en la época) y para ello debía quitar las tapas de las placas y dejarlas abiertas algún tiempo bajo el microscopio. Algunas de las placas Petri con los cultivos de estafilococos después de las observaciones al microscopio continuaron sin ser cerradas con sus tapas, quizás por despiste de Fleming o por otras causas, durante varios días.

El caso es que un día que había recibido en el laboratorio la visita de su ex-colega Pryce, se dio cuenta de que algunas de dichas placas Petri tenían la gelosa contaminada con moho y, sorprendentemente, alrededor del moho las colonias de estafilococos se habían disuelto, se habían destruido. Allí había ocurrido un proceso de *antibiosis*, término acuñado en 1889 por el francés Vuillemin para referirse a la unión íntima entre dos cuerpos vivos en la cual uno de ellos ejerce una acción destructora sobre una porción más o menos grande del otro.

A partir de ese momento, ante Fleming surgió un problema el cual no pudo resolver solo.^[18] Trataremos de describir lo más pormenorizadamente posible las distintas fases de "ataque" al problema científico que tenía ante sus ojos, destacando que en ese momento la opinión de Wright en su laboratorio era totalmente opuesta a la quimioterapia, pues no estaba convencido de que no se viesan afectadas el resto de las células sanas de los organismos superiores, lo que no disuadió a Fleming, quien a partir de ese momento dejó de lado sus otros trabajos, focalizando su atención hacia su misterioso moho.

Lo primero que hizo Fleming fue reproducir el moho sobre otras placas Petri con gelosa, cosa que consiguió al cabo de 4 ó 5 días al haber transferido unas cuantas esporas del hongo a la gelosa y mantenerlas a la temperatura del laboratorio, en torno a 18°C. Quería ver como actuaba frente a otros microbios y para ello distribuyó en tiras radiales varias bacterias, disponiendo el moho en el centro de la placa Petri. Después de la incubación de rigor comprobó que ciertos microbios sobrevivían a la vecindad del hongo, mientras que otros eran detenidos por él, a una distancia considerable. Así, el estreplococo, el estafilococo, el bacilo de la difteria y el del ántrax eran afectados, pero no lo era el bacilo del tífus.

Cultivó el hongo en un recipiente de mayor capacidad, que contenía un "caldo nutritivo", verificando que al cabo de unos días se formaba sobre la superficie del caldo una masa espesa, afelpada, estampada, de color blanco al principio que pasaba a verde y negra al final, y que el color del caldo variaba también al pasar varios días del color relativamente claro inicial a un color amarillo intenso.

Separó cuidadosamente la masa verde oscura de la superficie del caldo y comprobó con gran sorpresa de su parte, que el caldo amarillo seguía teniendo actividad antibiótica frente a los mismos bacilos ensayados anteriormente frente al moho colocado sobre la placa Petri con gelosa, incluso a concentraciones más diluidas, al 1/20, al 1/40, 1/200 e incluso al 1/500. Una siguiente fase implicaba la identificación del moho.

Fleming, en primera instancia, después de consultar algunos libros, opinó que se debía tratar de un hongo tipo *Penicillium*, pero ¿cuál de ellos? Consultó con un joven irlandés, compañero micólogo que trabajaba en el Saint Mary's, C. J. La Touche, el cual, después de estudiarlo decidió, de forma errónea que debía de ser el *Penicillium rubrum*. Fleming, en su primer informe empleó ese nombre para el hongo. Dos años más tarde, Thom, un reputado micólogo estadounidense identificó al hongo como *Penicillium notatum*, haciendo notar que había sido descrito por primera vez por el farmacéutico sueco Westling al observar una superficie cuajada, de Hisopo (*Hissopus officinalis*).

Bien, el siguiente nivel consistía en averiguar las mejores condiciones de conservación del moho. Estas resultaron ser a pH neutro y temperatura ambiental 20°C, aunque variaciones leves sobre dichas condiciones inutilizaban el misterioso principio activo contenido en el moho, que fue bautizado (antes de ser aislado y purificado y caracterizado) con el nombre de *Penicilina*.^[19]

El aislamiento y purificación del principio activo resultó tremendamente arduo. El primer intento fue realizado, a instancias de Fleming, por dos investigadores que no eran químicos profesionales, sino médicos aficionados a la química, en 1929. Se trataba del joven ayudante de Fleming, S. Craddock y del Dr. Ridley, que ya había ayudado a Fleming

en 1926 a purificar lisozima. Ellos probaron extrayendo el caldo de cultivo con éter etílico, acetona y con etanol, evaporando las disoluciones orgánicas a baja temperatura y a vacío. En el fondo del envase obtenían, en todos los casos, una masa espesa y oscura que conservaban en el refrigerador y que al cabo de casi diez días perdía todo su poder antibiótico, al descomponerse. Por más que lo intentaron no pudieron obtener otra cosa que la misma masa espesa, una y otra vez y, por si fuera poco, con un alto grado de inestabilidad. Al cabo de unas semanas Ridley y Craddock arrojaron la toalla, sin saber que, inconscientemente, habían estado muy cerca de resolver el problema. La *extracción, filtración y evaporación* no resultaron suficientes para resolver el problema. Era evidente que resultaba imprescindible el concurso de un químico y, además, bueno.

El siguiente intento de purificación fue llevado a cabo a finales de 1930 por uno de los mejores químicos ingleses de la época, Harold Raistrick, que trabajaba en esos años en la Escuela de Medicina e Higiene Tropicales. Junto a un joven ayudante, también químico, Clutterbuck y un bacteriólogo, Lowell, trataron de abordar el problema. Consiguieron cultivar el hongo, no sobre un caldo nutritivo natural como Fleming, sino sobre un soporte sintético que contenía una disolución de algunas sales inorgánicas y algo de glucosa. El equipo consiguió extraer el pigmento de familiar color amarillo, demostrando que *no* contenía la sustancia antibacteriana. Se consiguió extraerlo en éter etílico, esperando que al evaporarse el éter en condiciones muy suaves quedaría en el fondo del recipiente la penicilina pura. El caso es que en el transcurso de esta operación siempre les desaparecía la escurridiza penicilina. Incluso, el filtrado etéreo, si se trataba de conservar sin evaporación, a baja temperatura, perdía toda su actividad antibiótica al cabo de pocos días. Raistrick comprobó amargamente que también la eficacia de la penicilina contenida en el filtrado fresco quedaba destruida, lo mismo en medio alcalino que en ácido. En presencia de tales dificultades, el equipo de Raistrick abandonó la investigación.

En 1934, un químico llamado Holt ayudaba a Fleming en la preparación de antitoxinas y aceptó efectuar una tentativa de purificación. No pudo llegar más allá que Raistrick, aún variando el disolvente, de éter etílico hacia el acetato de etilo; la penicilina se descomponía bruscamente. Después de múltiples intentos, Holt se dio por vencido. Aquello parecía no tener solución con las técnicas operativas de la época, que empleaba métodos de *disolución, extracción, filtración y cristalización*. Fleming se encontró desazonado por un tiempo hasta que se cruzaron en su camino Chain y Florey.

Ernst Boris Chain (Figura 8) era un joven químico alemán nacido en Berlín en 1906, de padre ruso y madre alemana. Se graduó en Química Orgánica y Bioquímica en la universidad Friedrich Wilhelm y recién graduado trabajó en el Instituto de Patología del Hospital Charité del berlinés barrio de Steglitz. El ascenso nazi en Alemania en 1933 lo lleva a desplazarse, ya con su doctorado, al Reino Unido, donde trabajó formando parte del equipo de investigación del premio Nobel de medicina en 1922, Frederick G. Hopkins, en la Escuela de Bioquímica de la universidad de Cambridge. Luego de un par de años, Hopkins le preguntó si le gustaría ir a la universidad de Oxford donde Howard Walter Florey estaba formando un equipo multidisciplinar, ya que lo había recomendado. Chain se mostró encantado y hacia allí partió.

Por aquella época, el farmacólogo australiano Florey se



Figura 8. E. B. Chain (1906–1979), químico ganador del Premio Nobel de Medicina en 1945.

mostraba interesado en la acción bacteriolítica de varias sustancias, entre ellas la lisozima, por lo que le encargó al químico Chain que abordara su forma de actuar. Chain fue capaz de comprobar, junto con un joven becario, Epstein, que la lisozima era una enzima como había sugerido Fleming y que su mecanismo de acción implicaba la existencia sobre la bacteria de un sustrato adecuado. De la famosa bacteria *Micrococcus lysodeicticus* aislaron una sustancia de naturaleza polisacárida que era descompuesta por la enzima. El mecanismo de acción enzima-sustrato había sido comprobado para la lisozima-*Micrococcus lysodeicticus*. Lo siguiente implicaba un buceo bibliográfico acerca de lo que sobre el tema de las sustancias bacteriolíticas se había publicado, lo que llevó a Chain y Florey a interesarse por la penicilina de Fleming. A Chain le resultó curiosa la cuestión de la imposibilidad hasta esa fecha de aislamiento y purificación del principio activo contenido en el hongo *P. notatum* y decidió acometer el reto de su aislamiento.

Chain trató a la nueva sustancia admitiendo que se necesitaban métodos químicos como los que se empleaban con las enzimas, que él conocía bien. Pensó (*de forma errónea, aunque eficaz para sus fines, y por lo que la historia de la química le está agradecida!*) que la penicilina debía de ser una enzima y como tal, en solución debería de perder su actividad cuando se trataba de concentrar por evaporación, ya que, a la vez que la enzima, se concentraban todas las sustancias no activas que la destruirían.

El caso es que ahora, en 1939, se disponía de una técnica nueva, la *Liofilización*, que se venía ya utilizando en las unidades de hematología de los hospitales para la conservación de plasma sanguíneo. El principio es muy simple: en el vacío, las disoluciones acuosas congeladas pasan directamente del estado sólido al gaseoso. Este fenómeno se puede comprobar muy bien en las cimas de las altas montañas, donde el hielo es sublimado sin fundirse. Ahora bien, cuando una disolución acuosa que contiene más de una sustancia se congela, estas sustancias que se han vuelto sólidas, ya no actúan las unas sobre las otras, al no haber un "disolvente comunicador" líquido entre ellas. Si, por consiguiente, el agua es eliminada en seguida por sublimación, las sustancias sólidas que forman el residuo seco conservan su actividad *casi* indefinidamente. Este era el método para "salvar" la penicilina. Chain *liofilizó* el líquido de cultivo y obtuvo un polvo oscuro que contenía, además de la penicilina, impurezas (fundamentalmente proteínas y sales). Disolvió el sólido en alcohol absoluto, intentando extraer la penicilina y fracasó, aunque no le sorprendió, al haber supuesto que la penicilina era una enzima y, por consiguiente, no soluble en alcohol absoluto.

Pero, en cambio, con gran asombro comprobó que al utilizar metanol sí que lo conseguía, al menos parcialmente; una parte de las impurezas quedaron eliminadas, aunque la huida de penicilina disuelta en metanol volvía a ser inestable, por lo que diluyó la disolución con agua y recurrió otra vez a la *lio-filización*, lo que le permitió disponer de penicilina casi pura.

En este punto Chain se hizo ayudar por el joven investigador danés Heatley. Por fin pudieron disponer de un método práctico y puesto a punto para la extracción y purificación de la penicilina que, esencialmente y simplificando mucho, constaba de: 1º) trabajar a muy baja temperatura, 2º) trabajar estrictamente a pH neutro y 3º) *lio-filizar*^[20] la disolución acuosa neutra, para obtener una sal de penicilina en polvo.

Es de destacar que el método así puesto a punto por Chain fue el mismo que utilizó la industria hasta 1946. Sin la *lio-filización* hubiera sido imposible fabricar penicilina en cantidades masivas. Chain, además, fue uno de los primeros científicos en utilizar la *lio-filización* para el estudio generalizado de las enzimas.

Actualmente la *lio-filización* constituye uno de los métodos industriales más poderosos para la manufacturación industrial, tanto de la penicilina como de multitud de presentaciones medicamentosas y alimentarias. La mayor parte de los antibióticos inyectables se elaboran *lio-filizados*^[21] (Figura 9). La astronáutica, por ejemplo, ha empleado alimentos *lio-filizados* para los astronautas durante sus viajes y estancias espaciales.

Para completar la historia de la primitiva penicilina natural (la penicilina G),^[22] hemos de comentar, que una vez aislada y purificada, fue elucidada estructuralmente de forma inequívoca (Figura 10) por Dorothy Crowfoot Hodgkin^[23] (Figura 11) y su equipo en 1946, efectuando tediosos estudios



Figura 9. Liofilizador de sobremesa.

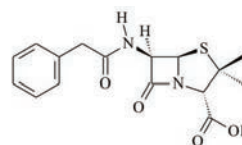


Figura 10. Estructura de la penicilina G.



Figura 11. D. C. Hodgkin (1910–1994), Premio Nobel de Química en 1964.

de difracción de rayos X, con laboriosas medidas y cálculos de densidad electrónica molecular.

A partir de esta asignación estructural se pudo abordar el problema de la síntesis total de la penicilina G, lograda en 1964, previa síntesis total, en 1957 del ácido penicilínico por el equipo de trabajo de John Sheehan.

b) Los Esteroides

No menos apasionante históricamente resultó la aventura de los esteroides.

Aunque el nombre general "Esteroides" se acuñó en 1936, los químicos venían ya trabajando con sustancias de esa naturaleza, desde finales del siglo XIX, aunque, evidentemente, los métodos de aislamiento y purificación a disposición de los químicos orgánicos en aquellos años eran muchísimo más limitados que en la actualidad. Sólo la realización de titánicos y pacientes trabajos llevados a cabo a comienzos del siglo XX por los equipos de investigación alemanes de Wieland, en Friburgo y Windaus en Gotinga, permitieron un cierto avance, que consistió en la "errónea" determinación de las estructuras de los anillos esteroidales, apoyándose en tediosas reacciones de degradación de las moléculas, paso a paso y la aplicación de la llamada regla de Blanc (Figura 12), que hacía referencia a que los ácidos orgánicos que poseen en su molécula dos grupos carboxilo muy próximos pueden sufrir reacciones pirólicas características. Por ejemplo, según Blanc, si no se hallan especialmente impedidos estéricamente, los ácidos 1,6-dicarboxílicos dan ciclopentanonas por pirólisis, en tanto que los 1,4 ó 1,5-dicarboxílicos dan anhídridos.^[24]

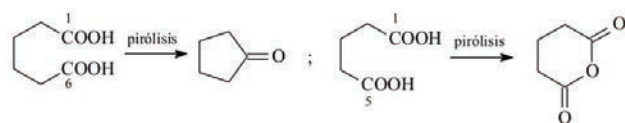


Figura 12. Regla de Blanc para ácidos 1,5- y 1,6- dicarboxílicos.

El caso es que la regla de Blanc contenía un fallo: cuando ciertos ácidos dicarboxílicos 1,6 se hallan comprimidos por estar unidos los grupos carboxilos a anillos diferentes, también dan anhídridos. Este fallo causó muchos quebraderos de cabeza a los químicos pioneros que trataban de elucidar la estructura del núcleo esteroide, y fue una de las causas principales que llevó a Wieland y Windaus a proponer en 1928, el mismo año en que recibieron el premio Nobel de química, la errónea estructura siguiente para el colesterol, "el esteroide por antonomasia", que implicaba un sistema anular con dos anillos carbonados pentagonales (Figura 13), teniendo todavía dudas acerca de la naturaleza de dos átomos de carbono (los ubicados sobre C-10). Téngase en cuenta que tecnológicamente, poco se podía hacer en esa época para tratar de elucidar correcta e inequívocamente este tipo de moléculas complicadas.

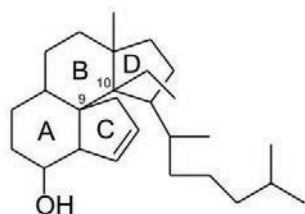


Figura 13. Primera propuesta de estructura para el Colesterol (Wieland y Windaus, 1928).

Como la Ciencia siempre avanza, el primer indicio de que la propuesta estructural de Windaus-Wieland podría ser errónea, vino por el hecho de que Diels en 1927 demostró que cuando se destila (deshidrogena) con selenio/paladio a 360°C cualquier esteroide da, entre otras sustancias, el llamado hidrocarburo de Diels. Incluso, cuando las condiciones se forzaban a 420°C se aislaba criseno, como producto principal y pequeñas cantidades de piceno (Figura 14). Este hecho no cuadraba bien con que el colesterol (y todos los esteroides, por extensión) tuviese una estructura con un átomo de carbono cuaternario bloqueado en C-9.^[25]

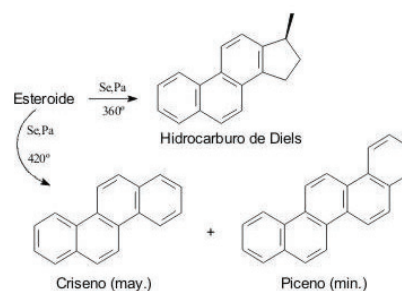


Figura 14. Reacciones de Diels sobre núcleos esteroides, en 1927.

El callejón sin salida en el que se encontraban los químicos orgánicos no se podía resolver con los métodos y técnicas de uso cotidiano en esa época. La técnica de la difracción de rayos X resultó definitiva para resolver el misterio.

En 1932, Bernal, un experto en cristalografía estructural, realizó un detenido estudio sobre la difracción de rayos X que sufrían cristales de colesterol, ergosterol y otros esteroides, y demostró que las moléculas eran todas de poco espesor, *cuasi planas*, cuestión que entraba en conflicto con la disposición espacial de la molécula ilustrada en la Figura 13, que debería ser, a todas luces, voluminosa.

Todos estos hechos llevaron en 1932 a dos investigadores, Rosenheim y King, que trabajaban para el Instituto Nacional para la Investigación Médica de Londres, a sugerir que todo lo propuesto por Wieland y Windaus para la estructura del colesterol, debería ser sustituido por una estructura más plana, tal como la aceptada hoy día (Figura 15), aunque en un principio creían que el anillo D debía ser de seis eslabones. Curiosamente Wieland también sugirió casi simultáneamente, aunque un poco más tarde, dicha modificación estructural (Figuras 16 y 17).

El fino trabajo de Bernal,^[24] complementado más adelante en 1937, por el de la nombrada más atrás, D. C. Hodgkin,^[26] fue el primer gran éxito del método de la difracción de rayos X en la química orgánica estructural.

Actualmente la técnica de difracción de rayos X tiene un uso masivo en Química Orgánica estructural, habiéndose constituido casi en la "herramienta definitiva" para llevar a buen puerto propuestas estructurales inequívocas, a condición de disponer de cristales de buena calidad, no maclados.

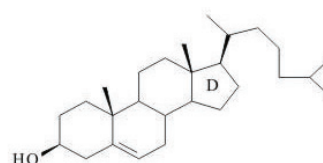
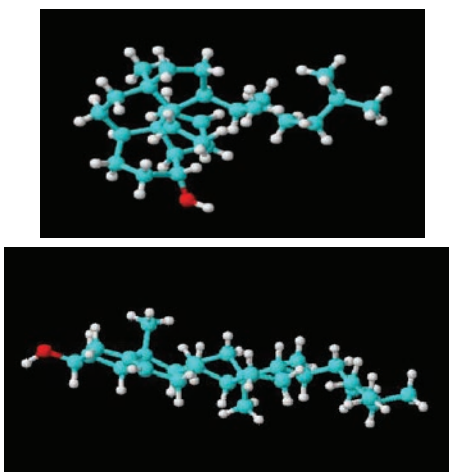


Figura 15. Estructura definitiva del Colesterol.



Figuras 16 y 17. Primera propuesta de estructura y estructura definitiva del Colesterol.

Conclusiones

Sin ser exhaustivos, hemos pretendido mostrar que, aún siendo muy notables los éxitos de la Química Orgánica durante el siglo XIX y la primera mitad del siglo XX, todos ellos se debieron básicamente a los mismos procesos utilizados por los alquimistas de épocas pretéritas: mezcla, separación y calentamiento de sustancias. Solamente el advenimiento, a partir de la segunda mitad del siglo XX, de las técnicas de análisis instrumental y de los nuevos métodos de síntesis química, permitió un avance significativo en el conocimiento de la estructura íntima de la materia, al mismo tiempo que revolucionó el trabajo cotidiano del químico orgánico. Aprovechamos para ilustrar aspectos de esa evolución con los casos de la Penicilina y los Esteroides.

Referencias

- [1] Antonio G. González. *La botánica, Sventenius y yo*. Centro de la Cultura Popular Canaria. Santa Cruz de Tenerife. **2001**.
- [2] R. Taton. *Historia General de las Ciencias*. Editorial Destino. Barcelona. **1989**.
- [3] W. H. Brock. *Historia de la química*. Alianza Editorial. Madrid. **1998**.
- [4] Juan Esteva de Sagrera. *La Química sagrada. De la alquimia a la química en el siglo XVII. En Historia de la Ciencia y de la Técnica n° 19*. Ediciones Akal, S.A. Madrid. **1991**.
- [5] Soledad Esteban Santos. Paracelso el médico, paracelso el alquimista. *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2003**, *99(4)*, 53–61.
- [6] X. Doménech. Paracelso: el principio del fin de la Alquimia. *Mundo Científico* **1993**, *134*, 13.
- [7] Guillermina Martín Reyes. *Breve historia de la Alquimia. En Materiales de historia de la Ciencia*. Fundación Canaria Orotava de Historia de la Ciencia. La Orotava (Tenerife). **2004**.
- [8] W. H. Stein y S. Moore. *Chromatography*. Scientific American. Marzo. **1951**, March.
- [9] http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1923/pregl-bio.html
- [10] F. J. Norton. A Model Mass Spectrometer. *J. Chem. Educ.* **1948**, *25*, 677.
- [11] M. Klotz. Ultraviolet Absorption Spectroscopy. *J. Chem. Educ.* **1945**, *22*, 328.
- [12] B. Crawford. *Chemical Analysis by Infrared*. Scientific American. October. **1953**, October.
- [13] J. D. Roberts. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Chem. Educ.* **1961**, *38*, 581.
- [14] Jesús Jiménez-Barbero. El Premio Nobel de Química 2002. *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2002**, *98(4)*, 18–23.
- [15] Alfredo Sanz-Medel. Revolución en la espectrometría atómica analítica al comienzo del milenio: ¿Fotones o iones, átomos o moléculas? *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2003**, *99(2)*, 231–243.
- [16] http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1914/laue-bio.html
- [17] María C. de la Torre y Miguel A. Sierra. Tópicos y realidades en síntesis orgánica. *Anales de la Real Sociedad Española de Química* **2003**, *99(1)*, 14–25.
- [18] André Maurois. *Fleming*. Ediciones Cid. Madrid. **1963**.
- [19] <http://100cia.com/monografias/quimica/antibioticos>
- [20] <http://www.textoscientificos.com/antibioticos/penicilina>
- [21] http://bvs.sld.cu/revistas/sint/vol4_1_98/sint5198.htm
- [22] <http://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina>
- [23] William P. Jensen, Gus J. Palenik and Il-Hwan Suh. *Journal of Chemical Education* **2003**, *Vol. 80*, N° 7, July .
- [24] W. Klyne. *Química de los Esteroides*. Compañía Editorial Continental, S. A. Barcelona. **1970**.
- [25] I. L. Finar. *Química Orgánica II*. Editorial Alhambra. Madrid. **1966**.
- [26] <http://es.wikipedia.org/wiki/Colesterol>



La química y la biología bases de la bioquímica. Nacimiento de una nueva ciencia

José C. Illana Rubio

Resumen: El desarrollo de la Química orgánica y de la Biología en la segunda mitad del siglo XIX influyó de forma determinante en el origen de la Bioquímica. A ello contribuyeron, entre otros, los químicos franceses Dumas, Laurent y Berthelot, y los alemanes Wöhler, Liebig y Kekulé. El estudio de la fermentación alcohólica fue otro de los hitos que marcó el camino de la Bioquímica. En 1897 Eduard Büchner demostró que la fermentación alcohólica no era inherente a la vida. Comprobó la capacidad de los fermentos libres de células vivas para descomponer la glucosa.

Palabras clave: Química orgánica; Biología; Bioquímica; fermentación alcohólica; fermentos libres.

Abstract: The development of organic Chemistry and Biology in the second half of the 19th century was key to the origin of Biochemistry. Some French chemists such as Dumas, Laurent and Berthelot, and also the Germans Wöhler, Liebig and Kekulé contributed to it. The study of alcoholic fermentation was another landmark to the development of Biochemistry. In 1897 Eduard Büchner provided evidence that alcoholic fermentation was not inherent in life. He proved the ability of cell-free ferments to break down glucose.

Keywords: Organic Chemistry; Biology; Biochemistry; alcoholic fermentation; free ferments.

Evolución de la Química orgánica

Jöns Jacob Berzelius (1779–1848) (figura 1) propuso, en el año 1807, que las sustancias como el aceite de oliva o el azúcar obtenidas de los seres vivos se considerasen pertenecientes a la Química orgánica y las del mundo mineral pertenecieran a la Química inorgánica. Había estudiado otras sustancias como la fibrina, la caseína o la albúmina, y había utilizado el término proteína para designar estas sustancias. En una carta a Mulder en 1838 empleó por primera vez este nombre:

"Parece que (proteína) es la sustancia primitiva o principal de la nutrición animal que las plantas preparan para los herbívoros, y que estos últimos suministran a continuación a los carnívoros".^[1]



Figura 1. Jöns Jacob Berzelius.

Jean Baptiste Dumas (1800–1884) (figura 2) había manifestado en 1837 en relación a los compuestos químicos minerales y orgánicos lo siguiente:

"... La química mineral está constituida por todas las sustancias que resultan de la combinación directa de los



J. C. Illana

Catedrático de Física y Química. Inspector de Educación.

Doctor en Bioquímica (Universidad Complutense).

C-e: joscleirubeta@yahoo.es

Recibido: 29/05/2007. Aceptado: 01/10/2007.

elementos propiamente dichos. La química orgánica, al contrario, debe reunir todas las sustancias formadas por combinación de grupos de elementos (radicales), funcionando como lo harían los elementos. En la química mineral los radicales son simples; en la química orgánica los radicales son compuestos. He ahí toda la diferencia".^[2]

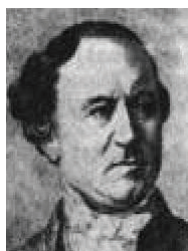


Figura 2. Jean Baptiste Dumas.

En 1841, el mismo Dumas exponía en la Escuela de Medicina de París el dualismo de los compuestos orgánicos en vegetales y animales, en función de su procedencia biológica, y de los diferentes procesos químicos que tenían lugar en ambos organismos. Los vegetales realizaban fundamentalmente procesos reductores, expelían oxígeno a la atmósfera y sintetizaban sustancias grasas, proteínas y azúcares. Los animales producían oxidaciones, eliminaban dióxido de carbono a la atmósfera, consumían oxígeno y degradaban las grasas, las proteínas y los azúcares en sus procesos metabólicos.^[3]

Desde 1845 a 1865 la Química orgánica se fue diferenciando como disciplina especializada respecto a la Química inorgánica por sus distintos problemas y metodología de trabajo. Los compuestos objeto del estudio de la Química orgánica tenían siempre carbono y sus propiedades eran diferentes de las propiedades de los compuestos inorgánicos. Estas propiedades estaban relacionadas con las características especiales del átomo de carbono y de sus uniones formando largas cadenas carbonadas.^[4]

Justus von Liebig (1803–1873) (figura 3) trabajó durante estos años en el desarrollo de la Química orgánica. Había fundado una escuela de esta materia en Giessen en la que colaboraron destacados químicos que serían famosos posteriormente, como Friedrich Wöhler y Hermann Kolbe. En su juventud había estado en Francia en el laboratorio de Joseph

Louis Gay-Lussac. Desarrolló el análisis químico de los compuestos orgánicos y estudió la oxidación del alcohol etílico a ácido acético, la producción de benzaldehído a partir del aceite de almendras amargas y la obtención de ácido oxálico y de urea del ácido úrico.^[5]

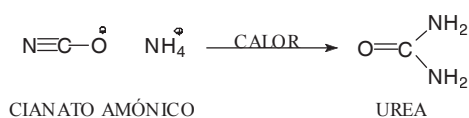


Figura 3. Justus von Liebig.

Liebig consideró las posibles aplicaciones de la Química orgánica a la agricultura. Alemania en esa época había aumentado mucho su población y había que alimentarla con la misma extensión de terrenos agrícolas. Liebig sabía que las plantas captaban el dióxido de carbono directamente de la atmósfera, pero el nitrógeno era preciso suministrarlo en forma de sales amónicas que pudieran absorber desde el suelo por las raíces. Consiguió crear una industria de abonos nitrogenados y mantener el crecimiento de la producción agrícola de su país.^[6]

Por sus estudios de química fisiológica, Liebig conocía que los animales podían fabricar grasas a partir de una alimentación azucarada, como ocurría en el engorde de ocas con maíz, o en la producción de cera por abejas alimentadas con miel. Liebig estaba iniciando un acercamiento al conocimiento de los procesos metabólicos más complejos que serían objeto de posteriores tratamientos bioquímicos.^[7]

Friedrich Wöhler (1800–1882) sintetizó urea en el laboratorio en 1828. La urea es la diamida del ácido carbónico, un compuesto orgánico producto de la descomposición metabólica de las proteínas, que se encuentra en la orina de los animales superiores. Había utilizado sal potásica del ácido cianúrico y sulfato amónico inorgánico como reactivos.^[8] Este hecho afianzó la naturaleza química de las sustancias biológicas, pero no frenó suficientemente la teoría de la fuerza vital.



Georg Ernest Stahl (1660–1734) siguiendo una hipótesis de Johann Joachim Becher y de Paracelso sobre la tierra grasa presente en la materia animal y vegetal, consideró la teoría de la fuerza vital, que llamó inicialmente "animismo", como constituyente esencial de los seres vivos y de las sustancias biológicas que los forman.^[9] Paul Joseph Bartz, en los inicios del siglo XIX cambió el nombre a "vitalismo". Berzelius todavía era seguidor de la teoría vitalista en la formación de los compuestos orgánicos procedentes de animales y vegetales en sus primeros años.^[10]

Dumas, Liebig y Wöhler realizaron hacia 1850 el esfuerzo de transformar unas sustancias orgánicas en otras utilizando reactivos inorgánicos, perfeccionaron los métodos analíticos para obtener fórmulas empíricas exactas de los compuestos carbonados y buscaron grupos funcionales específicos responsables de sus propiedades químicas.^[11]

Este estado de la Química orgánica en la segunda mitad del siglo XIX permitió a Liebig pronosticar lo siguiente:

"... No sólo es probable sino seguro que se obtendrán fuera del organismo, en nuestros laboratorios, todas las materias orgánicas. Se producirán artificialmente azúcar, salicina, morfina. No sabemos todavía el modo de lograr este resultado final..."^[12]

La naturaleza de los compuestos orgánicos se fue determinando con la aplicación a estas sustancias de la teoría de radicales, que había utilizado anteriormente Guyton de Morveau y el propio Antoine Laurent Lavoisier (1743–1794) para los compuestos inorgánicos.^[13] Gay Lussac había considerado radicales cianuro, formados por átomos de carbono y nitrógeno, en el cianuro de hidrógeno y en el cianógeno. En las reacciones de estas sustancias los radicales cianuro se comportaban globalmente como un elemento simple.^[14]

August Laurent (1807–1853) y Charles Gerhardt (1816–1856) pusieron las bases para la definitiva evolución de la Química orgánica a partir de 1860. Tuvieron que vencer prejuicios considerables mantenidos por Berzelius en la última etapa de su vida, con relación a la supuesta unión de radicales con carga eléctrica contraria en todo tipo de moléculas, incluidas las de los compuestos orgánicos.^[15]

Laurent había sustituido hidrógeno por cloro obteniendo derivados halogenados de hidrocarburos saturados. Cuando tuvo conocimiento Berzelius de la publicación de Laurent y Gerhardt se opuso a estos planteamientos con el peso de su gran autoridad. Los ataques de Berzelius alarmaron a Dumas que consideró su apoyo a la teoría de sustitución de radicales, únicamente como un descubrimiento empírico, añadiendo además:

"... No soy responsable de las exageraciones con que Laurent ha investido mi hipótesis..."^[16]

Cannizzarro en 1860 apoyó las posiciones de Laurent y Gerhardt y las de su compatriota Avogadro que mantenía la hipótesis de las moléculas biatómicas formadas por átomos iguales. Poco a poco, a la muerte de Berzelius, se fue imponiendo la idea de que podían formarse enlaces químicos entre átomos iguales o de naturaleza eléctrica similar (carbono con oxígeno, con bromo o con cloro).^[17]

Las síntesis en el laboratorio de ácido acético, por Kolbe, discípulo de Wöhler, de glicerina, por Fiedel, de diversos aminoácidos, como alanina, por Strecker, y de glicocola y leucina, por William Henry Perkin, decidieron definitivamente el abandono de la fuerza vital como parte esencial de la constitución de los compuestos biológicos.^[18]

A partir de 1850 Marcellin Berthelot (1827–1907) (figura 4) se dedicó sistemáticamente a realizar síntesis de diversos compuestos orgánicos, como metanol, etanol, metano, benceno y acetileno. Los métodos de síntesis en el laboratorio eran ya totalmente habituales.^[19] En 1854 obtuvo triesterina,



Figura 4. Marcellin Berthelot.

con las mismas propiedades químicas que las grasas naturales que había investigado Eugene Chevreul (1786–1889) en años anteriores.^[20]

Chevreul encontró que los jabones formados por la saponificación de las grasas daban lugar a sustancias cristalinas al tratarlos con ácidos inorgánicos. Al purificar estas sustancias por recristalización identificó gran número de ácidos grasos (del butírico al esteárico), y estudió la relación estructural de las grasas con la glicerina. Chevreul aisló también colesterol a partir de una mezcla de grasas, y manifestó con relación a estas sustancias:

"... Según esta hipótesis la saponificación es sólo la descomposición de una sal grasa por una base salificable que ocupa el lugar de la glicerina anhidra".^[21]

El estudio de las grasas por Chevreul representó un avance importante en la sistematización de estos compuestos naturales, por su importancia en el conjunto de las sustancias objeto de estudio de la Bioquímica. También consideró que los compuestos orgánicos e inorgánicos reaccionaban de acuerdo con las mismas leyes químicas.

Charles Wurtz (1817–1884), discípulo de Dumas y seguidor de la obra de Laurent y Gerhardt, adoptó las ideas confluyentes de los tres químicos franceses. En 1849 descubrió las aminas primarias como compuestos orgánicos derivados del amoniaco.^[22] Su obra la continuó von Hoffman (1818–1892) que consiguió obtener aminas secundarias, terciarias y sales de amonio cuaternario.^[23] Alexander W. Williamson (1824–1904) preparó éteres a partir de sales potásicas de alcoholes tratados con yoduros alcalinos. Se vio así que la teoría de Liebig sobre la estructura hidratada de los alcoholes era insostenible.^[24]

Friedrich August Kekulé (1829–1896) definió en 1861 la Química orgánica como la química de los compuestos de carbono, definición que se mantiene actualmente, aunque unas pocas sustancias carbonadas tengan características inorgánicas, y se traten como tales.^[25]

Kekulé había dado un gran avance al estudio estructural de la Química orgánica. En París, durante esos mismos años Archibald Scott Couper (1831–1892) había llegado a conclusiones similares y a las mismas fórmulas para expresar la constitución de los compuestos orgánicos. Kekulé consideró que el carbono era siempre tetravalente e incidió en las fórmulas estructurales de los compuestos orgánicos y en la forma ciclohexagonal de la molécula de benceno.^[26]

Las estructuras tridimensionales y la estereoquímica aparecieron postuladas por Jacob Henri Van't Hoff (1852–1911) (figura 5) discípulo de Kekulé.^[27] Los isómeros ópticos y los carbonos asimétricos en la rotación óptica quedaron así estructuralmente definidos, de acuerdo con los estudios de Louis Pasteur de las diversas variedades del ácido tartárico.^[28]



Figura 5. Jacob Henri Van't Hoff.

Emil Fischer (1852–1919) (figura 6) aplicó los postulados de Van't Hoff al estudio de la estructura de los azúcares de diverso número de átomos de carbono. Para los compuestos de fórmula $C_6H_{12}O_6$ obtuvo cuatro átomos de carbono asimétrico y por ello dieciséis isómeros ópticos diferentes agrupados en ocho pares distintos. Los isómeros de un mismo par se diferenciaban en la posición relativa de un único sustituyente y desviaban el plano de polarización de la luz en forma opuesta. Los compuestos biológicos sólo eran de una de las dos posibles variedades estereoisómeras en todos los casos.



Figura 6. Emil Fischer.

También fueron relevantes, al final del siglo XIX, las aportaciones de Adolf von Baeyer (1835–1917) en campos tan diversos como los compuestos nitrogenados (indigo, pirrol, bases pirimidínicas, nitrosoderivados), compuestos de arsénico, terpenos, furfural o peróxidos orgánicos. Como contribución a la entonces incipiente química fisiológica von Baeyer realizó estudios iniciales sobre la fotosíntesis y la glucólisis.^[29]

La Biología del siglo XIX. Teoría de la evolución y Teoría celular.

La Biología estaba inmersa en la polémica evolucionista. Charles Darwin (1809–1882) había postulado la mutación y la adaptación al medio de las especies animales y vegetales, frente al estatismo creacionista anterior.^[30] Esto revolucionó completamente la Biología del siglo XIX, y produjo posiciones antagónicas entre los evolucionistas y los antievolutionistas o fijistas.

La Teoría de la evolución superó los límites biológicos y sus diferentes concepciones invadieron los campos filosófico y teológico. Sin embargo, estos nuevos planteamientos no incidieron directamente en el desarrollo de la Bioquímica, de aparición posterior como conjunto organizado de conocimientos científicos.

La Teoría celular fue propuesta inicialmente por Matthias Jacob Schleiden (1804–1881), botánico alemán, profesor de la Universidad de Jena, que había estudiado el crecimiento celular, y establecido que las células vegetales se dividían, en 1837. Un año después escribió:

"... El proceso de formación celular que intento tan ampliamente exponer, es sin duda el que he observado en la mayor parte de las plantas por mí investigadas. Existen sin embargo, algunas modificaciones de este curso, que dificultan en muchos lugares la observación y quizá la hacen imposible a veces, aunque nada de esto resta validez general e indiscutible a la ley...".^[31]

Theodor Schwann (1810–1882) (figura 7), fisiólogo e histólogo, de nacionalidad también alemana, profesor de Anatomía y Fisiología de las Universidades de Lovaina y Lieja, en Bélgica, generalizó la Teoría celular a los animales.

Schwann consideraba todavía a las células como meras

piezas sin autonomía específica en los seres vivos, dependientes únicamente del conjunto del animal o de la planta. Sin embargo cuando descubrió la reproducción por esporas de las levaduras si consideró a estos seres unicelulares dotados de vida autónoma.^[32]



Figura 7. Theodor Schwann.

Con relación a la formación celular escribió:

"... Lo general en la formación de las células es lo siguiente: en primer término existe una sustancia amorfa que, bien es totalmente líquida, bien más o menos gelatinosa. Tal sustancia posee, de acuerdo con su índole química y el grado de su vitalidad, en mayor o menor cuantía, la capacidad propia de dar lugar al nacimiento de células..."^[33]

Rudolf Virchow (1821–1902) (figura 8), natural de Schivelben, Alemania, desarrolló posteriormente la Teoría celular. Consideró la estructura de la célula y los dispositivos de crecimiento y regulación de los procesos metabólicos celulares. Fue el iniciador de la Patología celular en la Universidad de Berlín.^[34]

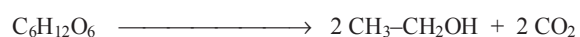


Figura 8. Rudolf Virchow.

La Teoría celular tuvo grandes repercusiones en el desarrollo de la Biología. A partir de ella se pudieron estudiar los fenómenos normales y patológicos de los organismos vivos de una forma sistemática. Su relación con la futura Bioquímica fue significativamente determinante.

La fermentación alcohólica: polémica entre Liebig y Schwann.

El descubrimiento de la importancia de la acción de la levadura en los procesos de fermentación alcohólica produjo una polémica entre Liebig y Schwann. El primero creía que la fermentación alcohólica era únicamente una reacción química que transformaba la glucosa en alcohol etílico y dióxido de carbono en la que la levadura era un mero catalizador que aceleraba el proceso sin intervenir en forma directa.^[35]



Schwann consideraba, sin embargo, que el proceso estaba asociado a las transformaciones vitales que ocurrían en el seno de la levadura, que era un hongo unicelular, un ser vivo independiente.

Louis Pasteur (1822–1895) unos años después terció en la polémica a favor de Schwann y de que los cambios químicos

observados en la fermentación eran efecto de los procesos intracelulares que se producían en la levadura:

"... Me inclino a ver en el acto de la fermentación alcohólica un fenómeno que es simple, único pero muy complejo, como ha de ser un fenómeno correlativo de la vida que de lugar a muchos productos, todos necesarios para ella"^[36]

Liebig consideraba, en oposición a Pasteur, que las fermentaciones estaban asociadas a las degradaciones moleculares, a la descomposición de la materia viva en los procesos catabólicos.

Consideraciones químico-biológicas de Pasteur, Berthelot y Bernard.

Pasteur (figura 9) era un químico orgánico que se había ido convirtiendo paulatinamente en un investigador de temáticas biológicas. Desde sus primeros trabajos sobre la polarización de la luz y el dimorfismo del ácido tartárico había estudiado los diversos tipos de fermentaciones, la existencia de gérmenes patógenos para los animales y el hombre, y la preparación de vacunas para algunas enfermedades producidas por estos microbios: carbunco, fiebre puerperal, cólera, rabia,^[37]



Figura 9. Pasteur.

Pasteur había polemizado con Félix Pouchet y otros científicos sobre la generación espontánea de la vida microbiana. Entre 1860 y 1866 realizó una serie de experimentos para determinar en forma manifiesta que no hay vida, por rudimentaria que sea, sin una vida precedente.^[38] Pasteur consiguió mantener, sin descomponerse, infusiones dentro de matraces a los que impedía mecánicamente la entrada de gérmenes externos. Determinó también la temperatura de calentamiento para garantizar la destrucción completa de los gérmenes patógenos.

Los planteamientos neovitalistas de Pasteur se enfrentaron cada vez más al reduccionismo químico de Liebig y de la escuela alemana de Química orgánica. Pasteur pensaba que las fermentaciones eran específicas y dependían de los mecanismos de nutrición y respiración de los microorganismos que actúan en ellas. En 1876 propuso una teoría fisiológica sobre la fermentación:

"... Es fácil convencerse que las fermentaciones merecen siempre un lugar aparte en el conjunto de los fenómenos químicos y biológicos. Lo que da a las fermentaciones las características excepcionales, que comenzaremos apenas a suponer las causas, es el modo de vida de las pequeñas plantas llamadas con el nombre genérico de levadura, modo de vida que difiere esencialmente de los otros vegetales, y de donde resultan fenómenos igualmente extraordinarios entre todos los que nos ofrece la química de los seres vivos"^[39]

Berthelot también entró en la polémica entre los dos reduccionismos teóricos, químico y biológico, que tuvieron lugar durante todo el siglo XIX, considerando lo siguiente:

"... De hecho en toda fermentación hay que procurar reproducir los mismos fenómenos por métodos químicos, e interpretarlos por consideraciones exclusivamente mecánicas. Expulsar la vida de todas las exposiciones relativas a la química orgánica, tal es el objetivo de nuestro estudio".^[40]

El fisiólogo francés Claude Bernard (1813–1878) (figura 10) estudió la situación desde posiciones de creacionismo vital y procesos de degradación biológica más próximos a los planteamientos de Liebig:

"... En mi opinión en el organismo vivo hay dos órdenes de fenómenos, la creación vital o síntesis organizativa, que es lo verdaderamente vital, la vida es creación; y la destrucción vital o proceso de degradación. La destrucción vital es de orden físico-químico, resultado de una combustión, una fermentación, o una putrefacción, acciones comparables a las descomposiciones químicas".^[41]

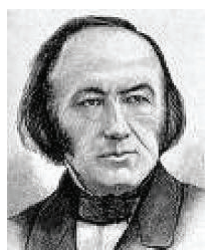


Figura 10. Claude Bernard.

Consideraba, pues, Bernard, oponiéndose a Pasteur, que la fermentación alcohólica no era referible a la vida, por ser un proceso degradativo. Berthelot coincidió con Bernard desde planteamientos termodinámicos. Los procesos de descomposición tienden a producirse con liberación de energía y los procesos de síntesis organizativa o creación vital con absorción energética.

Claude Bernard había comenzado su carrera científica en el momento de las controversias suscitadas por las teorías sobre la nutrición animal en las que también había incidido Liebig. Estudió la gluconeogénesis, la producción de sustancias azucaradas por el metabolismo animal y otros procesos de nutrición en los seres vivos. También estudió los jugos gástricos y pancreáticos y el desprendimiento de calor en los procesos de respiración de los animales con una aproximación manifiestamente experimental.

Respecto a las relaciones entre la Química orgánica y la Fisiología, Claude Bernard consideró lo siguiente:

"... La Química y la Fisiología, a pesar de su asociación aparente, no están la mayoría de las veces completamente separadas en sus puntos de vista... Numerosos químicos se lanzan a hipótesis fisiológicas. Igualmente los fisiólogos establecen sus hipótesis de acuerdo con las leyes de la Química... Es preciso comprender que en los fenómenos que pasan en los seres vivos algunas de las grandes leyes de la Química conservan todo su rigor... El ejemplo de la respiración viene a ilustrar esta tesis. La Química fisiológica debe determinar los modos y las acciones íntimas, orgánicas y celulares por las que se operan estas transformaciones".^[42]

Bernard era un científico positivista, como los químicos alemanes Liebig, Wöhler y Baeyer. Seguía los principios de la filosofía de Augusto Comte, que consideraba las fuentes del saber científico basadas en las experiencias sensoriales y en

los desarrollos lógicos y metodológicos. Su visión de la medicina y la fisiología se resume en las siguientes palabras:

"... Durante el periodo empírico de la medicina la fisiología, la patología y la terapéutica han podido marchar separadamente... Pero en la concepción de la medicina científica ya no puede ser así; y su base debe ser la fisiología..."^[43]

Se ha considerado a Bernard junto con Büchner y Hoppe-Seyler los primeros investigadores manifiestamente bioquímicos fundamentalmente por la aplicación de los principios de esta filosofía experimental con base química a los procesos biológicos.

Las posiciones de Claude Bernard respecto de las fermentaciones como procesos degradativos, no tenían en cuenta las transformaciones metabólicas de las levaduras. Para Bernard la fermentación alcohólica se producía en los frutos en descomposición, en ausencia de células vivas. Pasteur consideraba que aunque en ausencia de oxígeno y de células microbianas las plantas superiores pueden formar alcohol por fermentación de sus frutos, en ellos siempre hay células vivas del propio fruto.

Pasteur en 1878, en la Academia de Medicina de París, impugnó las afirmaciones de Claude Bernard sobre la fermentación en ausencia de células vivas:

"... Esta hipótesis es la de un fermento soluble alcohólico. No me sorprendería que toda fermentación pudiera estar causada por un fermento de este tipo; pero me es más difícil imaginar que estos fermentos puedan formarse por células abandonadas a la destrucción en un fruto en descomposición".^[44]

Las diferencias entre las consideraciones químicas y biológicas en los procesos de fermentación continuaron durante casi todo el resto del siglo XIX. La diferenciación entre fermentos "formados" (células que determinan en su entorno cambios químicos regulares) y fermentos solubles (macromoléculas que ejercen el mismo efecto) mantuvieron viva la polémica.

Berthelot era partidario de las reacciones químicas catalizadas (fermentos solubles) y Pasteur consideraba que las transformaciones químicas producidas en los seres vivos eran explicadas mejor mediante procesos biológicos (fermentos formados).

La diferencia entre ambas consideraciones consistía fundamentalmente en si los procesos de fermentación eran producidos por las células de levadura completas, cuyo mecanismo de actuación no podía ser determinado por la Química orgánica ni por la Biología del siglo XIX, o si ocurría en el entorno externo de la célula por los llamados fermentos solubles excretados por las células.

Berthelot había descubierto un fermento soluble que transformaba la sacarosa en glucosa y fructosa. También se había encontrado otro fermento que hidrataba la urea a carbonato amónico en la fermentación amoniacal. Pasteur manifestó al respecto una cierta perplejidad escribiendo las consideraciones siguientes:

"... Estos fermentos organizados autónomos son capaces de formar un material soluble que puede causar la misma fermentación que la efectuada por el organismo microscópico... La levadura de cerveza produce un fermento soluble que invierte el azúcar de caña, pero es independiente de la función de la levadura en su acción sobre la glucosa,

que no necesita inversión. En otras palabras la función del fermento soluble no es la misma que la de la levadura. No sucede lo mismo en el caso de la urea. El fermento soluble y el organizado actúan del mismo modo sobre un material fermentable, la urea...".^[45]

Conclusión

El dualismo entre los planteamientos moleculares o celulares, químicos o biológicos, que aparecía en el nacimiento de la Bioquímica del siglo XX a partir de la Química y de la Biología del XIX fue resuelto por Eduard Büchner (1860–1917) (figura 11) en 1897, poco después de la muerte de Pasteur, cuando realizaba la fermentación de glucosa con un ultrafiltrado de células de levadura.



Figura 11. Eduard Büchner.

Büchner consiguió una fermentación alcohólica sin la presencia de células vivas de levadura. Se había producido la fermentación manifiestamente en ausencia de células vivas.

Fue sobre la base de las observaciones de Büchner cuando se pudo romper los estrechos confines de la célula y realizar en el tubo de ensayo el conjunto de reacciones químicas por las que las células degradan los compuestos para obtener energía. Descifrar una a una todas las reacciones que constituyen la fermentación fue un hito y el inicio del estudio del metabolismo.

El experimento de Büchner determinó definitivamente el nacimiento de la *Bioquímica*, superando los reduccionismos químico y biológico anteriores, e integrándolos en un nuevo campo científico que iba a tener por objeto el estudio de las sustancias y procesos biológicos utilizando las técnicas de la desarrollada Química orgánica. El *vitalismo* quedaba definitivamente superado en los futuros tratamientos de la *Bioquímica*.

Bibliografía

- [1] J. S. Fruton, *Molecules and life*. Ed. Wiley, New York, 1972, p. 96.
- [2] J. B. Dumas y J. Liebig, Note sure l'etat actuel de la Chemie organique. *Comptes Rendus de la Academie de Sciences*. 1837, 5, 569.
- [3] J. B. Dumas y J. B. Boussingault, Essai de statique chimique des corps organisés. *Lecciones en la escuela de medicina de París*. 1841.
- [4] H. M. Leicester, *Panorama histórico de la Química*, Ed. Alhambra. Madrid. 1967.
- [5] J. Liebig, *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie*. Braunschweig, 1842.
- [6] J. Liebig, *Lettres sur l'agriculture moderne*. Ed. Guyot, Bruselas. 1862.
- [7] J. Liebig, *Lettres sur la chimie considéré dans ses applications à l'industrie, à la physiologie et à l'agriculture*. Edición francesa de Ch. Gerhardt. París. 1847.
- [8] F. Wöhler, *Poggendorfs Ann.*, 1828, 12, 253–256.
- [9] H. Metzger, *Newton, Stahl, Boerhaus et la doctrine chimique*. Ed. Alcau. París. 1930.
- [10] J. Jacques, *Rev. Hist. Sci. et leur applications*. 1950, 3, 32–66.
- [11] H. M. Leicester, *Panorama histórico de la Química*. Op. cit.
- [12] J. Liebig, *Lettres sur la chimie considéré dans ses applications à l'industrie, à la physiologie et à l'agriculture*. Op. cit. p 23.
- [13] J. M. Stillman, *The story of Early Chemistry*. D. Appleton y Co. New York. 1924.
- [14] J. L. Gay-Lussac, *Ann. Chim.*. 1815, 95, 136–231.
- [15] J. J. Berzelius, *Jahresberfortschir. Pluys. Wiss.* 1832, 11, 44–48.
- [16] J. B. Dumas. *C. R. Acad. Sci.* 1838, 6. 647, 699–700
- [17] M. Daumas, *Chymia*, 1948, 1, 59.
- [18] H. M. Leicester, *Panorama histórico de la Química*. Op. cit.
- [19] M. Berthelot, *Lecciones sobre los métodos generales de síntesis en Química orgánica*. Ed. Vicente Martín de Argenta. Madrid. 1873.
- [20] H. M. Leicester, *Panorama histórico de la Química*. Op. cit.
- [21] E. Chevreul, *Recherches chimiques sur le corps gras d'origine animal*. París. 1823.
- [22] C. A. Wurtz, *C. R. Acad. Sci.*, 1849, 28, 223–226.
- [23] A. W. Hoffmann, *Phil. Trans.*, 1851, 357–397.
- [24] A. W. Williamson, *Phil. Mag.* 1850, 37, 350–356.
- [25] F. A. Kekule. *Ann.*, 1850, 196, 129–159.
- [26] F. A. Kekule. *Ann.*, 1865, 26, 137, 129–196.
- [27] J. H. Van t'Hoff, *Arch. neerl. sci.* 1874, 9, 445–454.
- [28] L. Pasteur, *Recherches sur le dissymetrie moleculaire des produits organiques naturels*. Société Chimique de Paris. Leçons de chimie. París, 1861, 47–48.
- [29] A. von Bayer. *Ber. d. Deutch. Chem. Ges.*, 1870, 3.
- [30] Ch. Darwin, *On the Origin of species by means of Natural Selection*. Oxford University Press. Londres. 1859.
- [31] M. J. Schleiden, Beiträge zur Phytogenesis. *Arch. f. Anat. Physiol. und wiss. Med.*, 1838, 155–156.
- [32] T. Schwann, *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen*. Ed. Sander. Berlín. 1839.
- [33] T. Schwann, *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen*. Op. cit. p 45.
- [34] R. Virchow, *Patología celular basada sobre el estudio fisiológico y patológico de los tejidos*. Ed. Moya y Plaza. Madrid. 1878.
- [35] J. Liebig, *Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie*. Op. cit.
- [36] L. Pasteur. *Ann. Chim.*, 1860, 58, 323–346.
- [37] P. Debre, *Louis Pasteur*. Ed. Debate. Madrid. 1995.
- [38] J. Rostand, *Pasteur y las generaciones espontaneas. Introducción a la Historia de Biología*. Ed. Galimard. París. 1945.
- [39] L. Pasteur, *Etudes sur la bière*. París. 1876. p 230.
- [40] M. Berthelot, *Chimie organique fondée sur la Synthèse*. Vol. 2. Ed. Mallet-Bachelier, París. 1860. p 556.
- [41] C. Bernard. *Leçons sur les Phénomènes de la Vie communs aux animaux et aux végétaux*. 1878, p 178.
- [42] C. Bernard. *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*. 1877, p 137–140.
- [43] C. Bernard. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. 1865, París. p 25–26.
- [44] L. Pasteur. *Extracto del Boletín de la Academia de Medicina*. 1878, París. p 3.
- [45] L. Pasteur. *C. R. Acad. Sci.*, 1876, 83, 5–8.

Noticias de la RSEQ

XXII Reunión Bienal de Química Orgánica
(Tarragona, 25–28/6/2008)

Durante los días 25 al 28 de junio del presente año ha tenido lugar en el Palau Firal i de Congressos de Tarragona la vigésima segunda edición de la Reunión Bienal de Química Orgánica. Han transcurrido ya 42 años desde que un reducido grupo de pioneros organizara la primera reunión en Santa María de Huerta. La Reunión Bienal de Química Orgánica se ha consolidado como el foro de encuentro y discusión de los investigadores españoles de centros de investigación públicos, privados y de empresas relacionados con la Química Orgánica y está organizada por el Grupo Especializado de Química Orgánica (QOR) de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ).

Esta última edición ha sido organizada por el grupo de Síntesis Orgánica de la Universidad Rovira i Virgili (URV) y en ella han participado más de 300 investigadores provenientes de unos 40 centros de investigación y universidades de toda España y de algunos países de Latinoamérica, Europa y EE UU. El comité organizador ha estado integrado por 14 personas de la Universidad y del Centre de Innovació en Catalisi (TECAT) y ha contado con el patrocinio del Ministerio de Educación y Ciencia, el Ajuntament de Tarragona y el Patronat Municipal de Turisme, la Diputació de Tarragona, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), el Institut Català de Investigació Química (ICIQ), la Associació Empresarial Química (AEQT), así como las empresas Lilly, BASF, Scharlab y Afora.

Durante la Reunión Bienal se han impartido 5 conferencias plenarias a cargo de los profesores Amir Hoveyda (Boston College, EE UU), Kart Anker Jorgensen (U. of Aarhus, Dinamarca), Janine Cossy (Ecole Polytechnique, Paris, Francia), Jonathan Sessler (U. of Texas, EE UU) y del representante nacional, que ha sido en esta ocasión Jesús Jiménez Barbero (Instituto de Investigaciones Biológicas, CSIC). Sus conferencias han abarcado distintos campos de la Química Orgánica como las aplicaciones de la reacción de metátesis de olefinas en síntesis orgánica, organocatálisis, diseño de síntesis y síntesis totales, química supramolecular y el estudio de interacciones carbohidrato proteína por RMN, respectivamente.

Durante la reunión Bienal se impartieron 13 conferencias invitadas a cargo de los profesores Ramón Alibés (U. Autónoma de Barcelona), Celia Andrés (U. de Valladolid), Carlos Cativiela (U. de Zaragoza), María del Mar Díaz Requejo (U. de Huelva), Charo Fernández (U. de Sevilla), Alejandro Fernández Barrero (U. de Granada), Santos Fustero (U. de Valencia), Enrique Gómez Bengoa (U. del País Vasco), María Luz López-Rodríguez (U. Complutense de Madrid), Diego Ramón (U. de Alicante), Félix Rodríguez (U. de Oviedo), Carlos Saa (U. de Santiago de Compostela) y Jaume Vilarrasa (U. de Barcelona) que ilustraron los campos de actividad de la química orgánica actual en nuestro país.

Son de destacar las 113 comunicaciones orales presentadas en su mayor parte por jóvenes investigadores que suponen un hito en este tipo de reuniones por su elevado número y que constituyen por su calidad un buen indicador de la salud de la investigación de la Química Orgánica actual en España. Este elevado número de comunicaciones obligó a organizar tres

sesiones paralelas donde las comunicaciones presentadas se agruparon atendiendo, en la medida de lo posible, a la homogeneidad temática de las mismas. Las comunicaciones más numerosas versaron sobre métodos de síntesis y síntesis totales y sobre reacciones catalizadas por metales. También se presentaron un número notable de comunicaciones sobre química supramolecular, materiales orgánicos, bioorgánica, organocatálisis y sobre cálculos teóricos. Se otorgaron un total de 28 becas a jóvenes investigadores que habían presentado comunicación en la Reunión, atendiendo a criterios de distribución geográfica, participantes por grupo y de pertenencia al Grupo Especializado de Química Orgánica.

Durante la reunión se realizó una sesión de homenaje al profesor Josep Font Cierco, catedrático de Química Orgánica de la U. Autónoma de Barcelona, que ha sido vicerrector de dicha Universidad, vicepresidente de la RSEQ y Director General de Universidades de la Generalitat de Catalunya. Dicha sesión fue moderada por el Dr. Angel Messeguer, presidente saliente de la Sociedad Catalana de Química, y comenzó con una semblanza personal y científica del profesor Font realizada por el presidente de la RSEQ, el Prof. Nazario Martín. El profesor Martín quiso extender el homenaje a todos los químicos –y químicos orgánicos en particular– de una generación, a la que pertenece el profesor Font, que con unos medios materiales casi inexistentes fueron capaces de desarrollar una actividad científica que inició la internacionalización de la química española. Su actividad fue el germen del desarrollo posterior que la disciplina ha alcanzado en nuestro país y creó escuelas de destacados profesores. Al final del acto el Prof. Martín entregó al Prof. Font una placa en nombre de la RSEQ en reconocimiento a su labor. No son muy frecuentes este tipo de agradecimientos en nuestro colectivo; quizás la competitividad creciente en nuestra actividad nos priva en muchas ocasiones de reconocer los esfuerzos ajenos.



El Prof. Font, en el centro, junto con el Presidente del Grupo Especializado de QOR, Prof. Suau (izquierda) y el Presidente de la RSEQ, Prof. Martín.

Otro momento destacado de la reunión fue la entrega del premio Lilly, otorgado a un joven investigador nacional con proyección internacional, y que este año fue otorgado a M.^a

del Mar Díaz Requejo del grupo "Compuestos de Coordinación y Organometálicos: aplicaciones en procesos catalíticos" de la Universidad de Huelva. El premio consiste en una dotación en metálico y la invitación a impartir una conferencia sobre sus temas de investigación durante la Reunión Bienal. La empresa farmacéutica Lilly realiza diversas acciones de apoyo a la investigación en España, como son el premio antes aludido o la organización de una prestigiosa reunión científica con participación de relevantes investigadores de todo el mundo.

Como clausura de la Reunión Bienal se realizó una visita al patrimonio romano de Tarragona, completando así unas intensas jornadas científicas y culturales. El comité organizador quiere agradecer muy especialmente la colaboración del Patronat Municipal de Turisme del Ajuntament de Tarragona por poner a nuestra disposición uno de los monumentos más emblemáticos, como es el anfiteatro romano, para la realización de alguno de los actos sociales del congreso. Para el grupo de Síntesis Orgánica de la URV organizador de esta reunión Bienal ha sido una satisfacción el poder acoger a los químicos orgánicos que se desplazaron a nuestra ciudad para participar en la Reunión Bienal.

Dentro de dos años la XXIII Bienal de Química Orgánica tendrá lugar en Murcia y desde aquí animamos a todos para conseguir una participación incluso más numerosa que la de la pasada edición.



La Dra. Díaz Requejo, en el centro, muestra el Premio Lilly entregado por los representantes de la compañía Ana I. Mateo y José Miguel Mínguez.

Remitido por: **Sergio Castellón**
Presidente del Comité Organizador

II Escuela de Verano sobre Historia de la Química (Logroño, 9–11/7/2008)

La segunda Escuela de Verano sobre Historia de la Química se ha celebrado en Logroño del 9 al 11 de julio de 2008, dentro de la programación de los cursos de verano de la Universidad de La Rioja. Esta escuela ha contado con el patrocinio del Foro Permanente Química y Sociedad, las Consejerías de Industria, Innovación y Empleo y de Educación, Cultura y Deporte del Gobierno de La Rioja y la Sección Territorial de La Rioja de la RSEQ, así como de los cursos de verano de la Universidad de La Rioja (Banco de Santander). A la escuela han asistido alumnos procedentes de La Rioja, Cataluña, País Vasco y Aragón, principalmente. El profesorado ha consistido en 11 ponentes provenientes de varias universidades españolas: La Rioja (UR), País Vasco, Cantabria, Autónoma de Barcelona, Complutense de Madrid, Alicante, Valencia y Alcalá. También se ha contado con dos conferenciantes de universidades europeas, University College (Londres, UK) y Universidad de Maastricht (Holanda).



Acto de inauguración de la Escuela presidido por el Vicerrector de Investigación de la UR (en el centro), la Decana de la Facultad de Ciencias y el Director del curso.

Después del éxito de la primera edición de la Escuela celebrado en 2007 (ver *An. Quím.* 2007, 103(3), 76) parecía razonable consolidar la actividad como una referencia en el panorama de la Historia de la Química en España. Los objetivos planteados en la I Escuela de relanzamiento de la Historia de la Química en España a nivel docente e investigador se han ampliado con la continuación y consolidación del evento con la convocatoria de la II Escuela en este año. Estas escuelas están ayudando a levantar interés entre los químicos españoles por la historia de su disciplina, interés que se pone de manifiesto con la reciente creación dentro de la Real Sociedad Española de Química del Grupo Especializado de Química, Historia y Sociedad (QHS).

Como tema preferente de focalización de esta segunda Escuela se ha elegido la *Historia de la Química Aplicada y la Tecnología Química*. Durante el primer día se dedicó la mañana a *tecnología química en la antigüedad* y los ponentes encargados fueron Marcos Martínón-Torres (University College) y Margarita San Andrés (U. Complutense de Madrid). La sesión siguiente se dedicó a la *química orgánica aplicada* con Agustí Nieto (U. Autónoma de Barcelona) y Pedro J. Campos (U. de La Rioja). En la mañana del jueves día 10 se trataron temas variados, como la *industria química española* (Ángel Toca, U. de Cantabria), *historia y química en la enseñanza* (Pere Grapí, U. Autónoma de Barcelona e IES Joan Oliver, Sabadell) e IUPAC, RSEQ y CHF (Javier García Martínez, U. de Alicante). La tarde del segundo día se dedicó a un taller práctico sobre *fuentes de información en historia de la química*, dirigido por José R. Bertomeu (U. de Valencia) y Antonio García Belmar (U. de Alicante). El día concluyó con una visita y cena en las prestigiosas Bodegas Franco-Españolas de Logroño. El tercer día comenzó con una conferencia del Prof. Ernst Homburg (U. Maastricht), una de las

figuras más destacadas de la Historia de la Química a nivel europeo (*Chairman of the Working Party on the History of Chemistry of the Federation of European Chemical Societies-FECS*). La segunda parte de la mañana del viernes se dedicó a homenajear la figura de los Hermanos Delhuyar en el 225 aniversario del aislamiento del wolframio. La Escuela se trasladó a un entrañable edificio del centro de Logroño (actualmente sede de la Sociedad Gastronómica *La Becada*), en el que vivieron los ilustres logroñeses Fausto y Juan José Delhuyar en el siglo XVIII. En este magnífico marco se dictó la conferencia *Espionaje y azar en el aislamiento del wolframio* por Pascual Román (U. del País Vasco). Posteriormente, se entregaron los premios del II Concurso de Cómic Mendeléiev, dedicado a los hermanos Delhuyar y el aislamiento del wolframio. En la última tarde del curso se habló sobre *la industria química y farmacéutica española* (Raúl Rodríguez Nozal, U. de Alcalá).

La sesión de clausura y entrega de diplomas contó con la presencia del Vicerrector de Investigación de la UR. En esta sesión se valoró positivamente el efecto de estas dos Escuelas programadas sobre el renacimiento de la Historia de la Química en España y se hicieron votos para programar en años venideros estas escuelas junto con otras actividades relacionadas con la Historia de la Química y coordinadas desde el Grupo Especializado QHS de la Real Sociedad Española de Química.

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

Remitido por: **Pedro J. Campos García**
Director de la II Escuela de Verano sobre Historia de la Química

ICIQ Summer School 2008 (Tarragona, 21–25/7/2008)

La semana del 21 al 25 de julio se celebró la ICIQ Summer School 2008 en el Institut Català d'Investigació Química (ICIQ) en Tarragona. En esta nueva edición participaron como conferenciantes los profesores Varinder K. Aggarwal (U. of Bristol), Ernesto Carmona (U. de Sevilla), Dennis P. Curran (U. of Pittsburg), Mark Lautens (U. of Toronto), Angel R. de Lera (U. de Vigo), Kilian Muñoz (U. de Strasbourg) y Andreas Pfaltz (U. of Basel), junto a los Profesores Antonio M. Echavarren (ICIQ) y Miguel Á. Sierra (U. Complutense de Madrid), codirectores de la Escuela.

Al igual que en años anteriores, la escuela ha tenido un éxito de participación con más de 60 estudiantes de doctorado, investigadores posdoctorales e investigadores de la industria farmacéutica. La organización de la escuela de verano fue posible gracias al apoyo de industrias farmacéuticas (Almirall, Esteve, Lilly, Enantia), la Real Sociedad Española de Química (a través de los Grupos Especializados de Química Orgánica y Química Organometálica), la AGAUR (Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de Catalunya), el Ministerio de Educación y Ciencia, el

Programa Consolider-Ingenio 2010, y el propio ICIQ. Una parte importante de estas ayudas se destinaron a la concesión de becas a estudiantes de doctorado ajenos al ICIQ.

Los conferenciantes impartieron lecciones sobre distintos temas en la frontera de la química orgánica, inorgánica y organometálica, en un ambiente relajado e interactivo diseñado para propiciar la interacción de los estudiantes con los distintos conferenciantes. Una visita al Monasterio del Poblet junto a una bodega en la comarca del Priorat, en la que tuvo lugar una cata de vinos y la cena de la escuela en El Barquet completaron las actividades de la escuela.

La próxima edición de la escuela en 2009 contará con la participación confirmada de los profesores Robert H. Grubbs (California Institute of Technology), M. Christina White (U. of Illinois), Alexandre Alexakis (U. de Genève), Phil S. Baran (The Scripps Research Institute) y Michael J. Krische (U. of Texas at Austin).

Remitido por: **Antonio M. Echavarren** y **Miguel Á. Sierra**
Directores de la Escuela



Participantes de la ICIQ Summer School 2008 desarrollada en Tarragona.

6º Congreso Internacional sobre la Historia de la Química: "*Neighbours and Territories: the Evolving Identity of Chemistry*". (Leuven, Bélgica, 28/8–1/9/2007)

El sexto Congreso Internacional de Historia de la Química (*6th International Congress on the History of Chemistry*) se celebró en la Universidad de Leuven, Bélgica, entre el 28 de agosto y el 1 de septiembre de 2007. Fue organizado por el *Working Party on History of Chemistry* (WPHC, en sus siglas inglesas) de la *European Association for Chemical and Molecular Sciences* (EuCheMS). El primero de esta serie de congresos fue organizado en Hungría en 1991. Desde entonces el WPHC ha fomentado la creación de lo que ahora es una comunidad fuertemente interrelacionada que se encuentra cada dos años en conferencias como la que aquí comentamos.

La elección del tema no fue fortuita. La química es una de las ciencias que más ha modificado su identidad disciplinar a lo largo del tiempo. Desde sus raíces en los talleres artesanales, las boticas farmacéuticas y los laboratorios alquímicos, la química se ha desarrollado hasta convertirse en la ciencia experimental por excelencia a lo largo de los siglos XVIII y XIX, cuando alcanzó un reconocimiento académico completo. Desde entonces, los químicos han invadido muchos campos nuevos, desde la agricultura a la industria, pasando por la medicina, la farmacología o la higiene pública. En el siglo XX, la química ha contribuido al desarrollo de áreas tan importantes como la biología molecular, la mecánica cuántica, la nanotecnología o las ciencias medioambientales. Las personas con formación en química también han ocupado puestos decisivos en industrias como la farmacéutica, la metalúrgica y la petrolífera. Su labor ha sido decisiva en el diseño de nuevos materiales de uso común, especialmente después de la aparición de los plásticos, o en la obtención de nuevas fuentes de energía. Esta constante adaptación de la disciplina a diversos campos ha puesto en contacto a la química con otras disciplinas científicas y con diversos grupos sociales, políticos y económicos. Una y otra vez, los químicos han debido labrar su propio territorio y negociar con otros especialistas la parcela de saber que les correspondía.

Los cambios disciplinares de la química han sido objeto de reflexión entre los historiadores desde hace mucho tiempo. Uno de los historiadores más famosos, Hermann Kopp (1817–1892), afirmaba que los constantes cambios en el objetivo, los métodos y las tareas eran un rasgo distintivo de la química, por lo que, al inicio de su obra *Geschichte der Chemie*, se preguntaba si era posible escribir la historia disciplinar de un territorio tan cambiante. Más recientemente, este

tema ha servido como hilo conductor de una de las historias de la química más populares de los últimos años, escrita por Bernadette Bensaude Vincent e Isabelle Stengers. Las autoras recalcan en su libro que la química siempre ha sido heredera de un territorio tan heterogéneo que ha hecho muy difícil toda definición *a priori* y, por consiguiente, ha supuesto un desafío para los químicos en la construcción de su identidad.

El congreso cumplió los objetivos planteados por los organizadores, tanto desde el punto de vista del contenido de las conferencias como en lo relativo al fructífero ambiente de los debates y el programa de actividades sociales. En el ámbito local fue organizado por las sociedades de química belga, flamenca y holandesa: *Société Royale de Chimie* (SRC), *Koninklijke Vlaamse Chemische Vereniging* (KVCV) y *Koninklijke Nederlandse Chemische Vereeniging* (KNCV), cuya colaboración se reflejó en los miembros del comité local liderado por Brigitte Van Tiggelen, profesora de la U. de Louvain, la *Katholieke Universiteit te Leuven* prestó sus aulas para la realización del congreso, que contó con diversas ayudas y subvenciones procedentes principalmente de *Wetenschappelijk Onderzoek-Vlaanderen*, *Chemical Heritage Foundation*, *Commission for the History of Modern Chemistry* (DHS), *Mémosciences* y la *Société Française de Chimie*, a los que queremos manifestar nuestro agradecimiento. La selección de los participantes, la organización de las conferencias plenarias, los simposios y las sesiones de charlas y pósteres estuvo a cargo de un comité científico internacional formado por prestigiosos historiadores de la química de diversos países europeos y liderado por José Ramón Bertomeu Sánchez (U. de Valencia).

Las conferencias plenarias analizaron diversas facetas del tema central del congreso desde múltiples puntos de vista y en diversos periodos históricos. La profesora Bernadette Bensaude Vincent, de la U. de Paris X, analizó las tendencias más recientes en química. A través de un análisis de varias estrategias empleadas para imitar materiales y procesos de la naturaleza, afirmó que la nanotecnología está renovando las aspiraciones de los químicos de responder a las grandes preguntas sobre el origen de la vida y del universo. La profesora Ana Simoes de la U. de Lisboa investigó el surgimiento y la identidad de la química cuántica en su charla. Según la profesora portuguesa, la química cuántica ilustra una de las más particulares características de la química del siglo XX, a saber, la exploración de fronteras y el cruce de límites disciplinarios.



Participantes en el 6th International Congress on the History of Chemistry, Leuven, 2007.

En un viaje a un pasado mucho más remoto, el profesor Lawrence Principe (The Johns Hopkins University) mostró en su conferencia cómo la desaparición de las investigaciones químicas en la Académie des Sciences de Paris fue impulsada por la coyuntura que atravesaba la corte francesa en esos años, con un ambiente enrarecido por los frecuentes escándalos de envenenamiento, y no tanto por la búsqueda de modelos basados en las ciencias exactas. Finalmente, el profesor Ernst Homburg de la U. de Maastricht ofreció una visión panorámica de la historia de la química en los Países Bajos, demostrando con claridad la influencia del contexto social, político y económico en el desarrollo diferenciado de la disciplina en el norte y en el sur.

El congreso fue seguido por más de 110 participantes de 26 países diferentes, la mayor parte procedentes de Europa, incluyendo, por primera vez, una importante representación de historiadores y químicos de nuestro país. También merece destacarse la participación creciente de historiadores estadounidenses, latinoamericanos y japoneses. Una novedad interesante del congreso fue la organización de cuatro simposios por parte de grupos químicos e historiadores que sugirieron los participantes y los temas: "Early Modern Chemistry and Mechanical Philosophy", "Chemistry Courses and the Construction of Chemistry", "Chemistry in Relation to Physics in the XXth Century" and "Foundation and Development of Macromolecular Chemistry". El resto de trabajos fueron organizados en 14 sesiones de conferencias y pósters, siempre en torno a temas asociados con la cambiante

identidad disciplinar de la química.

El congreso tuvo un amplio grupo de actividades sociales, incluyendo una interesante visita a la ciudad de Ghent, cuyo museo de Historia de la Ciencia en la Universidad de Ghent cuenta con una colección excelente de objetos históricos e instrumentos empleados en la enseñanza y en la investigación desde su fundación en 1817, un patrimonio científico que la U. de Ghent ha sabido preservar y restaurar.

Uno de los objetivos principales del *Working Party on History of Chemistry de EuCheMS* es facilitar la comunicación entre los químicos interesados por su pasado y los historiadores que han elegido la química como su objeto de investigación. La gran variedad de temas, problemas y métodos de los trabajos que se presentaron en el congreso muestra la diversidad de intereses, formaciones y planteamientos con los que se aborda la historia de la química en la actualidad. La consolidación de la historia de la ciencia como disciplina académica ha abierto un gran abanico de posibilidades de investigación, pero también ha introducido un distanciamiento entre las diversas comunidades interesadas por este tema, que sólo podrá ser superado con nuevos espacios de diálogo, como el congreso que hemos descrito. El próximo congreso tendrá lugar en Hungría durante el verano de 2009 y estará dedicado a las relaciones entre la química y la producción de materiales de consumo y su uso cotidiano.

Remitido por: **José R. Bertomeu-Sánchez, Duncan Thorburn Burns y Brigitte van Tiggelen**
Miembros del Comité Organizador

Joan Antoni Bas, premio "EPMA 2007" en reconocimiento a sus servicios para el progreso de la pulvimetalurgia



La *European Powder Metallurgy Association* (EPMA, en sus siglas inglesas) ha otorgado al Dr. Joan Antoni Bas el premio "EPMA Distinguished Services Award" en el Congreso Europeo de Pulvimetalurgia celebrado el pasado mes de octubre de 2007 en Toulouse. Este premio se otorga a aquellos investigadores que han

colaborado durante muchos años con EPMA en congresos, jornadas y cursos de pulvimetalurgia y que hayan trabajado por el crecimiento y progreso de la metalurgia de polvos europea durante una larga trayectoria profesional. En este sentido, el Dr. Joan Antoni Bas lleva casi 50 años de actividad en este campo, aportando su grano de arena para que el nivel europeo esté a la altura de EE UU y Japón y que España sea actualmente el segundo país productor de piezas sinterizadas, detrás de Alemania y delante del Reino Unido e Italia.

En el año 2006, con ocasión del Primer Congreso Nacional de Pulvimetalurgia celebrado en la Universidad Carlos III de Madrid, la rama española de la EPMA le concedió un Primer premio nacional reconociendo toda una vida dedicada a la pulvimetalurgia. Este premio "EPMA 2007" supone un reconocimiento internacional por sus servicios prestados para el progreso de la pulvimetalurgia europea.

El Dr. Bas nació en Barcelona en 1935, en cuya Universidad se licenció en Ciencias Químicas en 1959. Realizó el doctorado bajo la dirección del catedrático de Metalurgia profesor Felipe Calvo, obteniendo el grado de Doctor en 1976. Entre 1960 y 1966 investigó sobre carburos cementados en la empre-

sa SUMEDUR, financiado por una beca para investigar en Lyon en la empresa TYKRAM y en el Departamento de Física de la Materia del Instituto de Ciencias Aplicadas con el Profesor René Bernard. En 1966 se incorporó como Director de Investigación a Aleaciones de Metales Sinterizados, S. A. (AMES), que fabrica piezas sinterizadas estructurales de aceros para la industria del automóvil, donde ha tenido sus mayores éxitos de su vida profesional y en la cual aún trabaja de consejero técnico de investigación. Con su equipo de colaboradores ha aportado trabajos de investigación a los congresos de pulvimetalurgia desde 1966, contribuyendo con 200 publicaciones sobre materiales magnéticos duros, aceros inoxidables, tratamientos térmicos de aceros sinterizados, polvos de aceros exentos de níquel, compactación de polvos, etc.

Desde 1985 ha dirigido y liderado 15 proyectos nacionales y participado en 10 proyectos internacionales encuadrados en los primeros Programas Marco de la CE entre los años 1990–2000. En 1984, la Asociación Nacional de Químicos de España le otorgó el "Premio Emilio Jimeno" por su dedicación a la Metalurgia. Ha contribuido a la obtención de premios importantes para AMES, como el primer premio de "Innovación Tecnológica" de la Generalitat de Cataluña en los años 1988 y 1993, el premio "Príncipe Felipe a la Innovación Tecnológica" en 1994, el premio "Salón del Automóvil 1997", el premio "Bosch-Gimpera 2000" y el premio "REDFUE 2005". Pertenece a varias asociaciones como: UK Magnetics, Club Español de Magnetismo, RSEQ, RSEF y ANQUE.

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

La UNE distingue al Libro Rojo de la IUPAC en español con el premio a la mejor traducción (Madrid, 21/07/2008)



El jurado de la XI edición de los Premios Nacionales de Edición Universitaria convocados anualmente por la UNE (Unión de Editoriales Universitarias Españolas), en su reunión celebrada el 17 de julio de 2008 en Madrid, concedió el "Premio a la Mejor traducción" a Pressas Universitarias de Zaragoza por la obra *Nomenclatura de química inorgánica. Recomendaciones de la IUPAC de 2005*, traducida por Miguel Ángel Ciriano y Pascual Román Polo. Las editoriales universitarias españolas publican 5.000 títulos al año.

Los integrantes del jurado fueron: Rogelio Blanco, director general del Libro; Magdalena Vinent, directora general de CEDRO; Antonio María Ávila, director ejecutivo de la Federación de Gremios de Editores de España; Blanca Berasategui, directora de El Cultural; y Manuel Rico, jefe de gabinete de la directora del Instituto Cervantes. Isabel Terroba, secretaria general de la UNE, actuó de secretaria del Jurado.

Las obras y editoriales galardonadas por el jurado, junto con la ya citada anteriormente, fueron las siguientes:

Nomenclatura de química inorgánica. Recomendaciones de la IUPAC de 2005, a juicio del Jurado, "es un importante trabajo de normalización terminológica y herramienta fundamental para el mundo científico e industrial de habla hispana. Además, considera que esta traducción supone un paso más en el uso del español en los ámbitos de la investigación y la ciencia, actualmente copados por el inglés, siendo un instrumento para facilitar la comunicación entre investigadores."

Mejor monografía: Centro de Estudios Políticos y Constitucionales por la obra "Las obras completas de Manuel Azaña", edición de Santos Juliá.

Mejor edición electrónica: UNED y la Fundación Pangea por la obra "Federico Segundo: Un Puente entre Oriente y Occidente".

Mejor colección: Consejo Superior de Investigaciones Científicas por la colección "Flora Ibérica", dirigida por el profesor Santiago Castroviejo.

Mejor coedición con una editorial privada: Pressas Universitarias de Zaragoza y Editorial Biblioteca Nueva por la obra "Religión y Poder. Marsilio de Padua: ¿La primera teoría laica del Estado?", de Bernardo Bayona Aznar.

Mejor catálogo editorial: Consejo Superior de Investigaciones Científicas por su atractiva presentación y su calidad tipográfica.

Remitido por: **Antonio Pérez Lasheras**
Pressas Universitarias de Zaragoza, Univ. de Zaragoza



12th Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry

1-30 November 2008

<http://www.usc.es/congresos/ecsoc/>

Communications deadline 10-October

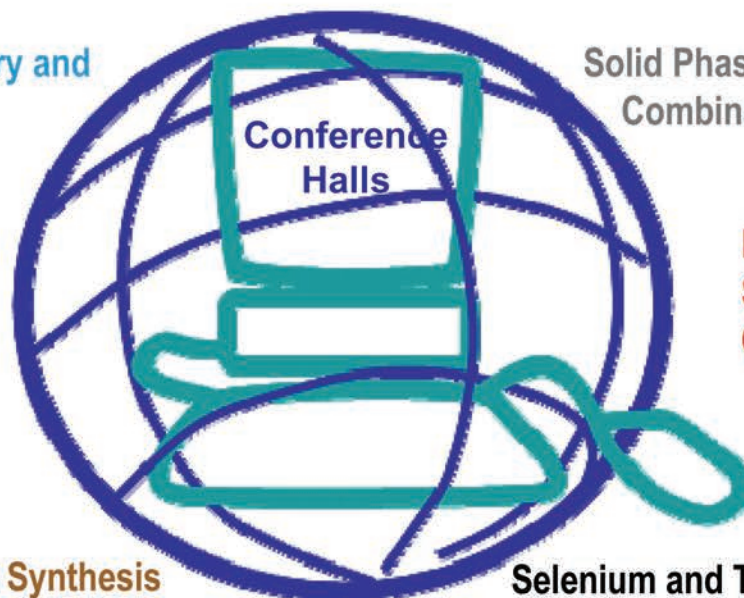
General Organic Synthesis

Bioorganic Chemistry and
Natural Products

Solid Phase Chemistry and
Combinatorial Synthesis

Computational
Chemistry

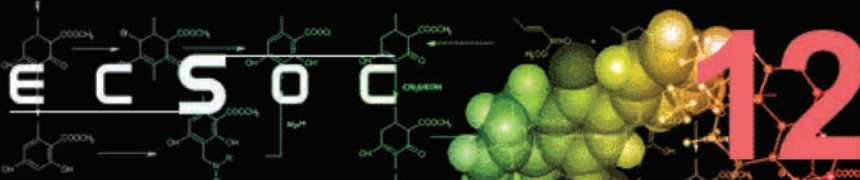
Polymer and
Supramolecular
Chemistry



Microwave Assisted Synthesis

Selenium and Tellurium Chemistry

FREE REGISTRATION AND PARTICIPATION organic@lugo.usc.es



ELECTRONIC CONFERENCE ON SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY

Scientific Committee

- Dr. Alan R. Katritzky. Department of Chemistry, University of Florida. **USA**.
Dr. Angela F Danil de Namor. FMNAS Chemical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences. University of Surrey. **U. K.**
Dr. Anita Maguire. Department of Chemistry, University College Cork. **Ireland**.
Dr. Asit K. Chakraborti. National Institute of Pharmaceutical Education and Research. **India**.
Dr. Dariusz Bogdał. Department of Chemistry, Politechnika Krakowska. **Poland**.
Dr. Humberto González-Díaz. Institute of Industrial Pharmacy, Universidad de Santiago de Compostela. **Spain**.
Dr. Jesús Jiménez Barbero. Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC. **Spain**.
Dr. Jonathan Clayden. School of Chemistry. The University of Manchester. **U. K.**
Dr. Kristiina Wähälä. Department of Chemistry, University of Helsinki. **Finland**.
Dr. Margarita Ortiz Marciales. Departamento de Química, Universidad de Puerto Rico-Humacao. **USA**
Dr. Paolo Venturello. Dipartimento di Chimica Generale e Chimica Organica, Università degli Studi di Torino. **Italy**.
Dr. Thies Thiemann. Department of Energy and Material Sciences, Kyushu University. **Japan**.
Dr. Turan Ozturk. Istanbul Technical University, Chemistry Department. **Turkey**.
Dr. Yehia A. Ibrahim. Department of chemistry, Kuwait University. **Kuwait**.
Dr. Zhen Yang. Department of Chemistry, Peking University. **P. R. China**.



VICERREITORADO DE
COORDINACIÓN
DO CAMPUS DE LUGO
FACULTADE DE CIENCIAS

Noticias científicas relevantes

El brillante futuro comercial de las estructuras metalo-orgánicas

Desde que se publicaran los primeros resultados de investigación en revistas de primera línea sobre compuestos de naturaleza metalo-orgánica (MOFs) allá por 1999 hasta la actualidad, se han descrito infinidad de compuestos de esta familia que presentan gran área superficial, sorprendentes propiedades y una demostrada aplicabilidad en áreas como el almacenamiento de gases y su purificación, la catálisis, el desarrollo de sensores, o la biotecnología. Recientemente, algunas de las compañías químicas más reputadas como BASF o Sigma-Aldrich ya han comenzado la producción industrial de muchos de estos compuestos, para los que se augura un futuro muy prometedor en los próximos años (*Chem. Eng. News* **2008**, 86(34), 13–16).

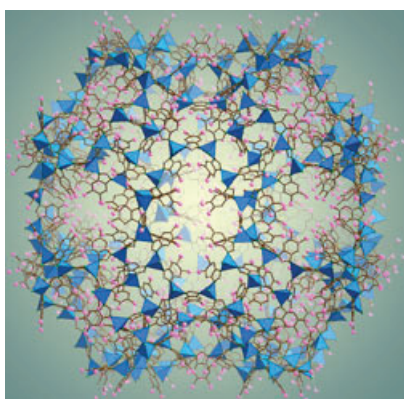


Figura 1. Estructura cristalina de la nueva zeolita ZIF-100 mostrando los huecos de almacenamiento de CO₂.

Por citar uno de los ejemplos recientes más destacados, el Prof. Yaghi y sus colaboradores en la Universidad de California en Los Ángeles (EE UU) han descrito la preparación de los nuevos imidazolatos con estructura de zeolita (ZIF), denominados ZIF-95 y ZIF-100. Estas estructuras contienen más de 7.500 átomos y poseen diámetros superiores a los 7 nm y una capacidad para el almacenamiento de CO₂ de 30 L por cada litro de ZIF-100 (Figura 1). Estas nuevas zeolitas permanecen intactas a temperaturas superiores a los 500 °C, funcionan eficientemente a temperatura ambiente y presentan excelentes selectividades –gracias a los grupos funcionales en el fragmento orgánico– que permiten la entrada de CO₂, mientras que otros gases como el nitrógeno, metano o dióxido de carbono no son almacenados. La zeolita se recicla a presión reducida, mediante la cual se elimina el CO₂ acumulado en la estructura (*Nature* **2008**, 453, 207–211).

Atrapado por fin el escurridizo hidroximetileno

Una de las moléculas que hasta ahora los químicos no habían conseguido aislar ha sido obtenida y caracterizada recientemente por investigadores de la Universidad Justus-Liebig (Alemania), la Universidad de Georgia (EE UU) y la Universidad Eötvös en Budapest (Hungria). La molécula en cuestión es el carbeno hidroximetileno (Figura 2), que ha sido preparado mediante el calentamiento de ácido glioxílico y captura inmediata del producto formado en una matriz de argón congelado a una temperatura de 10 K (*Nature* **2008**, 453, 906–909).

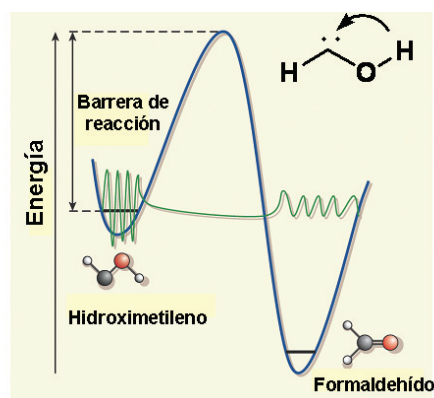


Figura 2. La molécula de hidroximetileno no posee la energía térmica suficiente para su conversión en formaldehído en las condiciones del experimento. Sin embargo, esto sucede mediante un proceso túnel, consecuencia de la dualidad onda-partícula.

Mediante espectroscopia infrarroja y ultravioleta se pudo confirmar la identidad del producto obtenido, pero para sorpresa de los investigadores, éste se descompone rápidamente dando lugar a formaldehído. En las condiciones en las que se consiguió aislar la molécula, ésta no dispone de la energía térmica suficiente para reorganizarse a la configuración energéticamente más favorable, el formaldehído. Sin embargo, esto sucede porque el átomo de hidrógeno unido al oxígeno se desplaza al carbono, mediante un mecanismo de efecto túnel, que permite atravesar fácilmente la barrera energética (Figura 2) (*Nature* **2008**, 453, 862–863).

Este nuevo proceso podría tener importantes implicaciones en las reacciones de transferencia de hidrógeno que se dan en muchos procesos de reducción en la naturaleza.

Compuestos diatómicos estables de Si(0)

Un nuevo compuesto que contiene un doble enlace silicio-silicio y un par de electrones solitario sobre cada uno de los átomos de Si, ha sido preparado por un grupo de químicos de la Universidad de Georgia (EE UU) (*Science* **2008**, 321, 1069–1071).

En el pasado, las características de esta estructura estaban asociadas a compuestos altamente inestables. Sin embargo, Yuzhong Wang, Gregory H. Robinson y su equipo de colaboradores han logrado aislar las especies LSi-Si:L mediante el empleo de ligandos carbeno *N*-heterocíclicos (Figura 3) unidos a los átomos de silicio en un estado de oxidación formal de cero, que hasta la fecha sólo había sido observado en alótropos de algunos elementos, metales puros o, metales en determinados complejos de metales de transición.

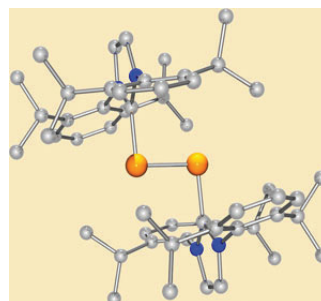


Figura 3. Ligandos carbeno *N*-heterocíclicos estabilizan la estructura Si=Si.

Para preparar estas especies diatómicas de Si(0) los investigadores de la Universidad de Georgia hicieron reaccionar el carbono *N*-heterocíclico con SiCl_4 , para formar el aducto de Si(IV) $\text{L}\cdot\text{SiCl}_4$, que, a continuación, se trató con el agente reductor KC_8 para dar finalmente el complejo LSi-Si:L , que se aisló en su forma cristalina. Anteriormente, la molécula de Si_2 sólo había sido aislada en fase gas o en una matriz de argón a muy baja temperatura.

Además, este complejo presenta una mayor solubilidad que los alótropos de silicio estándar, por lo que esta estructura y sus derivados podrían resultar muy prometedores en catálisis homogénea.

Síntesis cuantitativa de fullerenos sobre una superficie de platino

Mediante un proceso de ciclodeshidrogenación catalizado por una superficie de platino, un grupo de investigadores españoles del Instituto de Ciencia de Materiales de Madrid (CSIC), el Departamento de Física Teórica de la Materia Condensada de la Universidad Autónoma de Madrid, el Centro de Astrobiología (CSIC-INTA) y el Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ), han conseguido sintetizar los fullerenos C_{60} y C_{57}N_3 en cantidades prácticamente cuantitativas a partir de los correspondientes precursores aromáticos (*Nature* **2008**, 454, 865–868).

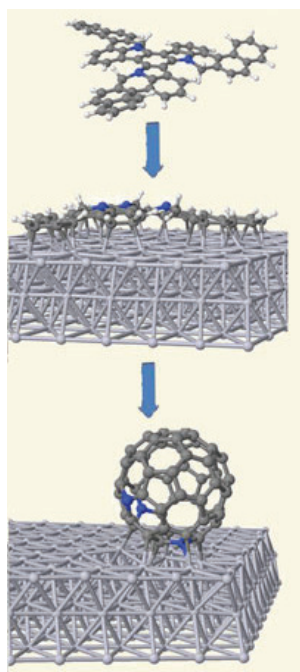


Figura 4. Representación esquemática del proceso para la obtención del fullereno C_{57}N_3 , a partir del correspondiente análogo poliaromático ($\text{C}_{57}\text{H}_{33}\text{N}_3$) sobre una superficie de platino.

Los fullerenos, alótropos de carbono con estructura de balón de fútbol, se obtienen normalmente mediante procedimientos poco selectivos como la descarga en un arco eléctrico o la vaporización de grafito. Hace sólo unos pocos años, se describió un proceso sintético para la preparación del compuesto más conocido de esta familia, el fullereno C_{60} , que después de 11 pasos de reacción se conseguía aislar con un rendimiento del 1% (*Science* **2002**, 295, 1500–1503). Por este motivo, el procedimiento desarrollado por Berta Gómez-Lor, José A. Martín-Gago y sus colaboradores, resulta especialmente relevante. A partir del depósito de los precursores

poliaromáticos correspondientes ($\text{C}_{60}\text{H}_{30}$ y $\text{C}_{57}\text{H}_{33}\text{N}_3$) sobre una superficie activa de platino mediante evaporación térmica a vacío y calentamiento del material a 750 K se produce la reacción de ciclodeshidrogenación que conduce a la obtención de los fullerenos C_{60} y C_{57}N_3 con un rendimiento próximo al 100% (Figura 4). El proceso ha sido cuidadosamente monitorizado mediante microscopia de efecto túnel (STM), espectroscopia de fotoemisión de rayos-X (XPS) y desorción térmica programada en ultra alto vacío (TPD-UHV).

Los investigadores piensan ya en aplicar esta metodología para la obtención de fullerenos endoédricos, que atrapen determinados átomos o moléculas en su interior, para los que todavía existen muy pocos protocolos que permitan su obtención en cantidades macroscópicas.

Nuevas posibilidades en la nomenclatura de complejos octaédricos quirales

La nomenclatura de muchos compuestos inorgánicos puede ser considerada una operación razonablemente rutinaria, aunque todavía existen algunos problemas no resueltos como, por ejemplo, definir la quiralidad de determinados complejos octaédricos que contienen ligandos polidentados, es decir, ligandos que ocupan varias posiciones de coordinación originando a su vez varios anillos quelato.

En un trabajo a título póstumo del Prof. Miguel Á. Usón (Universidad de Zaragoza), en colaboración con el Dr. Santiago Herrero (Universidad Complutense de Madrid) se proponen nuevas reglas que podrían facilitar la asignación del símbolo de quiralidad en este tipo de sistemas (*Dalton. Trans.* **2008**, 4993–4998). En concreto, el procedimiento diseñado por estos investigadores considera fundamentalmente la topología del complejo formado. Así, se define un octaedro con los seis átomos (vértices) unidos al metal que se encuentra en el centro, y el correspondiente quelato se puede dibujar como una línea curva que une dos vértices. Mediante una serie de reglas sencillas se eligen los dos anillos que se emplean para determinar la quiralidad. La orientación de los dos anillos seleccionados define una hélice levógira o dextrógira, por lo que el complejo se nombra como Δ (delta) (Figura 5a y 5c) o como Λ (lambda) (Figura 5b), respectivamente.

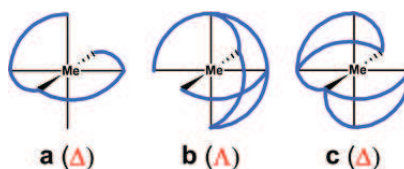


Figura 5. Representación esquemática de algunos ejemplos sofisticados con el símbolo de quiralidad asignado según el nuevo sistema de nomenclatura propuesto.

Fotosíntesis anaeróbica

En la fotosíntesis, las plantas emplean la luz solar para extraer electrones del agua y cedérselos al dióxido de carbono, de tal forma que carbono e hidrógeno son utilizados en la producción de biomasa, produciéndose oxígeno como subproducto. Sin embargo, un grupo de investigadores del Servicio de Inspección Geológica de los EE UU ha descubierto dos especies microbianas que emplean arsenito (AsO_3^{3-}) como fuente de electrones para el proceso fotosintético, en lugar del agua que usan la mayoría de las plantas (*Science* **2008**, 321, 967–970).

Estas especies microbianas fueron extraídas del lago Mono de California (EE UU) (Figura 6) y corresponden a los llamados extremófilos, especies que se cree que han evolucionado desde hace unos 3.000 millones de años debido a su aparente inhospitalidad y su capacidad de desarrollo prácticamente en ausencia de oxígeno. Este nuevo descubrimiento desvela un dato más sobre los orígenes de la vida en la tierra.



Figura 6. La bacteria *Ectothiorhodospira* (en rojo) encontrada en el lago Mono en California, EE UU, oxida AsO_3^{3-} a AsO_4^{3-} para iniciar el proceso fotosintético.

Materiales fotocromáticos

Un nuevo compuesto, que cambia de color en un tiempo récord, ha sido sintetizado por Jiro Abe y sus colaboradores en la Universidad Aoyama Gakuin de Sagamihara (Japón) (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 3105–3108).

En concreto, se trata de una estructura formada por dos unidades de 2,4,5-trifenilimidazol acopladas en posiciones relativas 1,8 a un anillo de naftaleno (Figura 7). Cuando la molécula, que contiene un enlace C–N que conecta las dos unidades, es irradiada con luz ultravioleta ésta cambia a su forma coloreada (verde) mediante la ruptura de este enlace C–N, formándose una estructura en la que los dos electrones que resultan de la rotura del enlace se deslocalizan como radicales. Este cambio se produce en una fracción de segundo y, cuando cesa la irradiación luminosa la molécula, revierte a su estructura incolora inicial.

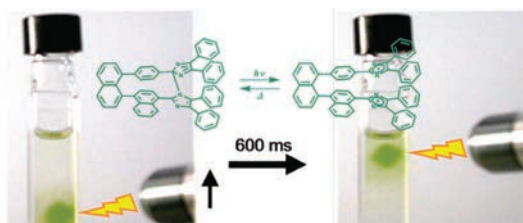


Figura 7. Nuevo derivado de 2,4,5-trifenilimidazol que, en menos de una fracción de segundo, experimenta un proceso de cambio de color reversible inducido por la luz.

El cambio de color inducido por la luz en esta nueva molécula se produce tanto en disolución como en el estado sólido y, podría resultar muy interesante de cara a la construcción de nuevos materiales fotocromáticos como los que se usan en la construcción de lentes sensibles a la luz o en dispositivos para el almacenamiento de datos.

Descubierto el mecanismo de apertura de los canales iónicos en bacterias

Las bacterias experimentan grandes presiones sobre su membrana cuando son sometidas a diferentes entornos líquidos, pero normalmente sobreviven gracias a las proteínas que

hacen de compuertas en forma de canales iónicos. Recientemente, dos grupos de investigación independientes han demostrado cómo estos canales iónicos, que protegen a las bacterias, funcionan mediante un mecanismo similar al del iris en el ojo humano (Figura 8).

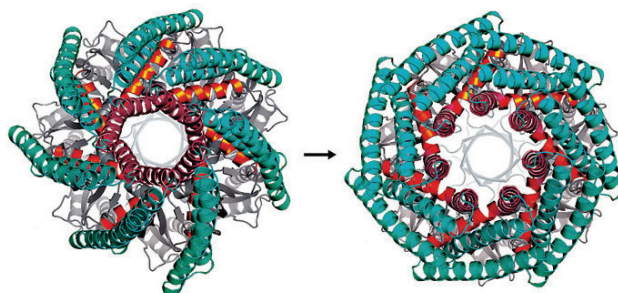


Figura 8. Los canales iónicos bacterianos se abren mediante un mecanismo similar al del iris humano permitiendo la entrada de agua e iones.

Así, Eduardo Perozo y su equipo de investigación en la Universidad de Chicago (EE UU) han atrapado el canal mecanosensitivo de *Escherichia coli* (MscS) en su forma abierta mediante el empleo de lípidos con una geometría cónica que, altera la presión de este canal y hace que se produzca la apertura del mismo. Mediante espectroscopia paramagnética de espín (EPR), el equipo de investigación ha llevado a cabo la caracterización del canal iónico (*Science* **2008**, *321*, 1210–1214).

Por otro lado, James H. Naismith (Universidad de St. Andrews) e Ian R. Booth (Universidad de Aberdeen) en Escocia han cristalizado un mutágeno del MscS en su forma abierta y obtenido su estructura de rayos X (*Science* **2008**, *321*, 1179–1183).

En ambos trabajos de investigación se sugiere un mecanismo de apertura del canal similar al del iris humano, que elimina el cierre hidrofóbico de los poros del canal, permitiendo la entrada de agua e iones.

¿Carboranos para evitar el calentamiento global?

Muchos países se han comprometido a disminuir sus emisiones de compuestos hidrofluorocarbonados (HFCs) de aquí al año 2012 según lo establecido en el protocolo de Kyoto. Sin embargo, todavía no se ha desarrollado ningún procedimiento que resulte eficiente en la reducción de los enlaces carbono-flúor (C–F) presentes en este tipo de estructuras.

Recientemente, Oleg V. Ozerov y Christos Douvris de la Universidad Brandeis (EE UU) han descrito que el silil-carborano representado en la Figura 9 puede actuar como catalizador para la reducción de enlaces C–F, convirtiéndolos en enlaces C–H, en condiciones relativamente suaves (*Science* **2008**, *321*, 1188–1190).

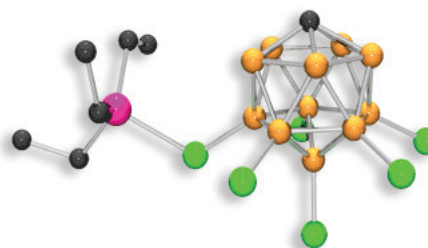


Figura 9. El silil-carborano representado en la figura actúa como catalizador en la reducción de enlaces C–F en compuestos fluorocarbonados. (C: negro, Si: rosa, Cl: verde, B: naranja).

El catalizador está formado por el potente ácido de Lewis Et_3Si^+ y un anión carborano halogenado. Las especies Et_3Si^+ , altamente activadas, son capaces de eliminar los átomos de flúor del correspondiente compuesto carbonado, regenerándose como Et_3SiH para completar el ciclo catalítico. Como subproducto de la reacción se genera Et_3SiF , que según los investigadores no contribuye al calentamiento global.

El catalizador ya ha demostrado su eficiencia y selectividad en la reducción de enlaces C–F alifáticos, pero está por demostrar su capacidad para reducir enlaces C–F en alcanos completamente fluorados, antes de pensar en este nuevo compuesto como solución para la eliminación de compuestos fluorocarbonados y su capacidad para evitar el calentamiento global.

Hacia nuevos biocombustibles

Un grupo de investigadores de la Universidad de California en Davis (EE UU) ha descrito un método para la conversión de celulosa en biocombustible (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, DOI: 10.1002/anie200801594). Mediante esta nueva aproximación sintética, la celulosa se transforma en 5-clorometilfurfural (CMF) y posteriormente en 5-etoximetilfurfural (EMF) (Figura 10), que es un prometedor combustible alternativo a biocombustibles como, por ejemplo, el etanol.

Para preparar este derivado de furfural se emplea una disolución de HCl y LiCl para digerir la celulosa, que es continuamente extraída con dicloroetano, obteniéndose CMF con un 85% de rendimiento. Esta mezcla intermedia se combina con etanol para producir el EMF.

La ventaja con respecto al etanol de estos derivados del furfural es que los materiales de partida para su obtención no necesitan ser extraídos de los cultivos, lo que resulta económicamente más viable. La síntesis funciona también cuando se emplea sacarosa, glucosa o la biomasa lignocelulósica que se obtiene del algodón, la paja o la madera.

Con objeto de optimizar el procedimiento para la preparación de un biocombustible que pueda reemplazar al etanol, el grupo de investigación de la Universidad de California está intentando disminuir el empleo de derivados halogenados en la síntesis, así como llevar a cabo una hidrogenación catalítica a 5-metilfurfural (MF) –todavía no explorado como combustible– para eliminar por completo el empleo de etanol.

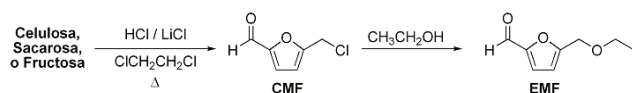


Figura 10. La celulosa puede ser convertida eficientemente en 5-etoximetilfurfural, un prometedor biocombustible.

Obtención de alcaloides a partir de levadura

Los alcaloides bencilisoquinolínicos (BIAs) son de gran importancia como analgésicos, antibióticos o tintes, a pesar de que todavía se extraen de las plantas en muy pequeña cantidad, o de que los procedimientos diseñados para su síntesis sólo permiten obtenerlos con bajos rendimientos. Por el

momento, no se han podido determinar cuáles son las enzimas responsables de la síntesis de estos compuestos en las plantas.

En una comunicación reciente, Christina D. Smolke y Kristy M. Hawkins del Instituto de Tecnología de California (EE UU), muestran que la levadura *Saccharomyces cerevisiae* puede producir estos alcaloides con la ayuda de plantas y enzimas humanas (*Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 564–573).

Mediante el empleo de genes que se encuentran en el código de tres enzimas en plantas y la enzima citocromo P450 en humanos, los investigadores de Caltech. han conseguido que la levadura transforme *R,S*-norlaudanosolina, un sustrato disponible comercialmente, en el intermedio *R,S*-reticulina, que mediante la misma combinación de enzimas y levadura puede llevar a la obtención de morfina, a partir del isómero *R* de la reticulina, o de berberina, en el caso del isómero *S* (Figura 11).

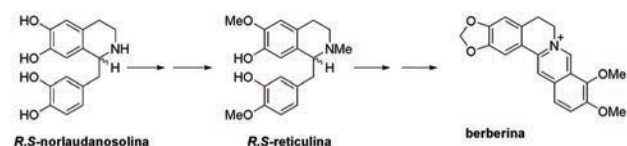


Figura 11. Alcaloides bencilisoquinolínicos (BIAs) obtenidos mediante el empleo de levadura.

Este trabajo en la biosíntesis de BIAs podría ser una herramienta muy útil para determinar la función de los diferentes genes, así como en el desarrollo de síntesis microbianas para la obtención de nuevos alcaloides con propiedades todavía desconocidas.

La diferente reactividad del oro según su tamaño

El oro se caracteriza por tener una actividad catalítica que depende de su tamaño. Así, el metal es relativamente inerte, mientras que las nanopartículas de 3–5 nm de diámetro pueden catalizar diversas reacciones. Cuando estas nanopartículas incrementan ligeramente su tamaño es precisa la adición de hidrógeno o de materiales de soporte con los que se produzca una interacción electrónica, como dióxido de titanio. En un estudio reciente, el grupo de investigación de Richard M. Lambert en la Universidad de Cambridge (Reino Unido) ha demostrado que es posible llevar a cabo la oxidación selectiva de estireno al correspondiente óxido de estireno (Figura 12) empleando tan sólo oxígeno y un clúster de oro de 55 átomos, sin necesidad de ningún material que actúe como soporte o la presencia de aditivos (*Nature* **2008**, *454*, 981–983).

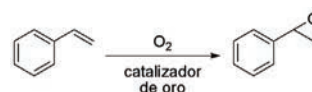


Figura 12. Las nanopartículas de oro de alrededor de 1,4 nm son capaces de catalizar la oxidación selectiva de estireno con oxígeno a óxido de estireno.

Este tipo de catálisis podría extenderse a procesos de especial importancia industrial como, por ejemplo, la epoxidación de propileno.

LOS 799 EUROS DE LA TELE DE PLASMA



Miles de compras regresarán a sus casas

Utilice sus tarjetas Santander. Sorteamos **10.000 compras gratis** hasta el 31 de diciembre. 50 compras gratis cada día sin límite máximo de cantidad. Solo con sus tarjetas Santander.

Queremos
ser tu banco



 **Santander**

EL VALOR DE LAS IDEAS

SUPERLÍNEA

902 24 24 24

www.bancosantander.es

EL BANCO INTERNACIONAL CON MÁS OFICINAS DEL MUNDO

Bases de la promoción depositadas ante notario. Sorteo de 50 operaciones de compra, Dinero Directo y Latinoenvíos diarios, cuyo premio es la devolución del importe de dicha operación sobre la misma tarjeta que la realizó. Promoción válida desde el 01/06/08 hasta el 31/12/08. Los sorteos se realizarán a mes vencido según el calendario indicado en las bases.

Your Materials Matter!



Aldrich Materials Science 2008–2010 Catalog



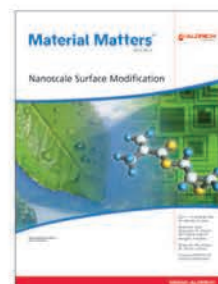
Request your Complimentary Copy Today!

This 450 page, "materials by application" catalog provides the Materials Science researcher with a streamlined guide to 4000+ products geared towards key areas at the forefront of Materials research.

Product Categories include:

- Alternative Energy
- Books & Labware
- Metal and Ceramic Science
- Micro/Nano Electronics
- Nanomaterials
- Organic Electronics and Photonics
- Polymer Science

Request your free copy online; visit sigma-aldrich.com/mscatalog1



Are you reading *Material Matters*™ yet?
Receive your complimentary
subscription:
sigma-aldrich.com/mm1